

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.24-008.4:616.831-005



Молекулярные маркеры циркадианных ритмов у пациентов с острым ишемическим инсультом (предварительные результаты)

Л. С. Коростовцева¹, Е. Н. Заброда^{1, 2},
С. Н. Коломейчук^{1, 3}, А. Д. Гордеев^{1, 2},
В. В. Амелина^{1, 4}, Е. А. Стаброва¹,
Е. Ю. Васильева¹, М. В. Бочкарев¹, Ю. В. Свиряев¹

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

³ Институт биологии, Карельский научный центр Российской академии наук, Петрозаводск, Россия

⁴ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Коростовцева Людмила Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8(812)702–37–33.
E-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
26.04.24 и принята к печати 06.05.24

Резюме

Актуальность. Ишемический инсульт сохраняет лидирующую позицию среди причин смертности и инвалидизации. Нарушения сна и ритма сна-бодрствования могут являться независимым потенциально модифицируемым фактором риска развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК).

Цель исследования — установить особенности циркадианных ритмов у пациентов с острым ишемическим инсультом путем определения суточных колебаний экскреции с мочой кортизола и метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина. **Материалы и методы.** Обследовано 27 пациентов в острой фазе ишемического инсульта и 9 пациентов, госпитализированных с подозрением на ОНМК, у которых диагноз не подтвердился. Все обследования пациентам группы сравнения проводились в тех же условиях, что и пациентам основной группы. Всем пациентам проводилась оценка неврологического статуса в остром периоде и перед выпиской, включая оценку по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), модифицированной шкале Рэнкина (mRs), индекс активности Бартел и индекс мобильности Ривермид. В течение 48–72 часов от поступления у пациентов проводился забор мочи в 7:00, 15:00 и 23:00 для определения с помощью иммуноферментного анализа уровней кортизола и 6-сульфатоксимелатонина.

Результаты. Уровни экскреции кортизола с мочой в течение суток у лиц с ОНМК и в группе сравнения не отличались, но у пациентов с ОНМК максимальные показатели зарегистрированы в вечерней порции мочи, а в группе сравнения — в утренней. У пациентов с ОНМК и группы сравнения сохранен суточный ритм экскреции 6-сульфатоксимелатонина с мочой с максимальной концентрацией в утренней порции мочи, но у пациентов с ОНМК показатели во всех временных точках ниже (на 45%, 33% и на 72% утром, днем и вечером соответственно), чем в группе сравнения. Различий в экскреции 6-сульфатоксимелатонина и кортизола в зависимости от тяжести инсульта не выявлено. Уровень дневной экскреции 6-сульфатоксимелатонина с мочой коррелирует с индексом активности Бартел на момент выписки ($p = 0,63$; $p = 0,004$), баллом по mRs при выписке ($p = -0,65$; $p = 0,003$) и индексом мобильности Ривермид при поступлении ($p = 0,52$; $p = 0,024$) и при выписке ($p = 0,49$; $p = 0,032$). **Выводы.** У пациентов в острой фазе

ишемического инсульта преимущественно легкой-средней степени тяжести нарушена суточная динамика экскреции кортизола с пиком в вечерние часы. Суточный ритм экскреции метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина с мочой сохранен с пиком в ночное время, но его уровни ниже, чем у лиц без ОНМК.

Ключевые слова: ишемический инсульт, циркадианный ритм, мелатонин, 6-сульфатоксимелатонин, кортизол, цикл сна-бодрствования

Для цитирования: Коростовцева Л. С., Заброда Е. Н., Коломейчук С. Н., Гордеев А. Д., Амелина В. В., Стаброва Е. А., Васильева Е. Ю., Бочкарев М. В., Свирыев Ю. В. Молекулярные маркеры циркадианных ритмов у пациентов с острым ишемическим инсультом (предварительные результаты). Артериальная гипертензия. 2024;30(3):282–291. doi:10.18705/1607-419X-2024-2442. EDN: QEKFWO

Molecular circadian markers in acute ischemic stroke (preliminary results)

L. S. Korostovtseva¹, E. N. Zabroda^{1, 2},
S. N. Kolomeichuk^{1, 3}, A. D. Gordeev^{1, 2},
V. V. Amelina^{1, 4}, E. A. Stabrova¹,
E. Y. Vasilieva¹, M. V. Bochkarev¹, Y. V. Sviryaev¹

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² St Petersburg State University, St Petersburg, Russia

³ Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences,
Petrozavodsk, Russia

⁴ Herzen Russian State Pedagogical University,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lyudmila S. Korostovtseva,
Almazov National Medical Research
Centre, 2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8(812)702–37–33.
E-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru

Received 26 April 2024;
accepted 06 May 2024.

Abstract

Background. Ischemic stroke is the leading cause of mortality and loss of working ability. Sleep disorders and sleep-wake rhythm disorders are considered to be a potential modifiable risk factor of acute stroke. **Objective.** To determine the peculiarities of circadian rhythms in acute stroke by assessing the daily variation of urinary excretion of cortisol and 6-sulfatoxymelatonin. **Materials and methods.** We examined 27 patients with acute ischemic stroke and 9 patients admitted to the hospital with suspected but not confirmed stroke. All examinations in both groups were performed in similar settings. All patients underwent neurological assessment in acute phase and before discharge including evaluation by National Institute of Health Stroke Scale, modified Rankin scale (mRs), Barthel index and Rivermead index. Within 48–72 hours after admission, urine samples were collected at 7 a.m., 3 p.m. and 11 p.m. for cortisol and 6-sulfatoxymelatonin assessment (enzyme-linked immunosorbent assay analysis). **Results.** Daily urinary cortisol excretion did not differ in stroke and control subjects. However, stroke patients demonstrated the highest values in the evening while control subjects had higher levels in the morning. The rhythm of urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion is preserved in both groups with the highest level in the morning. However, stroke patients show lower levels at all time points (by 45 %, 33 % and 72 % in the morning, afternoon and evening, respectively). There were no changes in either cortisol or 6-sulfatoxymelatonin excretion depending on stroke severity. Afternoon excretion of 6-sulfatoxymelatonin correlates with Barthel index at discharge ($p = 0,63$; $p = 0,004$), mRs score at discharge ($p = -0,65$; $p = 0,003$) and Rivermead index at admission ($p = 0,52$; $p = 0,024$) and at discharge ($p = 0,49$; $p = 0,032$). **Conclusion.** Patients with acute mild-moderate stroke show abnormal daily rhythm of urinary cortisol excretion with the maximum in the evening. The daily rhythm of 6-sulfatoxymelatonin excretion is preserved with the maximum excretion at night, but stroke patients have lower levels compared to control subjects.

Key words: ischemic stroke, circadian rhythm, melatonin, 6-sulfatoxymelatonin, cortisol, sleep-wakefulness cycle

For citation: Korostovtseva LS, Zabroda EN, Kolomeichuk SN, Gordeev AD, Amelina VV, Stabrova EA, Vasilieva EY, Bochkarev MV, Sviryaev YV. Molecular circadian markers in acute ischemic stroke (preliminary results). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(3):282–291. doi:10.18705/1607-419X-2024-2442. EDN: QEKFWO

Введение

Согласно данным, полученным за последние десятилетия, нарушения сна и ритма сна-бодрствования могут являться независимым потенциально модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1–4], включая цереброваскулярные события. Наибольший объем данных получен в отношении нарушений дыхания во сне. Так, в соответствии с консенсусом европейских экспертов [5], наличие обструктивного апноэ во время сна тяжелой степени ассоциировано с двукратным увеличением риска развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и повторного инсульта, а также может повышать риск неблагоприятных исходов у постинсультных пациентов. Инсомния и периодические движения нижних конечностей во время сна также могут быть сопряжены с повышением риска ОНМК. В то же время вклад циркадианных нарушений в риск возникновения цереброваскулярных осложнений остается недостаточно изученным, хотя данные клинических наблюдений позволяют предположить наличие взаимосвязи между нарушениями циркадианного ритма и риском инсульта. Так, в крупном когортном японском исследовании ($n = 78115$) было показано, что нерегулярный ритм сна-бодрствования ассоциирован с повышением риска возникновения сердечно-сосудистых событий, включая инсульты [6]. Результаты экспериментальных исследований подтверждают нарушение суточного ритма артериального давления, дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, про- и антитромботических факторов, дисфункции вегетативной нервной системы и другие изменения [7], ассоциированные с нарушением циркадианных ритмов, которые могут способствовать риску развития ОНМК. Для оценки циркадианного ритма применяются различные подходы, включая субъективную оценку (с помощью опросников, таких как Мюнхенский опросник для оценки хронотипа, дневники сна и прочие) и объективные методы (актиграфия, суточный мониторинг температуры и артериального давления, оценка лабораторных маркеров) [8–10]. У пациентов с ОНМК применение некоторых из этих подходов ограничено в силу неврологического дефицита [8–10], поэтому оценка лабораторных маркеров представляется оптимальным подходом для определения циркадианных ритмов у постинсультных пациентов.

Цель исследования — установить особенности циркадианных ритмов у пациентов с острым ишемическим инсультом путем определения суточных

колебаний экскреции с мочой кортизола и метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина.

Материалы и методы

Группы пациентов

Исследование выполнено на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Протокол исследования «Роль циркадианных факторов в регуляции нейропластичности при ишемическом инсульте» одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России 20.12.2021 г. (выписка № 1612–21–02), рассмотрение обновленной версии протокола 25.03.2024 г. (выписка № 0903–24). Исследование зарегистрировано на clinicaltrials.gov, идентификатор NCT05247125.

В основную группу (ОНМК по ишемическому типу) отбирали пациентов, соответствовавших следующим критериям включения: возраст 18–85 лет, острый (поступление в течение < 24 часов от начала симптомов) ишемический инсульт ($\text{NIHSS} \geq 3$ баллов) в бассейне передней мозговой артерии (ПМА), средней мозговой артерии (СМА), задней мозговой артерии (ЗМА) и/или их ветвей, подтвержденный методами нейровизуализации (компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография головного мозга), наличие подписанного информированного согласия. Критерии не включения/исключения: геморрагический инсульт, вторичное паренхиматозное кровотечение, нарушение сознания на момент скрининга, клинически нестабильное или жизнеугрожающее состояние, перенесенное ОНМК в течение последних 6 месяцев до данной госпитализации, известное прогрессирующее неврологическое заболевание, наличие нарушений дыхания во время сна тяжелой степени (индекс апноэ-гипопноэ ≥ 30 в час), наличие хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса ($\leq 45\%$), известное психическое заболевание, онкологические заболевания в активной фазе, сопутствующая терапия бензодиазепинами и другими гипнотиками, мелатонином, светотерапия на момент обследования, злоупотребление алкоголем или употребление наркотиков, беременность, неспособность/невозможность следования всем процедурам протокола.

В группу сравнения (без ОНМК) включали пациентов в возрасте 18–85 лет, которые были госпитализированы с подозрением на ОНМК, но у которых диагноз инсульта не был подтвержден нейровизуализирующими методами обследования. Все обследования пациентам группы сравнения про-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Пациенты с ОНМК (n = 27)	Группа сравнения (n = 9)	Значение p
Пол (м), n (%)	17 (65 %)	5 (55,5 %)	$\chi^2 = 0,277$, p = 0,60
Возраст, годы	63 (45; 80)	54 (44; 67)	p = 0,050
Употребление алкоголя (умеренно), n (%)	1 (3,8 %)	1 (11 %)	$\chi^2 = 3,913$, p = 0,27
Курение, n (%)	2 (7,6 %)	2 (22 %)	$\chi^2 = 2,812$, p = 0,25
Отягощенная наследственность, n (%)	3 (11,5 %)	0	$\chi^2 = 1,155$, p = 0,28
Артериальная гипертензия, n (%)	27 (100 %)	9 (100 %)	$\chi^2 = 0,343$, p = 0,56
Гипертонический криз (при поступлении), n (%)	4 (15,2 %)	4 (44 %)	$\chi^2 = 3,429$, p = 0,064
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	12 (46,2 %)	1 (11 %)	$\chi^2 = 3,251$, p = 0,071
Фибрилляция предсердий, n (%)	7 (26,9 %)	0	$\chi^2 = 2,897$, p = 0,089
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	11 (42,3 %)	1 (11 %)	$\chi^2 = 2,667$, p = 0,102
Другие (миксома, кардиомиопатии, миокардит, ООО и другие), n (%)	0	2 (22 %)	$\chi^2 = 6,353$, p = 0,012
Сахарный диабет, n (%)	5 (19,2 %)	0	$\chi^2 = 1,935$, p = 0,164
Ожирение, n (%)	3 (11,5 %)	3 (33,3 %)	$\chi^2 = 2,400$, p = 0,121
Хроническая болезнь почек, n (%)	5 (19,2 %)	0	$\chi^2 = 2,019$, p = 0,155
ОНМК в анамнезе, n (%)	9 (34,6 %)	3 (33,3 %)	$\chi^2 < 0,001$, p = 1,000
Онкологические заболевания (в анамнезе, в ремиссии), n (%)	1 (3,8 %)	0	$\chi^2 = 0,020$, p = 0,89

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ООО — открытое овальное окно.

водились в тех же условиях, что и пациентам основной группы.

Всем пациентам проводили стандартные диагностические и лечебные процедуры в соответствии с существующими рекомендациями по ведению больных в остром периоде ишемического инсульта [11].

В представленный анализ вошли данные 27 пациентов в острой фазе ишемического инсульта и 9 пациентов с неподтвердившимся диагнозом ОНМК (табл. 1). По шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) у 10 пациентов выраженность поражения соответствовала легкой степени, у 15 — средней степени тяжести и у двоих — тяжелой степени [12]. По патогенетическому типу ОНМК распределение было следующим: атеротромботический инсульт — у 7, кардиоэмболический — у 9, лакунарный — у 2, другой неустановленной этиологии — у 9 пациентов. По бассейнам: СМА — у 21, ПМА — 0, ЗМА — 3, несколько бассейнов — 3. Двум пациентам выполнена тромболи-

тическая терапия, а 6 пациентам была выполнена экстренная тромбэкстракция или тромбаспирация при поступлении.

У пациентов группы сравнения после исключения ОНМК основным диагнозом было ухудшение течения дисциркуляторной энцефалопатии (у 9 пациентов), из них у 4 на фоне гипертонического криза.

Все пациенты основной и контрольной групп подписали информированное согласие до включения в исследование и начала процедур, предусмотренных протоколом.

Методы

Неврологический статус и его динамика в остром периоде инсульта оценивались в рамках рутинного клинического обследования по NIHSS при поступлении и при выписке (баллы от 0 до 42, более высокие значения свидетельствуют о более тяжелом течении инсульта): 0 — отсутствие инсульта, 1–4 балла — легкая степень тяжести инсульта,

5–15 баллов — средняя степень тяжести инсульта, 16–42 балла — тяжелая степень инсульта [12]. Функциональное состояние и исходы оценивались при поступлении и при выписке с использованием индекса активности Бартел (от 0 до 100 баллов, более высокие значения свидетельствуют о более высоком уровне выполнения повседневной активности [13]), mRS — модифицированной шкалы Рэнкина [14] для оценки инвалидности, независимости и исходов реабилитации, индекса мобильности Ривермид [15].

Информация об анамнезе сопутствующих заболеваний, предшествующей терапии собиралась в рамках рутинного клинического обследования и из медицинской документации. Нейровизуализирующие исследования (КТ и/или МРТ) для верификации диагноза проводились всем пациентам при поступлении. Для определения этиологических подтипов ишемического инсульта использовали классификацию TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment [16]), согласно которой выделяют следующие подтипы ишемического инсульта: (1) кардиоэмболический, (2) атеротромботический, (3) окклюзия мелких сосудов (лакунарный инсульт), (4) инсульт другой установленной этиологии и (5) инсульт неустановленной этиологии.

В течение 48–72 часов от поступления у пациентов проводился забор мочи в 7:00, 15:00 и 23:00 для определения уровней кортизола и 6-сульфатоксимелатонина. Анализ уровней 6-сульфатоксимелатонина в моче (набор реагентов 6-Sulfatoxymelatonin ELISA, Novolytix, Швейцария) и кортизола в моче (набор реагентов Human Cortisol ELISA kit, BlueGene, Китай) проводили с помощью иммуноферментного анализа.

Пациентам также проводилась оценка уровня дневной активности с помощью актиграфов (ActiTrust, Бразилия), зафиксированных на запястье здоровой (при наличии одностороннего пареза) и/или недоминантной руки, в течение 7–14 дней и температуры (iButton модель 1921G, Maxim Integrated, США) в течение 3–7 дней (результаты этих обследований находятся в работе).

Пациенты следовали привычному для них режиму отхода ко сну и утреннего подъема, однако согласно установленному в стационаре распорядку дня подготовка ко сну проводится в период с 21:00 до 22:00, утренние процедуры в зависимости от врачебных назначений могут начинаться с 07:30. Прием пищи проводился согласно установленному в стационаре режиму (завтрак в 09:00–09:30, обед в 13:30–14:00, ужин в 18:00–18:30).

Статистический анализ

Для статистического анализа данных использовалась программа IBM SPSS Statistics 26 (IBM, США). Использовались следующие подходы: описательные статистики (минимум, максимум, медиана), для сравнения групп — непараметрические критерии (критерий Краскела–Уоллиса для независимых выборок, U-критерий Манна–Уитни для апостериорных попарных сравнений и для сравнения независимых выборок). Для сравнения связанных выборок применялся двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок, с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Для сравнения номинальных и категориальных переменных применялся критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для оценки взаимосвязей между исследуемыми количественными параметрами применялся метод ранговой корреляции Спирмена. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Суточная экскреция кортизола с мочой у лиц с острым ишемическим инсультом

Уровни экскреции кортизола с мочой в течение суток у лиц с ОНМК и в группе сравнения не отличались (рис. 1). У пациентов с ОНМК максимальные показатели зарегистрированы в вечерней порции мочи, которые были значимо выше не только дневных, но и утренних показателей. В то же время в группе контроля наибольшие значения регистрировались утром, но они были сопоставимы с вечерним уровнем. Более низкое соотношение утренних и вечерних показателей (кортизол утром $\ll$ кортизол вечером, соотношение ≤ 1) чаще регистрировалось среди пациентов с ОНМК (14 против 2, $\chi^2 = 4,00$, $p = 0,046$). В обеих группах минимальные значения экскреции кортизола регистрировались днем (табл. 2).

Различий в экскреции кортизола в зависимости от тяжести инсульта (NIHSS < 5 против ≥ 5 баллов) не выявлено. Утренняя экскреция кортизола была выше у пациентов, которым при поступлении была выполнена тромбэкстракция/тромбаспирация: 210,83 (119,81; 281,22) против 98,5 (55,57; 152,48) нг/мл ($p = 0,024$). Различий в уровне экскреции кортизола у лиц, которым при поступлении была выполнена тромболитическая терапия и которым данный вид лечения не проводился, не обнаружено.

Суточная экскреция 6-сульфатоксимелатонина с мочой у лиц с острым ишемическим инсультом

У пациентов с ОНМК и группы сравнения сохранен суточный ритм экскреции метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина с мочой с максимальной концентрацией в утренней пор-

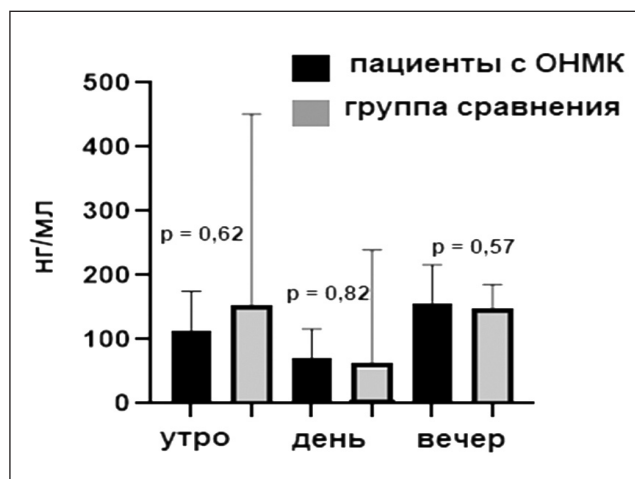


Рисунок 1. Уровень экскреции кортизола с мочой

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения. Результаты представлены в виде медиан и 95 % доверительных интервалов.

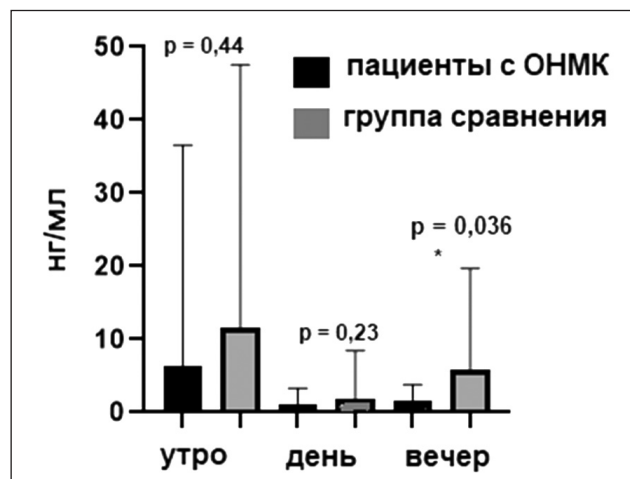


Рисунок 2. Уровень экскреции 6-сульфатоксимелатонина с мочой

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения. Результаты представлены в виде медиан и 95 % доверительных интервалов.

Таблица 2

УРОВНИ ЭКСКРЕЦИИ КОРТИЗОЛА И 6-СУЛЬФАТОКСИМЕЛАТОНИНА С МОЧОЙ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ

Показатель	Пациенты с ОНМК (n = 27)	Значение p	Группа сравнения (n = 9)	Значение p
Экскреция кортизола с мочой, нг/мл				
Утро	114,24 (63,75; 179,23)	p = 0,006 p _{y-д} = 1,00 p _{y-в} = 0,032 p _{д-в} = 0,010	153,90 (69,29; 402,09)	p = 0,61
День	70,64 (43,54; 119,48)		64,12 (38,42; 195,70)	
Вечер	157,36 (79,79; 239,36)		148,97 (70,33; 175,78)	
Экскреция 6-сульфатоксимелатонина с мочой, нг/мл				
Утро	6,31 (3,51; 37,31)	p = 0,012 p _{y-д} = 0,011 p _{y-в} = 0,87 p _{д-в} = 0,19	11,54 (4,40; 46,92)	p = 0,10
День	1,20 (0,62; 3,34)		1,79 (1,32; 4,81)	
Вечер	1,68 (0,68; 3,98)		5,93 (1,90; 14,47)	

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения. Результаты представлены в виде медианы и процентилей Me (25 %; 75 %). Сравнение показателей в связанных выборках проведено с использованием двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок, с поправкой Бонферрони для множественных сравнений.

ции мочи, отражающей секрецию гормона в ночное время (рис. 2, табл. 2). Хотя уровни метаболита у пациентов с ОНМК во всех временных точках ниже (на 45 %, 33 % и на 72 % для утренних, дневных и вечерних показателей соответственно), чем в группе сравнения, лишь различия по вечерней экскреции 6-сульфатоксимелатонина достигли статистической значимости ($p = 0,036$). Нарушение соотношения утренних и вечерних показателей 6-сульфатоксимелатонина (утром $\ll$ вечером, соотношение ≤ 1) зарегистрировано у 4 пациентов с ОНМК и у двоих в группе сравнения ($\chi^2 = 0,42$, $p = 0,52$).

Различий в экскреции 6-сульфатоксимелатонина в зависимости от тяжести инсульта (NIHSS < 5 против ≥ 5 баллов) не выявлено. Различий в уровне экскреции 6-сульфатоксимелатонина у лиц, которым при поступлении были выполнены тромболитическая терапия или хирургическое вмешательство и которым данный вид лечения не проводился, не обнаружено.

Связь суточной экскреции 6-сульфатоксимелатонина и кортизола с мочой с функциональными исходами у лиц с острым ишемическим инсультом

Установлено, что уровень дневной экскреции 6-сульфатоксимелатонина с мочой в острой фазе

ОНМК коррелировал с индексом активности Бартел на момент выписки ($r = 0,63$; $p = 0,004$), баллом по mRs при выписке ($r = -0,65$; $p = 0,003$) и индексом мобильности Ривермид при поступлении ($r = 0,52$; $p = 0,024$) и при выписке ($r = 0,49$; $p = 0,032$). Связи показателей функциональных шкал с утренней и вечерней экскрецией метаболита мелатонина, как и с экскрецией кортизола, выявлено не было.

Обсуждение

Кортизол — это эффекторный гормон гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, синтезируемый в пучковой зоне коры надпочечников. Его секреция характеризуется четким циркадианным ритмом (практически не зависящим от цикла сна-бодрствования) с пиком между 06:00 и 08:00, постепенным снижением в течение дня с достижением минимальных значений между 00:00 и 04:00, но также зависит от вегетативной регуляции, стрессовых и других внешних воздействий [17, 18]. Это обуславливает возможность определения суточного паттерна секреции кортизола для оценки циркадианных ритмов.

Для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [19] и для лиц, перенесших острые события, в том числе ОНМК, характерны более высокие уровни кортизола с последующей нормализацией в подостром периоде инсульта, что отражает гиперактивацию гипоталамо-гипофизарной оси [20–23] и связано с худшим прогнозом [20, 23, 24]. Более того, у пациентов в остром периоде инсульта выявляются нарушения суточного ритма секреции кортизола [21, 25–27]. Однако более выраженные нарушения отмечаются при более тяжелых поражениях головного мозга [21], в то время как у лиц с инсультом легкой степени тяжести циркадианный ритм секреции кортизола сохранен [28]. В обследованной нами выборке пациентов с острым ишемическим инсультом преимущественно легкой-средней степени тяжести (NIHSS от 3 до 21 балла) выявлены отклонения суточной динамики экскреции кортизола: пик экскреции кортизола приходится на вечернюю порцию мочи. В нашей группе пациентов с ОНМК не выявлено зависимости от тяжести поражения, однако это может быть связано с небольшим объемом выборки и небольшим числом пациентов ($n = 2$) с тяжелым поражением. С другой стороны, Р. А. Atanassova с соавторами (2009) показали, что у пациентов с острым инсультом более высокие уровни кортизола выявляются ночью (03:00), а не утром (08:00) [29], что может объяснять отсутствие различий между пациентами с ОНМК и группы сравнения и отсутствие связи с функциональными исходами в нашем исследовании. Кроме того,

в группу сравнения были включены не здоровые добровольцы, как во многих исследованиях [23, 29], а пациенты, госпитализированные с подозрением на ОНМК и во время обследования находящиеся в условиях стационара, что могло повлиять на активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышение секреции кортизола, что обусловило отсутствие различий в уровнях экскреции кортизола с мочой в обследованных нами группах.

Мелатонин — это гормон, синтезируемый в эпифизе. Суточная кривая уровня мелатонина в крови характеризуется крайне низкими значениями днем, началом повышения уровня примерно за 2 часа до привычного времени отхода ко сну (при сумеречном освещении) с быстрым ее ростом в первую половину ночи и спадом кривой в ранние предутренние часы. Мелатонин метаболизируется в печени с образованием 6-оксимелатонина и выводится с мочой и калом в виде 6-сульфатоксимелатонина [17, 18]. Для концентрации метаболита мелатонина также характерен четкий суточный паттерн с максимальным уровнем между 04:00 и 08:00, что было показано в исследованиях с 2-часовыми заборами мочи.

Ряд исследований показал снижение уровня ночной секреции мелатонина и экскреции его метаболита у пациентов в остром периоде инсульта [29, 30, 31], а также изменение суточного паттерна его секреции [32]. В работе S.-Y. Yu с коллегами (2024) показана задержка начала секреции мелатонина у пациентов с инсультом в острой фазе (21:36 против 20:38) [33]. Кроме того, на модельных линиях крыс определено, что инсульт вызывает немедленные изменения в сроках секреции мелатонина шишковидной железой. Это указывает на то, что инфаркт коры и базальных ганглиев влияет на паттерн мелатониновых ритмов [34]. С другой стороны, А. Adamczak-Ratajczak с соавторами (2017), используя косинорный анализ данных и сравнивая результаты с контрольной группой, обнаружили, что при инсульте циркадный ритм сывороточного мелатонина был устойчивым без сдвига фаз, но имел более уплощенный профиль (пониженные значения мезора и амплитуды), в то время как паттерн секреции кортизола характеризовался опережающим ритмом с более высоким мезором, что авторы объясняют тем, что поражение экстрагипоталамической области связано с сильной стимуляцией надпочечников в ответ на инсульт [35]. В уже упоминавшемся исследовании Р. А. Atanassova с соавторами (2009) у пациентов с острым инсультом более низкие уровни мелатонина были выявлены ночью (03:00), а не утром (08:00) [29]. У наших пациентов с ОНМК суточный ритм секреции мелатонина оказался сохранен

с пиком экскреции его метаболита ночью, что отражает уровень в утренней порции мочи. Однако уровень экскреции 6-сульфатоксимелатонина во всех временных точках оказался ниже, чем в группе сравнения, при этом различия показателей в вечерней порции достигли 72 %. В нашей группе выявлена связь уровня дневной экскреции метаболита мелатонина с показателями функциональных шкал, что согласуется с данными о том, что более низкие уровни мелатонина у лиц с ОНМК ассоциированы с худшим прогнозом [36], а также с данными исследований, подтверждающих нейропротективную роль мелатонина.

Выводы

У пациентов в острой фазе ишемического инсульта преимущественно легкой-средней степени тяжести нарушена суточная динамика экскреции кортизола с пиком в вечерние часы. В то же время у них сохранен суточный ритм экскреции метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина с мочой с пиком в ночное время, но уровни 6-сульфатоксимелатонина ниже, чем у лиц без ОНМК.

Ограничения исследования

Основными ограничениями нашего исследования являются небольшая выборка (что, в том числе, не позволило проанализировать гендерные и сезонные различия), включающая пациентов с преимущественно легкой и средней степенью неврологического дефицита, отсутствие данных о показателях экскреции кортизола и 6-сульфатоксимелатонина с мочой до развития инсульта, анализ показателей только в 3 временных точках за сутки. Кроме того, в представленной статье не анализировалась связь показателей с данными актиграфии, длительной термометрии, полисомнографии и суточного мониторинга электрокардиограммы и артериального давления (результаты в работе).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда, проект № 21–75–10173. / The study performed with the support of the Russian Scientific Foundation, project # 21–75–10173.

Список литературы / References

1. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE et al. Life's Essential 8: updating and enhancing the American Heart Association's construct of

cardiovascular health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(5):e18–43. doi:10.1161/CIR.0000000000001078

2. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484

3. Charchar FJ, Prestes PR, Mills C, Mooi S, Neupane D, Marques FZ et al. Lifestyle management of hypertension: International the World Hypertension League and European Society of Hypertension Table of Contents. *J Hypertens*. 2024;42(1):23–49. doi:10.1097/HJH.0000000000003563

4. Mancia G, Kreutz R, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Lorenza M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association. *J Hypertens*. 2023;41(12):1874–2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003563

5. Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, Ferini-Stpambi L, Brill A, Bonsignore MR. EAN / ERS / ESO / ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *Eur Respir J*. 2020;55(4):1901104. doi:10.1183/13993003.01104-2019

6. Yoshizaki T, Ishihara J, Kotemori A, Kokubo Y, Saito I. Association between irregular daily routine and risk of incident stroke and coronary heart disease in a large Japanese population. *Sci Rep*. 2022;12:1–10. doi:10.1038/s41598-022-20019-8

7. Korostovtseva LS, Kolomeichuk SN. Circadian factors in stroke: a clinician's perspective. *Cardiol Ther*. 2023;12(2):275–95. doi:10.1007/s40119-023-00313-w

8. Gottlieb E, Churilov L, Werden E, Churchward T, Pase MP, Egorova N et al. Sleep-wake parameters can be detected in patients with chronic stroke using a multisensor accelerometer: A validation study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2021;17(2):167–75.

9. Gebruers N, Truijten S, Engelborghs S, Nagels G, Brouns R, De Deyn P. Actigraphic measurement of motor deficits in acute ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2008;26:533–40.

10. Takekawa H, Miyamoto M, Miyamoto T, Yokota N, Hirata K. Alteration of circadian periodicity in core body temperatures of patients with acute stroke. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2002;56(3):221–2.

11. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. 2022;1–215. [Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical guidelines. 2022;1–215. In Russian].

12. Kwah L, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother*. 2014;60(1):61.

13. Mahoney R, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md Sate Mod J*. 1965;14:61–5.

14. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. *Scott Med J*. 1957;2:200–15.

15. Collen FM, Wade DT, Robb GF, Bradshaw CM. The Rivermead Mobility index: A further development of the rivermead motor assessment. *Disability and rehabilitation*. 1991;13(2):50–4.

16. Adams H, Bendixen B, Kappelle L, Biller J, Love B, Gordon D et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.

17. Ковальзон В. М. Нейробиология бодрствования и сна. М.: ЛЕНАНД, 2024. 416 с. [Kovalzon VM. Neurobiology of wakefulness and sleep. M.: LENAND, 2024. 416 p. In Russian].

18. Kryger M, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine. In: Kryger M, Roth T, editors. 6th ed. 2017. 1778 p.

19. Moon C, Benson CJ, Albashayreh A, Perkhounkova Y, Burgess HJ. Sleep, circadian rhythm characteristics, and melatonin levels in later life adults with and without coronary artery disease. *J Clin Sleep Med*. 2023;19(2):283–92. doi:10.5664/jcs.10308
20. Zhanina MY, Druzhkova TA, Yakovlev AA, Vladimirova EE, Freiman S V, Eremina NN et al. Development of post-stroke cognitive and depressive disturbances: associations with neurohumoral indices. *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44:6290–305. doi:10.3390/cimb44120429
21. Murros K, Fogelholm R, Kettunen S, Vuorela AL. Serum cortisol and outcome of ischemic brain infarction. *Journal of the Neurological Sciences*. 1993;116(1):12–7.
22. Barugh AJ, Gray P, Shenkin SD, MacLulich AMJ, Mead GE. Cortisol levels and the severity and outcomes of acute stroke: A systematic review. *J Neurol*. 2014;261(3):533–45. doi:10.1007/s00415-013-7231-5
23. Olsson T, Marklund N, Gustafson Y, Nasman B. Abnormalities at different levels of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis early after stroke. *Stroke*. 1992;23(11):1573–6.
24. Anne M, Juha K, Makikallio T, Mikko T, Olli V, Kyosti S et al. Neurohormonal activation in ischemic stroke: effects of acute phase disturbances on long-term mortality. *Curr Neurovasc Resh*. 2007;4(3):170–5.
25. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38(4):852–7.
26. Schwarz S, Schwab S, Klinga K, Bettendorf M. Neuroendocrine changes in patients with acute space occupying ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:725–7.
27. Johansson Ê, Ahren B, Nasman B, Carlstrom K, Olsson T. Cortisol axis abnormalities early after stroke — relationships to cytokines and leptin. *J Intern Med*. 2000;247(2):179–87.
28. Szczudlik A, Dziedzic T, Bartus S, Slowik A, Kiełtyka A. Serum interleukin-6 predicts cortisol release in acute stroke patients. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(1):37–41.
29. Atanassova PA, Terzieva DD, Dimitrov BD. Impaired nocturnal melatonin in acute phase of ischaemic stroke: Cross-sectional matched case-control analysis. *J Neuroendocrinol*. 2009;21(7):657–63.
30. Ritzenthaler T, Nighoghossian N, Berthiller J, Schott AM, Cho TH, Derex L et al. Nocturnal urine melatonin and 6-sulphatoxymelatonin excretion at the acute stage of ischaemic stroke. *J Pineal Res*. 2009;46(3):349–52. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00670.x
31. Кулеш А. А., Лапаева Т. В., Шестаков В. В. Хронобиологические особенности инсульта и постинсультных когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2014;114(11):32–35 [Kulesh AA, Lapaeva TV, Shestakov VV. Chronobiological characteristics of stroke and poststroke cognitive impairment. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(11):32–35. In Russian].
32. Beloosesky Y, Grinblat J, Laudon M, Grosman B, Streifler JY, Zisapel N. Melatonin rhythms in stroke patients. *Neurosci Letters*. 2002;319(2):103–6.
33. Yu S-Y, Sun Q, Chen S, Wang F, Chen R, Chen J et al. Circadian rhythm disturbance in acute ischemic stroke patients and its effect on prognosis. *Cerebrovasc Dis*. 2024;53(1):14–27. doi:10.1159/000528724
34. Meng H, Liu T, Borjigin J, Wang MM. Ischemic stroke destabilizes circadian rhythms. *J Circ Rhythms*. 2008;6:1–13. doi:10.1186/1740-3391-6-9
35. Adamczak-Ratajczak A, Kupsz J, Owecki M, Zielonka D, Sowinska A, Checinska-Maciejewska Z et al. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in manifest huntington's disease and in acute cortical ischemic stroke. *J Physiol Pharmacol*. 2017;68(4):539–46.
36. Lorente L, Martín MM, Abreu-González P, Pérez-Cejas A, Ramos L, Argueso M et al. Serum melatonin levels are associated with mortality in patients with malignant middle cerebral artery infarction. *J Intern Med Res*. 2018;46(8):3268–77. doi:10.1177/0300060518775008

Информация об авторах

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7585-6012, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Заброда Екатерина Николаевна — лаборант-исследователь рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, студент ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0003-4993-7067;

Коломейчук Сергей Николаевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики ФГБУН ФИЦ «Карельский научный центр Российской академии наук», научный сотрудник рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3104-3639;

Гордеев Алексей Дмитриевич — лаборант-исследователь рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, студент ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0001-9916-9022;

Амелина Валерия Всеволодовна — кандидат психологических наук, старший преподаватель кафедры клинической психологии и психологической помощи РГПУ им. А. И. Герцена, младший научный сотрудник рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0047-3428; e-mail: v.v.amelina@icloud.com;

Стаброва Елена Александровна — врач клинической лабораторной диагностики Центральной клинко-диагностической лаборатории, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0009-0004-4323-6205, e-mail: stabrova_ea@almazovcentre.ru;

Васильева Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, заведующая Центральной клинко-диагностической лабораторией, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2115-8873, e-mail: vasilieva_eyu@almazovcentre.ru;

Бочкарев Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник Научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств Национального центра мирового уровня ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ORCID:0000-0002-7408-9613, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru;

Свириев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель Научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств Национального центра мирового уровня; руководитель рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-3170-0451, e-mail: yusvyrv@yandex.ru.

Author information

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-7585-6012, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Sergey N. Kolomeichuk, PhD, Senior Research Associate, Laboratory of Genetics Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia; Researcher, Sleep Laboratory, Research Department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0003-3104-3639;

Ekaterina N. Zabroda, Laboratory Assistant, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, Student, Saint-Petersburg State University, St Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-4993-7067;

Alexey L. Gordeev, Laboratory Assistant, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, Student, Saint-Petersburg State University, St Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9916-9022;

Valeria V. Amelina, PhD in Psychology, Senior lecturer, Herzen State Pedagogical University, Junior Researcher, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0047-3428; e-mail: v.v.amelina@icloud.com;

Elena A. Stabrova, MD, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Central Clinical and Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia, ORCID: 0009-0004-4323-6205, e-mail: stabrova_ea@almazovcentre.ru;

Elena Y. Vasilieva, MD, PhD, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Head, Central Clinical and Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-2115-8873, e-mail: vasilieva_eyu@almazovcentre.ru;

Mikhail V. Bochkarev, MD, PhD, Researcher, Research Group of Hypersomnias and Sleep-Disordered Breathing Group, World Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Center St Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-7408-9613, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru;

Yurii V. Sviryayev, MD, PhD, DSc, Head, Research Group of Hypersomnias and Sleep-Disordered Breathing Group, World Class Research Centre for Personalized Medicine; Leading Researcher, Head, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-3170-0451, e-mail: yusvyr@yandex.ru.