

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831-005.4

Гиперсомния и избыточная дневная сонливость при ишемическом инсульте

И. К. Терновых¹, Т. М. Алексеева¹, Л. С. Коростовцева¹,
Ю. В. Свиричев¹, Ю. В. Гаврилов²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Терновых Иван Константинович,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341
E-mail: ternovykh_ik@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
01.08.21 и принята к печати 01.11.21.

Резюме

В ряде исследований продемонстрирована высокая частота нарушений сна у пациентов с инсультом. В настоящем обзоре обсуждаются варианты расстройств бодрствования, наблюдаемые при ишемическом инсульте, с учетом актуальной терминологии, а также методы их диагностики. Предметом дискуссий остается происхождение постинсультной гиперсомноленции, отсутствует однозначное мнение о патофизиологии этого синдрома в раннем постинсультном периоде. Несмотря на то, что в качестве звеньев патогенеза гиперсомноленции, вызванной ишемическим инсультом, предлагаются механизмы орексин-лигандной недостаточности, дегенерации орексиновых нейронов, а также нарушения связей гистаминергической и орексинергической систем, конкретных и четких представлений о ее генезе до сих пор не сформировано. В статье рассмотрены вопросы патофизиологии гиперсомнии и избыточной дневной сонливости у пациентов с ишемическим инсультом, продемонстрированы различные точки зрения о взаимосвязи этих патологических феноменов с инсультом. На основании данных литературы рассмотрена гипотеза о компенсаторном характере гиперсомнии и избыточной дневной сонливости при остром ишемическом инсульте и их возможном нейропротективном воздействии на головной мозг у пациентов с инсультом.

Ключевые слова: инсульт, гиперсомноленция, избыточная потребность во сне, гиперсомния, избыточная дневная сонливость, орексин

Для цитирования: Терновых И. К., Алексеева Т. М., Коростовцева Л. С., Свиричев Ю. В., Гаврилов Ю. В. Гиперсомния и избыточная дневная сонливость при ишемическом инсульте. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):488–498. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-488-498

Hypersomnia and excessive daytime sleepiness in ischemic stroke

I. K. Ternovyykh¹, T. M. Alekseeva¹, L. S. Korostovtseva¹,
Yu. V. Sviryaev¹, Yu. V. Gavrilov²

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Institute of Experimental Medicine,
St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ivan K. Ternovyykh,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: ternovyykh_ik@almazovcentre.ru

Received 1 August 2021;
accepted 1 November 2021.

Abstract

A number of studies have demonstrated a high incidence of sleep disturbances in patients with stroke. The paper reviews the variants of wakefulness disorders observed in ischemic stroke, taking into account the current terminology, as well as methods for their diagnosis. Currently, the origin of post-stroke hypersomnolence and its pathophysiology remain debatable. Various mechanisms including orexin ligand deficiency, degeneration of orexin neurons, as well as disruption of the links between the histaminergic and orexinergic systems are considered as links in the pathogenesis of hypersomnolence caused by ischemic stroke. The paper discusses the pathophysiology of hypersomnia and excessive daytime sleepiness in patients with ischemic stroke, demonstrates various points of view on the relationship of these pathological phenomena with ischemic stroke. A hypothesis on the compensatory nature of hypersomnia and excessive daytime sleepiness in acute ischemic stroke and their possible neuroprotective effect on the brain in patients with stroke is presented.

Key words: stroke, hypersomnia, excessive need for sleep, hypersomnia, excessive daytime sleepiness, orexin

For citation: Ternovyykh IK, Alekseeva TM, Korostovtseva LS, Sviryaev YuV, Gavrilov YuV. Hypersomnia and excessive daytime sleepiness in ischemic stroke. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(5):488–498. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-488-498

Введение

Сон — основа эмоционального и физическое здоровья человека, а его нарушения, согласно данным R. V. Krishnamurthi с соавторами (2013), являются известными факторами риска развития ишемического инсульта, который, в свою очередь, ассоциирован с высоким уровнем смертности, инвалидизации и длительной утратой трудоспособности вследствие неврологического дефицита, когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств [1]. В последнее время возрос интерес к проблеме взаимосвязи нарушений сна и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) как с точки зрения риска развития инсульта, так и с точки зрения прогноза и эффективности реабилитационных мероприятий после инсульта. Очевидно, что расстройства сна могут быть не только следствием, но

и фактором риска развития ишемического инсульта (ИИ). Так, в обзоре Q. Ding с соавторами (2016) было показано, что дневная сонливость с длительными периодами сна может быть независимым фактором риска развития инсульта [2].

X. Chen с соавторами (2015), I. L. Katzan с соавторами (2020) продемонстрировали относительно высокую частоту нарушений сна у пациентов в остром периоде ИИ — до 28% [3–4], а Z. Pasic с соавторами (2011) в исследовании с выборкой из 200 человек выявили нарушения сна у 78% пациентов [5]. В работах A. Leppavuori с соавторами (2002) и A. Ferre с соавторами (2013) продемонстрировано, что распространенность гиперсомнических расстройств среди пациентов с инсультом достигает 27% [6–7]. При этом P. Л. Гасанов (2000) показал, что при отсутствии восстановления основных характеристик

сна в течение первой недели после инсульта увеличивается вероятность неблагоприятного прогноза [8].

В этой связи важным представляется описание современной терминологии расстройств гиперсомнического спектра, методов их диагностики, а также взаимосвязи ИИ с различными вариантами гиперсомнических расстройств, имеющих вторичный генез.

Варианты расстройств бодрствования при ишемическом инсульте, терминология

Несмотря на то, что ряд исследований подтвердили связь между расстройствами гиперсомнического спектра и инсультом, долгое время отсутствовала постулирующая дефиниция этих расстройств и не было четкого консенсуса по методам их критериальной диагностики [9]. Многие термины, такие как «сонливость», «сонность», «гиперсомния», «избыточная дневная сонливость» и даже «усталость», в отдельных источниках используются как синонимичные и взаимозаменяемые понятия для определения увеличенной продолжительности сна, в том числе в дневное время (или «накопленный долг сна», который возникает в результате лишения или ограничения ночного сна) [10–13].

В марте 2020 года появилась обзорная работа Европейского совета экспертов-сомнологов, в которой были представлены четкие определения и критерии диагностики гиперсомнических расстройств [14]. В частности, было решено использовать обобщающий термин гиперсомноленция (англ. Hypersomnolence) для двух клинических форм — избыточной дневной сонливости (ИДС) (англ. Excessive daytime sleepiness, EDS) и избыточной потребности во сне (ИПС) (англ. Excessive need for sleep, ENS). Таким образом, гиперсомноленция — это наличие жалоб, характеризующих ИДС и/или ИПС. ИДС была описана как «жалоба на неспособность бодрствовать в течение обычного периода дневного бодрствования»; а ИПС — как «жалоба на потребность в чрезмерном количестве сна (минимум 10 часов) в течение суток, с ночной составляющей не менее 9 часов; жалоба должна быть связана с нарушением, обуславливающим ухудшение качества дневного бодрствования, которое не может быть устранено увеличением количества сна». При объективном подтверждении ИПС, по предложению экспертов, выставляется диагноз гиперсомния [14].

В Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра (МКРС-3) существует рубрика «гиперсомния, ассоциированная с соматическим заболеванием» (англ. Hypersomnia due to a medical disorder) [15]. В контексте данного обзора отметим, что это состояние диагностируется в том случае,

когда ишемическое повреждение головного мозга (ГМ) вызывает изменения, приводящие к сонливости [15]. В англоязычной литературе акцент сделан на терминологических отличиях сонливости и сонности. Сонливость (англ. Sleepiness), по определению авторов, рассматривается как физиологическое, так и патологическое состояние, для реализации которого необходимы субъективное желание спать и способность к засыпанию. Сонность (англ. Drowsiness) является переходной стадией между бодрствованием и сном и, хотя часто выступает синонимом сонливости, представляет собой сугубо физиологическое состояние [16].

Таким образом, на сегодняшний день существуют конкретные термины, описывающие расстройства гиперсомнического спектра. Но, несмотря на появление таких четких рекомендаций, потребуется некоторое время для того, чтобы указанные определения стали общеиспользуемыми и окончательно перестали трактоваться как синонимы. В данной статье мы будем придерживаться определений, приведенных в этом разделе, а также обсуждать варианты гиперсомноленции, которые могут возникать у пациентов в остром периоде ИИ.

Особенности применения методов диагностики нарушений сна и бодрствования у пациентов с инсультом

Для выявления нарушения сна и бодрствования у пациентов с ОНМК используются рутинные объективные и субъективные методы диагностики, применяемые в сомнологии: клиничко-неврологический (сбор анамнеза, выявление катаплексии и/или позитивных двигательных феноменов — фасцикуляций, сопутствующей неврологической патологии, когнитивных нарушений), анкетирование с использованием шкал, ведение дневника сна, актиграфия, полисомнография.

Шкалы для оценки нарушений сна. К наиболее часто используемым шкалам относятся следующие: «Питтсбургский индекс качества сна» (англ. Pittsburg Sleep Quality Index, PSQI), который позволяет проводить количественную оценку качества сна; общая оценка является итогом суммирования баллов семи компонентов теста [17]; «Эпвортская шкала сонливости» (англ. Epworth Sleepiness Scale, ESS), предназначенная для оценки дневной сонливости и считающаяся полезным диагностическим дополнением к множественному тесту латентности сна (шкала переведена на русский язык и валидирована по международным стандартам) [17–18]; «Стэнфордская шкала сонливости» (англ. Stanford Sleepiness Scale) — самоопросник в виде описания семи уровней сонливости [17]. В качестве поло-

жительной стороны всех приведенных опросников можно отметить относительно быстрое получение результата, а также возможность оценить субъективные ощущения пациента. Недостаток данного метода состоит в том, что некоторым пациентам с ОНМК сложно заполнять бланки опросников ввиду изменения общего состояния, психоэмоционального истощения или ограничения двигательной, когнитивной или других функций. Этот метод может иметь низкую информативность у пациентов с сенсорной/тотальной афазией или агнозией без сочетанного использования инструментальных диагностических тестов.

Использование дневника сна. Суть метода состоит в заполнении пациентом дневника сна, в котором он отмечает время работы или учебы, время отхода ко сну, засыпания, ночных и утренних пробуждений, дневного сна, а также приема стимуляторов и снотворных препаратов (если таковые назначались). Плюсом метода является возможность оценить гигиену сна пациента в динамике. Использование полученных субъективных данных не обязательно подразумевает высокую точность, однако отчасти позволяет решить разногласия между результатами других методик [19]. Недостатками данного метода могут являться недостаточно высокая комплаентность пациентов в остром периоде инсульта, а также невозможность заполнения дневника пациентом с выраженным двигательным дефицитом.

Актиграфия используется для объективизации данных о сне в амбулаторных условиях ввиду трудностей его оценки пациентом. Она является эффективным методом для диагностики некоторых нарушений сна, таких как бессонница, циркадианные нарушения сна и бодрствования и повышенная сонливость (гиперсомния) [20]. Актиграфы, имеющие вид часов или браслета, оценивают двигательную активность и используют различные алгоритмы обработки полученных данных, валидированных для применения прибора на запястье [21]. Плюсы метода: компактность прибора, эффективность диагностики ряда нарушений сна, возможность применения у пациентов, получение достоверной информации от которых во время опроса затруднительно (пациенты с деменцией, афазией, психическими расстройствами), и при невозможности проведения полисомнографии. Минусы метода: ограниченный объем получаемой информации в сравнении с полисомнографией; ограниченное применение метода в России в связи с отсутствием указаний на возможность и область использования этой методики в официальных документах и приказах, а также ограниченной доступностью сертифицированного оборудования; отсутствие практических рекоменда-

ций по обработке результатов исследований; низкая информативность у пациентов с выраженным двигательным дефицитом, высокая цена оригинального прибора, невозможность использования в исследованиях схожих с актиграфом фитнес-трекеров и браслетов, поскольку большинство исследований по их валидации было выполнено на здоровых субъектах без нарушений сна [22].

Полисомнография (ПСГ). Этот метод является «золотым» стандартом оценки количества и структуры сна и фундаментальным лабораторным инструментом врачей-сомнологов. Полисомнографическое исследование включает в себя одномоментную запись различных физиологических параметров: электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электроокулограммы (ЭОГ), электромиограммы (ЭМГ), подбородочной миограммы, а также дополнительных параметров — кожно-гальванической реакции, ЭКГ, пульсоксиметрии, воздушного потока, дыхательных усилий; одновременная запись аудио- и видеосигналов дает представление обо всех изменениях в поведении, которые могут происходить из-за нарушений сна, воздействия на сон терапии и других психологических или окружающих факторов. Однако, несмотря на точность и большую практическую значимость, в некоторых случаях необходимо сочетать ПСГ с другими диагностическими тестами, например, при диагностике избыточной дневной сонливости или подозрении на идиопатическую гиперсомнию требуется проведение *множественного теста латентности сна*. При этом при всех очевидных преимуществах этого метода перед другими существуют и минусы: громоздкость необходимой аппаратуры; трудоемкость исследования; дискомфорт пациента, необходимость в отдельных случаях повторного проведения исследования, чтобы пациент мог комфортно заснуть в незнакомой обстановке и спать в условиях, наиболее приближенных к физиологическим (эффект влияния окружающей обстановки максимально выражен в первую ночь в лаборатории сна) [23]; трудности организации сомнологического кабинета в государственном учреждении.

Множественный тест латентности сна (МТЛС) (англ. Multiple sleep latency test, MSLT), *тест поддержания бодрствования (ТПБ)* (англ. Maintenance of wakefulness test, MWT). В дополнение к ПСГ большинство сомнологических лабораторий проводят дневные исследования сна для оценки выраженности дневной сонливости. Цель МТЛС — определение латентности ко сну, а также выявление наличия или отсутствия фазы быстрых движений глаз во время кратковременного дневного сна. Тест проводится в дневное время после ночной ПСГ. Во время проведения исследования пациент

находится в хорошо изолированном затемненном помещении, где созданы комфортные условия для сна. Пациенту предоставляется возможность заснуть 4–5 раз по 20 минут с двухчасовыми интервалами [24]. Метод ТПБ используется для объективной оценки уровня дневной сонливости. Больному, сидящему в удобном кресле в затемненной комнате, дается указание не засыпать как можно дольше, при этом запрещается заниматься деятельностью, требующей внимания, и физическими упражнениями [24–25]. Неоспоримый плюс обоих методов — в возможности получения объективного подтверждения расстройства гиперсомнического спектра. К минусам нужно отнести необходимость соблюдения достаточно жестких требований к условиям проведения исследования, нахождения пациента весь день в лаборатории без физической активности; необходимость в отдельных случаях гибкого изменения получаемой пациентом терапии (прекращение приема препаратов с длительным периодом полураспада), а также невозможность проведения этих исследований пациентам с выраженной степенью неврологического дефицита в остром периоде ОНМК.

Гиперсомния при ишемическом инсульте

В ряде работ исследователями был показан довольно широкий диапазон показателей встречаемости гиперсомнии среди пациентов с инсультом — от 1,1 до 27% [6–7], что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований для уточнения эпидемиологических данных.

Начало изучения постинсультной гиперсомнии (ПГ) было связано с поиском корреляций между этой формой расстройств бодрствования и анатомическим субстратом повреждения при ИИ. Так, любопытные данные приводят А. Ferge с коллегами (2013), обнаружившие в исследовании М. Arzt с соавторами (2010), что поражение полушарий головного мозга вызывает гиперсомнию только в случае значительного объема очага повреждения, при этом гиперсомния чаще развивается при вовлечении в патологический процесс левого полушария, а не правого (исследование проводилось с использованием Эпвортской шкалы сонливости и ПСГ) [7]. Также, по мнению А. Ferge с коллегами (2013), использовавших в своей работе ПСГ, большинство форм центральной гиперсомнии, вторичной к ИИ, вызваны очагами инфаркта, захватывающими структуры восходящей ретикулярной активирующей системы (ВРАС) [7]. Эта же концепция развития ПГ была подтверждена в 2016 году коллегами из Китая, опубликовавшими клинический случай пациента с тяжелой ПГ на фоне поражения области покрышки [29]. В ходе ряда исследований, проведенных А. Ferge с коллегами (2013), взявшими

за основу работу Р. Passouant (1967), было показано, что к выраженной гиперсомнии могут приводить двусторонние поражения таламуса, среднего мозга, верхних отделов моста и медиальной понтомедулярной области, где нейроны и волокна ВРАС расположены наиболее компактно, и даже небольшие очаги ишемии в этих участках головного мозга могут вызывать тяжелую гиперсомнию [7]. С другой стороны, очаги ИИ, затрагивающие хвостатые ядра, нижние отделы моста, продолговатый мозг и полушария, в гораздо меньшей степени вызывают ПГ [7]. Данные, полученные при клинко-неврологическом и нейровизуализационном исследованиях, подтвердились с помощью суточного полисомнографического мониторинга — J. Arpa (1995) и D. M. Hermann (2008) показали в своих работах формирование ПГ у пациентов с инфарктами таламуса и гипоталамуса; при этом в работе D. M. Hermann (2008) были описаны изменения структуры сна в виде пролонгирования 1-й и сокращения 2-й стадии NREM-сна [27–28]. В противоположность вышеописанным данным о развитии ПГ при поражении ВРАС, результаты исследований E. Façon, M. Steriade (1958) продемонстрировали развитие не только ПГ, но и инсомнии: у 78-летнего пациента с инфарктом в области покрышки среднего мозга персистирующая гиперсомния сопровождалась инверсией цикла «сон-бодрствование» и чередовалась с ночным возбуждением, однако данные по изменению ЭЭГ-картины представлены не были [29].

Интересным и сложным остается вопрос дифференциальной диагностики ПГ с первичными гиперсомниями — нарколепсией и синдромом Кляйне–Левина. Так, в одном исследовании авторы описали нарколепсию при поражениях, вызванных гипоксией ГМ с локализацией очага в вентральных отделах моста; а в другом — при двусторонних дизэнцефальных инфарктах [12, 30], а M. Drake (1987) в своей работе продемонстрировал синдром Кляйне–Левина (гиперсомния с гиперфагией) у пациентов с множественными инфарктами головного мозга [31].

На сегодняшний день окончательно не выяснены механизмы патогенеза ПГ и нет единого мнения относительно патофизиологии этого феномена. Известно, что состояние сна и бодрствования контролируется нейрональными системами, расположенными в различных отделах ГМ. P. C. Vollu с соавторами (2018) пишут, что подавление активирующих систем мозга (ВРАС, нейроны покрышки моста, дорзальных ядер шва, СХЯ) способствует включению систем-антагонистов, срабатывающих по «механизму обратной связи». Тормозные нейроны вентролатеральной и срединной части преоптической области переднего гипоталамуса, базальных ядер переднего

мозга запускают механизмы засыпания, в то время как повышение активности активирующих систем ведет к функциональной дезактивации механизмов засыпания [32]. При этом общий контроль над регулирующей цикла «сон–бодрствование» обеспечивается циркадным и гомеостатическим процессами [32]. В этих регуляторных процессах участвуют различные нейромедиаторы. В патогенезе гиперсомнии наиболее активными участниками являются гипокретины (орексины) и простагландин D₂. В ряде исследований показана роль простагландина D₂ в качестве эндогенного сомногена [32]. Так, в головном мозге пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, сопровождающимися сонливостью, был выявлен рост скорости синтеза простагландинсинтазы, что позволило связать развитие гиперсомнии с простагландином D₂ [32].

В настоящее время существует несколько теорий формирования гиперсомнии: гиперсомния, ассоциированная с поражением ствола мозга [33], гиперсомния вследствие орексиновой недостаточности (ОН) [34–35], гиперсомния вследствие подавления функционирования гистаминергических нейронов туберомамиллярного ядра [36–37]. Подробное описание этих теорий не входит в задачи настоящего обзора. В то же время нами не было найдено ни одной работы, описывающей конкретные патофизиологические механизмы ПГ.

ИДС при ишемическом инсульте

Как показали работы Q. Ding с соавторами (2016) и D. L. Bliwise с соавторами (2002), пациенты, выжившие после инсульта, часто испытывают симптом ИДС в остром и раннем восстановительном периодах [2, 38]. Наличие ИДС в их исследованиях было установлено с использованием Эпвортской шкалы сонливости, ПСГ и МТЛС. В работах ряда исследователей — С. L. Bassetti (2005), А. Sterg с соавторами (2008) — предполагаемая встречаемость ИДС у пациентов после инсульта колеблется от 18% до 72% в зависимости от метода выявления ИДС и подтипа инсульта [39–40]. При анализе методов, использовавшихся в данных работах, нами было обнаружено, что меньший процент был получен при использовании в диагностике ИДС только Эпвортской шкалы и Питтсбургского индекса [40], а больший процент — при проведении ПСГ и МТЛС [39]. Несмотря на столь широкий диапазон, существует мнение о том, что ИДС после инсульта может преобразовываться в хроническое расстройство у 34% пациентов, которое продолжается не менее 6 месяцев после ИИ [41–42]. В 2008 году D. M. Hermann и А. Sterg одновременно отметили, что ИДС уменьшает дневную функциональную активность паци-

ентов, ухудшает общее самочувствие и негативно влияет на когнитивные функции, таким образом снижая функциональные резервы для восстановления после инсульта и увеличивая его сроки [28, 40]. Обратная зависимость также была обозначена в исследовании S. Narpe с соавторами (2003): ИДС может приводить к неврологическим (в том числе ОНМК) и психическим расстройствам [43].

S. Nishino и S. Taheri (2004) отмечают, что возможная основная причина ИДС — нарушение регуляции быстрого сна [44], указывая на схожесть нейрофизиологических механизмов ИДС и нарколепсии и ссылаясь на более раннюю работу S. Nishino (1997) [45], в которой продемонстрированы симптомы, связанные с расстройством регуляции REM-сна, у пациентов с нарколепсией.

Этими же авторами было высказано предположение о роли в развитии ИДС снижения контроля мышечного тонуса; это утверждение было позднее подтверждено С. В. Saper с соавторами (2005) [46]. В норме система «сон–бодрствование» существует в стабильном равновесии, но при ИДС баланс нарушается. Снижение мышечного тонуса, как одно из физиологических проявлений засыпания, происходит вследствие активации глицинергических нейронов каудальных отделов ствола головного мозга, гамкергических нейронов преоптической области переднего гипоталамуса и торможения норадренергических нейронов области «голубого пятна» [47]; при ИДС же эти механизмы работают гораздо активнее, но причины этого окончательно не выяснены.

В 1998 году в работах Т. Sakurai с соавторами, L. De Lecea с соавторами была впервые описана система орексинов и их рецепторов [48–49]. Орексинергические нейроны, равно как и аминергические, немногочисленны, но они взаимодействуют с нейронами различных отделов мозга, выделяющих основные медиаторы: ацетилхолин, глутамат, амины [50]. При этом, как показали А. Autret с соавторами (1988), у орексиновых нейронов нет реципрокных связей с гамкергическими нейронами преоптической области переднего гипоталамуса, и они являются внешними регуляторами цикла «сон–бодрствование» [51]. Одно из свойств орексиновой системы ГМ состоит в дополнительной активации пробуждающих норадренергических систем головного мозга. С орексиновыми нейронами тесно взаимодействуют нейроны, выделяющие пептид, называемый мелатонин-концентрирующим гормоном, которые находятся в латеральном гипоталамусе и неопределенной зоне (*zona incerta*) субталамической области, а также в ретикулярной формации. К предполагаемым патофизиологическим механизмам развития ИДС относятся орексин-лигандная недостаточность

и дегенерация орексиновых нейронов [51–52]. Одна из важнейших функций орексинергической системы — активация гистаминергических нейронов. В 2009 году в работах S. Nishino и T. Kanbayashi было продемонстрировано, что нарушение в связях гистаминергической и орексинергической систем может приводить к формированию ИДС [53–54].

Дифференциальная диагностика гиперсомноленции, сонливости и усталости

Наряду с очаговыми нарушениями и расстройствами сна, у пациентов с ИИ нередко возникают эмоционально-аффективные расстройства, такие как постинсультная депрессия, тревога, астения, эмоциональная лабильность. Они значительно ухудшают качество жизни пациента и затрудняют проведение реабилитационных мероприятий. Симптомы тревоги и депрессии отмечаются приблизительно у трети пациентов, перенесших инсульт. По данным метаанализа L. Auferbe и соавторов (2013), тревожно-депрессивные нарушения в раннем и позднем постинсультном периоде развились у 29% больных [55]. В метаанализе M. L. Hackett и K. Pickles (2014) приводятся схожие данные — частота возникновения постинсультной депрессии составила 31% в первые пять лет после инсульта [56]. Еще один метаанализ, выполненный A. J. Mitchell и соавторами (2017), демонстрирует наличие у 9,8% пациентов, переживших ИИ, расстройства тревожного спектра [57]. Известно, что депрессивные расстройства в той или иной мере могут проявляться избыточной сонливостью. Поэтому умение дифференцировать гиперсомнию и ИДС как следствие поражения головного мозга или как проявления тревожно-депрессивного расстройства в постинсультном периоде представляет практический интерес.

Важной также представляется дифференциальная диагностика гиперсомнии, обусловленной инсультом, сонливости вследствие гипоксически-ишемической энцефалопатии и усталости (физического ощущения утомленности, нехватки энергии и сонности). Это обусловлено тем, что выраженность гиперсомнии может сохраняться и в раннем восстановительном периоде инсульта, а C. Winward и соавторы (2009) утверждают, что усталость диагностируется до конца позднего восстановительного периода ИИ [58], то есть симптомы ПГ и усталости некоторое время сосуществуют, накладываясь друг на друга. При этом сложность представляет тот факт, что проявления усталости могут также совпадать с симптомами постинсультных расстройств настроения и нейропсихологических последствий.

С учетом вышесказанного, мы можем отметить, что на этапах острого и раннего восстановительно-

го периодов ИИ дифференциальная диагностика перечисленных симптомокомплексов по этиологии остается затруднительной для клиницистов. Диалектически оценивая перспективы решения этой задачи, следует, вероятно, рассмотреть два возможных сценария. Либо возникнет новый технологический (или клинический) подход, который обеспечит очередной революционный шаг в диагностике расстройств сна, либо надо ждать, пока количество накопленной фактологии и наших представлений о механизмах гиперсомноленции при ИИ, усталости и сонливости переведет дифференциальную диагностику в новое качество.

Гиперсомнические расстройства как компенсаторный механизм?

На сегодняшний день существует много гипотез о функциональном назначении сна. Теории, обозначаемые как «энергетические», определяют главной функцией сна восстановительную, в рамках которой происходит компенсация энергетических затрат после предшествующего периода бодрствования. А так называемые «информационные» теории постулируют сон как период, во время которого происходят процессы усвоения и переработки информации, поступившей в период бодрствования [59].

По мнению отечественных авторов, основная функция фазы медленного сна (ФМС) — восстановительная: во время дельта-сна отмечается максимальная секреция соматотропного гормона, пополняется содержание клеточных белков и рибонуклеиновых кислот [60]. Также в ФМС происходит восстановление общего и электролитного гомеостаза мозговой ткани. Функции фазы быстрого сна (ФБС) рассматриваются как переработка полученной информации и создание программы поведения на будущее [60]. В пользу этой теории могут говорить и так называемые «вещие сны», которые, скорее всего, представляют собой подсознательный анализ происходящих с человеком событий, и подсчет имеющихся у организма ресурсов с синтезом возможных программ поведения и демонстрацией итогов этих моделей поведения.

На сегодняшний день достаточно широко освещена в экспериментальных и клинических работах роль сна в функционировании механизмов нейропластичности после перенесенного ИИ. A. Mensen и соавторы (2019) выдвигают 3 гипотезы: а) очаг инфаркта ГМ приводит к локальным изменениям архитектуры сна; б) медленноволновая активность во время сна может быть представлена двумя вариантами: «хорошие волны», способствующие восстановлению нарушенных функций, и «плохие волны», способные тормозить процессы нейропластичности;

в) функциональное восстановление после инсульта возможно контролировать и оценивать, отслеживая указанные изменения архитектуры сна [61]. В экспериментальном исследовании L. Facchin и соавторы (2020) смоделировали ишемический инсульт у мышей и показали, что оптогенетически вызванный медленноволновой сон в зоне инфаркта мозга способствовал скорейшему улучшению мелкой моторики конечности, контралатеральной по отношению к очагу, по сравнению с группой контроля [62]. Эти результаты дают основания подтвердить роль медленноволнового сна в реализации механизмов нейропластичности и восстановления после инсульта и обеспечивают основу для развития стратегий реабилитации с использованием нейромодуляции во сне.

Восстановительная функция сна также тесно связана с работой лимфатической системы (ГС) головного мозга. Концепция этой системы была впервые сформулирована группой исследователей под руководством M. Nedergaard в начале XXI века [63]. Компонентами этой системы являются пространства Вирхова–Робена, периваскулярные пространства, система аквапориновых рецепторов астроцитов, интерстициальное пространство и пространства ликворциркуляции со структурами ликворпродукции [63–64]. Одной из главных функций ГС, помимо распределения глюкозы, липидов, аминокислот, факторов роста и нейромедиаторов, является «очистительная», то есть выведение продуктов метаболизма и токсических веществ из ЦНС [63]. L. Хие и соавторы (2013) представили данные о том, что изменения в эффективности обмена между ликвором и интерстициальной жидкостью между бодрствованием и сном вызваны расширением и сокращением внеклеточного пространства, увеличивающегося во время сна примерно на 60%. Был сделан вывод, что восстановительные свойства сна связаны с повышением лимфатического клиренса продуктов метаболизма, образующихся в активном мозге в результате бодрствования [65]. Также было показано, что усиление лимфатического клиренса приводит к снижению уровня лактата в мозге, что происходит при переходе от бодрствования ко сну [63].

Таким образом, вполне возможно, что, если во время сна лимфатическая система активно выполняет очистительную функцию в здоровом мозге, то на фоне патологического процесса (например, при инсульте) эта функция будет в той же мере выполняться, очищая паренхиму и интерстиций от патологических продуктов распада и нейротоксинов, образовавшихся в очаге инфаркта. Исходя из этих фактов, возможно, что гиперсомноленция при инсульте носит в большей степени компенсаторный,

нежели патологический характер, и направлена она на ликвидацию последствий инфаркта головного мозга. В то же время, при чрезмерном сне, негативно влияющем на состояние бодрствования, вероятно, может ухудшаться восстановление функции ГМ. В таком случае встает вопрос: есть ли необходимость в лечении гиперсомнических расстройств у пациентов с инсультом? Изучение гиперсомноленции при патологических процессах в головном мозге (ОНМК, травма и другие), вызывающих системные биохимические изменения в мозговой ткани, поможет понять, в каких случаях необходимо ограничивать, а в каких не препятствовать сну или бодрствованию. Так или иначе, но все эти гипотезы нуждаются в оценке и проверке, построении патофизиологических моделей и проведении экспериментальных исследований на животных.

Заключение

Несмотря на большое количество проведенных исследований и демонстрацию связи между ИИ и спектром гиперсомнических расстройств, многие вопросы требуют уточнения и дальнейших исследований. Хотя на сегодняшний день уже существует четкое определение и критерии диагностики гиперсомноленции и ее форм, дальнейшее изучение этого патологического феномена актуально и перспективно. Несмотря на имеющиеся данные по отдельным вариантам нарушения сна и бодрствования при инсульте, отсутствует их четкая классификация именно при этой патологии и остается не до конца понятной связь гиперсомнических расстройств с различными этиологическими подтипами инсульта и локализацией очагов ишемии в отдельных сосудистых бассейнах. Кроме того, становится очевидно, что ИИ может сопровождаться большим спектром расстройств сна и бодрствования и смежных состояний (ИДС, ИПС, нарколепсия, катаплексия, инсомния, синдром обструктивного апноэ во время сна, храп, расстройства циркадианного ритма, тревожно-депрессивные расстройства, усталость), что делает диагностику, дифференциальную диагностику и понимание этиопатогенеза расстройств сна затруднительными. Определенные препятствия в диагностике обусловлены также и клинической формой основного заболевания — острый период ИИ с присущим ему неврологическим дефицитом не всегда позволяет провести необходимые исследования (опросники, ПСГ, МТЛС).

Хронобиологические характеристики инсульта и влияние постинсультной гиперсомноленции на течение заболевания также практически не изучены. Кроме клинических исследований, возникает необходимость в экспериментальных работах,

способных дать ответ на вопрос, являются ли ИДС и ИПС физиологическими или патологическими симптомокомплексами у пациентов с острым ИИ. Актуальность решения этих вопросов крайне важна для улучшения понимания механизмов такой сложной и многогранной патологии, как инсульт, а также выбора адекватной медикаментозной терапии.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 21–75–10173. / The work is supported by the grant of the Russian Science Foundation № 21–75–10173.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2013;1(5):259–81. doi:10.1016/S2214-109X(13)70089-5
- Ding Q, Whitemore R, Redeker N. Excessive daytime sleepiness in stroke survivors: an integrative review. *Biol Res Nurs*. 2016;18(4):420–431. doi:10.1177/1099800415625285
- Chen X, Bi H, Zhang M, Liu H, Wang X, Zu R. Research of sleep disorders in patients with acute cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(11):2508–13. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.033
- Katzan IL, Thompson NR, Walia HK, Moul DE, Foldvary-Schaefer N. Sleep-related symptoms in patients with mild stroke. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(1):55–64. doi:10.5664/jcsm.8122
- Pasic Z, Smajlovic D, Dostovic Z, Kojic B, Selmanovic S. Incidence and types of sleep disorders in patients with stroke. *Med Arh*. 2011;65(4):225–7. doi:10.5455/medarh.2011.65.225–227
- Leppävuori A, Pohjasvaara T, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Insomnia in ischemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2002;14(2):90–7. doi:10.1159/000064737
- Ferre A, Ribó M, Rodríguez-Luna D, Romero O, Sampol G, Molina CA, et al. Strokes and their relationship with sleep and sleep disorders. *Neurologia*. 2013;28(2):103–18. English, Spanish. doi:10.1016/j.nrl.2010.09.016
- Гасанов Р.Л. Функционирование мозга в цикле «бодрствование–сон» у больных, перенесших мозговой инсульт: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. [Gasanov RL. Brain functioning in the cycle “wakefulness–sleep” in patients with cerebral stroke: Doctoral Thesis. M., 2000. In Russian].
- Johns MW. A new perspective on sleepiness. *Sleep and biological rhythms*. 2010;8(3):170–179. doi:10.1111/j.1479-8425.2010.00450.x
- Shahid A, Shen J, Shapiro CM. Measurements of sleepiness and fatigue. *J Psychosom Res*. 2010;69(1):81–89. doi:10.1016/j.jpsychores.2010.04.001
- Goel N, Basner M, Rao H, Dinges DF. Circadian rhythms, sleep deprivation, and human performance. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013;119:155–90. doi:10.1016/B978-0-12-396971-2.00007-5
- Scammell TE, Nishino S, Mignot E, Saper CB. Narcolepsy and low CSF orexin (hypocretin) concentration after a diencephalic stroke. *Neurology*. 2001;56(12):1751–3. doi:10.1212/wnl.56.12.1751
- Falconer M, Walsh S, Harbison JA. Estimated prevalence of fatigue following stroke and transient ischemic attack is dependent on terminology used and patient gender. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19(6):431–4. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.07.017
- Lammers GJ, Bassetti CLA, Dolenc-Groselj L, Jennum PJ, Kallweit U, Khatami R et al. Diagnosis of central disorders of hypersomnolence: A reappraisal by European experts. *Sleep Med Rev*. 2020;52:101306. doi:10.1016/j.smr.2020.101306
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, et al, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии — 3-е изд., перераб. и доп. М.: Практическая медицина, 2018. 696 с. [Belova AN. Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery, 3rd ed. M.: Prakticheskaya Meditsina, 2018. 696 p. In Russian].
- Ibáñez V, Silva J, Cauli O. A survey on sleep questionnaires and diaries. *Sleep Med*. 2018;42:90–96. doi:10.1016/j.sleep.2017.08.026
- Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Krystal AD, Lichstein KL et al. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep*. 2012;35(2):287–302. doi:10.5665/sleep.1642
- Fekedulegn D, Andrew ME, Shi M, Violanti JM, Knox S, Innes KE. Actigraphy-Based Assessment of Sleep Parameters. *Ann Work Expo Health*. 2020;64(4):350–367. doi:10.1093/annweh/wxaa007
- Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Медведева Е.А., Свиричев Ю.В. Метод актиграфии для оценки характеристик сна и ритма «сон–бодрствование». *Профилактическая медицина*. 2019;22(2):95–100. [Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Medvedeva EA, Sviryaev YuV. Actigraphy for estimation of the characteristics of sleep and sleep-wake rhythm. *Profilakticheskaya medicina = The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(2):95–100. In Russian].
- Montgomery-Downs HE, Insana SP, Bond JA. Movement toward a novel activity monitoring device. *Sleep and Breathing*. 2012;16(3):913–917. doi:10.1007/s11325-011-0585-y
- Agnew HW Jr, Webb WB, Williams RL. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*. 1966;2(3):263–266. doi:10.1111/j.1469-8986.1966.tb02650.x
- Бабкина О.В., Полуэктов М.Г., Левин О.С. Диагностика дневной сонливости. Эффективная фармакотерапия. 2016;(19):80–5. [Babkina OV, Poluektov MG, Levin OS. Diagnostic of daytime sleepiness. *Effektivnaya Farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2016;(19):80–5. In Russian].
- Sagaspe P, Micoulaud-Franchi JA, Coste O, Léger D, Espié S, Davenne D et al. Maintenance of wakefulness test, real and simulated driving in patients with narcolepsy/hypersomnia. *Sleep Med*. 2019;55:1–5. doi:10.1016/j.sleep.2018.02.009
- Jang SH, Chang CH, Jung YJ, Seo JP. Post-stroke hypersomnia. *Int J Stroke*. 2016;11(1): NP5–6. doi:10.1177/1747493015607502
- Arpa J, Rodríguez-Albariño A, Izal E, Sarriá J, Lara M, Barreiro P. Hypersomnia after tegmental pontine hematoma: case report. *Neurologia*. 1995;10(3):140–4.
- Hermann DM, Siccoli M, Brugger P, Wachter K, Mathis J, Achermann P et al. Evolution of neurological, neuropsychological and sleep-wake disturbances after paramedian thalamic stroke. *Stroke*. 2008;39(1):62–8. doi:10.1161/STROKEAHA.107.494955

29. Façon E, Steriade M, Wertheim N. Hypersomnie prolongée engendrée par des lésions bilatérales du système activateur médial; le syndrome thrombotique de la bifurcation du tronc basilaire [Prolonged hypersomnia caused by bilateral lesions of the medial activator system; thrombotic syndrome of the bifurcation of the basilar trunk]. *Rev Neurol (Paris)*. 1958;98(2):117–33. French.
30. Rivera VM, Meyer JS, Hata T, Ishikawa Y, Imai A. Narcolepsy following cerebral hypoxic ischemia. *Ann Neurol*. 1986; 19(5):505–8. doi:10.1002/ana.410190516
31. Drake ME Jr. Kleine-Levin syndrome after multiple cerebral infarctions. *Psychosomatics*. 1987;28(6):329–30. doi:10.1016/s0033-3182(87)72524-9
32. Bolu PC, Manjmalai S, Thakkar M, Sahota P. Hypersomnia. *Mo Med*. 2018;115(1):85–91.
33. Jones BE. Basic mechanisms of sleep-wake states. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 136–53.
34. Mochizuki T, Crocker A, McCormack S, Yanagisawa M, Sakurai T, Scammell TE. Behavioral state instability in orexin knock-out mice. *J Neurosci*. 2004;24(28):6291–300. doi:10.1523/JNEUROSCI.0586-04.2004
35. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*. 2000;27(3):469–74. doi:10.1016/s0896-6273(00)00058-1
36. Vanni-Mercier G, Sakai K, Lin JS, Jouvet M. Mapping of cholinceptive brainstem structures responsible for the generation of paradoxical sleep in the cat. *Arch Ital Biol*. 1989;127(3):133–64.
37. Steininger TL, Alam MN, Gong H, Szymusiak R, McGinty D. Sleep-waking discharge of neurons in the posterior lateral hypothalamus of the albino rat. *Brain Res*. 1999;840(1–2):138–47. doi:10.1016/s0006-8993(99)01648-0
38. Bliwise DL, Rye DB, Dihenia B, Gurecki P. Greater daytime sleepiness in subcortical stroke relative to Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2002;15(2):61–7. doi:10.1177/089198870201500202
39. Bassetti CL. Sleep and stroke. *Semin Neurol*. 2005;25(1):19–32. doi:10.1055/s-2005-867073
40. Sterr A, Herron K, Dijk DJ, Ellis J. Time to wake-up: sleep problems and daytime sleepiness in long-term stroke survivors. *Brain Inj*. 2008;22(7–8):575–9. doi:10.1080/02699050802189727
41. Schuiling WJ, Rinkel GJ, Walchenbach R, de Weerd AW. Disorders of sleep and wake in patients after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2005;36(3):578–82. doi:10.1161/01.STR.0000154862.33213.73
42. Herron K, Dijk DJ, Dean P, Seiss E, Sterr A. Quantitative electroencephalography and behavioural correlates of daytime sleepiness in chronic stroke. *Biomed Res Int*. 2014;2014:794086. doi:10.1155/2014/794086
43. Happe S. Excessive daytime sleepiness and sleep disturbances in patients with neurological diseases: epidemiology and management. *Drugs*. 2003;63(24):2725–37. doi:10.2165/00003495-200363240-00003
44. Nishino S, Taheri S, Black J, Nofzinger E, Mignot E. The neurobiology of sleep in relation to mental illness. In: Charney DS, Nestler EJ, editors. *Neurobiology of mental illness*. New York: Oxford University Press; 2004. p. 1160–79.
45. Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol*. 1997;52(1):27–78. doi:10.1016/s0301-0082(96)00070-6
46. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257–63. doi:10.1038/nature04284
47. John J, Wu MF, Boehmer LN, Siegel JM. Cataplexy-active neurons in the hypothalamus: implications for the role of histamine in sleep and waking behavior. *Neuron*. 2004;42(4):619–34. doi:10.1016/s0896-6273(04)00247-8
48. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998;92(4):573–85. doi:10.1016/s0092-8674(00)80949-6
49. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(1):322–7. doi:10.1073/pnas.95.1.322
50. Siegel JM. Hypocretin (orexin): role in normal behavior and neuropathology. *Annu Rev Psychol*. 2004;55:125–48. doi:10.1146/annurev.psych.55.090902.141545
51. Autret A, Laffont F, de Toffol B, Cathala HP. A syndrome of REM and non-REM sleep reduction and lateral gaze paresis after medial tegmental pontine stroke. Computed tomographic scans and anatomical correlations in four patients. *Arch Neurol*. 1988;45(11):1236–42. doi:10.1001/archneur.1988.00520350074019
52. Ковальзон В. М. Система орексина/МКГ и нарколепсия. В кн.: Ковальзон В. М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование–сон». М.: БИНОМ; Лаборатория знаний, 2011. С. 44–68. [Kovalzon VM. Orexin/MCH system and narcolepsy. In: VM Kovalzon. The basics of somnology: physiology and neurochemistry of cycle “wakefulness–sleep”. М.: BINOM; Laboratoriya znanii, 2011. P. 44–68. In Russian].
53. Nishino S, Sakurai E, Nevsimalova S, Yoshida Y, Watanabe T, Yanai K et al. Decreased CSF histamine in narcolepsy with and without low CSF hypocretin-1 in comparison to healthy controls. *Sleep*. 2009;32(2):175–80. doi:10.1093/sleep/32.2.175
54. Kanbayashi T, Kodama T, Kondo H, Satoh S, Inoue Y, Chiba S et al. CSF histamine contents in narcolepsy, idiopathic hypersomnia and obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2009;32(2):181–7. doi:10.1093/sleep/32.2.181
55. Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CD, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2013;202(1):14–21. doi:10.1192/bjp.bp.111.107664
56. Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*. 2014;9(8):1017–25. doi:10.1111/ij.s.12357
57. Mitchell AJ, Sheth B, Gill J, Yadegarfar M, Stubbs B, Yadegarfar M et al. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017;47:48–60. doi:10.1016/j.genhosppsych.2017.04.001
58. Winward C, Sackley C, Metha Z, Rothwell PM. A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischemic attack and minor stroke. *Stroke*. 2009;40(3):757–61. doi:10.1161/STROKEAHA.108.527101
59. Frank MG. The mystery of sleep function: current perspectives and future directions. *Rev Neurosci*. 2006;17(4):375–92. doi:10.1515/revneuro.2006.17.4.375
60. Стрыгин К. Н., Полуэктов М. Г. Современные представления о стрессе и протективной роли сна. Медицинский совет. 2015;5:70–76. [Strygin KN, Poluektov MG. Current views on stress and the protective role of sleep. *Meditinskiy Sovet = Medical Council*. 2015;(5):70–77. In Russian].
61. Mensen A, Pigorini A, Facchin L, Schöne C, D'Ambrosio S, Jendoubi J et al. Sleep as a model to understand neuroplasticity and recovery after stroke: observational, perturbational and interventional approaches. *J Neurosci Methods*. 2019;313:37–43. doi:10.1016/j.jneumeth.2018.12.011
62. Facchin L, Schöne C, Mensen A, Bandarabadi M, Pilotto F, Saxena S et al. Slow waves promote sleep-dependent plasticity and

functional recovery after stroke. *J Neurosci.* 2020;40(45):8637–8651. doi:10.1523/JNEUROSCI.0373-20.2020

63. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med.* 2012;4(147):147ra111. doi:10.1126/scitranslmed.3003748

64. Nakada T. Virchow-Robin space and aquaporin-4: new insights on an old friend. *Croat Med J.* 2014;55(4):328–36. doi:10.3325/cmj.2014.55.328

65. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013;342(6156):373–7. doi:10.1126/science.1241224

Информация об авторах

Терновых Иван Константинович — аспирант, ассистент кафедры неврологии и психиатрии, лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейро-реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–0074–4021;

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейро-реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4441–1165;

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии Института сердца и сосудов, доцент кафедры кардиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–7585–601, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Свириев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, руководитель группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3170–0451, e-mail: sviryayev_yuv@almazovcentre.ru;

Гаврилов Юрий Владимирович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», ORCID: 0000–0003–1409–7686.

Author information

Ivan K. Ternovykh, MD, Postgraduate Student, Assistant, Department of Neurology and Psychiatry, Assistant Researcher, Research Department of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre, ORCID:0000–0002–0074–4021;

Tat'yana M. Alekseeva, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Department of Neurology and Psychiatry, Main Researcher, Research Department of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–4441–1165;

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Associate Professor, Faculty Department of Cardiology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–7585–6012, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Yurii V. Sviryaev, MD, PhD, DSc, Head, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–3170–0451, e-mail: sviryayev_yuv@almazovcentre.ru;

Yuri V. Gavrilov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General Pathology and Pathological Physiology, Institute of Experimental Medicine, ORCID: 0000–0003–1409–7686.