

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

На правах рукописи

ЛУТОХИН ГЛЕБ МИХАЙЛОВИЧ

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ И НАРУШЕНИЕ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ

14.01.11 - Нервные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Л.А. Гераскина

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор А.В. Фонякин

Москва - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | Стр. |
|--|------|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 10 |
| 1.1. Факторы риска инсульта и синдром нарушения дыхания во сне | 10 |
| 1.2. Факторы риска развития нарушений дыхания во сне | 13 |
| 1.3. Диагностика нарушения дыхания во сне | 15 |
| 1.4. Факторы взаимосвязи СНДС и инсульта | 17 |
| 1.4.1. Окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция | 18 |
| 1.4.2. Атеросклероз | 19 |
| 1.4.3. Артериальная гипертензия | 19 |
| 1.4.4. Фибрилляция предсердий | 22 |
| 1.4.5. Хроническая сердечная недостаточность | 23 |
| 1.5. Связь СНДС с подтипом и локализацией инсульта | 24 |
| 1.6. Исходы ишемического инсульта при СНДС и способы коррекции дыхательных расстройств | 26 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 31 |
| 2.1. Общая характеристика пациентов обеих групп | 32 |
| 2.2. Неврологическая характеристика больных обеих групп | 33 |
| 2.3. Нейровизуализационная характеристика церебральных изменений у больных обеих групп | 36 |
| 2.4. Инструментальное исследование МАГ | 38 |
| 2.5. Клинико-инструментальная оценка дыхательных нарушений и центральной гемодинамики | 39 |
| 2.6. Статистическая обработка полученных результатов | 44 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ | 45 |
| 3.1. Частота, тяжесть, структура нарушений дыхания во сне и показатели СМАД у больных с ишемическим инсультом и хронической цереброваскулярной патологией | 45 |
| 3.1.1. Частота и тяжесть СНДС в 1 и 2 группах | 45 |

| | |
|--|------------|
| 3.1.2. Структура СНДС в 1 и 2 группах | 49 |
| 3.1.3. Характеристика больных 1 группы в зависимости от тяжести СНДС | 52 |
| 3.1.3.1. Клиническая характеристика больных 1 группы в зависимости от тяжести СНДС | 53 |
| 3.1.3.2. Неврологическая характеристика больных 1 группы в зависимости от тяжести СНДС | 56 |
| 3.1.3.3. Тяжесть и структура СНДС в 1 группе при различных подтипах инсульта и локализации инфаркта мозга | 57 |
| 3.1.3.4. Факторы риска умеренных и тяжелых НДС в 1 группе | 61 |
| 3.1.4. Клиническая характеристика больных 1 группы с СНДС в зависимости от преимущественного типа апноэ сна | 62 |
| 3.1.5. Показатели СМАД в 1 и 2 группе | 65 |
| 3.1.6. Связь показателей СМАД и СНДС в 1 и 2 группах | 66 |
| 3.2. Нарушение дыхания во сне и раннее функциональное восстановление при ишемическом инсульте | 68 |
| 3.2.1. Динамика неврологических расстройств, СНДС и АД в 1 группе | 68 |
| 3.2.2. Связь динамики неврологических расстройств и СНДС в 1 группе..... | 72 |
| 3.2.3. Факторы неблагоприятного функционального восстановления при ишемическом инсульте | 75 |
| 3.2.4. Влияние коррекции СНДС на динамику неврологических функций | 79 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 83 |
| ВЫВОДЫ | 95 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 97 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 98 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 100 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Инсульт является второй по частоте причиной смерти и лидирующей причиной инвалидизации пациентов в мире, при этом на долю ишемических инсультов приходится до 75 – 80% от общего числа случаев в структуре заболевания (Суслина З. А., Пирадов М. А., 2009; Murray C.J., Lopez A.D., 1997). Помимо традиционных факторов риска развития инсульта, к которым относятся артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий (ФП), атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД) и курение, в последнее время стали выделять синдром нарушения дыхания во сне (СНДС). В структуру дыхательных нарушений входят: синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), центрального апноэ сна (ЦА), центральное периодическое дыхание во сне. По данным мета-анализа, частота встречаемости СНДС у пациентов с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (ТИА) составляет 71,4% с индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ) ≥ 5 эпизодов в час и 14% для пациентов с ИАГ ≥ 40 (Parrá O., Arboix A., 2016), что намного превышает распространенность СНДС в популяции.

Показано, что СНДС, особенно СОАС, не только являются фактором риска развития инсульта, но также негативно влияют на течение острого периода заболевания, смертность и восстановление неврологических функций в раннем и отдаленном реабилитационном периоде (Good D., Henkle J., 1996). В литературе обсуждаются различные возможные механизмы влияния СОАС на течение инсульта, которые реализуются через нестабильность гемодинамики в виде значительных колебаний цифр артериального давления (АД) во время эпизода апноэ (подъем систолического АД на 30-100 мм рт. ст.), нарушения ритма сердца, усугубление дисфункции эндотелия и стимуляции развития атеросклероза и снижение чувствительности барорецепторов. Все это ассоциируется с ухудшением мозгового кровотока (Shepard J.W., 1985; Belozeroff V., 2003). Повторные эпизоды гипоксемии, активация окислительного стресса и

перекисного окисления липидов, повышение уровня провоспалительных медиаторов могут оказывать дополнительное неблагоприятное воздействие на зону пенумбры и, как следствие, усугублять неврологический дефицит (Schulz R., 2000; Chan P.H., 2001; del Zoppo G., 2001; Dyugovskaya L., 2002; Gibson G.J., 2004).

Исследования последних лет сфокусированы на оценке эффективности применения метода терапии продолженным положительным давлением (CPAP-терапия) в ранние сроки ишемического инсульта у больных с НДС с целью улучшения неврологического восстановления и повседневного функционирования (Bravata D.M. et al., 2011; Parra O. et al., 2011; Kernan W.N. et al., 2014). Так, была продемонстрирована эффективность CPAP-терапии в отношении ускоренного улучшения неврологических функций в ранние сроки после инсульта, а также в уменьшении количества сердечно-сосудистых событий в отдаленные сроки у больных с умеренно-тяжелой формой СОАС (Yan-Fang S., Yu-Ping W., 2009; Martínez-García M.A. et al., 2009).

Актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью изучить факторы, ассоциирующиеся с высокой частотой СНДС при ишемическом инсульте, определить предикторы неблагоприятного прогноза раннего восстановления нарушенных неврологических функций и разработать подходы к оптимизации ведения пациентов.

Степень разработанности научной темы

На данный момент существует один крупный мета-анализ распространенности СОАС среди инсультных больных и пациентов с ТИА, который базируется на результатах 29 исследований, включающих 2343 пациента (Johnson K.G., Johnson DC., 2010). Существуют данные, демонстрирующие увеличение риска смерти в 5-7 раз у пациентов с СОАС в течение 10 лет (Sahlin C. et al., 2008). В рекомендациях по вторичной профилактике инсульта АНА/ASA от 2014 года говорится о необходимости скорейшего выявления и коррекции дыхательных расстройств среди пациентов с риском развития СОАС. Однако не существует унифицированных критериев и пороговых значений дыхательных расстройств, при которых необходимо начинать первоочередную коррекцию, не сформулированы критерии целенаправленного отбора больных для CPAP-терапии и не определены конкретные показатели НДС, изменения которых достоверно свидетельствовало бы о снижении реабилитационного потенциала. В

большинстве исследований рассматривается отдаленное влияние СНДС на восстановление неврологических функций, в то время как влияние дыхательных расстройств на течение острого периода инсульта требует дальнейшего изучения.

Несмотря на то, что СРАР-терапия является эффективным способом коррекции НДС, приверженность к ней среди пациентов с инсультом остается низкой (Hsu C.Y. et al., 2006; Parra O. et al., 2011; Ryan C.M. et al., 2011). Другие методы лечения СОАС (например, каппы, отказ от сна в положении лежа на спине) либо малоэффективны, либо не достаточно изучены в группах пациентов с острым инсультом, и не получили широкого распространения (Svatikova A. et al., 2011).

Таким образом, актуальным остается изучение влияния НДС на течение острого периода инсульта во взаимосвязи с показателями центральной гемодинамики, а также разработка способов улучшения раннего неврологического восстановления у больных с дыхательными расстройствами в период ночного сна.

Цель исследования

Установить частоту, структуру и тяжесть СНДС во взаимосвязи с неврологическими нарушениями у больных с ишемическим инсультом и разработать подходы к оптимизации ранней реабилитации.

Задачи исследования

1. Изучить частоту, структуру и тяжесть СНДС по данным кардиореспираторного мониторинга у больных с ишемическим инсультом в сравнении с пациентами с хроническими цереброваскулярными заболеваниями.

2. Сопоставить наличие и тяжесть СНДС при ишемическом инсульте с клиническими характеристиками больных, оценкой риска апноэ по Берлинскому вопросу, степенью неврологического дефицита, патогенетическим подтипом ишемического инсульта, особенностями церебральных изменений, показателями суточного АД.

3. Изучить динамику СНДС и неврологических расстройств в остром периоде ишемического инсульта и определить предикторы неблагоприятного функционального восстановления.

4. Разработать способ улучшения раннего неврологического восстановления у больных с ишемическим инсультом и СНДС.

Научная новизна

Впервые у пациентов в динамике острого периода ишемического инсульта проведен анализ частоты встречаемости, выраженности и структуры СНДС в зависимости от характеристик острого ишемического очагового поражения мозга (локализация, величина очага), неврологического статуса, показателей суточного мониторирования АД и частоты сердечных сокращений. Продемонстрировано, что при ишемическом инсульте и хронических формах цереброваскулярной патологии НДС являются частым нарушением, обусловлены обструкцией верхних дыхательных путей и центральным апноэ. Установлены особенности структуры СНДС при острых и хронических ишемических НМК и динамика СНДС на протяжении острого периода инсульта. Показано, что при хронических ишемических ЦВЗ доминирующим типом НДС является обструктивное апноэ, а преимущественно ЦА регистрируется только у больных с ОНМК. По сравнению с хроническими ЦВЗ, НДС при ишемических ОНМК характеризуются преобладанием эпизодов апноэ центрального типа при сопоставимой частоте эпизодов ОА, что обуславливает большую тяжесть гипоксической нагрузки и гипоксемии. Также при ОНМК имеется увеличение количества эпизодов апноэ со снижением ЧСС, что отражает вегетативный дисбаланс у этих больных. При этом количество эпизодов ЦА уменьшается в течение острого периода заболевания, а число эпизодов апноэ со снижением ЧСС сохраняется стойко повышенным на протяжении всей острой фазы инсульта. Кардиоэмболический инсульт и вовлечение в зону инфаркта островковой доли мозга ассоциируются с умеренным/тяжелым СНДС.

Теоретическая и практическая значимость

Определена совокупность клинических признаков наличия умеренных/выраженных НДС при ишемическом инсульте: возраст старше 68 лет, мужской пол, оценка mRS 3 и более баллов, кардиоэмболический подтип инсульта, стеноз МАГ свыше 70%, наличие ХСН, повторный инсульт и вовлечение островковой доли. Показано, что наличие СНДС умеренной/тяжелой степени негативно влияет на раннее восстановление неврологических функций при ишемическом инсульте. Имеется

прямая ассоциация между ИАГ и выраженностью неврологических нарушений через 3 недели ишемического инсульта. Установлено, что увеличение количества эпизодов апноэ в ночные часы более 123 и ИАГ ≥ 25 час⁻¹ являются самостоятельным прогностическим фактором неблагоприятного функционального восстановления в первые 3 недели заболевания. Разработан способ коррекции гипоксемии и доказано, что позиционирование больного с приподнятым головным концом в сочетании с инсуффляцией кислорода в ночные часы оказывают положительное влияние на восстановление неврологических функций у больных с ишемическим инсультом.

Методология и методы исследования

В данном исследовании объектом исследования являются пациенты с острым ишемическим инсультом и группа сравнения – пациенты с хронической цереброваскулярной патологией. Для решения поставленных задач использовались клиничко-неврологический, инструментальный (кардиореспираторное мониторирование, суточное мониторирование АД, МРТ головного мозга, дуплексное сканирование магистральных артерий головы, эхокардиография) и статистический методы. В рамках перечисленных методов были использованы следующие инструменты: клиничко-инструментальное исследование с количественной оценкой неврологических симптомов (шкала инсульта национальных институтов здоровья - NIHSS), оценка повседневного функционирования (модифицированная шкала Ренкина - mRS). Использовали Берлинский вопросник, который на данный момент является наиболее чувствительным анкетным методом выявления риска развития апноэ во сне.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Дыхательные нарушения встречаются у подавляющего числа больных с цереброваскулярными заболеваниями и представлены эпизодами обструктивного и центрального апноэ сна. Преимущественный тип НДС, структура и тяжесть дыхательных нарушений имеют различия при ишемическом инсульте и хронических формах ЦВЗ.

2. Ишемический инсульт не является непосредственной причиной НДС, но на фоне многофакторной предрасположенности к НДС служит триггером каскада патологических процессов, усугубляющих ОА и приводящих к появлению ЦА.

3. В динамике острого периода ишемического инсульта происходит снижение частоты эпизодов ЦА, ИАГ и ИГ, в то время как ОА характеризуются стабильностью проявлений.

4. Выраженные НДС оказывают негативное влияние на раннее функциональное восстановление больных с ишемическим инсультом.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов обусловлена достаточным объемом когорты обследованных пациентов, применением современных методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов. Использованы современные методики накопления и анализа ключевой информации с использованием программ электронных таблиц Microsoft Office Excel 2010 г. Математическая обработка полученных результатов осуществлена с помощью программы STATISTICA StatSoft версия 10.0.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них – 4 публикации в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Зарегистрировано 2 патента на изобретение.

Материалы диссертации доложены на 4 Всероссийских научных конференциях:

1. III Национальный конгресс "Неотложные состояния в неврологии", Москва, 2015 г.
2. XI Научно-практическая конференция (РосОКР) с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», Москва, 2015 г.
3. Конгресс «Сердечная недостаточность 2016», Москва, 2016 г.
4. XII Научно-практическая конференция (РосОКР) с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», Москва, 2017 г.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Инсульт - острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), характеризующееся внезапным (в течение нескольких минут, часов) появлением очаговой и/или общемозговой неврологической симптоматики, которая сохраняется более 24 часов или приводит к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие цереброваскулярной патологии (Суслина З.А., Пирадов М.А., 2009). Персональные, социальные и экономические последствия инсульта колоссальны. Инсульт развивается у 16,9 миллионов человек каждый год и является второй ведущей причиной смерти во всем мире. Несмотря на то, что частота инсульта снижается в развитых странах, абсолютные цифры распространенности инсульта, смертности и инвалидизации от инсульта растут (Feigin V.L. et al., 2014). Ввиду высокой частоты повторных ОНМК и смертности, обусловленной инсультом, решающее значение приобретают мероприятия по первичной и вторичной профилактике, базирующиеся на стратегии высокого риска (Aarnio K. et al., 2014).

1.1. Факторы риска инсульта и синдром нарушения дыхания во сне

Инсульт является мультифакторным заболеванием. Перечень факторов риска (ФР) инсульта включает множество состояний, среди которых выделяют модифицируемые и не модифицируемые факторы. Наиболее мощным не модифицируемым ФР инсульта является возраст. После 55 лет каждые последующие 10 лет, как у мужчин, так и у женщин удваивается риск инсульта. (Wolf P.A. et al., 1992; Brown R.D. et al., 1996). Важную роль играют и гендерные различия. Распространенность инсульта среди мужчин в 1,25 раз выше по сравнению с женщинами. Генетическая предрасположенность тоже влияет на риск развития инсульта. Так, во Фремингемском исследовании было выявлено, что частота инсультов выше в группе людей, в чьих семьях до этого встречались инсульты (Kiely D.K. et al., 1993). Риск инсульта зависит от расовой принадлежности. Показано, что у лиц

негроидной расы по сравнению с европеоидной расой риск инсульта выше более чем в два раза (Gillum R.F., 1988; Howard G. et al., 1994).

Среди модифицируемых ФР инсульта наиболее значимым считают артериальную гипертонию (АГ), фибрилляцию предсердий (ФП), сахарный диабет (СД) (Burchfiel C.M. et al., 1994; Benjamin E.J. et al., 1994; MacMahon S., Rodgers A., 1994; Feinberg W.M. et al., 1995). Однако эти ФР объясняют лишь 60-80% случаев ОНМК, поэтому актуальной остается проблема верификации других потенциальных причин, способствующих повышению сердечно-сосудистого риска (Allen C.L., Bayraktutan U., 2008). Среди них пристальное внимание исследователей и клиницистов привлекает синдром нарушения дыхания во сне (СНДС).

На сегодняшний день СНДС, в частности СОАС, рассматривается в качестве независимого, модифицируемого фактора риска развития инсульта (Свириев Ю.В. и соавт., 2011; Магомедова Н.М., Голухова Е.З., 2016; Shahar E. et al., 2001; Arzt M. et al., 2005; Yaggi H.K. et al., 2005; Redline S. et al., 2010). Рекомендации по выявлению, профилактике и коррекции дыхательных расстройств приведены в руководстве по вторичной профилактике инсульта, что свидетельствует о растущей значимости вклада СНДС в развитие сердечно-сосудистых заболеваний и важности его дальнейшего изучения (Kernan W.N. et al., 2014).

СНДС - это обобщающий термин, который включает в себя СОАС, синдром центрального апноэ сна (ЦА) и центральное периодическое дыхание. Обструктивное апноэ (ОА) является результатом сужения и спадания верхних дыхательных путей. Диагностическими критериями ОА являются: снижение потоковой скорости воздуха в верхних дыхательных путях на $\geq 90\%$ от исходных значений, длительность ≥ 10 секунд, снижение потоковой скорости дыхания на $\geq 90\%$ времени всего эпизода и наличие дыхательных усилий, зарегистрированных грудным и абдоминальным датчиками (AASM, ICSD 3rd ed, 2014).

Для ЦА справедливы те же критерии за исключением последнего признака. Именно отсутствие дыхательных усилий во время эпизода апноэ свидетельствует о вовлеченности дыхательного центра в патогенез данного расстройства. В основе патогенеза ЦА лежит гиперсенсбилизация хеморецепторов дыхательного центра к PaCO_2 , которая приводит к эпизодам гипервентиляции, сменяющимся эпизодами апноэ. Данный механизм известен как «петля обратной связи» (Khoo M.C. et al., 1982; White D.P., 2005).

Исследования, валидирующие риск ишемического инсульта при СОАС

| Исследование | Тип исследования | Число пациентов (n) | Статистически значимые различия | Первичные данные | Результаты |
|----------------------------------|------------------|---------------------|---------------------------------------|---|--|
| SHHS (Shahar E. et al., 2001) | Кросс-секционное | 6424 | В, П, К, раса | Распространенность инсульта при сравнении нижнего и верхнего квартилей | ОШ: 1,58; 95%ДИ: 1,02-2,46, P= 0,03 |
| Arzt M. et al., 2005 | Кросс-секционное | 1476 | В, П, К, ИМТ, Ал | Распространенность инсульта в группе пациентов с ИАГ >20 по сравнению с ИАГ < 5, | ОР: 4,33; 95% ДИ:1,32-14,24, p= 0,02 |
| | Когортное | 1189 | В, П, ИМТ | Повторный инсульт в группе ИАГ >20 по сравнению с ИАГ <5. | ОР: 3,08; 95% ДИ: 0,74-12,81, p= 0,012 |
| Redline S. et al., 2010 | Когортное | 2462 | В, ИМТ, К, СД, САД, АГ терапия, раса | Случаи инсульта у мужчин и женщин с не леченным СОАС с ИАГ > 19 в течение 8,7 лет | ОР: 2,86; 95% ДИ:1,10-17,39, p= 0,016 |
| | Когортное | 2960 | В, ИМТ, К, СД, САД, АГ терапия, раса | | ОР: 1,21; 95% ДИ:0,65-62,54, p= 0,693 |
| Yaggi H.K. et al., 2005 | Когортное | 1022 | В, П, К, ИМТ, Д, АГ, ФП, Ал, СМ, раса | Случаи инсульта или смерти у пациентов с СОАС | ОР: 2,24; 95% ДИ:1,30-33,86, p=0,004 |
| Munoz R. et al., 2006 | Когортное | 394 | П | Случаи инсульта у пациентов от 70 до 100 лет с ИАГ \geq 30 в течение 6 лет | ОР: 2,52; 95% ДИ:1,044-10,46, p=0,04 |
| Campos-Rodriguez F. et al., 2014 | Когортное | 268 | В, ИМТ, Д, АГ, ФП | Случаи инсульта у женщин с не леченым ИАГ \geq 10 на протяжении 6,8 лет Случаи инсульта у женщин с леченым ИАГ \geq 10 в течение 6,8 лет | ОР: 6,44; 95% ДИ: 1,46-28,3 |
| | | 441 | | | ОР: 0,76; 95% ДИ:0,02 – 1,57 P=0,05 |

Примечание: ИАГ - индекс апноэ-гипопноэ; В - возраст; ФП - фибрилляция предсердий; Ал - алкоголь; ИМТ - индекс массы тела; СД – сахарный диабет; АГ - артериальная гипертония; Л - лечение; П - пол; К - курение ; СМ - смертность; САД - систолическое АД; Q1 и Q3 – значения нижнего и верхнего квартилей показателя; ОШ – отношение шансов; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; p - уровень статистической значимости.

Исследование Sleep Heart Health Study - SHHS (Shahar E. et al., 2001) показало повышенный нескорректированный риск инсульта среди пациентов с индексом апноэ-гиппноэ (ИАГ) ≥ 11 . Последующие результаты исследования Висконсинской когорты населения обнаружили трехкратное увеличение скорректированного риска инсульта у пациентов с ИАГ ≥ 20 (Arzt M. et al., 2005). Это исследование включало поправку на возраст, пол, ИМТ, алкоголь, курение, АГ и СД. Дальнейший анализ данных проспективных эпидемиологических исследований продемонстрировал 2-3-х кратное увеличение риска инсульта у пациентов с умеренной или тяжелой формой СОАС (Arzt M. et al., 2005; Yaggi H.K. et al., 2005; Munoz R. et al., 2006; Redline S. et al., 2010; Campos-Rodriguez F. et al., 2014). Эта взаимосвязь между СОАС и инсультом была подтверждена в недавнем метаанализе, включившем в себя 12 проспективных когортных исследований, охвативших 25760 человек (Martinez-Garcia M.A. et al., 2009). По данным анализа, относительный риск инсульта со смертельным и не смертельным исходом для группы больных с тяжелой формой СОАС по сравнению с пациентами без апноэ составил 2,15 (95% ДИ: 1,42 - 3,24) .

1.2. Факторы риска развития нарушения дыхания во сне

Несмотря на то, что нарушение дыхания во сне активно изучается последние 20 лет и появляются новые научные данные и клинические рекомендации, до 80% всех больных с дыхательными нарушениями остаются не обследованными (Бабак С.Л., 2010; Полуэктов М.Г., 2016; Young T. et al., 1997; Kapur V. et al., 2002). Из-за того, что пациенты редко предъявляют жалобы, связанные с СНДС, в медицинских кругах существует недостаточная осведомленность о данной проблеме. В связи с этим знание факторов риска СНДС необходимо для своевременной диагностики этой патологии в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Одним из основных ФР нарушений дыхания во сне называют пожилой возраст (Ford D.E., Kamerow D.B., 1989; Gislason T. et al., 1993). Согласно эпидемиологическим исследованиям более 50% людей старше 65 лет жалуются на нарушение сна, что, как правило, связано с СНДС (Ancoli-Israel S. et al., 1991). В двух крупномасштабных исследованиях выявлено, что распространенность СОАС неуклонно увеличивается с возрастом и достигает максимума после 60 лет (Bixler E.O. et al., 1998, 2001). К предполагаемым механизмам увеличения распространенности СОАС по мере старения

человеческого организма относят повышенное отложение жировых масс в парафарингеальной области, удлинение мягкого неба, а также изменения в окологлоточных структурах (Malhotra A. et al., 2006; Eikermann M. et al., 2007).

ИМТ согласно мировым исследованиям также был признан ключевым модифицируемым ФР развития ОА (Любшина О.В., Максимова М.Ю., 2010; Strohl K.P., 1996; Flegal K.M. et al., 2002; Young T. et al., 2004). Результаты когортных эпидемиологических исследований позволили утверждать, что риск развития СОАС прямо пропорционален увеличению ИМТ (Bearpark H. et al., 1995; Vixler E.O. et al., 1998, 2001). Более того, продолжающееся увеличение ИМТ значительно ускоряет прогрессирование дыхательных расстройств (Peppard P.E. et al., 2000; Tishler P.V. et al., 2003; Newman A.V. et al., 2005). При анализе накопленных данных выявлено, что ИМТ более 30 кг/м² и окружность шеи более чем на 45 см у мужчин и 38 см у женщин являются прогностически значимыми и ассоциируются с 10-12 кратным риском развития СОАС (Young T. et al., 2004). К основным ФР апноэ при повышении ИМТ относят: повышенное парафарингеальное отложение жира, приводящее к уменьшению просвета верхних дыхательных путей, нарушение регуляции тонуса мышц глотки, нестабильность системы контроля дыхания, снижение остаточной функциональной емкости легких в связи со снижением тяги в верхних дыхательных путях.

Мужской пол также можно причислить к одним из ФР СНДС (Young T. et al., 1996; Strohl K.P., Redline S., 1996). Так, у мужчин имеется более массивное строение верхних дыхательных путей, которое предрасполагает к развитию СОАС (Jordan A.S. et al., 2004). С другой стороны, женщины могут не предъявлять жалобы на громкий храп, ночные эпизоды удушья или остановки дыхания, хотя чаще жалуются на избыточную дневную сонливость (Young T. et al., 1996; Chervin R.D., 2000). Кроме того, по данным социологических исследований, мужчины в отличие от женщин гораздо реже обращают внимание на храп и остановки дыхания своих родственников (Breugelmans J.G. et al., 2004). Если рассматривать полисомнографические различия СОАС у мужчин и женщин, то у женщин статистически ниже ИАГ в 2-3 фазе сна, однако в REM фазе сна ИАГ одинаковый. Также у женщин меньше продолжительность эпизодов апноэ и значительно меньше выражена десатурация O₂ в эпизодах СНДС (Ware J.C. et al., 2000). Другими словами, у женщин может иметь место СНДС, но он реже распознается и носит менее тяжелый характер.

Монголоидная и негроидная расы сопряжены с бóльшим риском СНДС, чем европеоидная, что может быть объяснено особенностями строения черепно-лицевого отдела (Redline S. et al., 1997; Ong K.C. et al., 1998, Li K.K. et al., 2000). Ретрогнатия, гипертрофия миндалин, увеличенный язык или мягкое небо, заниженное расположение подъязычной кости, ретропозиция верхней и нижней челюсти, а также уменьшенные задние пространства дыхательных путей могут сузить размеры верхних дыхательных путей и способствовать возникновению апноэ и гипопноэ во время сна (Cistulli P.A., 1996; Miles P.G. et al., 1996).

Впервые данные о роли наследственности в заболеваемости СОАС были описаны в 1978 г. (Strohl K.P. et al., 1978). С тех пор ряд проспективных исследований подтвердили роль наследственных факторов в развитии СОАС (Redline S., 2000; Vuxbaum S.G., 2002). Обширные исследования генома человека выявили локусы, ассоциирующиеся с развитием СОАС, а также различия в способах наследования у представителей белой и негроидной рас (Palmer L.J. et al., 2003).

Среди прочих ФР СНДС называют курение и прием алкоголя. По данным ряда эпидемиологических исследований было показано независимое влияние курения на риск развития СОАС и первичного храпа (Stradling J.R., Crosby J.H., 1991; Franklin K.A. et al., 2004). Алкоголь в свою очередь увеличивает продолжительность эпизодов апноэ и усугубляет гипоксемические явления (Таасан V.C. et al., 1981). Все эти явления обусловлены миорелаксационным эффектом алкоголя, а также его гипнотическим и седационным действием.

1.3. Диагностика нарушения дыхания во сне

Ввиду высокой распространенности и значимости дыхательных расстройств во сне были предложены и успешно внедрены в практику скрининговые методы выявления дыхательных расстройств. К ним относят вопросники и шкалы, а также инструментальные методы исследования. Среди вопросников риска апноэ наибольшей чувствительностью обладает Берлинский вопросник (Netzer N.C., 1999). Он состоит из 3 категорий вопросов: 1) вопросы, касающиеся храпа и остановок дыхания во сне, 2) вопросы о дневной сонливости и работоспособности, 3) вопросы об уровне АД и ИМТ. Как дополнительный метод оценки дневной сонливости и уровня работоспособности используют шкалу дневной сонливости Эпворта (Johns M.W., 1992). Данная шкала

широко используется в сомнологических лабораториях для оценки динамики коррекции дыхательных расстройств у пациентов. Полагают, что Берлинский вопросник риска апноэ или шкала дневной сонливости Эпворта, обладают недостаточной прогностической значимостью у пациентов, перенесших инсульт, так как субъективную дневную сонливость не всегда можно корректно оценить из-за изменения уровня сознания пациента или она может быть избыточно выражена (Arzt M. et al., 2010; Srijithesh P.R. et al., 2011). Тем не менее, специальных исследований по валидации данных шкал при остром инсульте не проводилось.

Скрининговым инструментальным методом является компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия (Williams A.J. et al., 1991). Методика основана на изучении уровня сатурации крови кислородом в ночное время. Главное преимущество данной методики состоит в том, что ее можно применять как в стационарных, так и амбулаторных условиях, она не требует специальной подготовки врача и больного.

Помимо перечисленного, существуют методики, позволяющие детально изучить нарушения дыхания во сне. К ним относят: полисомнографическое исследование, кардиореспираторный мониторинг и диагностический режим у экспертных аппаратов СРАР-терапии. Золотым стандартом исследования СНДС является полисомнография. При выполнении данной методики регистрируется множество параметров: электроэнцефалография, миограмма, данные с арктиграфа и пульсоксиметра, ЭКГ, данные с назальных канюлей, грудных и абдоминальных датчиков, с помощью которых регистрируют назальный поток воздуха и дыхательные движения грудной клетки. При выполнении данной методики можно зарегистрировать все дыхательные нарушения, разделить обструктивные и центральные апноэ, выявить феномены ЭЭГ активации при апноэ (RERA - Respiratory effort-related arousal). Можно достоверно определить изменения сна при различной тяжести СНДС. Основными недостатками данной методики являются дороговизна исследования, необходимость квалифицированного медицинского персонала, наличие специального помещения или лаборатории, необходимость высокой комплаентности пациента при проведении исследования.

Необходимость в точном портативном методе исследования дыхательных расстройств послужила толчком к созданию кардиореспираторного мониторингования. Данный метод включает в себя суточное холтеровское мониторингование, пульсоксиметрию и ночное исследование дыхания при помощи назальных канюлей и

датчиков грудного и абдоминального дыхательного усилия. Главное преимущество данной методики заключается в портативности прибора и возможности применения в различных стационарных условиях.

В последнее время появились данные об эффективном использовании диагностического режима аппаратов СРАР. Данная функция имеется у приборов экспертного уровня, которые записывают все дыхательные эпизоды во время ночной вентиляции пациентов. Главным «недостатком» данной методики является корректирующая составляющая СРАР-терапии. Даже в диагностическом режиме прибор создает положительное давление в 5 мм водного столба в верхних дыхательных путях. Этого бывает достаточно, чтобы скорректировать легкие эпизоды апноэ, поэтому диагностическая точность и достоверность результатов данной методики продолжает дискутироваться (Kuna S.T. et al., 2011).

1.4. Факторы взаимосвязи СНДС и инсульта

Связь между инсультом и СНДС может быть двунаправленной. Так, при инсульте могут вовлекаться в поражение центры, отвечающие за дыхание и мускулатуру верхних дыхательных путей, что приводит к возникновению СОАС de novo (Dyken M.E. et al., 2009; Brown D.L. et al., 2014). С другой стороны существует мнение, что СОАС является самостоятельным ФР инсульта. Последнее положение подтверждается множеством аргументов:

- 1) общностью ФР СОАС и инсульта (Burchfiel C.M. et al., 1994; Arzt M. et al., 2005; Young T. et al., 2016);
- 2) высоким уровнем распространенности СОАС у пациентов с ОНМК (Chan W. et al., 2010);
- 3) наличием ранее существовавших анатомических особенностей у больных с инсультом и СОАС по сравнению с пациентами без СОАС (Brown D.L. et al., 2010);
- 4) высокой частотой СОАС у пациентов с повторным инсультом (Johnson K.G. et al., 2010).

Механизмы, с помощью которых СОАС способствует развитию инсульта, активно изучаются, и в настоящее время было выделено несколько респираторно-сосудистых континуумов, индуцируемых СНДС и финиширующих развитием инсульта.

1.4.1. Окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция

Интермиттирующая гипоксемия во время сна, повторяющиеся множественные пробуждения, в том числе активация ЭЭГ, связанная с респираторными усилиями, и возникновение отрицательного внутригрудного давления приводит к симпатической активации и высвобождению катехоламинов. Это, в свою очередь, является причиной нестабильности АД, увеличения частоты сердечных сокращений, усиления фрагментации сна и периодического снижения церебральной перфузии (Balfors E.M. et al., 1994; Bradley T.D. et al., 2009). При этом активно образуются свободные кислородные радикалы (СКР), которые становятся основой каскада окислительного стресса, что играет решающую роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (Sandberg O. et al., 2001; Wessendorf T.E. et al., 2001; Scala R. et al., 2009; Ryan C.M. et al., 2011). Увеличение количества СКР у больных СОАС может являться как следствием воспалительных процессов (Hsu C.Y. et al., 2006), так и активации симпатической системы и катехоламин-индуцированным синтезом СКР (Palombini L. et al., 2006; Dyken M.E., 2009). Однако следует отметить, что данный вопрос остается спорным, так как в других исследованиях не продемонстрировано увеличения уровня перекисного окисления липидов у больных с СОАС (Young T. et al., 2013; Brown D.L. et al., 2014).

Также было продемонстрировано, что СОАС ассоциируется с увеличением экспрессии молекул адгезии CD15 и CD11c и увеличением адгезивности моноцитов в культуре эндотелиальных клеток человека (Dyugovskaya L. et al., 2002). Также показана эффективность СРАР-терапии в снижении системного воспалительного ответа, включая СКР ассоциированное воспаление.

При СОАС может происходить снижение уровня оксида азота, что препятствует вазодилатации и снижению АД, способствует нарушению функции эндотелия, развитию и прогрессированию атеросклероза (Lavie L., 2003; Pilz R.B., 2003; Huang Q.Q. et al., 2004). Таким образом, отдаленные осложнения СОАС, включая развитие АГ, ИБС и инсульта, могут быть следствием нарушения синтеза оксида азота (Saran M. et al., 1990; Kato M. et al., 2000; Haight J.S., 2003).

1.4.2. Атеросклероз

В последнее время большое количество клинических исследований сконцентрировано на выявлении атеросклероза у пациентов, страдающих СОАС (Lui M.M-S., 2012). В исследованиях Silvestrini M. et al. (2002) и Minoguchi K. et al. (2005) было обнаружено утолщение каротидного комплекса интима-медиа (КИМ) у больных с СОАС по сравнению с группой контроля. Подобные данные были получены в исследовании Suzuki T. et al. (2004), где тяжесть СОАС напрямую коррелировала с такими проявлениями атеросклероза и артериальной ригидности, как толщина КИМ и скорость пульсовой волны. Также было выявлено, что больные с СОАС имеют повышенный риск развития атеросклеротических бляшек и экстракраниальных стенозов (Baguet J.P., 2005; Drager L.F. et al., 2005; Schulz R. et al., 2005). Похожие корреляции были выявлены и в азиатской популяции (Nagahama H. et al., 2004; Li C. et al., 2009; Wen C.Y. et al., 2010). Наличие СОАС наравне с АГ принято считать ФР атеросклероза, сопряженного на ранних этапах с утолщением КИМ, снижением эластичности сонных артерий и повышением каротидно-бедренного индекса (Yamauchi M. et al., 2006; Drager L.F., 2007, 2009, 2010; Sharma S.K. et al., 2011).

1.4.3. Артериальная гипертензия

АГ является одним из самых распространенных заболеваний лиц среднего и пожилого возраста. Распространенность СОАС также увеличивается с возрастом пациентов, что тесно объединяет эти два заболевания. По данным эпидемиологических исследований у 50% пациентов с СОАС была выявлена АГ, а у 30% больных АГ были выявлены нарушения дыхания во сне (Silverberg D.S. et al., 1998). Данная связь была обусловлена такими ФР, как возраст и ИМТ (Kales A. et al., 1984; Fletcher E.C. et al., 1985). На основании результатов исследования Висконсинской когорты было определено, что у пациентов с ИАГ от 5 до 14,9 частота встречаемости АГ была в 2,03 раза выше по сравнению с пациентами с ИАГ <5. При этом наличие АГ не зависело от сопутствующих факторов, и нарушение дыхания во сне было оценено как независимый фактор риска АГ (Hla K.M. et al., 1994; Young T. et al., 1997; Peppard P.E. et al., 2000). Более того, при суточном мониторинге АД пациенты с СОАС демонстрировали недостаточное снижение ночного АД и его повышенную вариабельность (Portaluppi F. et al., 1997). Данные результаты были неоднократно подтверждены в ряде последующих

исследований (Hedner J. et al., 2006; Nieto F.J. et al., 2004; Tanigawa T. et al., 2004; Gottlieb D.J. et al., 2006; Kamil M.A. et al., 2007; Cui R. et al., 2008). Некоторые исследователи предполагают, что повышение диастолического давления является манифестирующим признаком развития АГ у пациентов с СОАС (Sharabi Y. et al., 2003). С другой стороны, в исследовании Sin D.D. et al. (2003) было показано, что у пациентов с СОАС уровень АД значительно выше по сравнению с пациентами без нарушения дыхания во сне и распространенность АГ у данной группы больных значительно больше, чем в популяции. Также было отмечено, что системная гипертензия у пациентов с СОАС коррелирует с повышенной вариабельностью АД во время сна (Planes C. et al., 2002). Чувствительность барорефлекса, как индекса сердечно-сосудистой стабильности, была снижена у пациентов с не леченым СОАС во время бодрствования и REM фазу сна по сравнению с группой контроля и имела отрицательную корреляцию с повышением АД в постапноэтическом периоде (Bonsignore M.R. et al., 2002).

Основными патофизиологическими процессами, возникающими при СОАС и приводящими к повышению АД, являются интермиттирующая гипоксия, колебания внутригрудного давления и ночные пробуждения. Все эти изменения влияют на сосудистый тонус, артериальную жесткость, таким образом увеличивая риск развития АГ и сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда и инсульт (Kanagy N.L. et al., 2001). Вследствие повреждения сосудистой стенки возникает дисфункция эндотелия, которая является ранним маркером сосудистой патологии у пациентов с СОАС и важным ФР сердечно-сосудистых заболеваний (Budhiraja R. et al., 2007). При исследовании пациентов с АГ и СОАС, была подтверждена связь между НДС и дисфункцией эндотелия. Более того, у нормотоников с СОАС было выявлено уменьшение кровотока по артериям предплечья, обусловленное снижением эндотелий-зависимой вазодилатации и повышением уровня СРБ (Carlson J.T., 1996; Kato M. et al., 2000; Shamsuzzaman A.S. et al., 2002; Steiropoulos P. et al., 2010). Эти факторы могут внести свой вклад в развитие АГ у пациентов с СОАС. Так, была установлена связь между тяжестью дыхательных расстройств во сне и уровнем СРБ, что подтверждено целым рядом исследований (Yokoe T. et al., 2003; Kokturk O. et al., 2005; Chung S. et al., 2007; Punjabi N.M. et al., 2007).

СОАС-ассоциированная гипоксемия и гиперкапния, фрагментация сна, увеличение симпатической активности, активация хеморефлекса и повышение АД приводят к возрастанию периферического сосудистого сопротивления и провоцируют развитие сердечно-сосудистых заболеваний у больных с СОАС (Gagnon J.F. et al., 2009; Netzer N.C. et al., 2010).

Наряду с прочими факторами СОАС является второй по важности причиной развития резистентной АГ (Logan A.G. et al., 2001; Calhoun D.A. et al., 2008). По данным двух крупных кросс-секционных исследований видно, что чем тяжелее дыхательные расстройства, тем сложнее контролировать цифры АД, несмотря на адекватную многокомпонентную антигипертензивную терапию (Grote L. et al., 2000; Lavie P., 2001). Наличие СОАС крайне характерно для пациентов с резистентной АГ, сопровождающейся повышением концентрации альдостерона в плазме крови и нарастанием тяжести дыхательных расстройств (Pratt-Ubunama M.N. et al., 2007).

Нарушение циркадного ритма АД и, в частности, недостаточное снижение ночного давления (нон-диппинг) или его повышение (найт-пиккинг) являются доказанными ФР поражения органов-мишеней у пациентов с АГ, что значительно увеличивает сердечно-сосудистые риски (Kario K. et al., 1996; Boggia J. et al., 2007; Nagai M. et al., 2008; de la Sierra A. et al., 2009). При изучении Висконсинской когорты (Young T. et al., 1997) была выявлена количественно зависящая связь между числом дыхательных нарушений и изменениями циркадного индекса АД при 24-часовом мониторинге, причем данная связь не зависела от каких-либо посторонних факторов. Также было показано, что у 42% пациентов с СОАС имеется АГ, при этом из данного числа у 76% больных зарегистрировано ночное повышение АД (Baguet J.P. et al., 2005).

В других исследованиях было установлено, что циркадный индекс АД зависит от тяжести дыхательных расстройств (Lavie P. et al., 1993; Pankow W. et al., 1997). Более того, связь между увеличением индекса дыхательных расстройств и увеличением средних цифр АД при проведении СМАД была выявлена только у нон-дипперов и пациентов с СОАС и АГ (Suzuki M. et al., 1996). Повторяющиеся апноэтические пробуждения и/или апноэтическая асфиксия и, как следствие, фрагментированный сон связывают с повышением ночных и суточных цифр АД (Noda A. et al., 2000).

В исследовании Portaluppi F. et al. (1997) было изучено 100 случаев впервые выявленной АГ у мужчин и установлено, что у нон-дипперов отмечается недостаточное снижение ночного АД и нарастание вариабельности АД, связанное с СОАС. Таким образом, у нон-дипперов с АГ значительно выше риск наличия дыхательных нарушений во сне, хотя достоверная связь между повышением ночного/дневного АД и ИАГ была выявлена только у мужчин (Sforza E. et al., 1995).

Еще одним из видов клинического течения АГ является маскированная АГ, определяющаяся как нормальное АД при клиническом исследовании и повышение АД при самостоятельном амбулаторном измерении (Pickering T.G. et al., 2007, 2008). Большая доля маскированной АГ была выявлена при амбулаторном СМАД у пациентов с СОАС, ранее считавших себя нормотониками (Вагует J.P. et al., 2008). В последующем обнаружено, что среди нормотензивных пациентов с СОАС у 1/3 встречается маскированная АГ, и у данных больных наблюдается прогрессивное изменение артериальной жесткости. Все это свидетельствует о недооцененности маскированной АГ среди пациентов с нарушениями дыхания во сне (Drager L.F. et al., 2010; Mak R.H. et al., 2010).

Связь СОАС и легочной гипертензии впервые была описана в 1988 году (Weitzenblum E. et al., 1988). Повышение давления в легочной артерии связывают с наличием обструктивного паттерна легочной вентиляции, гипоксемией и гиперкапнией, в то время как тяжесть дыхательных расстройств играет минимально значение (Marrone O. et al., 1989; Chaouat A. et al., 1996). В исследовании Sanner B.M. et al., 1997, были обследованы 92 пациента, и было установлено, что СОАС является независимым фактором риска развития легочной гипертензии.

1.4.4. Фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к наиболее распространенным формам нарушений сердечного ритма, что объясняется разнообразными причинами, включая как кардиальные, так и некардиальные аспекты (Wolf P.A. et al., 1996; Braunwald E., 1997; Calkins H. et al., 2007). В последние десятилетия в качестве ФР развития ФП рассматривают СОАС (Gami A.S. et al., 2004; Braga B. et al., 2009). Продемонстрирована мультифакторная связь между ожирением, СОАС и ФП. Риск развития ФП увеличивается на 4% с каждым увеличением на единицу ИМТ (Wang T.J., 2004; Frost L.

et al., 2005; Dublin S. et al., 2006). Данные корреляции усиливаются для пациентов старше 65 лет (Gami A.S. et al., 2007). СОАС и ЦА наиболее распространены среди пациентов с застойной сердечной недостаточностью, которая в свою очередь ассоциируется с высоким риском развития ФП (Cleland J.G. et al., 2003; Maisel W.H. et al., 2003; Larned J.M. et al., 2009).

Первые сведения о возможной связи СОАС и ФП были получены в ряде наблюдательных исследований (Guilleminault C. et al., 1983; Hoffstein V. et al., 1994). Так, распространенность ФП среди пациентов с СОАС была в 4 раза выше по сравнению с теми, у кого не было СОАС: 4,8% против 0,9% соответственно (Mehra R. et al., 2006). С наличием СОАС ассоциируются высокая частота как пароксизмальной, так и постоянной формы ФП (Stevenson I.H. et al., 2008). Патогенетический характер этой связи подтверждается полным регрессом пароксизмальной ФП среди пациентов с скорректированным СОАС (Guilleminault C. et al., 1983).

Предполагаемая роль СОАС в патогенезе ФП объясняется тем, что для СОАС характерны эпизоды повторяющейся ночной гипоксемии. Эпизоды гипоксии индуцируют симпатическую активацию, которая приводит к вазоспазму, АГ и тахикардии (Tilkian A.G. et al., 1976; Somers V.K. et al., 1995) и значительно увеличивают потребность миокарда в кислороде. Этот нарастающий стресс приводит к ремоделированию миокарда, что является специфическим субстратом для развития аритмий (Prabhakar N.R., 2002; Lévy P. et al., 2008). СОАС также ассоциируется с внезапным и частым повышением внутригрудного давления, которое передается на тонкие стенки предсердий и способствует их растяжению. Повторяющееся растяжение может приводить к увеличению предсердий и анатомическому изменению в соустье легочных вен, что индуцирует развитие ФП (Douglas N.J., 1992).

1.4.5. Хроническая сердечная недостаточность

Распространенность ХСН в российской популяции составляет 7% (7,9 млн. человек) и около 1,8 % (6 млн. человек) в США (Мареев В.Ю. с соавт., 2012; Roger V.L., 2013). Смертность среди пациентов с ХСН остается крайне высокой. Так, в Онтарио с 1994 по 1997 год около 33% пациентов с впервые выявленной ХСН умерли в течение 1 года (Tu J., Zhang H., 1999). По данным SHHS, у пациентов с СОАС частота встречаемости ХСН была в 2,38 раза выше вне зависимости от других факторов (Shahar

E. et al., 2001). В двух других крупных исследованиях при проведении полисомнографии среди пациентов с ХСН СОАС была выявлена у 37% из 450 пациентов и в 11% из 81 пациента (Sin D.D. et al., 1999) Влияние СОАС на ХСН реализуется за счет прогрессирующей недостаточности сократительной функции миокарда. Непосредственное влияние на функцию левого желудочка оказывают гиперактивация симпатической нервной системы, эндотелиальная дисфункция, и интермиттирующая гипоксия в целом. В дополнение к этому симпатическая стимуляция надпочечников приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, как следствие, нарушению электролитного баланса с задержкой жидкости (Floras J.S. et al., 1993). Полагают, что развитие гипертрофии левого желудочка с его недостаточностью являются следствием сочетания системной АГ и СНДС (Levy D. et al., 1996). По данным крупного исследования показано, что среди пациентов с ХСН, страдающих СОАС, прослеживается корреляция между дневным повышением АД и количеством ночных эпизодов апноэ и гипопноэ (Sin D.D. et al., 2007).

1.5. Связь СНДС с подтипом и локализацией инсульта

Учитывая возможную роль инсульта как фактора риска СНДС, неоднократно предпринимались попытки уточнить взаимосвязь дыхательных расстройств с локализацией очагового поражения мозга. Так, в исследовании Harbison J. et al. (2002) было показано, что пациенты со стволовым инсультом чаще страдают СНДС и выраженность дыхательных расстройств у них больше, нежели при иной локализации. Однако авторы полагают, что это связано со старческим возрастом выборки пациентов (в среднем 78 лет) и тяжелым инсультом. При обширном стволовом инсульте часто возникают дыхательные расстройства по типу Чейн-Стокса и другие типы ЦА, что наиболее вероятно обусловлено вовлеченностью в процесс дыхательного центра. Напротив, Mohsenin V. и Valor R. (1995) обнаружили более высокую распространенность СНДС среди пациентов с полушарными инсультами. Авторы исследования объясняли преобладание СНДС у этих пациентов бóльшим объемом мозговой ткани, вовлеченной в ишемический процесс. Однако в данном исследовании была малая выборка пациентов и не все больные были обследованы в острой фазе инсульта.

По данным крупнейшего метаанализа исследований, посвященных изучению СНДС при инсульте, четкой связи между локализацией ишемического поражения и распространенностью, а также тяжестью дыхательных расстройств не выявлено (Johnson K.G., Johnson D.C., 2010). Дыхательные расстройства чаще возникали при повторном инсульте или инсульте неясной этиологии. Наряду с этим, не было обнаружено четкой связи между подтипом инсульта и развитием СНДС. При этом дыхательные расстройства несколько реже встречались при кардиоэмболическом инсульте.

Большое внимание уделяется роли лейкоареоза и поражению белого вещества в развитии дыхательных расстройств. В исследовании Harbison J. et al. (2003) было показано, что наличие лейкоареоза является независимым ФР развития СНДС. Наличие тяжелых дыхательных расстройств больше связано с поражением белого вещества в лобных отделах ($R= 0,29$, $p < 0,05$) и базальных ганглиях ($R= 0,27$, $p < 0,05$). Авторы объясняют это тем, что белое вещество более подвержено гипоксическим воздействиям, снижению церебрального кровотока и гипоперфузии в эпизодах апноэ/гипопноэ нежели серое вещество коры головного мозга (Wisniewska M. et al., 2000; Macey P.M. et al., 2002; Suter O.C. et al., 2002). С другой стороны, известно, что СОАС способствует развитию АГ, которая является одной из основных причин патологии белого вещества головного мозга за счет поражения микроциркуляторного русла (O'Sullivan M. et al., 2002). При поражении белого вещества наблюдается дисрегуляция и нарушение взаимодействия корковых и подкорковых структур, которое приводит к развитию нарушения регуляции тонуса мышц глотки, межреберной мускулатуры, что и провоцирует развитие эпизодов апноэ (Owens R. L. et al., 2008).

Таким образом, взаимосвязь между характером и локализацией церебральных изменений и наличием СНДС имеет сложный механизм, и однозначно определить направленность причинно-следственных отношений в настоящее время не представляется возможным. Это связано с рядом обстоятельств: значительная коморбидность пациентов с инсультом, их отягощенность множеством факторов риска СНДС, в большинстве наблюдений – наличие множественных очаговых/диффузно-очаговых изменений вещества мозга на фоне длительной АГ и/или в сочетании с атеросклерозом, СД и прочее. В этих условиях практическое значение может иметь установление «церебральных» маркеров выраженных НДС, что будет использоваться

для дальнейшего выделения группы пациентов с инсультом, нуждающихся в первоочередной диагностике и лечении нарушений дыхания.

1.6. Исходы ишемического инсульта при СНДС и способы коррекции дыхательных расстройств

Известно, что СОАС ухудшает функциональное восстановление в постинсультном периоде в интервале от 3 до 12 месяцев, увеличивает сроки госпитализации и реабилитации (Kaneko Y. et al., 2003), увеличивает риск повторного инсульта (Rola R. et al., 2008) и смертности (Yan-Fang S. et al., 2009; Parra O. et al., 2011). У пациентов, перенесших инсульт, в последующем 10-летнем периоде после корректировки множества ФР, наличие умеренного СОАС (ИАГ ≥ 15) повышает относительный риск смерти на 75% (Sahlin C. et al., 2008). В пятилетнем обзорном исследовании была продемонстрирована повышенная смертность среди постинсультных пациентов с умеренно-тяжелой формой СОАС (ИАГ ≥ 20) (Martinez-Garcia M.A. et al., 2009). Последующее 7-летнее наблюдение данной когорты больных показало независимое увеличение риска повторного инсульта, не связанного с другими сердечно-сосудистыми рисками, полом и возрастом. Важно отметить, что была продемонстрирована эффективность CPAP-терапии в уменьшении количества сердечно-сосудистых событий у пациентов с умеренно-тяжелой формой СОАС (Martinez-Garcia M.A. et al., 2012).

Имеются неопровержимые доказательства того, что СОАС в постинсультном периоде является ФР смертности и повторного инсульта. Тем не менее, данные о различных исходах лечения СОАС не имеют достаточной доказательной базы. "Золотым стандартом" для лечения СОАС является терапия постоянным положительным давлением (CPAP). Было показано, что применение CPAP возможно как в острой либо подострой фазах инсульта (Scala R. et al., 2009; Ryan C.M. et al., 2011), так и в отдаленном периоде инсульта (Sandberg O. et al., 2001; Wessendorf T.E. et al., 2001). К сожалению, приверженность к CPAP среди пациентов с инсультом была низкая (Williams A.J. et al., 1991; Parra O. et al., 2011; Brown D.L. et al., 2014). Основными факторами, значительно снижающими приверженность пациента к CPAP-терапии, являлись: различная степень изменения сознания, когнитивные нарушения, постинсультная тревога и депрессия, выраженные двигательные нарушения (Palombini

L., Guilleminault C., 2006). Для большинства пациентов основной мотивацией к длительной СРАР-терапии является стремление снизить риск повторных инсультов (Dyken M.E. et al., 2009).

Обсервационные исследования продолжительностью 5-7 лет показали эффективность СРАР-терапии в снижении смертности и заболеваемости инсультом (Martinez-Garcia M.A. et al., 2009; Srijithesh P.R. et al., 2011).

Было проведено 5 рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих влияние СРАР на исходы инсульта (см. табл. 1). Большинство из этих исследований были непродолжительными, с малым размером выборки и часто с плохой приверженностью к лечению (Yan-Fang S. et al., 2009; Bravata D.M. et al., 2011; Parra O. et al., 2011). В самом большом из этих исследований Parra O. et al. (2015) обследовали 140 пациентов в остром периоде инсульта с СОАС (ИАГ ≥ 20) и случайным образом распределяли больных в группу с лечением СРАР и без. В группе пациентов, получавших СРАР-терапию, 28% больных отказались от ее проведения. При анализе данных пациентов, находящихся на лечении СРАР, по сравнению теми, кто получал только традиционное лечение, было выявлено значительное улучшение неврологического восстановления в первый месяц и задержка наступления последующих сердечно-сосудистых событий, но никаких существенных изменений качества жизни и смертности в первые 24 месяца не обнаружено (Yan-Fang S. et al., 2009). Последующие 68 месяцев наблюдения этой группы продемонстрировали значительное повышение сердечно-сосудистой выживаемости, а также более высокий уровень выживаемости без сердечно-сосудистых событий в группе с СРАР по сравнению с контрольной группой (Parra O. et al., 2015). Результаты других четырех исследований позволяют предположить, что у пациентов, перенесших инсульт и получавших лечение СРАР, отмечались раннее улучшение моторной функции и менее выраженные симптомы депрессии (Palombini L., Guilleminault C., 2006).

К альтернативным методам коррекции нарушения дыхания во сне относится оксигенотерапия. Был проведен метаанализ данных 6 крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (Mehta V. et al., 2013). Показано, что СРАР значительно снижает ИАГ, в то время как инсуффляция кислородом более эффективно повышает показатели сатурации O_2 во время эпизодов апноэ, и обе методики значительно превосходят плацебо эффект в изменении сатурации O_2 ($p < 0,05$). В 4 из

данных исследований было показано, что CPAP значительно снижает индекс ночных пробуждений по сравнению с инсуффляцией кислородом. В 2 исследованиях было показано снижение дневной сонливости при использовании CPAP терапии и оксигенотерапии (Phillips B.A. et al., 1990). В одном исследовании было продемонстрировано положительное влияние оксигенотерапии и CPAP терапии на снижение как систолического, так и диастолического АД, в 2 других исследованиях лишь CPAP показал свою эффективность в снижении системного давления (Norman D., 2006). Также в 7 исследованиях была продемонстрирована значительная разница в улучшении сатурации при применении кислорода по сравнению с плацебо (Mehta V. et al., 2013).

Альтернативным методом коррекции нарушения дыхания во сне является позиционная терапия. Данная методика предотвращает поворот пациента в положение на спину во время сна. Для этого существуют специальные жилеты, продольные валики под спину, звуковые и вибрационные системы оповещения, специальные подушки и так далее (Ravesloot M.J.L. et al., 2013). По данным исследования, у 30 пациентов отмечалось снижение ИАГ с $27,7 \pm 2,4$ до $12,8 \pm 2,2$. У 7 пациентов отмечалось снижение ИАГ меньше 5 (Ravesloot M.J.L. et al., 2013). Bignold J.J. et al. (2011) продемонстрировали снижение ИАГ в 2 и более раза у 15 пациентов. В исследовании Skinner M.A. et al. (2009) участвовало 40 пациентов, половина из которых использовала грудную противоповоротную повязку (TASB thoracic anti-supine band), оставшаяся часть применяла CPAP-терапию на протяжении месяца. Исходное значение ИАГ было 22,7. В группе с TASB индекс снизился до 12, в то время как в группе CPAP - до 4,9. Успешной терапией СНДС считалось достижение ИАГ <10 , данного значения достигли 13 из 18 (72%) пациентов с TASB и 16 из 18 (88%) с CPAP. Следует отметить, что по данным самоотчета комплаенс был значительно выше в группе TASB. По итогам многих небольших исследований, отмечается эффективность позиционной терапии и ее значительное превосходство в приверженности по сравнению с CPAP-терапией (Ravesloot M.J.L. et al., 2013). Другие методы лечения СОАС (например, каппы, снижение веса) либо малоэффективны, либо не достаточно изучены в группах пациентов с острым инсультом, поэтому они не получили широкого распространения на данный момент (Svatikova A. et al., 2011). Истинный вклад терапии СОАС среди пациентов с инсультом сложно оценить ввиду большого количества сопутствующих

гетерогенных факторов инсульта, сопутствующей соматической патологии и исследований, которые имеют относительно малую выборку и продолжительность.

Также существует целый ряд хирургических методик лечения СНДС (Mehta P., Wolford L.M., 2000):

1. Удаление увеличенных небных миндалин и аденоидов.
2. Увулопалатофарингопластика заключается в иссечении небных миндалин, язычка и части мягкого нёба.
3. Лазерная увулопластика заключается в иссечении с помощью лазера язычка и части мягкого нёба. Способ эффективен в лечении храпа, но не ночного апноэ.
4. Трахеостомия применяется при тяжелой форме СОАС. В трахее делается небольшое отверстие и в него вводится трубочка. Результаты этой операции довольно успешные, однако она применяется только у тех больных, у которых другие методы лечения неэффективны.

Однако на сегодняшний день вопрос об оперативном лечении остается не решенным. Так как основной объем данных корректирующих операций проводился в 70-80 годах, а в то время адекватных точных методов оценки результатов операций не было. Результаты качества оперативного вмешательства оценивались на основании анкетирования пациентов (Sommer J.U. et al., 2016). Данные результаты были не объективны, так как некоторые пациенты не хотели или стеснялись рассказать о неэффективности оперативного вмешательства. Кроме того, пациентам в остром периоде ишемического инсульта хирургическое лечение апноэ противопоказано (Mehta P., Wolford L.M., 2000).

Таким образом, проблема инсульта и СНДС стала активно изучаться последние 10-15 лет. В геометрической прогрессии растет количество исследований, посвященных данной теме, однако, несмотря на большой интерес и определенную изученность СНДС при инсульте, остается много вопросов.

Во-первых, это касается ведущих ФР или предикторов НДС у больных с инсультом. Трудность окончательного решения связана с коморбидностью пациентов с ОНМК, наличием множественных факторов сердечно-сосудистого риска, что затрудняет определение наиболее значимых из них.

Во-вторых, существуют противоречивые данные о взаимосвязи и собственном влиянии церебральных изменений на развитие и тяжесть НДС. Это обусловлено в основном тем, что ранее исследование данного вопроса осуществляли в выборках с единичным очаговым поражением мозга. В то же время в реальной практике церебральные изменения у больных с инсультом, как правило, характеризуются сочетанием «острых» очаговых (соответственно актуальному инсульту) и множественных очаговых/диффузно-очаговых изменений вещества мозга, обусловленных предсуществующей ангиопатией гипертонического и иного генеза. Представляется актуальной задачей определения «церебральных» маркеров наличия умеренных/тяжелых НДС с учетом всего комплекса имеющихся цереброваскулярных нарушений. Также нуждаются в уточнении методики для скринингового выявления СНДС у больных с инсультом.

Перечисленные аспекты призваны послужить цели выявления группы пациентов с умеренными и выраженными НДС, которые оказывают неблагоприятное влияние на раннее восстановление и отдаленный прогноз больных с инсультом. Отдельная проблема – определение количественных характеристик нарушений дыхания, при которых следует применять корректирующее лечение СНДС у больных с инсультом, начиная с острой фазы заболевания. И, наконец, существует необходимость в разработке подходов к оптимизации лечения этой категории пациентов для уменьшения негативного воздействия гипоксемии и улучшения раннего функционального восстановления пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основе настоящей работы лежит изучение влияния нарушений дыхания во сне на выраженность неврологической симптоматики и восстановление неврологических функций у больных в течение острого периода ишемического инсульта. Изучение клинической картины заболевания проводилось на основании данных анамнеза, исследования неврологического и соматического статуса. Для определения характера и локализации сосудистого поражения головного мозга в работе использовались нейровизуализационные методы: компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ/МРТ). Диагностика характера структурных изменений и степени поражения магистральных артерий головы (МАГ) и интракраниальных артерий основывалась на данных ультразвуковой доплерографии и дуплексного сканирования. При наличии показаний проводилась рентгеноконтрастная или магнитно-резонансная церебральная ангиография. Кардиологическое обследование включало ЭКГ в 12-ти отведениях, трансторакальную эхокардиографию и суточное мониторирование АД (СМАД). Изучение состояния сердечного ритма (в течение 24 часов) и дыхания во сне (с 23.00 до 7.00) осуществлялось с помощью портативного носимого кардиореспираторного мониторирования.

Всего обследовано 98 пациентов, отнесенных к одной из двух групп:

1 группа (основная) - 78 пациентов с острым ишемическим инсультом, последовательно поступившие в отделение острых нарушений мозгового кровообращения ФГБНУ НЦН. Критериями включения были: мужчины и женщины, возраст 18 лет и старше; ишемический инсульт, подтвержденный данными нейровизуализации, 1-4 сутки от начала заболевания.

2 группа (группа сравнения) - 20 пациентов с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ): дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), остаточными явлениями перенесенного нарушения мозгового кровообращения (НМК). Больные с давностью нарушения мозгового кровообращения менее 12 месяцев в исследование не включались.

Критериями невключения/исключения были: снижение уровня бодрствования (по шкале комы Глазго менее 14 баллов), психомоторное возбуждение, выраженные когнитивные нарушения, нарушение носового дыхания, острая респираторная патология, хронические заболевания легких и дыхательная недостаточность III-IV степени, другие соматические расстройства в стадии обострения либо декомпенсации, ХСН III стадии, острый коронарный синдром, отказ от участия в исследовании.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол 11/14 от 19.11.2014 г.).

2.1. Общая характеристика пациентов обеих групп

В 1 группу были включены 46 (59%) мужчин и 32 (41%) женщины. Возраст больных составил в среднем 65 [57; 71] лет. Во 2 группе было 8 (40%) мужчин и 12 (60%) женщин; средний возраст 65 [58; 75] лет. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ (табл. 2).

Таблица 2.

Клиническая характеристика пациентов 1 и 2 группы

| Характеристика | Число больных, % | |
|--|------------------|-----------------|
| | 1 группа (n=78) | 2 группа (n=20) |
| Пол, м/ж | 46/32 | 8/12 |
| Возраст, лет | 65 [57; 71] | 65 [58; 75] |
| ИМТ, кг/м ² | 28 [24,6; 30,7] | 29,5 [25; 32,7] |
| АГ, число больных (%) | 73 (94%) | 19 (95%) |
| АГ 1 степени | 6 (8%) | 3 (8%) |
| АГ 2 степени | 9 (12%) | 5 (25%) |
| АГ 3 степени | 58 (74%) | 11 (55%) |
| ИБС, число больных (%) | 23 (29%) | 7 (35%) |
| в том числе постинфарктный кардиосклероз | 4 (5%) | 2 (10%) |
| ХСН, число больных (%) | 49 (63%) | 11 (55%) |
| ХСН I ст. | 30 (38%) | 7 (35%) |
| ХСН II ст. | 19 (24%) | 4 (20%) |
| ФП, число больных (%) | 13 (17%) | 2 (10%) |
| Пароксизмальная форма | 5 (6%) | 2 (10%) |
| Постоянная форма | 8 (10%) | - |

| | | |
|--------------------------------|----------|--------|
| СД 1-2 типа, число больных (%) | 11 (14%) | 1 (5%) |
|--------------------------------|----------|--------|

Также у большинства больных обеих групп диагностирована АГ, преимущественно - АГ 3 степени. У трети пациентов в 1 и 2 группах имелись признаки ИБС, включая постинфарктный кардиосклероз и стабильную стенокардию напряжения 1-2 функционального класса. У большинства больных обеих групп идентифицированы признаки ХСН, как I, так и II стадии. 17% пациентов 1 группы и 10% больных 2 группы страдали ФП. У небольшого числа больных, в большей степени – в 1 группе, был СД. По перечисленным характеристикам статистически значимых различий 1 и 2 групп не различались.

Большинство пациентов обеих групп имели избыточную массу тела либо ожирение (рис. 1).

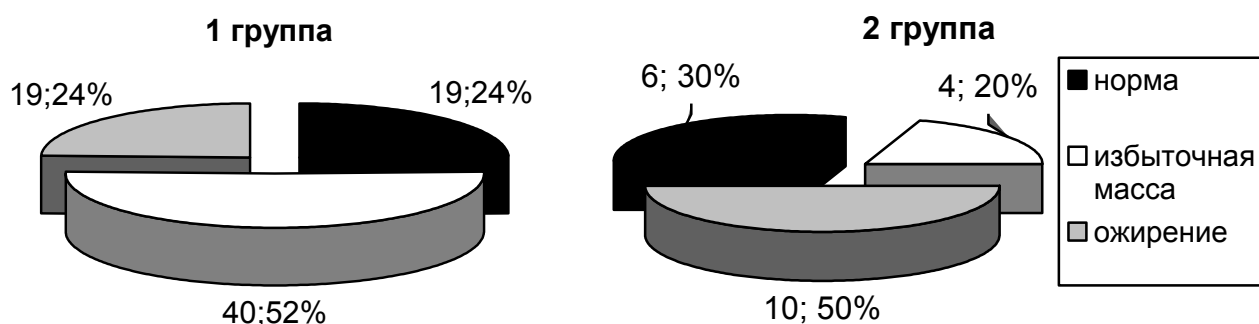


Рис.1. Распределение больных 1 и 2 групп по ИМТ (число больных, %).

Примечание: норма – ИМТ до 25 кг/м²; избыточная масса – ИМТ 25-30 кг/м²; ожирение – ИМТ более 30 кг/м².

2.2. Неврологическая характеристика больных обеих групп

Основываясь на данных клинической картины заболевания, сопоставления с результатами инструментальных и лабораторных методов обследования у пациентов 1 группы был определен ведущий патогенетический механизм развития ишемического инсульта. Кардиоэмболический инсульт (КЭИ) развился у 26 (34%) пациентов, лакунарный инсульт (ЛИ) – у 25 (32%) пациентов; атеротромботический инсульт (АТИ)

– у 19 (24%) пациентов. Прочие уточненные и неуточненные подтипы были верифицированы у 8 (10%) больных (рис. 2).

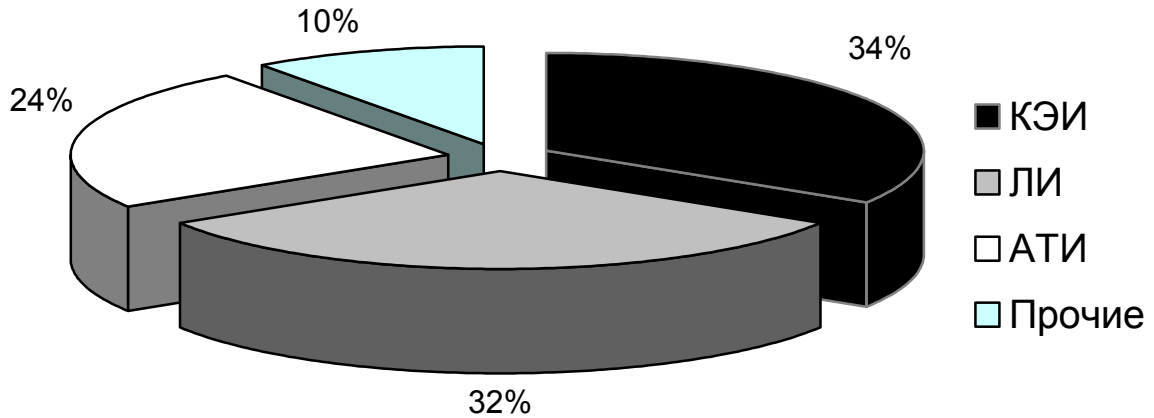


Рис.2. Распределение больных 1 группы по патогенетическому подтипу ишемического инсульта.

Клиническая форма хронического ишемического цереброваскулярного заболевания у пациентов 2 группы была представлена ДЭ I – II стадии и последствиями острых нарушений мозгового кровообращения (табл.3).

Таблица 3.

Цереброваскулярные нарушения у больных 2 группы

| Клиническая форма ЦВЗ | Число больных, абс. |
|---|---------------------|
| ДЭ I ст. | 2 |
| ДЭ II ст. | 8 |
| ДЭ II ст. + НМК в бассейне правой СМА | 1 |
| ДЭ II ст. + повторное НМК в бассейне правой СМА | 1 |
| ДЭ II ст. +НМК в ВБС | 1 |
| ДЭ II ст. + ПНМК в ВБС | 2 |
| НМК в бассейне правой СМА | 1 |
| НМК в ВБС | 1 |
| НМК в бассейне левой СМА | 1 |

| | |
|--|---|
| Кровоизлияние в правое полушарие головного мозга | 1 |
|--|---|

Примечание: ДЭ – Дисциркуляторная энцефалопатия, НМК – нарушение мозгового кровообращения, СМА – средняя мозговая артерия, ВБС – вертебрально-базилярная система.

ДЭ была диагностирована у 16 (90%) из 20 обследованных больных: ДЭ I стадии - у 2 (10%) больных, ДЭ II стадии – у 14 (70%) больных, 5 из которых ранее перенесли острые нарушения мозгового кровообращения. У остальных 4 пациентов 2 группы также в анамнезе имелись указания на перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения

В целом, во 2 группе 1 больной перенес гипертензивное кровоизлияние малого объема в глубокие отделы правого полушария головного мозга, 1 больная - инфаркт средней величины в правом полушарии с вовлечением островка вследствие окклюзии (тромбоза) правой ВСА на фоне коагулопатии, у 5 больных был диагностирован лакунарный патогенетический подтип ишемического инсульта, еще 2 больных перенесли преходящие НМК в ВБС.

При неврологическом обследовании пациентов 1 группы оценивались общемозговые симптомы, чувствительные и двигательные расстройства, нарушения мышечного тонуса, изменения речи, симптомы орального автоматизма и патологические рефлексы. Степень тяжести неврологического дефицита изучалась с помощью шкалы NIHSS при поступлении и к моменту окончания 21-х суток. Данная шкала позволяет изучить:

- 1) уровень сознания (бодрствование, ответы на вопросы, выполнение команд);
- 2) зрительные функции (движения глазных яблок, поля зрения);
- 3) двигательные нарушения как при полушарном, так и при стволовом инсульте;
- 4) координаторные нарушений (пальце-носовая и коленно-пяточная пробы);
- 5) чувствительность (учитывают нарушения по гемитипу);
- 6) аутогипоанозогнозия (неглект);
- 7) речевые нарушения (дизартрия, афазия).

Максимальное количество баллов по данной шкале составляет 32 балла, что свидетельствует о крайней выраженности неврологических расстройств.

Для оценки функциональных возможностей больного использовали модифицированную шкалу Ренкина (mRS). При наличии 2 и менее баллов можно говорить о функциональной независимости больного, однако имеет место некоторая ограниченность в повседневной активности. При оценке 3 и более баллов существует необходимость в постоянной посторонней помощи (уходе). Степень функциональных возможностей оценивалась дважды: при поступлении и к моменту окончания 21-х суток.

Регресс неврологического дефицита определялся как разница между количеством баллов, полученных в результате оценки по одной из шкал при поступлении в стационар и при повторном исследовании через 3 недели.

У больных 1 группы исходно тяжесть неврологического дефицита при оценке по шкале NIHSS варьировала от 1 до 18 баллов, составив в среднем - 5 (3; 8) баллов. Оценка функционального состояния больного (mRS) находилась в диапазоне от 0 до 5, составив в среднем - 2 (1; 4) балла. Через 3 недели на фоне реабилитационных мероприятий отмечено уменьшение выраженности неврологических расстройств. При повторной оценке средний балл по NIHSS составил 2 (1; 4), по mRS – 0 (0; 2).

Во 2 группе оценка по NIHSS среди пациентов, перенесших ОНМК, составила: 1 балл - 1 пациент, 2 балла - 4 пациента, 3 балла - 1 пациент. Симптоматика была представлена негрубыми координаторными расстройствами, асимметрией лица, анизорефлексией, гемигипестезией. У больных с ДЭ II ст. имелись также умеренные когнитивные нарушения в виде снижения внимания, легких-умеренных мнестических трудностей, истощаемости психических процессов, эмоциональной неустойчивости.

2.3. Нейровизуализационная характеристика церебральных изменений у больных обеих групп

В обеих группах пациентов были проанализированы особенности локализации и характера поражения вещества головного мозга. С целью уточнения характера инсульта, локализации и величины актуального инфаркта мозга, наличия и выраженности других очаговых/диффузно-очаговых изменений вещества головного мозга всем больным при поступлении проводили МРТ головы («Magnetom Symphony», Siemens, напряженность магнитного поля 1,5 Т).

В 1 группе ишемический инсульт с образованием инфаркта в левом полушарии головного мозга перенесли 35 (45%) больных, в правом – 32 (41%) и в вертебрально-

базиллярной системе (ВБС) – 11 (14%) больных. У 68 (87%) больных это был первый инсульт, у 10 (13%) – повторный.

Во 2 группе постинфарктные изменения выявлены в бассейне правой СМА у 3 больных (1 пациент перенес повторный инсульт), левой СМА – у 1 больной, в вертебрально-базиллярной системе – у 2 больных.

О размерах ишемического очага судили на основании критериев, предложенных ранее (Верещагин с соавт., 1986). В каротидной системе обширный инфаркт распространяется на весь бассейн внутренней сонной артерии; большой инфаркт – на бассейн одной из мозговых артерий; инфаркт средней величины локализуется в пределах зоны кровоснабжения корковых или глубоких ветвей передней или средней мозговых артерий; малые по размеру инфаркты не превышают 1-1,5 см и располагаются как в белом, так и в сером веществе. В ВБС инфаркты, распространяющиеся на весь бассейн интракраниального отдела позвоночной и основной артерий, относятся к обширным; на бассейны крупных ветвей позвоночной и основной артерий - к средним и большим инфарктам; на зону кровоснабжения отдельных внутримозговых артерий - малые инфаркты.

В соответствии с описанными критериями, в 1 группе при МРТ большой инфаркт мозга визуализирован у 23 (29%) больных, средний – у 13 (17%), малый инфаркт – у 42 (54%) пациентов (рис. 3, табл. 4).

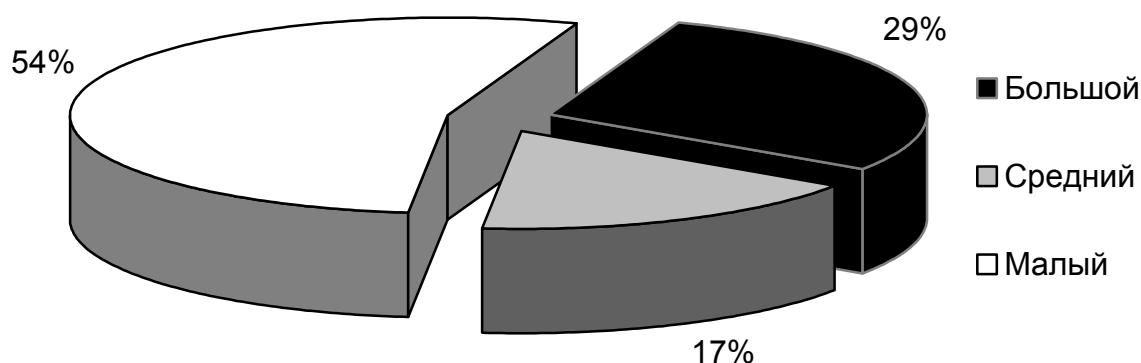


Рис. 3. Распределение больных 1 группы по величине инфаркта мозга.

Во 2 группе среди пациентов, ранее перенесших ОНМК, у 1 больного визуализирован средний инфаркт в правом полушарии, у 5 больных – инфаркт малого

размера, соответствующие анамнестическим сведениям о клинических проявлениях. Инфаркт мозга с распространением на островковую долю выявлен у 16 (21%) больных 1 группы и у 1 больного 2 групп.

Также в обеих группах у большинства больных выявлены другие мелкоочаговые (в том числе множественные) и диффузно-очаговые изменения: 63 (80,7%) и 14 (70%) соответственно в 1 и 2 группах ($p=0,286$).

Таблица 4.

Данные нейровизуализации больных 1 группы

| Нейровизуализационные данные | Число больных, % (n=78) |
|--|----------------------------|
| Величина ишемического очага (постинфарктные изменения) | |
| Малый | 42 (54%) |
| Средний | 13 (17%) |
| Большой | 23 (29%) |
| Локализация очаговых (постинфарктных) изменений | |
| Правая средняя мозговая артерия | 32 (41%) |
| Левая средняя мозговая артерия | 35 (44,8%) |
| ВБС | 11 (14,1%) |
| Постинсультные изменения островка | 16 (21%) |
| Множественные мелкоочаговые, диффузно-очаговые изменения | 63 (80,7%) |

В 1 группе статистически значимо чаще обнаружены малые ($p=0,028$) и большие ($p=0,006$) церебральные очаги, обусловленные перенесенным инсультом, локализация поражения в средней мозговой артерии ($p=0,03$). В то же время группы были сопоставимы по частоте постинсультных изменений островка ($p=0,098$), наличию множественных мелкоочаговых/диффузно-очаговых изменений сосудистого генеза ($p=0,286$).

2.4. Инструментальное исследование МАГ

Состояние экстра- и интракраниальных артерий у пациентов с ОНМК и хроническими цереброваскулярными заболеваниями исследовалось методом

дуплексного сканирования с помощью ультразвукового сканера «GE Logiq 9» (США). Оценивали наличие и характер структурных изменений артерий, их гемодинамическую значимость.

Таблица 5.

Состояние МАГ у больных 1 и 2 групп

| Характер изменений артерий | Число больных, % | |
|---|------------------|-----------------|
| | 1 группа (n=78) | 2 группа (n=20) |
| Атеросклеротическое поражение, в том числе: | | |
| окклюзии и стенозы >70%, | 24 (30,8%) | 4 (20%) |
| стенозы < 70% | 51 (65,3%) | 15 (75%) |
| Утолщение КИМ | 1 (1,3%) | 1 (5%) |
| Без патологии | 2 (2,6%) | - |

В 1 группе атеросклеротические поражения встречались у 75 (96,1%) больных, причем доминировали гемодинамически незначимые изменения, приводящие к стенозированию просвета сосуда менее 70% (табл. 5). Стенозы, сужающие просвет сосуда более 70% и/или окклюзии встречались реже – у 24 (30,8%) больных 1 группы и у 4 (20 %) больных 2 группы. Утолщение КИМ отмечено у 1 больного в 1 и 2 группах. В 1 группе не выявлено изменений в состоянии МАГ у 2 больных молодого возраста (24 и 27 лет). В целом, статистически значимых различий в состоянии МАГ между 1 и 2 группами не отмечено ($p>0,05$).

2.5. Клинико-инструментальная оценка дыхательных нарушений и центральной гемодинамики

Всем больным выполнена оценка риска дыхательных нарушений во сне с использованием Берлинского вопросника риска апноэ (Netzer N. C. et al., 1999). На данный момент Берлинский вопросник считается самым чувствительным методом для доинструментального выявления нарушений дыхания во сне.

Вопросник состоит из 3 категорий, разбитых по клиническим проявлениям апноэ. На основании ответов пациенты могут относиться к высокому или низкому риску (табл. 6).

Таблица 6.

Берлинский вопросник риска апноэ

Рост (м) _____, Вес (кг) _____, Возраст _____, Мужчина/женщина

| Вопросы 1 категории | | Вопросы 2 категории | |
|---|---|---|---|
| 1. Храпите ли Вы? | А. Да Б. Нет В. Не знаю | 6. Как часто Вы чувствуете усталость или сонливость после сна? | А. Почти каждый день Б. 3-4 раза в неделю В. 1-2 раза в неделю Г. 1-2 раза в месяц Д. Редко или никогда |
| Если ответ Да, то 2. Ваш храп? | А. Немного громче дыхания Б. Не громче голоса В. Громче голоса | 7. Как часто в дневное время вы чувствуете усталость, сонливость и сниженную работоспособность? | А. Почти каждый день Б. 3-4 раза в неделю В. 1-2 раза в неделю Г. 1-2 раза в месяц Д. Редко или никогда |
| 3. Как часто Вы храпите? | А. Почти каждый день Б. 3-4 раза в неделю В. 1-2 раза в неделю Г. 1-2 раза в месяц Д. Редко или никогда | 8. Отмечали ли Вы сонливость или засыпали за рулем автомобиля? | А. Да Б. Нет |
| 4. Беспокоит ли Ваш храп других людей? | А. Да Б. Нет В. Не знаю | Если ответ Да, то: 9. Как часто это происходит? | А. Почти каждый день Б. 3-4 раза в неделю В. 1-2 раза в неделю Г. 1-2 раза в месяц Д. Редко или никогда |
| 5. Отмечал ли кто-нибудь, что Вы переставали дышать во время сна? | А. Почти каждый день Б. 3-4 раза в неделю В. 1-2 раза в неделю Г. 1-2 раза в месяц Д. Редко или никогда | Вопрос 3 категории 10. Отмечаете ли Вы подъем артериального давления? | А. Да Б. Нет В. Не знаю |

Критерии подсчета баллов:

1 категория: вопросы 1-5;

1 вопрос: если ответ Да - 1 балл

2 вопрос: если ответ Б или В - 1 балл

3 вопрос: если ответ А или Б - 1 балл

4 вопрос: если ответ А - 1 балл

5 вопрос: если ответ А или Б - 2 балла

Сумма баллов: категория 1 считается положительной, если пациент набрал 2 и более баллов.

2 категория: вопросы 6-8, вопрос 9 следует задавать отдельно.

6 вопрос: если ответ А или Б - 1 балл

7 вопрос: если ответ А или Б - 1 балл

8 вопрос: если ответ А - 1 балл

9 вопрос: если ответ А или Б - 2 балла

Сумма баллов: 2 категория считается положительной, если пациент набрал 2 более баллов.

3 категория считается положительной, если ответ на 10 вопрос - Да, или если ИМТ пациента больше 30 кг/м².

Высокий риск - 2 и более категории положительные

Низкий риск - 1 и менее категорий положительные

Высокий риск апноэ по Берлинскому вопроснику обнаружен у 42 (53,8%) больных 1 группы и 15 (75%) пациентов 2 группы.

Наличие и структуру дыхательных нарушений во сне, а также регистрацию сердечного ритма изучали методом суточного кардиореспираторного мониторинга (КТ-04-ЗР(М), "ИНКАРТ", СПб). Исследование осуществляли на 2-5 сутки и повторно на 21 сутки от дебюта заболевания. По протоколу исследования дыхательные нарушения регистрировали с 22.00 до 7.00. На ночь пациентам устанавливали носовые канюли для регистрации скорости воздушного потока в верхних дыхательных путях и пальцевой пульсоксиметр для измерения сатурации кислородом капиллярной крови в моменты апноэ или гипопноэ, также производили оценку дыхательной экскурсии грудной клетки при помощи торакальных датчиков. Анализ дыхательных нарушений осуществлялся в автоматическом режиме и дополнялся визуальной экспертной оценкой каждого фрагмента. Кроме этого, данное исследование включает в себя суточную регистрацию ЭКГ в 3 отведениях.

Согласно ICSD-3 пересмотра (AASM, ICSD-3 2014) диагностическими критериями эпизода апноэ являются:

1. Снижение потоковой скорости воздуха в верхних дыхательных путях на $\geq 90\%$ от исходных значений.
2. Длительность ≥ 10 секунд.
3. Снижение потоковой скорости дыхания на $\geq 90\%$ времени всего эпизода.
4. Наличие дыхательных усилий, зарегистрированных грудным и абдоминальным датчиками, для обструктивного апноэ и отсутствие дыхательных усилий для центрального апноэ.

Диагностическими критериями гипопноэ являются:

1. Снижение потоковой скорости воздуха в верхних дыхательных путях на $\geq 30\%$ от исходных значений.
2. Длительность ≥ 10 секунд.
3. Снижение потоковой скорости дыхания на $\geq 90\%$ времени всего эпизода.
4. Снижение сатурации SpO₂ $\geq 4\%$ от исходных значений (менее 91%) во время эпизода.

Или:

1. Снижение потоковой скорости воздуха в верхних дыхательных путях на $\geq 50\%$ от исходных значений.
2. Длительность ≥ 10 секунд.
3. Снижение потоковой скорости дыхания на $\geq 90\%$ времени всего эпизода.
4. Снижение сатурации SpO₂ $\geq 3\%$ от исходных значений (менее 91%) во время эпизода.

Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) - главный диагностический критерий нарушения дыхания о сне. Он демонстрирует количество эпизодов нарушения дыхания в час. Согласно ICSD-3 выделяют три степени тяжести апноэ:

1. ИАГ ≥ 5 при наличии одной из жалоб (храп или остановка дыхания во сне, частые ночные пробуждения, дневная сонливость) или ИАГ ≥ 10 без сопутствующих жалоб до 14 – легкая степень.
2. ИАГ 15-29 – средняя степень тяжести.
3. ИАГ ≥ 30 – тяжелая степень.

Индекс гипоксемии (ИГ) демонстрирует количество эпизодов десатурации SpO_2 на 3% и более от исходных значений в час, является необходимым вспомогательным критерием для диагностики эпизодов гипопноэ, а также ряда гиповентиляционных синдромов, не связанных с обструктивным или центральным апноэ. Эпизод апноэ со снижением ЧСС регистрировали при урежении ЧСС на 10% от исходной частоты. Эта характеристика отражает вегетативный дисбаланс в виде вагусной гиперактивации в момент апноэ, что приводит к брадикардической реакции, сменяющейся симпатической активацией и ускорением ЧСС в момент «пробуждения» и восстановления дыхания.

В настоящем исследовании регистрировали:

- общее число эпизодов нарушения дыхания во сне (НДС);
- общее число эпизодов нарушения дыхания во сне с гипоксемией;
- общее число эпизодов нарушения дыхания во сне со снижением ЧСС;
- общее количество апноэ;
- общее количество апноэ с гипоксемией;
- общее количество апноэ со снижением ЧСС;
- эпизоды обструктивного апноэ (ОА);
- эпизоды обструктивного апноэ со снижением ЧСС;
- эпизоды обструктивного апноэ с гипоксемией;
- эпизоды центрального апноэ (ЦА);
- эпизоды центрального апноэ с гипоксемией;
- эпизоды гипопноэ;
- эпизоды гипопноэ со снижением ЧСС;
- индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ); индекс гипоксемии (ИГ);
- сатурацию крови кислородом среднюю;
- сатурацию крови кислородом среднемаксимальную;
- сатурацию крови кислородом минимальную;
- максимальную длительность эпизода десатурации крови кислородом в минутах;
- средний минимальный уровень O_2 в эпизодах десатурации (ср.мин SpO_2);
- общую длительность эпизодов десатурации крови кислородом.

Все показатели изменения сатурации крови кислородом необходимы для более полной оценки тяжести эпизодов десатурации и их влияния на динамику неврологических расстройств.

Дополнительно определяли доминирующий тип нарушений дыхания во сне. По соотношению количественных характеристик ОА и ЦА судили о преимущественном характере дыхательных расстройств у конкретного пациента. Так, если более половины зарегистрированных НДС были представлены ЦА, диагностировали преимущественно центральное апноэ. Напротив, при доминировании ОА (более 50% всех НДС) апноэ определяли как преимущественно обструктивное.

Изучение суточного профиля АД проводили при помощи СМАД (МДП-НС-02с, "ДМС Передовые технологии, Россия"). Регистрировали суточное, дневное и ночное систолическое АД (САДс, САДд и САДн), диастолическое АД (ДАДс, ДАДд и ДАДн), среднее АД (АДСРс, АДСРд и АДСРн), пульсовое АД (ПАДс, ПАДд и ПАДн) и ЧСС (ЧССс, ЧССд и ЧССн), циркадный индекс САД и ДАД (ЦИ САД и ЦИ ДАД), вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часы (VarСАДд, VarСАДн, VarДАДд, VarДАДн).

С помощью суточного холтеровского мониторинга в настоящем исследовании регистрировали колебания ЧСС во взаимосвязи с дыхательными расстройствами.

2.6. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы Statistica 10. Использованы методы непараметрического анализа. Результаты представлены в виде медианы (Me), межквартильного интервала (25%; 75%). Сравнение двух независимых групп осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия хи-квадрат с поправкой Йетса. Для анализа данных в связанных группах применяли критерий Вилкоксона. Для выявления взаимосвязи признаков выполнен корреляционный анализ по методу Spearman. С целью определения прогностических факторов и выявления их вклада в исход проводился дискриминантный анализ. Кроме того, рассчитывали (по методу Woolf) отношение шансов (ОШ) и 95%-доверительный интервал (95% ДИ) ОШ наступления неблагоприятного исхода. Статистически значимым результат считался при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Частота, тяжесть, структура нарушений дыхания во сне и показатели СМАД

у больных с ишемическим инсультом и хронической цереброваскулярной патологией

3.1.1. Частота и тяжесть СНДС в 1 и 2 группах

По данным кардиореспираторного мониторинга, выполненного в 1 группе в острой фазе инсульта, НДС выявлены у большинства - 69 (88%) - больных. Столь высокая распространенность дыхательных расстройств согласуется с мировыми данными, где средний показатель СНДС среди инсультных больных составляет 71,4% (Johnson K.G., Johnson D.C., 2010). Преобладали НДС легкой и средней степени тяжести; тяжелые формы НДС зарегистрированы у 21% пациентов (рис. 4).

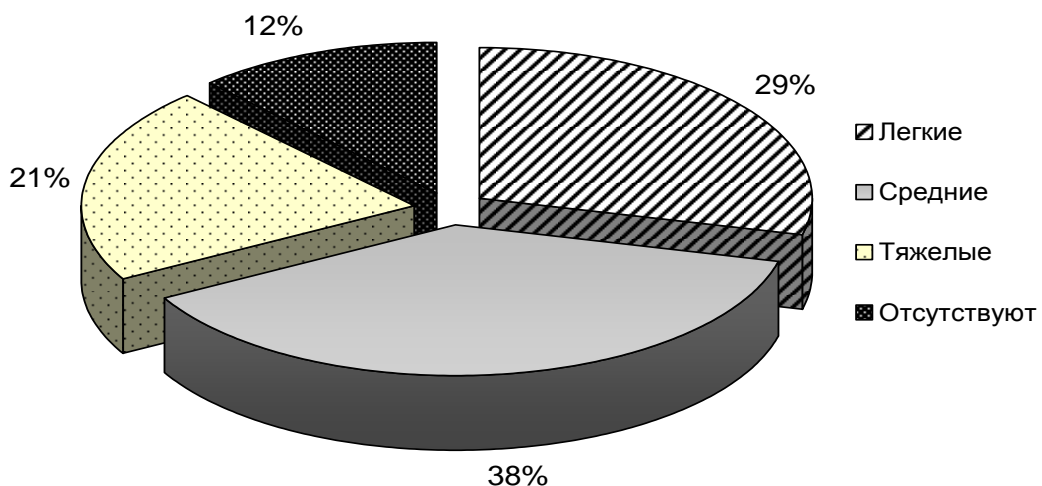


Рис. 4. Частота и тяжесть СНДС в 1 группе при первом исследовании.

Во 2 группе у всех 20 (100%) больных диагностированы НДС, среди которых также преобладали НДС легкой и средней степени тяжести, тяжелая форма имела место

у 25% пациентов (рис. 5). Статистически значимых различий между группами по частоте выявления и тяжести НДС не обнаружено.

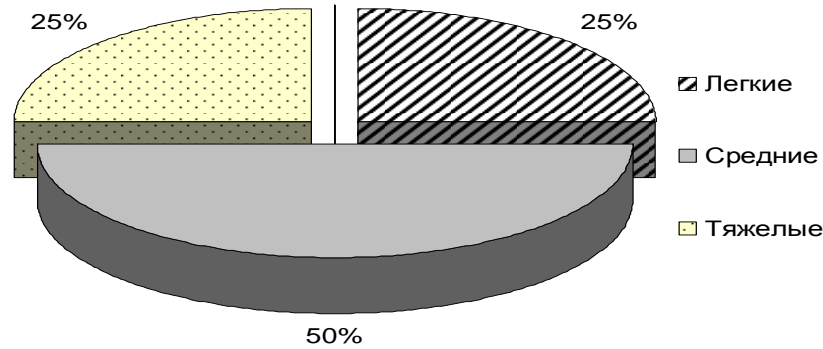


Рис. 5. Частота и тяжесть СНДС во 2 группе

Оценка риска апноэ по Берлинскому вопросу у больных 1 группы варьировала от 0 до 3 (рис. 6). Низкий риск (оценка 0-1) определялся у 36 (46%) больных, высокий (оценка 2-3) – у 42 (54%) больных.

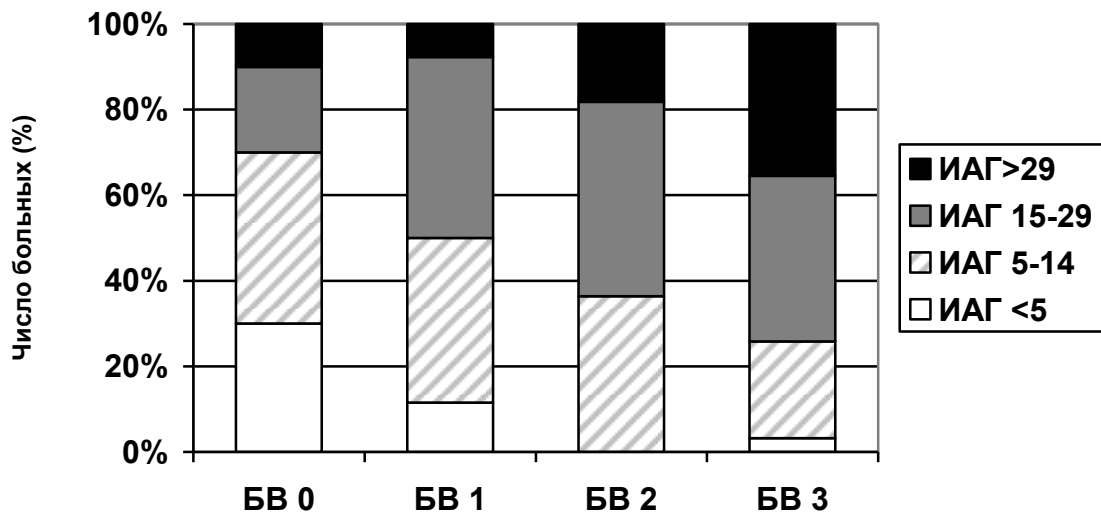


Рис. 6. Распределение больных 1 группы в зависимости от оценки по Берлинскому вопросу и тяжести СНДС (по данным кардиореспираторного мониторинга).

Примечание: БВ – оценка по Берлинскому вопроснику, ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ.

В целом, отмечается определенная пропорциональность между оценкой риска апноэ по Берлинскому вопроснику и тяжестью СНДС (по данным кардиореспираторного мониторинга). При оценке риска в 2-3 балла НДС (ИАГ > 5) верифицированы почти у всех пациентов 1 группы. Вместе с тем, при оценке риска в 1 балл ИАГ 5 и более зарегистрирован у 89%, а при отсутствии риска (0 баллов) - у 70% больных, но СНДС средней и тяжелой степени (ИАГ >14) – лишь у 30% пациентов.

Во 2 группе (хронические ЦВЗ) по данным Берлинского вопросника число больных с высоким риском апноэ (2-3 категория) составило 16 (80%), что было статистически значимо выше, чем в 1 группе (рис. 7). При этом не было ни одного пациента с отсутствием риска (0 баллов), что согласуется с результатами кардиореспираторного мониторинга.

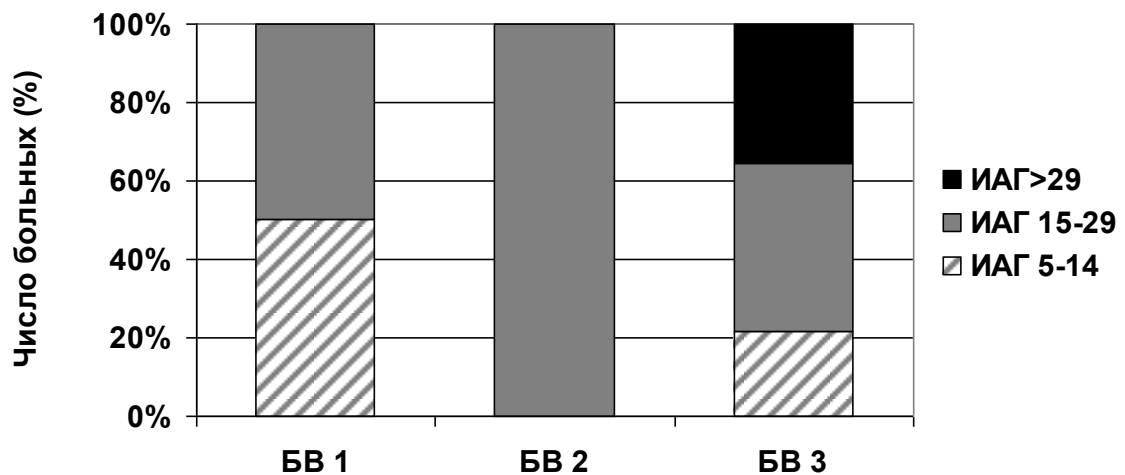


Рис. 7. Распределение больных 2 группы в зависимости от оценки по Берлинскому вопроснику и тяжести СНДС (по данным кардиореспираторного мониторинга).

Примечание: БВ – оценка по Берлинскому вопроснику, ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ.

Таким образом, при хронических ЦВЗ оценка нарушений дыхания во сне с помощью Берлинского вопросника является достаточно информативной.

При ОНМК установленное различие в выявлении НДС между кардиореспираторным мониторингом и оценкой с помощью Берлинского вопросника можно в определенной мере связать именно с острым периодом цереброваскулярного заболевания, роль которого как триггера дыхательных нарушений обсуждается в литературе.

Частота эпизодов НДС в 1 и 2 группах была сопоставима (табл. 7). Показатель ИАГ в двух группах в среднем соответствовал СНДС средней степени тяжести и существенно не различался, так же как и распределение больных по выраженности дыхательных нарушений.

Таблица 7.

Тяжесть НДС в 1 (первое исследование) и 2 группе

| Параметр | 1 группа (n=78) | 2 группа (n=20) | P |
|--|-------------------|--------------------|-------|
| Риск апноэ (вопросник) | | | |
| Низкий, число больных (%) | 36 (46%) | 4 (20%) | 0,037 |
| Высокий, число больных (%) | 42 (54%) | 16 (80%) | 0,037 |
| НДС, число эпизодов | 119 (75; 195) | 162 (105; 210) | 0,239 |
| ИАГ, час ⁻¹ | 17 (9; 25) | 20 (14,5; 29) | 0,164 |
| Тяжесть НДС, число больных (%) | | | |
| ИАГ <5 | 9 (12%) | - | 0,1 |
| ИАГ 5-14 | 23 (29%) | 5 (25%) | >0,05 |
| ИАГ 15-29 | 30 (38%) | 10 (50%) | >0,05 |
| ИАГ >29 | 16 (21%) | 5 (25%) | >0,05 |
| Сатурация ср., % | 92,1 (90,7; 93,2) | 91,9 (90,3; 92,6) | 0,188 |
| Сатурация мин., % | 86,7 (84,7; 88,4) | 83,3 (80,7; 85,3) | 0,002 |
| Сатур среднемаксимальная, % | 93,8 (92,5; 94,8) | 93,7 (91,8; 94,6) | 0,385 |
| Макс. длит. эпизода десатурации, сек | 77 (37; 189) | 119 (71; 175) | 0,075 |
| Сумм. длительность эпизодов десатурации, сек | 914 (277; 3106) | 2637 (1185; 10280) | 0,004 |
| Средний минимальный уровень O ₂ в эпизодах десатурации, % | 89,3 (88,1; 90,4) | 87,8 (87,3; 89,7) | 0,081 |
| Индекс гипоксии, час ⁻¹ | 5 (1; 16) | 11 (6; 24) | 0,038 |

Показатели средней, среднемаксимальной сатурации, максимальной длительности эпизода десатурации, среднего минимального уровня O_2 в эпизодах десатурации также не имели статистически значимых различий между группами. Однако во 2 группе зарегистрированы более низкие значения минимальной сатурации, бóльшая суммарная длительность эпизодов десатурации и более высокие значения ИГ. Выявленные соотношения соответствуют бóльшей частоте выявления и бóльшей тяжести СНДС у больных 2 группы.

3.1.2. Структура СНДС в 1 и 2 группах

Выявленные отличия находят свое подтверждение и при сравнительном изучении структуры дыхательных расстройств (табл. 8). Так, в 1 группе зарегистрировано два типа НДС: преимущественно ОА – у 60 (77%) больных и преимущественно ЦА - 9 (12%) больных (рис. 8,9). Во 2 группе дыхательные нарушения соответствовали только одному типу – ОА (100% больных), что статистически значимо превышало аналогичные значения 1 группы.

Таблица 8.

Структура СНДС в 1-ой (первое исследование) и 2 группе

| Показатель, количество эпизодов | 1 группа (n=78) | 2 группа (n=20) | P |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Преимущественный тип апноэ | | | |
| ЦА, число больных (%) | 9 (12%) | - | 0,10 |
| ОА, число больных (%) | 60 (77%) | 20 (100%) | 0,02 |
| НДС с гипоксией | 22 (2; 69) | 59 (25; 137) | 0,006 |
| НДС со снижением ЧСС | 19 (11; 36) | 15 (4; 23) | 0,049 |
| Апноэ | 89 (49; 159) | 128 (71; 178) | 0,142 |
| Апноэ с гипоксией | 19 (3; 46) | 51 (25; 121) | 0,002 |
| Апноэ со снижением ЧСС | 23 (11; 41) | 14 (5; 24) | 0,046 |
| ЦА | 12 (3; 45) | 14 (6; 21) | 0,762 |
| ЦА с гипоксией | 2 (0; 9) | 6 (2; 12) | 0,134 |
| ЦА со снижением ЧСС | 19 (2; 42) | 22 (0; 38) | 0,646 |
| ОА | 69 (38; 96) | 108 (62; 153) | 0,011 |
| ОА с гипоксией | 8 (1; 29) | 43 (22; 75) | 0,001 |

| | | | |
|---------------------------|------------|-------------|-------|
| ОА со снижением ЧСС | 23 (9; 40) | 14 (4; 22) | 0,05 |
| Гипопноэ | 27 (9; 44) | 20 (10; 33) | 0,402 |
| Гипопноэ со снижением ЧСС | 11 (0; 29) | 2 (0; 11) | 0,016 |

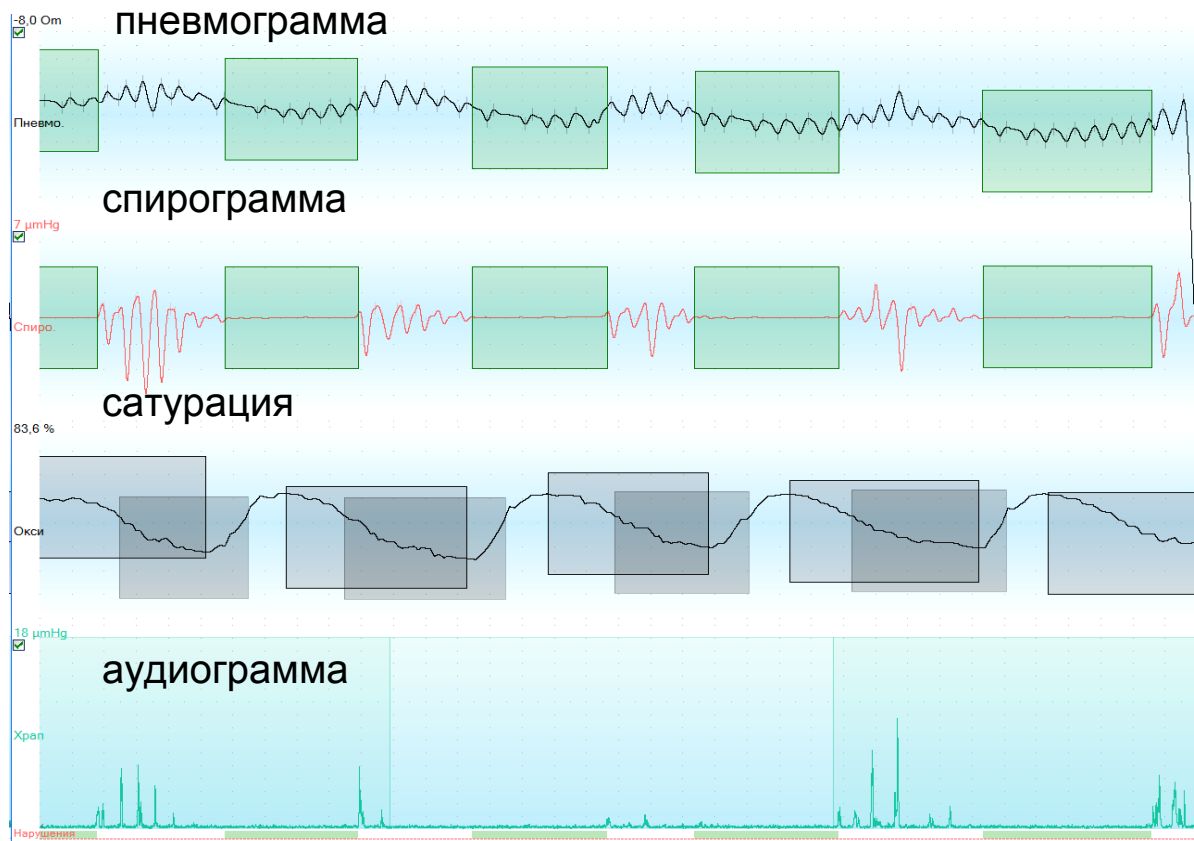


Рисунок 8. Пример эпизодов обструктивного апноэ у пациента с ишемическим инсультом (по данным кардиореспираторного мониторинга).

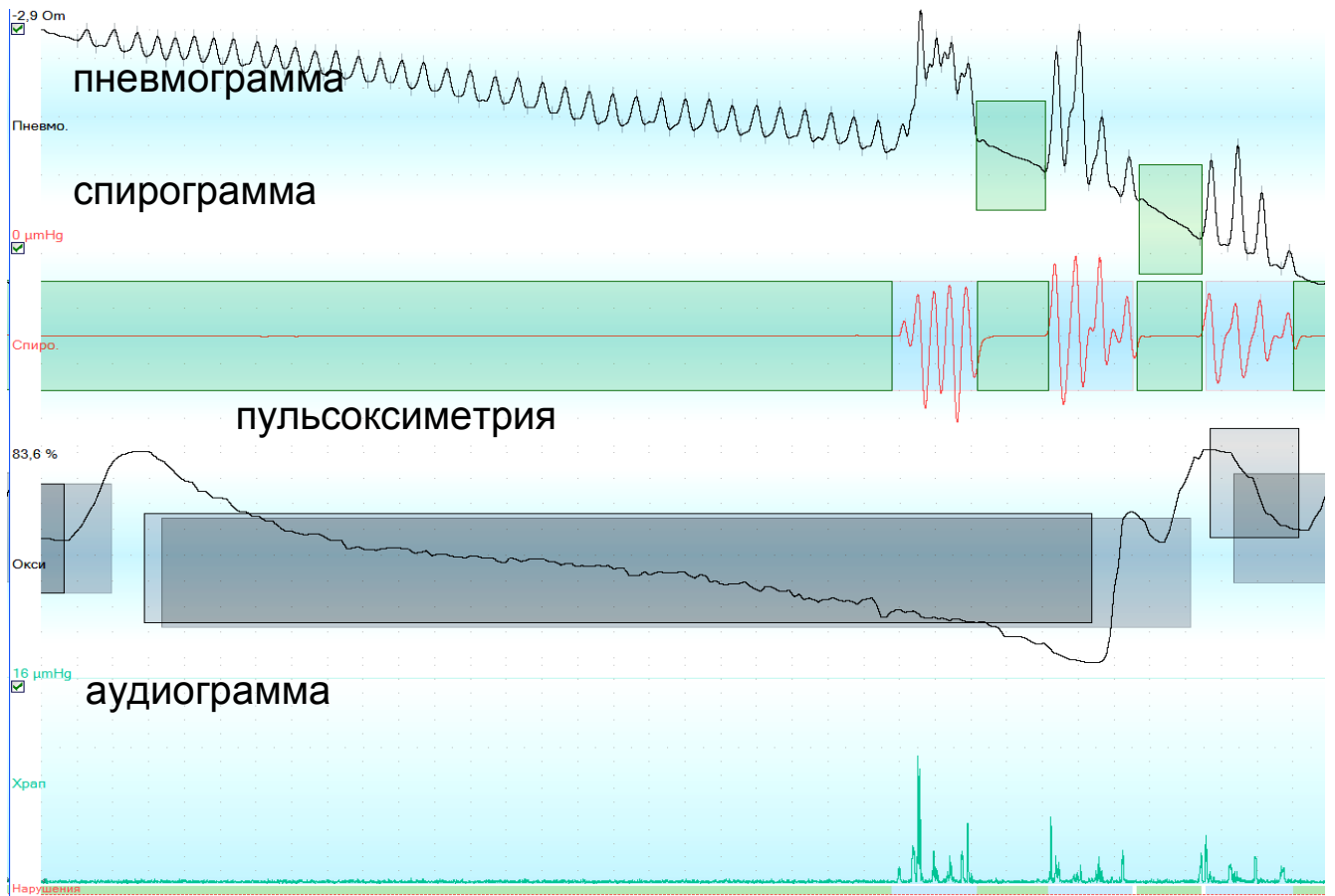


Рисунок 9. Пример эпизодов центрального апноэ, разрешающегося обструктивным апноэ, у пациента с ишемическим инсультом (по данным кардиореспираторного мониторинга).

То обстоятельство, что ЦА имело место только у больных 1 группы, позволяет связать его наличие именно с острым инсультом. В 1 группе также было значительно больше эпизодов апноэ/гипопноэ со снижением ЧСС. Возможно, ассоциация НДС со снижением ЧСС связана с острыми ишемическими изменениями и отеком вещества головного мозга и, как следствие, нарушениями регуляции вегетативной нервной системы.

Во 2 группе зарегистрировано статистически значимо больше эпизодов НДС с гипоксической компонентой, число апноэ с гипоксией (см. табл. 8). Причем указанное преобладание было обусловлено за счет эпизодов ОА, в том числе с гипоксией. В то же время, общее количество эпизодов апноэ, включая ЦА, ЦА с гипоксией, ЦА со снижением ЧСС и гипопноэ в обеих группах были сопоставимы (см. табл. 8).

Таким образом, у больных с острым ишемическим инсультом и хроническими формами цереброваскулярной патологии имеет место широкая распространенность нарушений дыхания во сне, что свидетельствует о высоких рисках сердечно-сосудистых осложнений в ближайшей и отдаленной перспективе. При этом при хронических ЦВЗ дыхательные нарушения регистрируются чаще и в целом более выражены по тяжести, однако преимущественно ЦА обнаружено только при остром инсульте.

Выявленные отличия позволяют сделать вывод о том, что собственно инсульт не является причиной развития НДС, не приводит к существенному нарастанию НДС по типу ОА, но может индуцировать расстройства дыхания по типу ЦА, а также усугублять существующие ранее дыхательные нарушения. При этом развитие дыхательных расстройств тесно сопряжено с наличием хронической сердечно-сосудистой патологии и других известных факторов сердечно-сосудистого риска.

3.1.3. Характеристика больных 1 группы в зависимости от тяжести СНДС

В настоящий момент в целом для популяции продемонстрирована взаимосвязь СНДС, в частности – СОАС, с наличием АГ, пожилым возрастом, мужским полом, увеличением ИМТ, наличием центрального ожирения, генетической предрасположенностью, патологией верхних дыхательных путей и т.д. (Bixler E.O. et al., 1998, 2001). Как было показано, больные с инсультом характеризуются высокой коморбидностью, наличием множественных факторов риска СНДС (см. главу 2). В то

же время, несмотря на установленную высокую частоту СНДС у обследованных больных ОНМК, четкие анамнестические указания на наличие предшествующих дыхательных нарушений (т.е. оценка по Берлинской шкале, соответствующая высокому риску апноэ), имелись только у половины пациентов, что не позволяет исключить влияния собственно церебрального поражения в развитии НДС у этой категории больных.

Учитывая значимость НДС как фактора неблагоприятного прогноза при инсульте важным представляется поиск маркеров - признаков наличия дыхательных расстройств средней и тяжелой степени. С этой целью был проведен анализ общеклинических и неврологических характеристик больных 1 группы в зависимости от значений ИАГ. Пациенты с легкими нарушениями дыхания (ИАГ 5-14) или без таковых составили одну группу, больные с ИАГ 15 и более – другую группу.

3.1.3.1. Клиническая характеристика больных 1 группы в зависимости от тяжести СНДС

При анализе клинических характеристик больных ОНМК в зависимости от тяжести СНДС выявлено, что у пациентов с более тяжелыми НДС (ИАГ \geq 15) риск СОАС, оцененный ретроспективно с помощью Берлинского вопросника, статистически значимо чаще был высоким: 65% против 37% больных ($p=0,017$) (табл. 9). Это подтверждает предположение, что у больных с инсультом выявленные НДС имелись и ранее и лишь усугубились при остром цереброваскулярном поражении. Не противоречит результатам предыдущих исследований и то, что пациенты с дыхательными нарушениями средней и тяжелой степени выраженности (ИАГ \geq 15) были старше ($p=0,0006$), и среди них преобладали лица мужского пола ($p=0,008$). И хотя других статистически значимых различий обнаружено не было, среди больных с ИАГ \geq 15 было больше лиц курящих, страдающих ожирением, ИБС и ФП. Однако в целом основные факторы риска НДС регистрировались в обеих группах со сходной частотой.

Клиническая характеристика больных 1 группы в зависимости от тяжести СНДС

| Параметры, число больных (%) | ИАГ < 15 (n=32) | ИАГ ≥ 15 (n=46) | p |
|------------------------------|-----------------|-----------------|---------|
| Риск апноэ (вопросник) | | | |
| Низкий | 20 (63%) | 16 (35%) | 0,017 |
| Высокий | 16 (37%) | 30 (65%) | 0,017 |
| Пол | | | |
| Мужской | 13 (41%) | 33 (72%) | 0,008 |
| Женский | 19 (59%) | 13 (28%) | 0,008 |
| Возраст, лет | 60 (45; 67) | 68 (61; 75) | 0,00006 |
| ИМТ, кг/м ² | 27 (26; 29) | 28 (25; 32) | 0,35 |
| ИМТ | | | |
| Повышенный | 15 (47%) | 20 (44%) | 0,79 |
| Ожирение | 7 (22%) | 14 (30%) | 0,43 |
| Курение | 5 (15%) | 12 (26%) | 0,24 |
| АГ | 30 (94%) | 43 (93%) | 0,86 |
| Степень АГ | | | |
| АГ 1 степени | 2 (6%) | 4 (9%) | 0,63 |
| АГ 2 степени | 3 (9%) | 7 (15%) | 0,43 |
| АГ 3 степени | 25 (78%) | 32 (70%) | 0,43 |
| ИБС | 7 (22%) | 15 (33%) | 0,29 |
| СД | 3 (9%) | 5 (11%) | 0,77 |
| ФП | 5 (17%) | 10 (22%) | 0,59 |
| ХСН | 22 (69%) | 28 (61%) | 0,47 |

Была изучена ассоциация основных факторов риска СНДС с тяжестью и структурой дыхательных расстройств. В первую очередь, важно отметить, что в острейшей фазе инсульта у больных 1 группы не было выявлено корреляции между тяжестью неврологической симптоматики и выраженностью дыхательных расстройств, что соответствует данным международных исследований. При этом установлено, что при ишемическом инсульте увеличение возраста больного находилось в прямой

статистически значимой связи с числом эпизодов НДС, апноэ сна, ЦА, ОА и показателем ИАГ (табл. 10).

Таблица 10.

Взаимосвязь возраста больных 1 группы с показателями СНДС

| Параметры | R | p |
|---------------|------|--------|
| Возраст/НДС | 0,34 | 0,002 |
| Возраст/Апноэ | 0,34 | 0,002 |
| Возраст/ ЦА | 0,35 | 0,001 |
| Возраст/ ОА | 0,24 | 0,034 |
| Возраст/ ИАГ | 0,4 | 0,0003 |

Также выявлено существенное влияние на НДС такой характеристики, как ИМТ больных, который прямо коррелировал с дыхательными расстройствами, сопровождающимися гипоксемией (табл. 11).

Таблица 11.

Взаимосвязь ИМТ больных 1 группы с показателями СНДС

| Параметры | R | p |
|-------------------------|------|--------|
| ИМТ/НДС с гипоксемией | 0,31 | 0,001 |
| ИМТ/Апноэ с гипоксемией | 0,37 | 0,0015 |
| ИМТ / ЦА с гипоксемией | 0,35 | 0,0002 |
| ИМТ / ОА с гипоксемией | 0,28 | 0,001 |

При однофакторном анализе статистически значимой связи между количеством и тяжестью дыхательных расстройств с сопутствующей соматической патологией, такой как наличие и тяжесть АГ, наличие и форма ФП, наличие и стадия ХСН, в нашем исследовании установлено не было. Возможно, это связано с тем, что большинство пациентов имели множественные факторы риска СНДС – в виде различных сочетаний перечисленных патологических состояний. В свою очередь одновременное наличие и взаимодействие этих факторов может маскировать собственную значимость каждого из них.

3.1.3.2. Неврологическая характеристика больных 1 группы в зависимости от тяжести СНДС

Итак, среди основных факторов риска наличия и тяжести НДС у больных в острой фазе инсульта можно считать возраст, мужской пол, повышение ИМТ. Вместе с тем, собственно острое ишемическое поражение вещества головного мозга может индуцировать либо усугублять дыхательные нарушения. Для того чтобы определить связь различных неврологического характеристик и особенностей инфаркта мозга с наличием и тяжестью НДС, проведено соответствующее исследование (табл. 12).

Таблица 12.

Неврологическая характеристика больных 1 группы в зависимости от тяжести СНДС

| Параметры, число больных (%) | ИАГ < 15 (n=32) | ИАГ ≥ 15 (n=46) | p |
|---|-----------------|-----------------|------|
| Подтип инсульта | | | |
| КЭИ | 6 (19%) | 20 (43%) | 0,03 |
| ЛИ | 10 (31%) | 15 (33%) | 0,85 |
| АТИ | 10 (31%) | 9 (20%) | 0,27 |
| Прочие | 6 (19%) | 2 (4%) | 0,03 |
| NIH SS, балл | 4 (2; 8) | 5,5 (3; 8) | 0,97 |
| mRS, балл | 1 (0; 4) | 3 (1; 4) | 0,89 |
| Величина ишемического очага | | | |
| Малый | 16 (50%) | 26 (56%) | 0,60 |
| Средний | 6 (19%) | 7 (15%) | 0,64 |
| Большой | 10 (31%) | 13 (29%) | 0,85 |
| Локализация очаговых изменений | | | |
| Левая СМА | 11 (34%) | 25 (54%) | 0,09 |
| Правая СМА | 14 (44%) | 17 (37%) | 0,54 |
| ВБС | 7 (22%) | 4 (9%) | 0,11 |
| Множественные мелкоочаговые/диффузно-очаговые изменения | 23 (72%) | 40 (87%) | 0,10 |
| Вовлечение островка в зону инфаркта | 8 (28%) | 8 (17%) | 0,25 |

По выраженности неврологического дефицита группы пациентов с ИАГ < 15 и ИАГ ≥ 15 не различались. Среди пациентов с тяжелыми дыхательными расстройствами (ИАГ ≥ 15) отмечено преобладание пациентов с КЭИ. Несколько чаще у этих пациентов имелось вовлечение островка в зону острого ишемического очагового поражения ($p=0,25$) и множественные очаговые/диффузно-очаговые изменения вещества мозга ($p=0,1$). Других отчетливых различий обнаружено не было.

3.1.3.3. Тяжесть и структура СНДС в 1 группе при различных подтипах инсульта и локализации инфаркта мозга

Связь КЭИ и выраженности дыхательных нарушений можно проследить при изучении структуры СНДС при различных подтипах инсульта. Обнаружено, что наиболее тяжелые дыхательные расстройства действительно встречаются в группе больных с КЭИ (рис. 10).

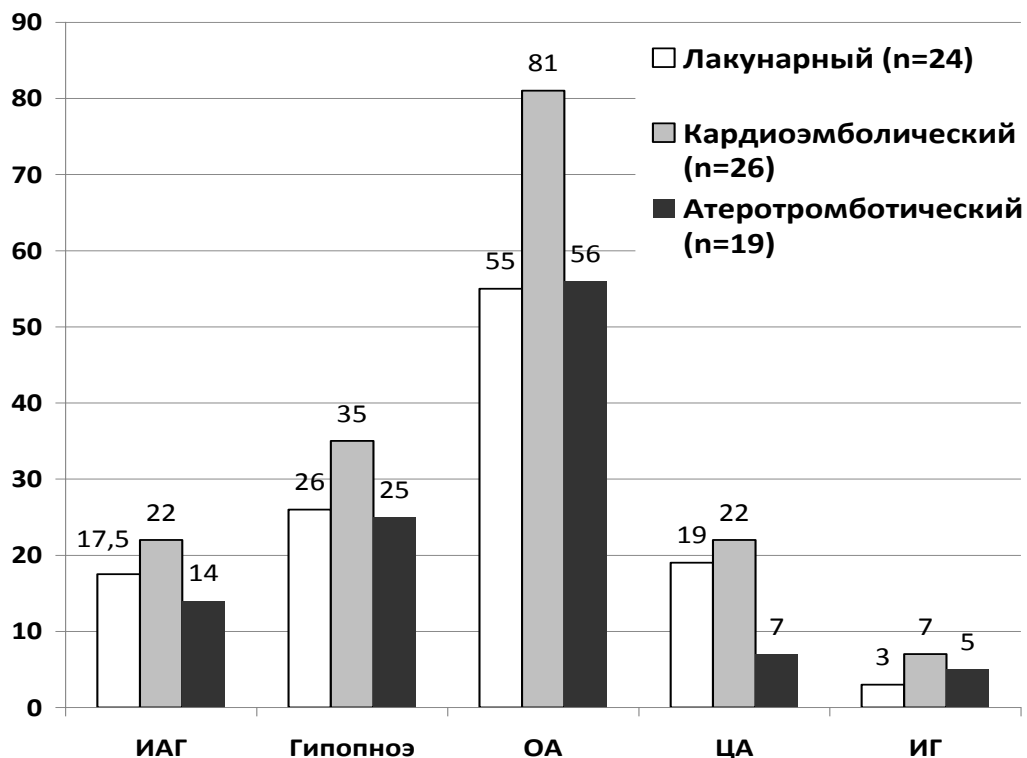


Рис. 10. Тяжесть и структура СНДС в 1 группе (первое исследование) при различных подтипах ишемического инсульта (число больных, %).

Следует обратить внимание, что при ЛИ и, соответственно, малых очагах дыхательные расстройства также являются нередким событием (в том числе ЦА), что обусловлено вовлечением стволовых структур и глубоких отделов головного мозга. Менее выраженными НДС были при атеротромботическом инсульте.

Таблица 13.

Клиническая характеристика больных 1 группы при КЭИ и прочих подтипах инсульта

| Параметры, число больных (%) | КЭИ (n=26) | Прочие подтипы (n=52) | p |
|------------------------------|-------------|-----------------------|--------|
| Риск апноэ (вопросник) | | | 0,087 |
| Низкий | 9 (35%) | 27 (52%) | > 0,05 |
| Высокий | 17 (65%) | 25 (48%) | > 0,05 |
| Пол | | | |
| Мужской | 13 (50%) | 33 (64%) | > 0,05 |
| Женский | 13 (50%) | 19 (36%) | > 0,05 |
| Возраст, лет | 71 (63; 76) | 64 (55; 68) | 0,0006 |
| ИМТ, кг/м ² | 28 (27; 31) | 28 (24; 29) | > 0,05 |
| ИМТ | | | |
| Повышенный | 13 (50%) | 27 (52%) | > 0,05 |
| Ожирение | 7 (27%) | 12 (23%) | > 0,05 |
| Курение | 2 (8%) | 15 (29%) | 0,03 |
| АГ | 26 (100%) | 47 (90%) | > 0,05 |
| Степень АГ | | | |
| АГ 1 степени | 4 (15%) | 2 (4%) | 0,08 |
| АГ 2 степени | 4 (15%) | 6 (12%) | > 0,05 |
| АГ 3 степени | 18 (70%) | 39 (75%) | > 0,05 |
| ИБС | 10 (39%) | 13 (25%) | > 0,05 |
| СД | - | 11 (21%) | 0,01 |
| ФП | 14 (54%) | 1 (2%) | 0,0001 |
| ХСН | 19 (73%) | 30 (58%) | > 0,05 |

С учетом того, что при КЭИ имело место преобладание числа эпизодов ОА, ЦА и гипопное, более высокие показатели ИАГ и ИГ (см. рис. 8), была осуществлена сравнительная клинично-инструментальная характеристика пациентов с КЭИ и прочими подтипами с целью выявления возможных различий между группами по наличию факторов риска СНДС и уточнения ассоциации показателей НДС с патогенетическими подтипами инсульта (табл. 13). Обнаружено, что больные с КЭИ были статистически значимо старше и чаще страдали ФП. Напротив, все случаи СД зарегистрированы только у больных с некардиоэмболическим инсультом. В этой же группе было больше курильщиков, а также чаще имела АГ 2-3 степени. Других существенных различий между группами не обнаружено.

По тяжести неврологической симптоматики и функциональным расстройствам пациенты с КЭИ не имели существенных отличий по сравнению с остальными больными (табл. 14).

Таблица 14.

Неврологические нарушения и церебральные изменения по данным нейровизуализации у больных 1 группы при КЭИ и прочих подтипах инсульта

| Параметры, число больных (%) | КЭИ (n=26) | Прочие подтипы (n=52) | p |
|---|-------------|-----------------------|--------|
| NIH SS, балл | 5,5 (3; 12) | 4,5 (2,5; 8) | > 0,05 |
| mRS, балл | 2 (0; 5) | 2 (0,5; 4) | > 0,05 |
| Величина ишемического очага | | | 0,0008 |
| Малый | 7 (30%) | 35 (67%) | 0,002 |
| Средний | 7 (30%) | 6 (12%) | 0,054 |
| Большой | 12 (40%) | 11 (21%) | 0,08 |
| Локализация очаговых изменений | | | |
| Левая СМА | 12 (46%) | 23 (44%) | > 0,05 |
| Правая СМА | 12 (46%) | 19 (37%) | > 0,05 |
| ВБС | 2 (8%) | 10 (19%) | > 0,05 |
| Множественные мелкоочаговые/ диффузно-очаговые изменения | 23 (88%) | 40 (77%) | > 0,05 |
| Вовлечение островка в зону инфаркта | 10 (38%) | 6 (12%) | 0,006 |

Однако, у больных с КЭИ реже имели место малые по величине инфаркты мозга, чаще – средние и большие ($p=0,002$). Также чаще в очаговое поражение вовлекалась зона островка ($p=0,006$), что обусловлено преобладанием более крупных инфарктов.

При сопоставительной оценке тяжести и структуры СНДС в зависимости от подтипа инсульта выявлено, что при КЭИ статистически значимо больше было число эпизодов НДС, апноэ и гипопноэ, в том числе со снижением ЧСС (табл. 15).

Таблица 15.

Тяжесть и структура СНДС больных 1 группы при КЭИ и прочих подтипах инсульта (статистически значимые различия)

| Параметр | КЭИ (n=26) | Прочие подтипы (n=52) | P |
|---|----------------|-----------------------|-------|
| НДС, число эпизодов | 152 (104; 275) | 105,5 (50,5; 171;5) | 0,017 |
| ИАГ, час ⁻¹ | 22 (16; 40) | 14,5 (8,5; 21,5) | 0,007 |
| Тяжесть НДС, число больных (%) | | | |
| ИАГ < 5 час ⁻¹ | 0 (0%) | 8 (15%) | 0,04 |
| ИАГ 5-14 час ⁻¹ | 6 (23%) | 19 (37%) | 0,21 |
| ИАГ 15-29 час ⁻¹ | 11 (42%) | 11 (21%) | 0,055 |
| ИАГ > 29 час ⁻¹ | 9 (35%) | 6 (11%) | 0,008 |
| Апноэ, число эпизодов | 123 (83; 201) | 78 (44; 1145) | 0,014 |
| Гипопноэ, число эпизодов | 35 (20; 59) | 23 (6,6; 37,5) | 0,013 |
| Гипопноэ со снижением ЧСС, число эпизодов | 20,5 (2; 35) | 8,5 (0; 20) | 0,04 |

Также при КЭИ число пациентов с умеренными и тяжелыми НДС (ИАГ ≥ 15) составляли большинство (77%), тогда как в сравниваемой группе число таких больных ограничивалось 33%. Отсутствие дыхательных расстройств (ИАГ < 5 час⁻¹) было характерно исключительно для некардиоэмболического инсульта.

При оценке дыхательных расстройств в зависимости от локализации инсульта (рис. 11) статистически значимой разницы выявить не удалось. Однако прослеживается некоторое преобладание количества ОА при локализации инфаркта в бассейне правой

СМА. Также не было выявлено статистически значимой связи между тяжестью дыхательных расстройств и величиной инфаркта мозга.

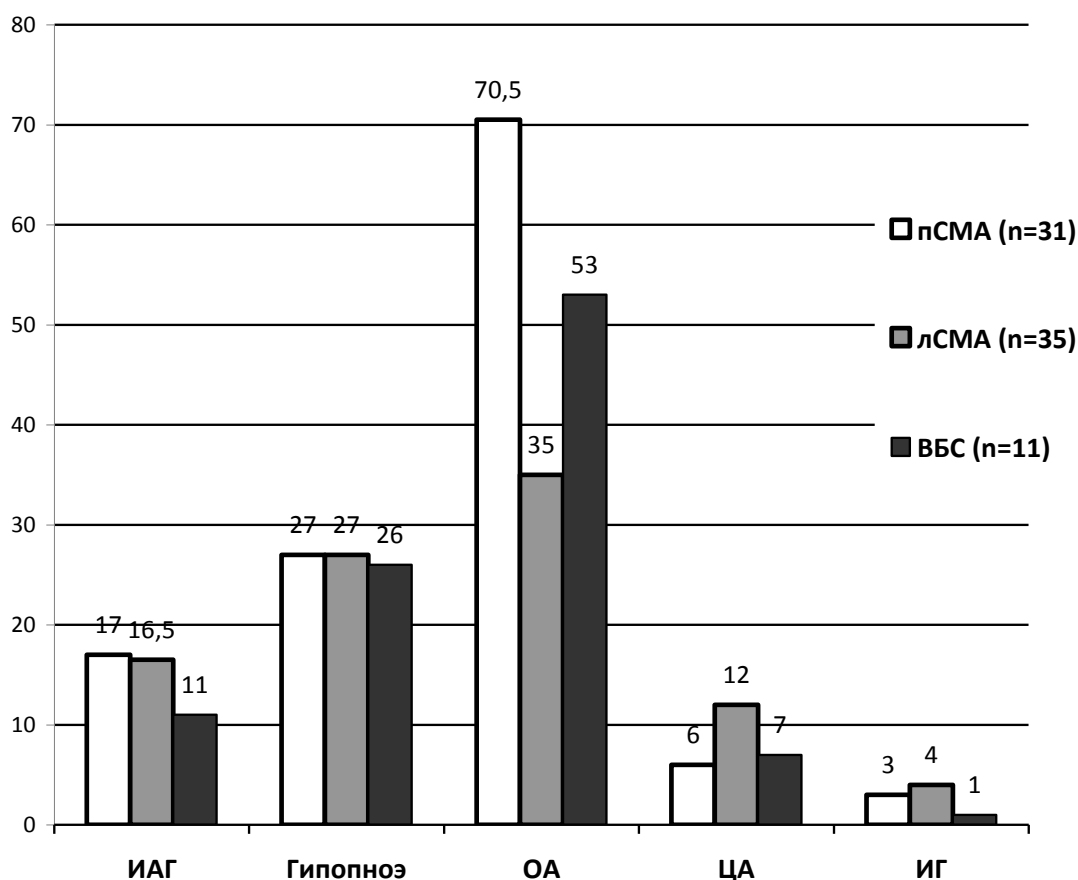


Рис. 11. Структура и тяжесть СНДС (число эпизодов) в 1 группе при различной локализации инфаркта мозга (число больных, %).

3.1.3.4. Факторы риска умеренных и тяжелых НДС в 1 группе

Таким образом, при однофакторном сравнении был обнаружен ряд признаков, ассоциирующихся с наличием у больных с инсультом СНДС средней и тяжелой степени (ИАГ \geq 15). При этом у одного больного может иметь место несколько из этих признаков. Для уточнения их значимости как маркеров выраженных НДС был выполнен дискриминантный анализ. В диагностическую модель включили полученные нами, а также известные по литературным данным следующие факторы риска СНДС: оценка по Берлинскому вопроснику, пол, возраст, ИМТ, инсульт первичный/повторный, локализация и величина инфаркта мозга, наличие множественных очаговых/диффузно-очаговых изменений вещества мозга, вовлечение в инфаркт островковой доли, наличие и тяжесть АГ, наличие СД, ФП, ИБС, наличие и стадия ХСН, состояние МАГ, а также

выраженность неврологических нарушений по NIHSS и mRS. В результате математической обработки (пошаговый дискриминантный анализ с пошаговым включением переменных) получена модель из 8 признаков, связанных с наличием тяжелых НДС, в которую вошли возраст, пол, оценка по mRS, подтип ишемического инсульта, состояние МАГ, наличие ХСН, повторный инсульт, вовлечение островка в инфаркт мозга (табл. 16). В целом, для данной модели подтверждена статистическая значимость: Wilks' Lambda: 0,56460; approx. F (8,66)=6,3622, p< 0,00001.

Таблица 16.

Дискриминантный анализ факторов риска умеренных/тяжелых НДС при ишемическом инсульте (Wilks' Lambda: 0,45603; approx. F (6,44)=8,7477; p< 0,0000).

| | Wilks' - Lambda | Partial - Lambda | F-remove - (1,66) | p-level |
|------------------------|-----------------|------------------|-------------------|-----------------|
| Возраст ≥68 лет | 0,812511 | 0,694878 | 28,98074 | 0,000001 |
| Мужской пол | 0,656838 | 0,859567 | 10,78286 | 0,001641 |
| Оценка mRS ≥3 | 0,602965 | 0,936365 | 4,48530 | 0,037958 |
| КЭИ | 0,597286 | 0,945269 | 3,82136 | 0,054841 |
| Стеноз МАГ > 70% | 0,589108 | 0,958391 | 2,86539 | 0,095219 |
| Наличие ХСН | 0,576112 | 0,980012 | 1,34615 | 0,250132 |
| Повторный инсульт | 0,575215 | 0,981538 | 1,24141 | 0,269241 |
| Вовлечение островка | 0,573907 | 0,983776 | 1,08847 | 0,300616 |

Следует отметить, что наиболее значимыми переменными среди перечисленных оказались возраст старше 68 лет, мужской пол, оценка по mRS≥3, а также, в несколько меньшей степени, - кардиоэмболический подтип инсульта. Эти характеристики можно использовать для первичного выделения группы пациентов с ОНМК, имеющих высокий риск средней/тяжелой степени НДС и нуждающихся в дополнительном обследовании для верификации дыхательных расстройств и подборе коррекционной терапии.

3.1.4. Клиническая характеристика больных 1 группы с СНДС в зависимости от преимущественного типа апноэ сна

Как было показано выше, в настоящей работе преимущественно ЦА идентифицировано только у больных 1 группы, что предполагает более детальную

сопоставительную клинико-неврологическую оценку данной категории пациентов с целью выявления специфических признаков. Соответственно, были проанализированы больные 1 группы с НДС (n=69), имеющие преимущественно либо ЦА (n=9), либо ОА (n=60) (табл. 17). Существенных клинических различий между группами обнаружено не было, за исключением того, что при ОА было статистически значимо больше пациентов с АГ и ИБС. Также при ОА у больных был больше ИМТ (p=0,1), в основном за счет числа пациентов с ожирением. Эти показатели традиционно считаются факторами риска именно СОАС.

Таблица 17.

Клиническая характеристика больных 1 группы в зависимости от типа апноэ сна

| Параметры, число больных (%) | ЦА (n=9) | ОА (n=60) | p |
|------------------------------|-------------|-------------|--------|
| Риск апноэ (вопросник) | | | |
| Низкий | 3 (33%) | 26 (43%) | 0,57 |
| Высокий | 6 (67%) | 34 (57%) | 0,57 |
| Пол | | | |
| Мужской | 6 (67%) | 35 (58%) | 0,61 |
| Женский | 3 (33%) | 25 (42%) | 0,61 |
| Возраст, лет | 68 (66; 69) | 65 (57; 73) | 0,30 |
| ИМТ, кг/м ² | 26 (24; 28) | 28 (26; 31) | 0,10 |
| ИМТ | | | |
| Повышенный | 5 (56%) | 32 (53%) | 0,86 |
| Ожирение | 1 (11%) | 16 (27%) | 0,30 |
| Курение | 2 (22%) | 14 (23%) | 0,93 |
| АГ | 7 (78%) | 59 (98%) | 0,0095 |
| Степень АГ | | | |
| АГ 1 степени | 1 (11%) | 5 (8%) | 0,76 |
| АГ 2 степени | - | 9 (15%) | 0,21 |
| АГ 3 степени | 6 (67%) | 45 (75%) | 0,61 |
| ИБС | - | 21 (35%) | 0,04 |
| СД | 2 (22%) | 8 (13%) | 0,47 |
| ФП | 2 (22%) | 13 (22%) | 1,0 |
| ХСН | 5 (56%) | 41 (68%) | 0,48 |

При оценке характеристик церебрального поражения установлено, что больные с ЦА имели более выраженный неврологический дефицит (NIHSS = 8 баллов vs 4 баллов при ОА, $p=0,049$), а инфаркт мозга чаще локализовался в бассейне левой СМА (табл. 18). По подтипам инсульта, наличие множественного очагового/диффузно-очагового церебрального поражения группы существенно не различались. Вместе с тем, у больных с ЦА несколько чаще имелся большой инфаркт (44,5% vs 27%, $p=0,29$), в том числе с вовлечением островковой доли (33% vs 20%, $p=0,38$). Однако статистически значимых различий по этим характеристикам не получено, возможно, вследствие небольшого числа пациентов с ЦА.

Таблица 18.

Неврологическая характеристика больных 1 группы в зависимости от типа апоноэ

| Параметры, число больных (%) | ЦА (n=9) | ОА (n=60) | p |
|--|-----------|-----------|-------|
| Подтип инсульта | | | |
| КЭИ | 3 (33%) | 23 (38%) | 0,77 |
| ЛИ | 4 (44,5%) | 18 (30%) | 0,37 |
| АТИ | 2 (22,5%) | 14 (23%) | 0,97 |
| Прочие | - | 5 (9%) | 0,35 |
| NIHSS, балл | 8 (6; 9) | 4 (2; 7) | 0,049 |
| mSR, балл | 4 (2; 5) | 2 (0; 4) | 0,13 |
| Величина ишемического очага | | | |
| Малый | 4 (44,5%) | 33 (55%) | 0,56 |
| Средний | 1 (11%) | 11 (18%) | 0,60 |
| Большой | 4 (44,5%) | 16 (27%) | 0,29 |
| Локализация очаговых изменений | | | |
| Левая СМА | 7 (78%) | 24 (40%) | 0,036 |
| Правая СМА | 1 (11%) | 26 (43%) | 0,07 |
| ВБС | 1 (11%) | 10 (17%) | 0,65 |
| Множественные мелкоочаговые/диффузно-очаговые изменения вещества мозга | 8 (88%) | 50 (83%) | 0,71 |
| Вовлечение островка в зону инфаркта | 3 (33%) | 12 (20%) | 0,38 |

Между больными с разными типами апноэ имелись различия, касающиеся тяжести СНДС (табл. 19). В группе больных с преимущественно ЦА количество эпизодов НДС и апноэ было больше, чем при ОА. Также у пациентов с преимущественно ЦА величина ИАГ и, в целом, тяжесть НДС были более выраженными. Так, при ЦА число больных с тяжелым СНДС (ИАГ > 29 час⁻¹) превышало половину и было в 3 раза больше, чем в группе ОА. При этом группы были сопоставимы по количеству эпизодов ОА. Таким образом, тяжесть дыхательных расстройств определялась именно количеством эпизодов ЦА и более выраженной степенью гипоксии, связанной с ними.

Таблица 19.

Тяжесть и структура СНДС у больных 1 группы в зависимости от преимущественного типа апноэ (статистически значимые различия)

| Параметр | ЦА (n=9) | ОА (n=60) | P |
|--------------------------------|----------------|---------------|--------|
| НДС, число эпизодов | 232 (177; 337) | 120 (82; 181) | 0,016 |
| ИАГ, час ⁻¹ | 36 (25; 40) | 17 (9; 25) | 0,011 |
| Тяжесть НДС, число больных (%) | | | |
| ИАГ 5-14 час ⁻¹ | 1 (11%) | 22 (37%) | 0,12 |
| ИАГ 15-29 час ⁻¹ | 2 (22%) | 27 (45%) | 0,19 |
| ИАГ > 29 час ⁻¹ | 6 (56%) | 11 (18%) | 0,01 |
| Апноэ, число эпизодов | 184 (159; 295) | 89 (60; 147) | 0,009 |
| ЦА | 115 (83; 170) | 12 (5; 33) | 0,0003 |
| ЦА с гипоксией | 30 (4; 81) | 1,5 (0; 8) | 0,01 |
| ОА | 70 (46; 77) | 73 (42; 100) | 0,89 |
| ОА с гипоксией | 21 (4; 81) | 8 (1; 28) | 0,64 |

3.1.5. Показатели СМАД в 1 и 2 группе

При проведении СМАД в 1 группе в остройшей фазе инсульта отмечено умеренное повышение САД и ДАД в течение всех суток, превосходящее значения 2 группы (табл. 20). Сравнительно невысокие показатели АД в обеих группах связаны с тем, что больные получали антигипертензивную терапию. В 1 группе

антигипертензивная терапия по ситуации включала как пероральные, так и парентеральные средства, что совпадало по времени с проведением СМАД. Во 2 группе СМАД выполнялось на фоне ранее проводимой базисной гипотензивной терапии, которая при необходимости корректировалась.

Средние значения дневных и ночных параметров САД и ДАД в 1 группе превышали верхний диапазон нормативов для СМАД, а также незначительно – показатели 2 группы. ЦИ САД и ДАД в 1 и 2 группе в среднем был менее 10%, что свидетельствовало о недостаточном снижении АД в ночные часы. Показатели ЧСС в 1 и 2 группе в среднем находились в пределах нормальных значений.

Таблица 20.

Показатели СМАД в 1 группе при первом исследовании и во 2 группе

| Параметр | 1 группа (n=78) | 2 группа (n=20) | p |
|----------|----------------------|-------------------|-------|
| САД | 133 (122,7; 143,1) | 123 (119; 126) | 0,085 |
| ДАД | 79 (74,8; 86,9) | 74 (70; 79,2) | 0,013 |
| АДср | 95,5 (89,5; 102) | 89 (84,7; 100,7) | 0,082 |
| ЧСС | 66,2 (61; 72,7) | 62,8 (54,7; 72,2) | 0,168 |
| САДд | 138 (127,5; 146,6) | 126,8 (121; 144) | 0,097 |
| ДАДд | 83 (77,6; 90) | 78 (70,8; 82,7) | 0,064 |
| АДсрд | 97,1 (91,7; 105,6) | 91 (88,8; 104) | 0,089 |
| ЧССд | 67,9 (61,65; 74,9) | 64,7 (56,4; 75) | 0,168 |
| САДн | 127,4 (116,2; 138,4) | 118,2 (114; 130) | 0,149 |
| ДАДн | 75,5 (68,8; 85,8) | 71 (65,3; 78,2) | 0,057 |
| АДсрн | 89,9 (84; 99,6) | 83,6 (80,4; 92,7) | 0,095 |
| ЧССн | 62,2 (56,6; 67) | 57 (51,2; 67) | 0,150 |
| ЦИ САД | 7,6 (2,7; 12,5) | 7 (2,2; 10,9) | 0,620 |
| ЦИ ДАД | 8 (2,4; 14,3) | 8 (4,7; 13,2) | 0,793 |

3.1.6. Связь показателей СМАД и СНДС в 1 и 2 группах

При анализе взаимосвязи НДС и показателей АД были выявлены прямые статистически значимые корреляции между выраженностью СНДС и повышением ряда показателей СМАД (табл. 21). Так, число эпизодов НДС прямо коррелировало с

показателями САД и САДд. Количество эпизодов гипопноэ напрямую было связано с САД, ДАД, АДср., САДн и АДсрн. Также ИАГ прямо коррелировал с САДн и АДср.

Во 2 группе из всех параметров дыхательных расстройств значимое влияние на показатели АД также оказало количество эпизодов гипопноэ (Гипопноэ/САДн $R=0,47$; $p=0,038$). Нельзя однозначно сказать, что в этой группе НДС оказывают меньшее влияние на АД. Возможно, данные пациенты дольше принимают гипотензивную терапию, и она у них лучше подобрана с учетом циркадных особенностей.

Таблица 21.

Взаимосвязь НДС с показателями СМАД в 1 группе при первом исследовании

| Параметры | R | p |
|----------------|------|-------|
| НДС/САД | 0,27 | 0,04 |
| НДС/САДд | 0,26 | 0,049 |
| Гипопноэ/САД | 0,31 | 0,01 |
| Гипопноэ/ДАД | 0,31 | 0,02 |
| Гипопноэ/АДср | 0,35 | 0,007 |
| Гипопноэ/САДн | 0,31 | 0,024 |
| Гипопноэ/АДсрн | 0,33 | 0,014 |
| ИАГ/САДн | 0,31 | 0,024 |
| ИАГ/АДсрн | 0,28 | 0,036 |

В 1 группе отдельно были проанализированы показатели СМАД в зависимости от тяжести НДС (ИАГ < 15 и ИАГ ≥ 15). Статистически значимых различий при сопоставлении большинства значений не обнаружено за исключением вариабельности САД и ДАД в ночные часы (табл. 22).

Таблица 22.

Вариабельность АД в ночные часы в 1 группе в зависимости от тяжести НДС

| Вариабельность АД в ночные часы, мм рт. ст. | ИАГ < 15 (n=32) | ИАГ ≥ 15 (n=46) | p | Нормативные значения |
|---|-------------------|----------------------|------|----------------------|
| САД | 9,3 (7,7; 10,6) | 11,8 (8,7; 13,7) | 0,03 | < 14 |
| ДАД | 7,25 (6,2; 10) | 8,9 (7,8; 11,5) | 0,03 | < 12 |

Установленное относительное повышение вариабельности САД и ДАД в ночные часы может быть напрямую связано с симпатической активацией в момент «пробуждения» и восстановления дыхания после периода апноэ.

3.2. Нарушения дыхания во сне и раннее функциональное восстановление при ишемическом инсульте

3.2.1. Динамика неврологических расстройств, СНДС и АД в 1 группе

При поступлении тяжесть неврологической симптоматики у пациентов 1 группы составила по NIHSS = 5 (3; 8) баллов, по mRS = 2 (0; 4) балла. При повторной оценке была получена положительная статистически значимая динамика в виде снижения показателей по NIHSS до 2 (1; 4) баллов, по mRS - до 2 (0; 2) баллов (рис. 12). Функционально независимыми (mRS - 0-2) стали 61 (78%) больной, остальные 17 (22%) больных нуждались в посторонней помощи (mRS - 3-5).

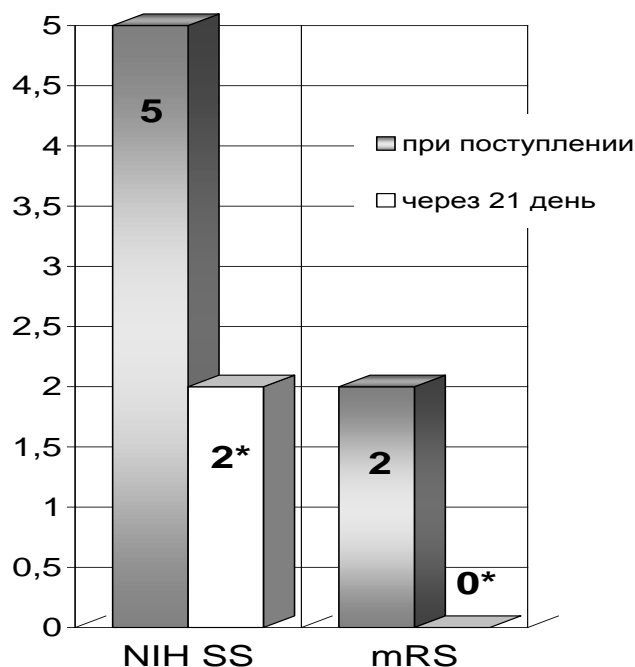


Рис. 12. Динамика неврологических расстройств по шкалам NIH SS и mRS.

Примечание. * - $p < 0,05$ при сравнении показателей в динамике.

Повторное кардиореспираторное мониторирование было выполнено на 21 сутки от дебюта ишемического инсульта. НДС были зарегистрированы у 59 (76%) больных, что свидетельствовало о тенденции к уменьшению дыхательных расстройств к окончанию острой фазы инсульта (табл. 23). При этом отмечен регресс основных показателей тяжести СНДС. В среднем по группе уменьшился ИАГ, снизилось число больных с тяжелыми НДС (ИАГ > 29), максимальная длительность эпизодов десатурации и ИГ. Увеличились показатели средней и среднемаксимальной сатурации, средний минимальный уровень O_2 в эпизодах десатурации. Также уменьшилось среднее количество НДС и суммарная длительность эпизодов десатурации.

Таблица 23.

Динамика тяжести СНДС в 1 группе

| Параметр | 1 исследование (n=78) | 2 исследование (n=78) | P ₁₋₂ |
|--|--------------------------|--------------------------|------------------|
| Число больных с НДС | 69 (88%) | 59 (76%) | 0,052 |
| НДС, число эпизодов | 119 (75;195) | 95 (47; 189) | 0,055 |
| ИАГ, час ⁻¹ | 17 (9; 25) | 12 (6; 24) | 0,01 |
| Тяжесть НДС, число больных (%) | | | |
| ИАГ <5 час ⁻¹ | 9 (12%) | 10 (15%) | 0,026 |
| ИАГ 5-14 час ⁻¹ | 23 (29%) | 27 (40%) | |
| ИАГ 15-29 час ⁻¹ | 30 (38%) | 21 (30%) | |
| ИАГ >29 час ⁻¹ | 16 (21%) | 10 (15%) | |
| Сатурация ср., % | 92,1 (90,7; 93,2) | 92,5 (91,6; 93,3) | 0,01 |
| Сатурация мин., % | 86,7 (84,7; 88,4) | 87 (83,5; 89) | 0,18 |
| Сатур среднемакс., % | 93,8 (92,5; 94,8) | 94,2 (93,2; 94,9) | 0,02 |
| Макс длит эпизода десатурации, сек | 77 (37; 189) | 69 (38; 141) | 0,06 |
| Сумм длительность эпизодов десатурации, сек | 914 (277; 3106) | 857 (130; 2116) | 0,11 |
| Средний миним. уровень O_2 в эпизодах десатурации, % | 89,3 (88,1; 90,4) | 89,7 (88,7; 90,4) | 0,005 |
| Индекс гипоксии, час ⁻¹ | 5 (1; 16) 0-47 | 3 (0;9) 0-36 | 0,04 |

Статистически значимо изменилась также структура НДС, в основном, за счет существенного снижения числа больных с ЦА, всех эпизодов ЦА и ЦА с гипоксией (табл. 24). Принято считать, что возникновение ЦА у больных с ишемическим инсультом связано с поражением глубоких отделов и ствола головного мозга, вследствие как ишемических процессов, так и отека головного мозга. К началу 3-ей недели от развития инсульта отек тканей уменьшается, что способствует восстановлению дыхательных процессов. При этом частота эпизодов ЦА со снижением ЧСС, а также ОА со снижением ЧСС и гипоксией существенной динамике не подверглись, хотя отмечаются позитивные тенденции.

Таблица 24.

Динамика структуры СНДС в 1 группе

| Параметр, число эпизодов | 1 исследование | 2 исследование | P ₁₋₂ |
|----------------------------|----------------|----------------|------------------|
| Преимущественный тип апноэ | | | |
| ЦА, число больных (%) | 9 (12%) | 5 (6%) | 0,19 |
| ОА, число больных (%) | 60 (77%) | 54 (69%) | 0,26 |
| НДС с гипоксией | 22 (2; 69) | 14 (2; 44) | 0,20 |
| НДС со снижением ЧСС | 19 (11; 36) | 19 (7; 37) | 0,55 |
| Апноэ | 89 (49; 159) | 64 (28; 130) | 0,02 |
| Апноэ с гипоксией | 19 (3; 46) | 10 (1; 29) | 0,17 |
| Апноэ со снижением ЧСС | 23 (11; 41) | 20 (7; 40) | 0,61 |
| ЦА | 12 (3; 45) | 9 (1; 27) | 0,01 |
| ЦА с гипоксией | 2 (0; 9) | 1 (0; 5) | 0,02 |
| ЦА со снижением ЧСС | 19 (2; 42) | 14 (0; 50) | 0,84 |
| ОА | 69 (38; 96) | 44 (21; 84) | 0,43 |
| ОА с гипоксией | 8 (1; 29) | 6 (1; 19) | 0,52 |
| ОА со снижением ЧСС | 23 (9; 40) | 20 (4; 38) | 0,76 |
| Гипопноэ | 27 (9; 44) | 27 (15; 43) | 0,99 |
| Гипопноэ со снижением ЧСС | 11 (0; 29) | 8 (0; 25) | 0,50 |

Регресс НДС может быть обусловлен моторной активизацией больных и, как следствие, повышением мышечного тонуса верхних дыхательных путей, за счет чего

несколько снижается количество эпизодов ОА (рис. 13). В настоящей работе ранний регресс НДС может быть обусловлен также небольшим объемом ишемического поражения вещества головного мозга и не инвалидизирующим инсультом, что способствовало ранней активации больных.

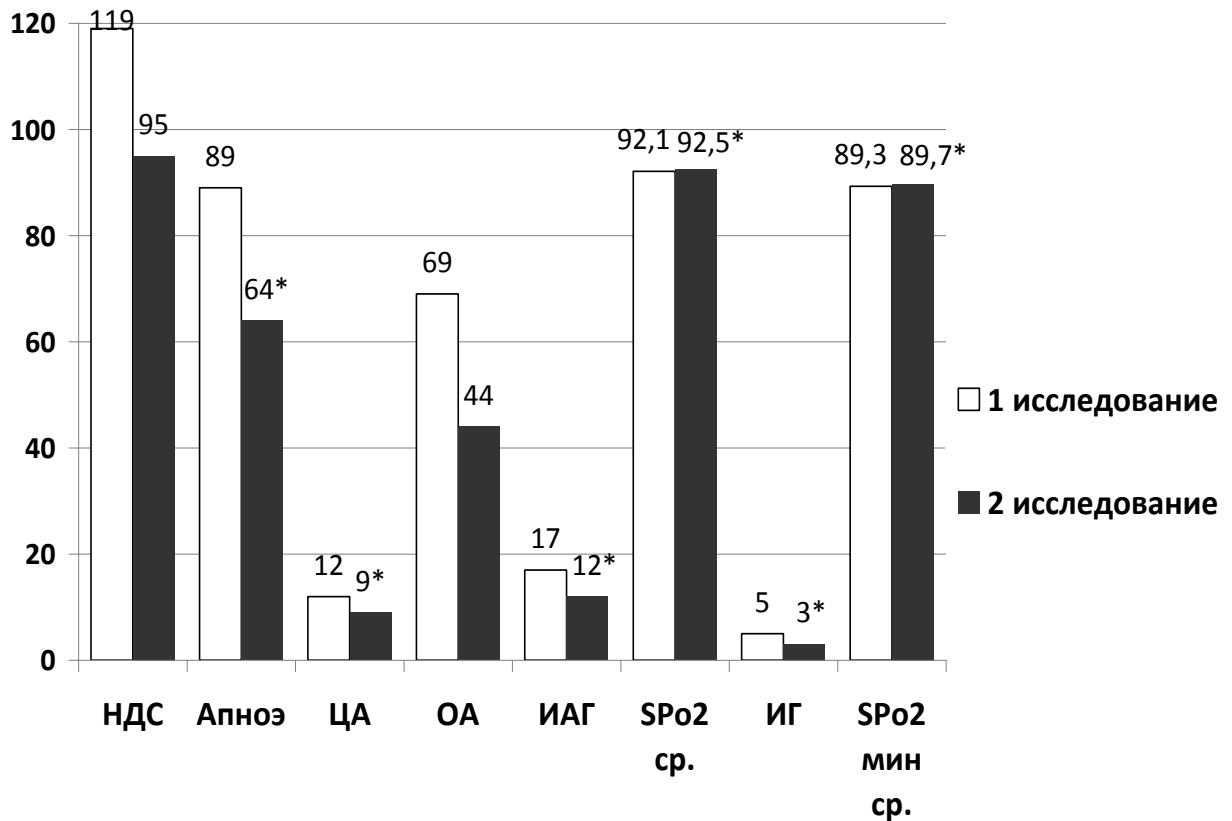


Рис. 13. Динамика СНДС в 1 группе (число больных, %).

Примечание: *- $p < 0,05$ при сравнении показателей в динамике.

Повторное СМАД было выполнено на 21 сутки от дебюта инсульта параллельно с кардиореспираторным мониторингом и осуществлялось на фоне базисной комбинированной антигипертензивной терапии, позволившей достичь целевого уровня АД. Выявлено статистически значимое снижение до нормальных значений всех показателей СМАД, за исключением ЧСС и ЦИ, хотя ЦИ ДАД приблизился к нормативным величинам (10-20%) (табл. 25). Стабильность сниженных значений ЦИ на фоне рациональной базисной антигипертензивной терапии, проводимой, по меньшей мере, 2-3 недели и учитывающей циркадные характеристики суточного АД, свидетельствуют в пользу сохраняющегося вегетативного дисбаланса. Ранее было продемонстрировано, что дисрегуляция автономной нервной системы в течение ближайших недель после ишемического инсульта носит стойкий характер и

характеризуется снижением парасимпатических влияний на сердце и ассоциируется с замедлением темпов раннего неврологического восстановления (Самохвалова Е.В. с соавт., 2008).

Таблица 25.

Динамика показателей СМАД в 1 группе

| Параметр | 1 исследование | 2 исследование | p |
|------------------|----------------------|----------------------|---------|
| САД, мм рт.ст. | 133 (122,7;143,1) | 123,4 (114,7; 129) | 0,0005 |
| ДАД, мм рт.ст. | 79 (74,8; 86,9) | 73,2 (70,6; 79,5) | 0,0004 |
| АДср, мм рт.ст. | 95,5 (89,5; 102) | 87 (83,8; 93) | 0,00003 |
| ЧСС, в 1 мин. | 66,2 (61; 72,7) | 66,7 (61,8; 73,1) | 0,3 |
| САДд, мм рт.ст. | 138 (127,5; 146,6) | 126,4 (118,3; 131,9) | 0,00007 |
| ДАДд, мм рт.ст. | 83 (77,6; 90) | 75,6 (72,3; 81,5) | 0,00002 |
| АДсрд, мм рт.ст. | 97,1 (91,7; 105,6) | 89 (85,7; 94,9) | 0,00005 |
| ЧССд, в 1 мин. | 67,9 (61,65; 74,9) | 70 (61,2; 76) | 0,27 |
| САДн, мм рт.ст. | 127,4 (116,2; 138,4) | 116,6 (107;125,5) | 0,002 |
| ДАДн, мм рт.ст. | 75,5 (68,8; 85,8) | 68,9 (77; 89) | 0,003 |
| АДсрн, мм рт.ст. | 89,9 (84; 99,6) | 82,95 (77; 89) | 0,00008 |
| ЧССн, в 1 мин. | 62,2 (56,6; 67) | 61,55 (55,5; 68,8) | 0,92 |
| ЦИ САД, % | 7,6 (2,7; 12,5) | 6,55 (2,5; 10,7) | 0,48 |
| ЦИ ДАД, % | 8 (2,4; 14,3) | 8,9 (5; 14,6) | 0,96 |

3.2.2. Связь динамики неврологических расстройств и СНДС в 1 группе

Для оценки влияния НДС на динамику неврологических функций пациенты были распределены в 2 группы в соответствии с тяжестью СНДС аналогично делению, использованному в 3 главе. Пациенты с ИАГ < 15 час⁻¹ составили одну группу (n=32), больные с ИАГ ≥ 15 час⁻¹ – другую группу (n=46). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, локализации и величине инфаркта мозга, выраженности атеросклероза МАГ, характеру кардиальной патологии, а также тяжести неврологических нарушений (табл. 26).

Через 3 недели в обеих группах отмечено уменьшение тяжести неврологических расстройств и улучшение повседневного функционирования. В результате, в группе ИАГ $< 15 \text{ час}^{-1}$ оценки по NIHSS и mRS стали статистически значимо меньше ($p=0,04$; $p=0,02$), чем в группе с умеренными и тяжелыми НДС (ИАГ ≥ 15). Вместе с тем, в группе с ИАГ $< 15 \text{ час}^{-1}$ выраженность НДС существенно не изменилась, соответствовала легкой степени НДС, и функциональные сдвиги наблюдались на фоне стабильных показателей ИАГ и ИГ (см. табл. 26).

Таблица 26.

Динамика ИАГ, ИГ и выраженности неврологических расстройств в зависимости от тяжести СНДС

| Показатель | ИАГ $< 15 \text{ час}^{-1}$ (n=32) | | ИАГ $\geq 15 \text{ час}^{-1}$ (n=46) | |
|------------------------|------------------------------------|----------------|---------------------------------------|----------------|
| | 1 исследование | 2 исследование | 1 исследование | 2 исследование |
| NIHSS, балл | 4 (2; 8) | 2 (1; 4)* | 5,5 (3; 8) | 2,5 (1; 5)*# |
| mRS, балл | 1 (0; 4) | 0 (0; 1)* | 3 (1; 4) | 1 (0; 3)*# |
| ИАГ, час^{-1} | 9 (4; 10) | 7 (3; 9) | 25 (18; 40) | 19 (12; 29)* |
| ИГ, час^{-1} | 2 (0; 6) | 0 (0; 6) | 10 (2; 21) | 5 (2; 11)* |

Примечание. * - $p < 0,05$ – по сравнению с исходным значением в группе; # - $p < 0,05$ – при сравнении показателей между группами.

В группе с ИАГ $\geq 15 \text{ час}^{-1}$ также отмечено неврологическое улучшение ($p < 0,05$), которое ассоциировалось с уменьшением тяжести СНДС и снижением показателей ИАГ ($p=0,004$) и ИГ ($p=0,02$). При этом в данной группе выявлена прямая корреляция между выраженностью неврологических нарушений и ИАГ через 3 недели от начала заболевания: $R_{\text{NIHSS/ИАГ}}=0,45$ ($p=0,003$), $R_{\text{mRS/ИАГ}}=0,44$ ($p=0,004$).

У больных (n=46) с умеренным и тяжелым СНДС (ИАГ $\geq 15 \text{ час}^{-1}$) была отдельно оценена динамика дыхательных расстройств и была получена статистически значимая динамика уменьшения количества ЦА (рис. 14). Эти результаты согласуются с данными международных исследований (Parra O. et al., 2000). Дыхательные расстройства, возникшие в ранние сроки (до 7 дней) от развития инсульта, представлены в основном ЦА, которые имеют тенденцию к регрессу по мере уменьшения отека головного мозга,

ишемической полутени и восстановления неврологических функций. С другой стороны, в более отдаленные сроки (до 3 недель) может увеличиваться количество ОА.

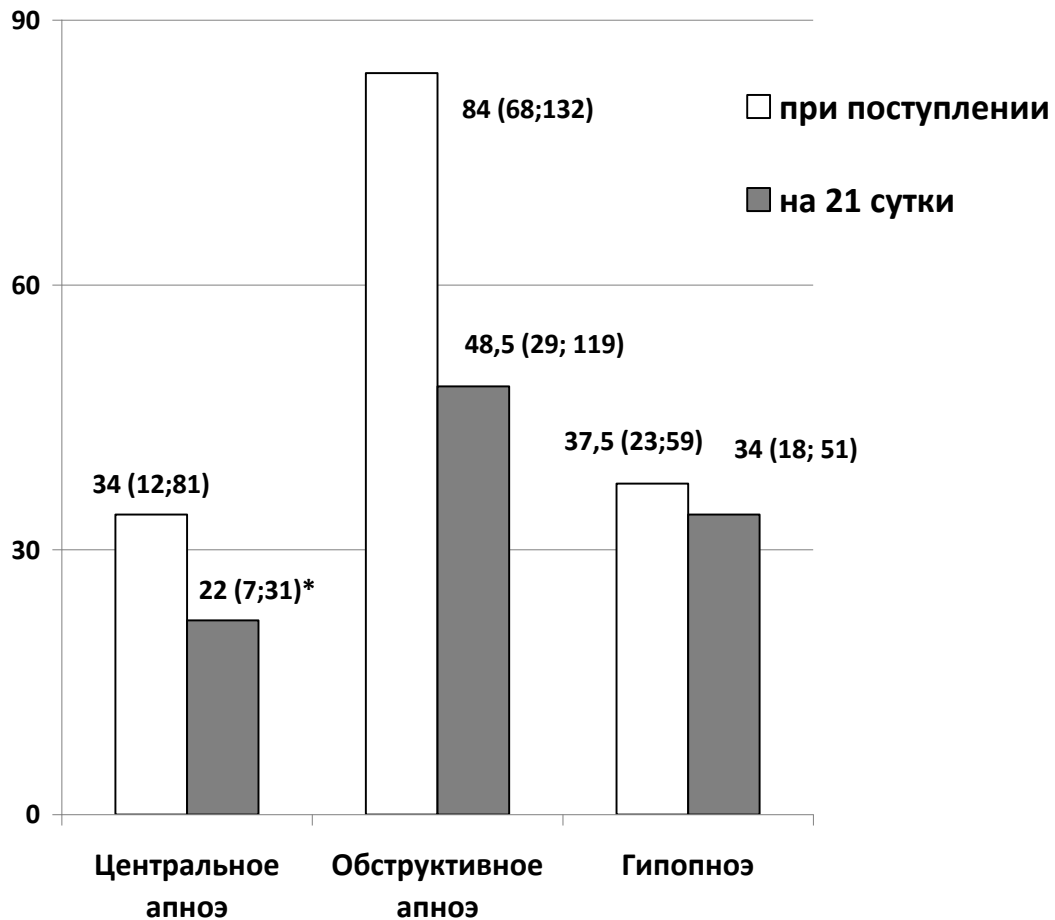


Рис. 14. Динамика параметров дыхательных расстройств у больных с умеренными и тяжелыми СНДС (количество эпизодов). Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением показателя

Это связывают с гиподинамией пациентов, длительным пребыванием в лежачем положении, а также нарастающей отеке небной занавески и других мягких тканей верхних дыхательных путей у пациентов с парезом мышц гортани и глотки. Также на развитие дыхательных нарушений в раннем периоде инсульта влияют соматические осложнения, такие как аспирационная пневмония, нарушения ритма сердца, нестабильность гемодинамики и т.д. В собственном исследовании число ОА также имело отчетливую тенденцию к редукции, что можно объяснить хорошим регрессом неврологических нарушений.

3.2.3. Факторы неблагоприятного функционального восстановления при ишемическом инсульте

В настоящее время известны многочисленные факторы замедления неврологического восстановления после ишемического инсульта, включая СНДС. Показано, что тяжелые НДС могут тормозить темпы реабилитационного процесса, что требует специфических вмешательств, направленных на устранение дыхательных расстройств. С целью поиска пороговых величин НДС, ответственных за неудовлетворительный регресс неврологических расстройств, был проведен дополнительный анализ.

В зависимости от степени достигнутой функциональной независимости через 21 сутки от дебюта инсульта все больные были распределены в две группы. Критерием разделения пациентов служили конечные значения mRS, где в качестве порогового уровня условно было принято 2 балла. Одну группу больных (n=61) составили пациенты, имеющие в конце острой фазы инсульта 2 и менее баллов по mRS (функционально независимые). Вторую группу (n=17) - больные, имеющие в конечном итоге mRS 3 и более баллов (нуждаются в посторонней помощи/уходе). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, локализации и патогенетическому подтипу инсульта, выраженности атеросклероза сосудов головы, частоте кардиальной патологии.

Обнаружено, что и изначально группы различались по выраженности неврологического дефицита, а также тяжести дыхательных расстройств (табл. 27).

Таблица 27.

Сравнительная характеристика показателей при первом исследовании в зависимости от конечных значений mRS

| Характеристика | mRS ≤ 2 балла (n=61) | mRS > 2 баллов (n=17) | p |
|----------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
| NIHSS, балл | 5 (4; 7) | 13 (8; 15) | 0,001 |
| mRS, балл | 2 (1; 4) | 5 (4,5; 5) | 0,001 |
| НДС, количество эпизодов | 106 (74; 159) | 197 (107; 282) | 0,025 |
| Апноэ, количество эпизодов | 87 (48; 123) | 159 (70; 201) | 0,036 |
| ИАГ, час ⁻¹ | 16,5 (9; 21) | 25 (15; 44) | 0,012 |

У больных с $mRS > 2$ баллов чаще имели место большие и средние очаги: 12/17 (71% пациентов) по сравнению со сравниваемыми больными - 24/61 (39% пациентов), соответственно ($p=0,02$).

В процессе лечения через 3 недели отмечено уменьшение выраженности неврологических расстройств в обеих группах больных (рис. 15). В группе больных с $mRS \leq 2$ оценка NIHSS составила 2 (1; 4) балла, mRS - 1 (0; 1) балл; в группе больных с $mRS > 2$ баллов NIHSS равнялась 7 (5; 10) баллам, mRS - 4 (3; 5) баллам ($p<0,001$ по сравнению с исходными показателями).

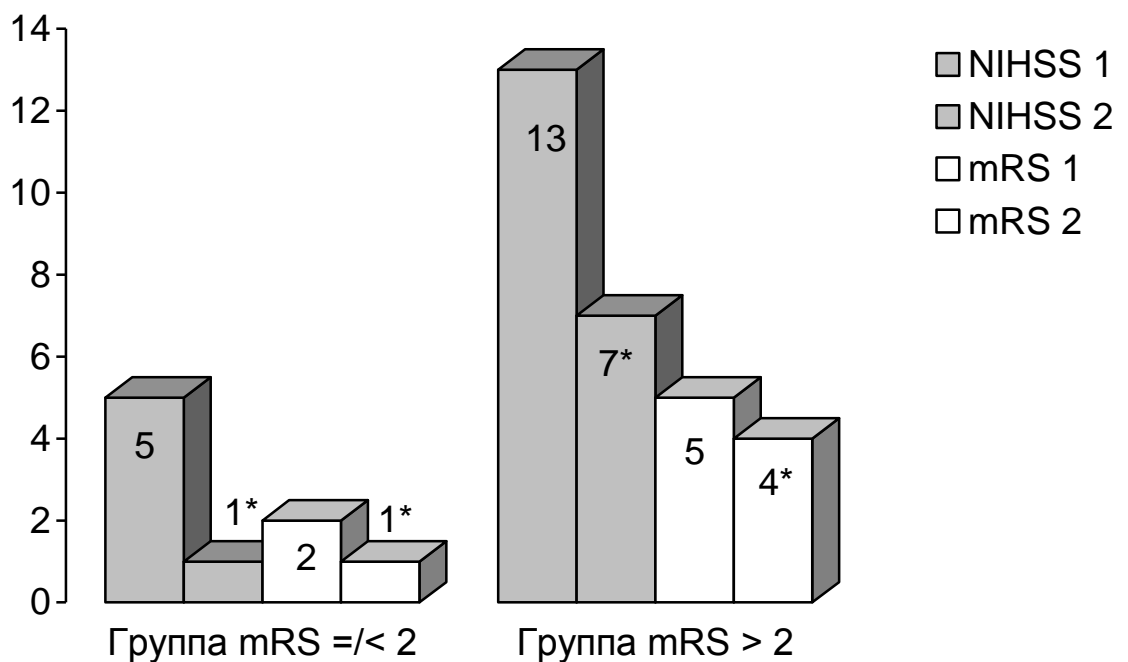


Рис. 15. Динамика неврологических расстройств в группах больных в зависимости от достигнутых значений mRS . Примечание: * - $p < 0,001$ при сравнении аналогичных показателей в динамике.

Очевидно, что влияние прогностических факторов может быть сочетанным, разнонаправленным и перекрываться при одновременном их наличии у больного. Поэтому для подтверждения роли факторов, рассматриваемых в качестве предикторов неблагоприятного функционального прогноза, и выявления их конкретного вклада в исход выполнен дискриминантный анализ с включением в модель характеристик больных, имевших различие в двух группах (табл. 28).

Таблица 28.

Дискриминантный анализ факторов неблагоприятного функционального восстановления при ишемическом инсульте (Wilks' Lambda: 0,45603; approx. F (6,44)=8,7477; p< 0,0000).

| | Wilks' - Lambda | Partial - Lambda | F-remove - (1,44) | p-level |
|---------------------------|-----------------|------------------|-------------------|--------------|
| Величина очага | 0,457772 | 0,996183 | 0,168597 | 0,683 |
| NIHSS, балл | 0,474465 | 0,961135 | 1,779222 | 0,189 |
| mRS, балл | 0,477759 | 0,954508 | 2,097066 | 0,155 |
| НДС, абс. кол-во | 0,481199 | 0,947685 | 2,428930 | 0,126 |
| Апноэ, абс. кол-во | 0,505055 | 0,902921 | 4,730732 | 0,035 |
| ИАГ (ч ⁻¹) | 0,458839 | 0,993868 | 0,271492 | 0,604 |

Установлена прогностическая значимость исследованной модели в целом в отношении раннего функционального восстановления больных. При этом среди всех изучаемых факторов только количество эпизодов апноэ во время ночного сна продемонстрировало собственную значимость как предиктора неблагоприятного прогноза (см. табл. 28).

Для определения пороговой величины показателя апноэ, ассоциирующей с неблагоприятным прогнозом в отношении восстановления повседневной функциональной активности после ишемического инсульта, выполнено сопоставление абсолютных значений медиан и 25- и 75-перцентилей в сравниваемых группах (рис. 16).

Установлено, что количество апноэ в ночные часы более 123 сопряжено с худшим функциональным восстановлением (хи-квадрат с поправкой Йетса, p=0,005); ОШ 7,5 (95% ДИ: 4,99-11,31).

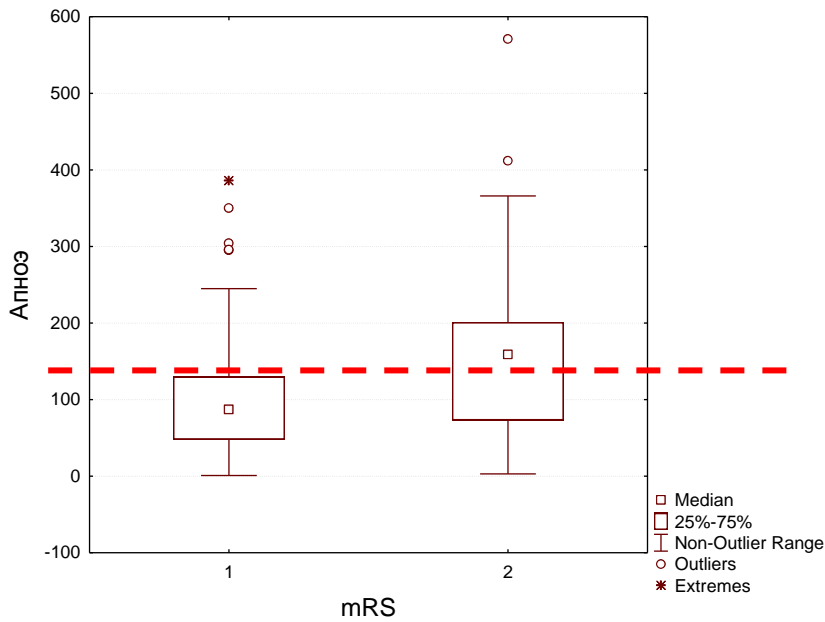


Рис. 16. Взаимосвязь восстановления неврологических функций и показателя апноэ (число эпизодов).

Примечание: 1 - группа с оценкой $mRS \leq 2$, 2 – группа с оценкой $mRS > 2$.

Вместе с тем, в отличие от суммарного показателя апноэ показатель ИАГ является нормированным, характеризующим количество эпизодов НДС в 1 ч, что позволяет сопоставимо оценивать тяжесть дыхательных расстройств при различной длительности периода регистрации событий и продолжительности сна. ИАГ – совокупный индекс, учитывающий наряду с эпизодами апноэ частоту гипопноэ. Очевидно, что возможно различное соотношение этих двух составляющих индекса.

Поэтому на следующем этапе с целью определения величины ИАГ, ассоциирующейся с неблагоприятным ранним функциональным восстановлением больных с НДС мы сравнили клинические характеристики и количественные показатели НДС групп больных в зависимости от показателя апноэ. Группы больных с количеством апноэ ≤ 123 и количество апноэ > 123 были сопоставимы по возрасту, основным клиническим характеристикам (локализация, подтип инсульта, наличие ИБС, СД, выраженности атеросклероза МАГ, оценка по NIHSS). По условию формирования групп дыхательные расстройства ожидаемо были менее выраженными в группе с числом апноэ ≤ 123 (табл. 29).

Сравнительная характеристика СНДС в зависимости от числа эпизодов апноэ

| Характеристика | ≤ 123 (n=52) | > 123 (n=26) | p |
|------------------------------------|-------------------|--------------------|--------|
| НДС, абс. количество эпизодов | 91 (44; 150) | 194 (153; 342) | 0,0000 |
| Апноэ, абс. количество эпизодов | 75,5 (44; 102) | 166 (117; 295) | 0,0000 |
| Гипопноэ, абс. количество эпизодов | 26 (7; 38) | 36 (22; 51) | 0,016 |
| ИАГ (ч^{-1}) | 12 (8; 20) | 25 (17; 40) | 0,0000 |
| Время десатурации менее 90%, мин. | 12,5 (2,9; 29,4) | 42,7 (23,7; 110,3) | 0,009 |

Учитывая межквартильный размах (значения 25 и 75-процентиля) показателя ИАГ в группах с апноэ ≤ 123 и > 123 , полученные нами данные позволяют принять в качестве пороговой величины, сопряженной с неблагоприятным функциональным восстановлением в ранние сроки, ИАГ ≥ 25 событий в 1 ч (рис. 17).

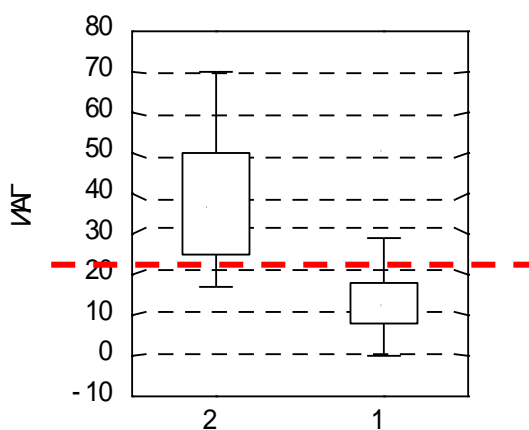


Рис. 17. ИАГ в зависимости от количества эпизодов апноэ.

Примечание: 1 – группа с количеством эпизодов апноэ ≤ 123 ; 2 – группа с количеством эпизодов апноэ > 123 .

3.2.4. Влияние коррекции СНДС на динамику неврологических функций

Учитывая неблагоприятное влияние НДС в отношении раннего неврологического восстановления при ишемическом инсульте, мы оценили возможности корректирующей терапии дыхательных расстройств на динамику неврологических функций. С целью нивелирования гипоксического эффекта НДС на вещество головного мозга мы использовали инсуффляцию кислорода в сочетании с возвышенным положением пациента во время сна. В течение 7 дней больным с ишемическим инсультом и

умеренными и тяжелыми НДС (ИАГ ≥ 15 событий/час) во время ночного сна с 22.00 до 7.00 придавали возвышенное положение (подъем головного конца кровати на 30°) в сочетании с непрерывной инсуффляцией кислорода через носовую канюлю со скоростью 2-4 л/мин с поддержанием уровня тканевой сатурации не менее 95%, контролируемой с помощью пальцевого пульсоксиметра.

Для этого 46 пациентов с умеренными и тяжелыми НДС (ИАГ ≥ 15 час⁻¹) были разделены на 2 группы: группа А – без коррекции (n=30), группа Б – с коррекцией (n=16). Группы были сопоставимы по всем основным характеристикам, однако больные группы Б исходно имели несколько более выраженную тяжесть неврологических нарушений по шкале mRS (p=0,051) и показатель ИАГ (p=0,062) (табл. 30).

Таблица 30.

Динамика НДС и неврологических расстройств у больных с тяжелыми СНДС в зависимости от наличия корректирующих вмешательств

| Показатель | Группа А (n=30) | | Группа Б (n=16) | |
|------------------------|-----------------|----------------|------------------|----------------|
| | 1 исследование | 2 исследование | 1 исследование | 2 исследование |
| NIHSS, балл | 4 (2; 8) | 2 (1; 4)* | 6,5 (1,5; 10,5) | 3 (2; 5,5)* |
| mRS, балл | 1,5 (0; 4) | 0 (0; 3)* | 3,5 (2,5; 4,5) # | 1 (1; 3)* |
| ИАГ, час ⁻¹ | 23 (18; 29) | 19 (11; 24) | 33 (19;50) ## | 22 (16; 38)* |
| ИГ, час ⁻¹ | 7 (2; 25) | 4 (2; 8) | 11 (5; 20) | 6 (2; 18) |

Примечание. * - p<0,05 – по сравнению с исходным значением в группе;

- p=0,051, ## - p=0,062 – при сравнении показателей между группами

Через 3 недели отмечена позитивная динамика выраженности неврологических расстройств и повседневного функционирования, причем группы А и Б уравнились по оценке NIHSS и mRS (см. табл.30). Число больных с оценкой mRS 0-2 в обеих группах стало сопоставимым (73% и 69%), при том что изначально в группе Б их было в два раза меньше – 25% vs 57% (рис. 18).

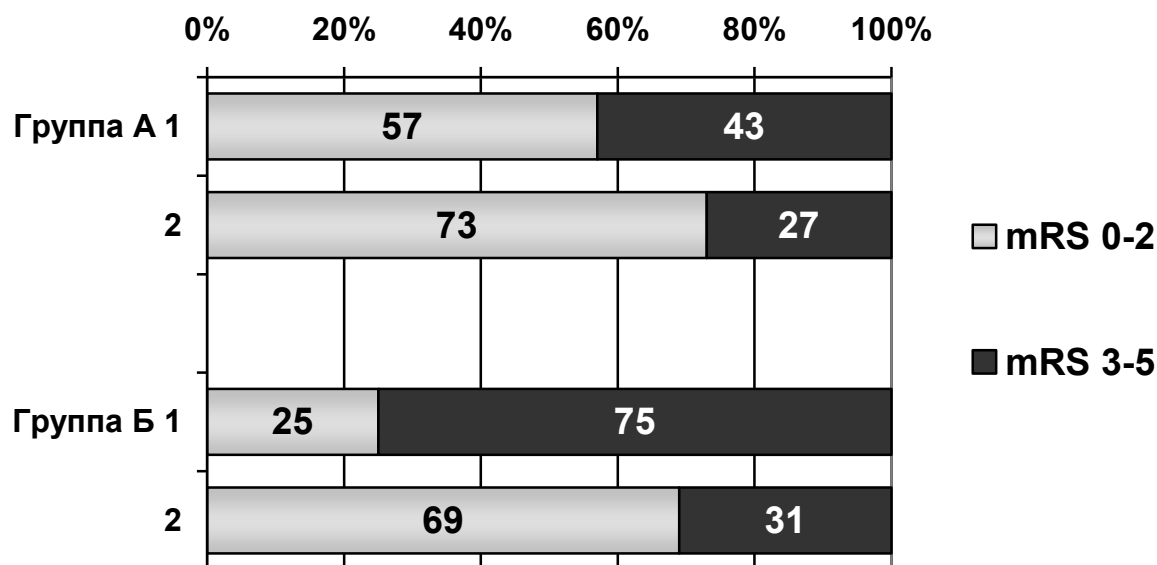


Рис. 18. Динамика распределения больных ОНМК по оценке mRS в зависимости от тяжести НДС. Примечание: 1- при поступлении, 2 – через 3 недели; группа А – больные без дополнительной терапии, группа Б – больные с дополнительной позиционной и оксигенотерапией.

Оценка по NIHSS в группе А снизилась на 2 (1; 4) балла vs 4,5 (2; 5,5) баллов в группе Б ($p=0,03$). Оценка mRS уменьшилась ($p=0,018$) в группе А на 1 (0; 1) пункт vs 2 (0,5; 2) пункта в группе Б (рис.19). Эти изменения наблюдались на фоне статистически значимого уменьшения ИАГ в группе Б ($p=0,02$), тогда как в группе А изменения ИАГ были менее отчетливыми ($p=0,063$).

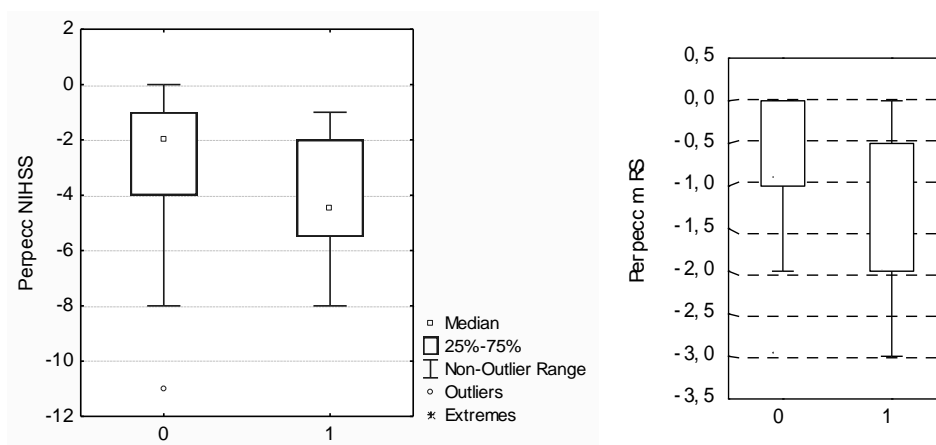


Рис. 19 . Регресс оценки NIHSS и mRS в группах А и Б.

Примечание: 0 – группа А, 1 – группа Б.

Таким образом, полученные данные демонстрируют положительное влияние ранней корректирующей терапии в виде позиционирования больного с приподнятым головным концом и инсуффляции кислорода в ночные часы на восстановление неврологических функций у больных ишемическим инсультом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость инсультом в России составляет 4,15 на 1000 населения у мужчин и 2,74 у женщин. Смертность от инсульта составляет 24,5% от общего числа заболевших лиц (Стаховская Л.В. с соавт., 2013). Важнейшей задачей современной медицины является профилактика нарушений мозгового кровообращения, в структуре которых ведущее место занимает ишемическое поражение вещества головного мозга.

Среди общепризнанных факторов риска инсульта выделяют не модифицируемые и модифицируемые. К первым относят возраст (после 55 лет риск развития инсульта возрастает вдвое каждые 10 лет), мужской пол, наследственную предрасположенность, расовую принадлежность (среди негроидной расы риск инсульта более чем в 2 раза выше по сравнению с белой расой). К модифицируемым факторам относят АГ, ИБС, избыточную массу тела, СД, нарушение липидного обмена и атеросклероз, ФП, ХСН, прием пероральных контрацептивов и алкоголя, курение.

На сегодняшний день в перечень модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний включают СНДС и в частности - СОАС. СНДС - распространенная патология, которая встречается у 20% взрослого женского и 49% взрослого мужского населения Европы и Америки (Young T. et al., 2009, Peppard P.E. et al., 2013). Полагают, что столь высокая распространенность связана с ростом ожирения и старением популяции в целом. В исследованиях последних лет показано, что тяжелые дыхательные расстройства многократно увеличивают риск инсульта и инфаркта миокарда (Peppard P.E. et al., 2013). По данным крупнейших исследований, таких как SHHS и Висконсинская когорта, было продемонстрировано, что среди пациентов со средней и тяжелой формой СОАС скорректированный риск развития инсульта в 2-3 раза выше по сравнению с контрольной группой.

СОАС редко носит идиопатический характер и, как правило, возникает вследствие сочетания анатомических аномалий ротоглотки (массивный корень языка, большая небная занавеска, увеличенные боковые валики глотки, большие миндалины).

Кроме этого для развития СОАС существует ряд предрасполагающих обстоятельств, включая пожилой возраст, мужской пол, АГ, ожирение (ИМТ>30 кг/м²), окружность шеи более чем 43 см для мужчин и 38 см у женщин, курение и прием алкоголя, что обнаруживает очевидное сходство с факторами риска инсульта. Исследование возможной тесной связи НДС и инсульта, проявляющейся через общность факторов риска, изучение влияния НДС на течение острого периода инсульта, а также поиск простых и доступных способов улучшения раннего неврологического нарушения в условиях дыхательных расстройств в период ночного сна сохраняет актуальность и по настоящее время.

Пациенты с ишемическим инсультом, включенные в настоящее исследование, характеризовались наличием сочетанной сердечно-сосудистой патологии. Так, у большинства больных диагностирована АГ, атеросклероз и ХСН (Лутохин Г.М. с соавт., 2016). У трети пациентов имелись признаки ИБС. Часть пациентов страдали ФП и СД. Большинство пациентов имели избыточную массу тела либо ожирение. Кроме того, у 13% больных актуальный инсульт уже был повторным, а у 80% пациентов по данным нейровизуализации выявлялось множественное очаговое поражение мозга (вследствие микроангиопатии). Следует отметить, что выявленная коморбидность является типичной для больного с инсультом. НДС при инсульте были выявлены у большинства больных (88% пациентов) и более чем в половине наблюдений представлены умеренными или тяжелыми формами, несмотря на неинвалидизирующее церебральное поражение (Лутохин Г.М. с соавт., 2015, 2016). Столь высокая распространенность дыхательных расстройств даже при нетяжелом инсульте согласуется с мировыми данными, где средний показатель СНДС среди инсультных больных в среднем равняется 71,4% (Johnson K.G., Johnson D.C., 2010). Необходимо отметить, что у ряда пациентов с острым инсультом обнаружение умеренных или даже выраженных НДС явилось полной неожиданностью. Согласно Берлинскому вопроснику у 75% пациентов с впервые выявленными НДС отсутствовали какие-либо указания на их наличие в анамнезе. Установленную диссоциацию можно в определенной мере объяснить острым периодом инсульта, роль которого как триггера дыхательных нарушений на фоне кардиоваскулярной предрасположенности обсуждается в литературе.

В группе с хроническими ЦВЗ НДС верифицированы у всех больных, причем у 75% пациентов - НДС средней или тяжелой степени. При этом дыхательные нарушения

в целом были более тяжелыми, чем при остром инсульте. Согласно Берлинскому вопроснику при хронических ЦВЗ у всех пациентов имел место различный по степени риск дыхательных расстройств. Это можно объяснить тем, что на фоне хронической ЦВЗ (в том числе и ранее перенесенного инсульта) у большинства больных постепенно развивались и неуклонно прогрессировали дыхательные нарушения. Во 2 группе у большинства больных диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия – заболевание, характеризующееся диффузной церебральной симптоматикой на фоне множественного мелкоочагового/диффузно-очагового поражением вещества головного мозга, приводящим к снижению тонуса мышц глотки во сне. Данное нарушение возникает по мере количественного увеличения сосудистых очагов и, как следствие, возникает функциональное нарушение взаимодействия корковых структур и ядра одиночного пути, а также ядра языкоглоточного нерва. Перечисленная патология приводит к неспецифическим изменениям нейромускулярной регуляции тонуса мышц мягкого неба, глотки, а также межреберной мускулатуры, сужению ретропалятинного пространства, нарушению вегетативной регуляции и отеку слизистых верхних дыхательных путей, тем самым, создавая условия для возникновения обструктивных нарушений (Owens R.L. et al., 2008). Кроме того, установлено, что НДС обструктивного типа не только не уменьшаются, но даже последовательно нарастают с течением времени после перенесенного нарушения мозгового кровообращения (Johnson K.G., Johnson D.C., 2010).

В отличие от больных с хроническими ЦВЗ, при остром ишемическом инсульте наряду с обструктивным типом апноэ сна у 13% больных верифицирован центральный тип апноэ. Кроме того, в 1 группе было зарегистрировано значительно больше эпизодов апноэ/гипопноэ со снижением ЧСС (Лутохин Г.М. с соавт., 2017). Возможно, ассоциация НДС со снижением ЧСС связана с острыми ишемическими изменениями и отеком вещества головного мозга, дисфункцией структур головного мозга (в особенности продолговатого мозга, моста и островка) и, как следствие, нарушением регуляции вегетативной нервной системы. Вероятно, не собственно инсульт является причиной развития НДС; он может индуцировать расстройства дыхания по типу ЦА, а также усугублять существующие ранее дыхательные нарушения. При этом развитие дыхательных расстройств тесно сопряжено с наличием хронической сердечно-сосудистой патологии и других известных факторов сердечно-сосудистого риска.

В настоящей работе был предпринят поиск клинико-инструментальных маркеров умеренных и тяжелых НДС. Было установлено, что основными предиктивными характеристиками являются возраст старше 68 лет, мужской пол и в меньшей степени – тяжесть неврологических расстройств (Лутохин Г.М. с соавт., 2017). Значения данных параметров наряду с ИМТ были напрямую взаимосвязаны с рядом показателей НДС, включая число эпизодов НДС, ЦА, ОА, в том числе с гипоксией, а также ИАГ. При этом статистически значимой связи между тяжестью НДС и сопутствующей кардиологической патологией, а также величиной инфаркта мозга в нашем исследовании установлено не было. Возможно, это связано с тем, что большинство пациентов имели множественные факторы риска НДС в виде различных сочетаний перечисленных патологических состояний. В свою очередь одновременное наличие и взаимодействие этих факторов может маскировать собственную значимость каждого из них.

Вместе с тем следует обратить внимание на факт статистически значимой ассоциации умеренных и тяжелых НДС с КЭИ. Как показал анализ характеристик больных КЭИ, они были старше, у них чаще регистрировали ФП, то есть эти пациенты имели большую отягощенность по факторам риска НДС. Помимо этого, при КЭИ величина инфаркта была больше по сравнению с прочими подтипами инсульта, что также могло способствовать усугублению расстройств дыхательной регуляции вследствие нарушения взаимодействия корково-подкорковых структур, приводящего к неспецифическим изменениям нейромускулярной регуляции тонуса мышц мягкого неба, глотки, сужению ретропалатинного пространства, нарушению вегетативной регуляции и отеку слизистых верхних дыхательных путей, тем самым, создавая условия для возникновения обструктивных нарушений (Brown D.L. et al., 2010). Кроме того, вовлечение в зону инфаркта островка, которое чаще отмечалось при КЭИ, сопряжено с увеличением частоты эпизодов ЦА. Поэтому закономерно увеличение тяжести дыхательных нарушений, зарегистрированное нами при КЭИ. По совокупности полученных результатов, логично предположить, что собственно кардиоэмболический подтип инсульта не является непосредственной причиной тяжелых НДС, но может рассматриваться как маркер дыхательных расстройств.

Таким образом, при однофакторном сравнении был обнаружен ряд признаков, ассоциирующихся с наличием у больных с инсультом НДС средней и тяжелой степени (ИАГ \geq 15). При этом у одного больного может иметь место несколько из этих признаков.

Для уточнения их значимости в качестве маркеров выраженных НДС был выполнен статистический анализ. В диагностическую модель включили полученные нами, а также известные по литературным данным многочисленные факторы риска НДС. В результате математической обработки (дискриминантный анализ с пошаговым включением переменных) получена модель из 8 признаков, связанных с наличием тяжелых НДС, в которую вошли возраст, пол, оценка по mRS, КЭИ, состояние МАГ, наличие ХСН, повторный инсульт, вовлечение островка в инфаркт мозга. Наиболее значимыми переменными среди них оказались возраст старше 68 лет, мужской пол, оценка по mRS > 3 баллов, а также, в меньшей степени - КЭИ.

Возраст, мужской пол и тяжесть инсульта являются изученными факторами риска СНДС. В нашем исследовании показана их роль как маркеров наличия тяжелых НДС (ИАГ \geq 15) при остром инсульте, что позволяет использовать их в качестве критериев отбора пациентов для инструментальной оценки дыхания во сне, с последующей коррекцией выявленных нарушений. В свою очередь КЭИ также может рассматриваться как маркер НДС с дополнительным учетом возраста, наличия ФП, большого объема церебрального поражения и вовлечения в зону инфаркта островковой доли мозга. Гемодинамически значимый стеноз МАГ, ХСН, наличие повторного инсульта и поражение островковой зоны само по себе отражает выраженность атеросклероза, соматическую и неврологическую тяжесть, что косвенно может быть сопряжено с НДС.

Как было показано выше, преимущественно ЦА идентифицированы только у больных 1 группы - 13% пациентов. На первый взгляд это немного, но в общей популяции в структуре дыхательных расстройств ЦА составляют не более 1% случаев (Vixler E.O. et al., 1998). При инсульте их число значительно возрастает, и то обстоятельство, что ЦА имело место только у больных 1 группы, позволяет связать его наличие именно с острым инсультом. С целью поиска особенностей пациентов, характеризующихся тем или иным типом апноэ (центральное, обструктивное), были проанализированы больные с преимущественным ЦА в сравнении с пациентами с преимущественным ОА. Необходимо уточнить, что пациенты, анализируемые в группе с ЦА, имели также и эпизоды ОА, однако число последних у этих же больных было меньше, чем центральных апноэ. Обнаружено, что при ОА было достоверно больше пациентов с АГ и ИБС и недостоверно больше больных с ожирением. Эти нарушения традиционно считаются факторами риска именно СОАС. С другой стороны больные с

ЦА имели более выраженный неврологический дефицит, а тяжесть НДС существенно превышала аналогичные показатели у больных с преимущественным ОА. При этом количество эпизодов ЦА, в том числе с гипоксией, у больных с ОА было меньше на порядок. Данное соотношение объяснимо с учетом критерия отбора больных по типу апноэ. Несколько неожиданным оказалось то, что частота ОА у сравниваемых больных была сопоставима, а эпизоды ОА с гипоксией при ЦА отмечались даже несколько чаще.

Таким образом, у больных с преимущественным ЦА тяжесть дыхательных расстройств была обусловлена не только увеличением эпизодов ЦА с гипоксией, но и большим количеством ОА также с гипоксией. При преимущественном ОА эпизоды ЦА+/-гипоксия ($p=0,01$) и ОА+гипоксия ($p=0,64$) отмечались реже.

В 1 группе по данным СМАД отмечено умеренное повышение САД и ДАД в течение всех суток, не существенно превосходящее значения 2 группы, в которой показатели АД не выходили за пределы нормальных величин. Это объясняется тем, что в 1 группе антигипертензивная терапия по необходимости начала осуществляться, а во 2 группе исследование выполнялось на фоне ранее назначенной базисной гипотензивной терапии (Лутохин Г.М. с соавт., 2015, 2016). Несмотря на терапию, ЦИ САД и ДАД был несколько снижен, что свидетельствует в пользу недостаточного снижения АД в ночные часы и объясняется нарушением автономной регуляции сердечно-сосудистой системы при острых и хронических формах ЦВЗ.

При анализе взаимосвязи НДС и показателей АД были выявлены прямые статистически значимые корреляции между выраженностью НДС, включая число НДС, ИАГ, гипопноз и повышением ряда показателей СМАД. Собственные данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований (SHHS, Висконсинская когорта). Ввиду симпатической активации во время эпизода апноэ/гипопноэ происходят ночные подъемы АД, которые приводят к нестабильности гемодинамики. Данные изменения вызывают перфузионные нарушения, которые особенно значимы в зоне пенумбры и могут приводить к замедлению темпа и полноты восстановления неврологических функций. Особое внимание следует уделить гипопноэ, так как данный тип дыхательного расстройства в современной сомнологии рассматривается как предшественник эпизодов апноэ. В ряде зарубежных работ показано, что с течением времени большинство эпизодов гипопноэ переходят в апноэ (Naifeh K.H. et al., 1987),

поэтому принято оценивать ИАГ, а не только апноэ. По нашим данным, именно гипопноэ и ИАГ ассоциируется с повышением АД.

При повторном кардиореспираторном мониторинговании было зарегистрировано значимое снижение основных количественных показателей НДС, а также значительная тенденция к снижению количества ОА с 69 до 44 эпизодов в час. Однако не было выявлено значимого снижения ни суммарной длительности эпизодов гипоксемии, ни максимальной длительности эпизодов десатурации. Согласно данным мировой литературы дыхательные расстройства нарастают к 2-3 недели пребывания пациентов в стационаре и несколько регрессируют к концу первого месяца. Данный феномен обусловлен моторной активизацией больных и как следствие повышением мышечного тонуса верхних дыхательных путей, за счет чего снижается количество эпизодов ОА. Принято считать, что возникновение ЦА у больных с ишемическим инсультом связано с поражением глубоких отделов и ствола головного мозга, как вследствие ишемических процессов, так и вследствие отека. К 18-25 суткам отек тканей головного мозга уменьшается, что способствует восстановлению дыхательных процессов. В нашей работе частичный ранний регресс дыхательных расстройств обусловлен небольшим объемом ишемического поражения вещества головного мозга и не тяжелым инсультом (NIHSS 5 баллов; mRS 2 балла), что способствовало значительной ранней активации больных.

К настоящему времени выполнен целый ряд исследований, посвященных негативному влиянию НДС на течение заболевания и восстановление неврологических функций у больных с ишемическим инсультом. По результатам 5-летнего исследования (Parra O. et al., 2015) была продемонстрирована сниженная смертность в постинсультной группе больных со скорректированным апноэ по сравнению с группой контроля. В 2014 году опубликованы рекомендации АНА/ASA по ведению пациентов с ишемическим инсультом с высоким риском развития СОАС, а именно скорейшее выявление дыхательных расстройств и их незамедлительная коррекция (Kernan W.N. et al., 2014). Тем не менее, целый ряд вопросов остается спорным и не до конца изученным. Например, какие пороговые значения ИАГ или НДС ассоциируются с худшим темпом неврологического восстановления? При каких значениях ИАГ следует начинать первоочередную коррекцию дыхательных расстройств? Как влияет СОАС на изменения сердечной деятельности и центральной гемодинамики в остром периоде инсульта, какие

методы коррекции дыхательных расстройств эффективны у пациентов с инсультом? Также актуальным является вопрос профилактики дыхательных расстройств среди данных больных.

В нашем исследовании в группе больных с тяжелыми НДС было показано независимое влияние ИАГ на восстановление неврологических функций в остром периоде инсульта $R_{\text{NIHSS/ИАГ}}=0,45$ ($p=0,003$), $R_{\text{mRS/ИАГ}}=0,44$ ($p=0,004$). Данные результаты свидетельствуют о том, что даже в ранние сроки (до 1 месяца) тяжесть дыхательных расстройств влияет на восстановление неврологических функций. В большинстве исследований оценивались более отдаленные сроки (1,5-12 месяцев) неврологического восстановления и смертности среди инсультных больных. Эти результаты являются еще одним свидетельством необходимости раннего выявления и скорейшей коррекции СНДС с учетом его высокой распространенности среди больных с острым ишемическим инсультом (Лутохин Г.М. с соавт., 2015, 2017).

Была произведена оценка динамики дыхательных параметров в группе с тяжелыми дыхательными расстройствами и выявлено статистически значимое снижение количества ЦА, что согласуется с ранее проведенным исследованием (Parra O. et al., 2000). Из полученных результатов следует, что дыхательные расстройства, возникшие в ранние сроки (до 7 дней) вследствие или после инсульта, представлены в основном ЦА, которые имеют тенденцию к регрессу по мере уменьшения отека головного мозга, уменьшения ишемической полутени и восстановления неврологических функций.

При выявлении факторов неблагоприятного функционального восстановления было показано самостоятельное значение абсолютного числа эпизодов апноэ как предиктора восстановления повседневной активности в ранние сроки после инсульта: неблагоприятным фактором является увеличение этого показателя более 123. Кроме того, установлена ассоциация данного величины апноэ со значением ИАГ – 25 и более событий в час. Суммарное время десатурации со снижением напряжения кислорода в тканях (Sa O_2) менее 90% достигало у этих пациентов почти двух часов (до 25% времени регистрации) - 42,7 мин. (23,7; 110,3). Эти результаты позволяют сделать вывод, что пациенты с ИАГ более 25 достоверно хуже восстановятся к концу острого периода инсульта (Лутохин Г.М. с соавт., 2017). Очевидно, что столь длительная гипоксемия в немалой степени определяет худшее восстановление нарушенных функций, так как,

поддерживая тканевую гипоксию, способна пролонгировать нарушения функционирования нейронов, либо даже обусловить прогрессирующее расширение зоны «ишемической полутени» (Good D.C. et al., 1996). И хотя в ряде экспериментальных работ было показано, что периодическая гипоксия ведет к активации антиоксидантных систем и усиливает устойчивость тканей к гипоксическому воздействию (Бельченко Л. А., 2001; Солкин А. А. с соавт., 2012; Lavie P., Lavie L., 2009), при НДС и ОА гипоксия имеет кратковременный, частый интермиттирующий характер, что, возможно, не позволяет сформироваться корректному антигипоксическому ответу организма.

При анализе тяжести неврологической симптоматики и выраженности дыхательных расстройств при поступлении не было выявлено взаимосвязи, что полностью согласуется с литературными данными. Это необходимо учитывать при работе с больными и принимать во внимание, что у пациента с легким или умеренным неврологическим дефицитом могут быть тяжелые дыхательные расстройства. Необходимо прибегать к самым простым методам оценки риска апноэ, например Берлинскому вопроснику, и при наличии высокого риска апноэ проводить исследование дыхания во сне и корректировать СНДС при его выявлении.

На сегодняшний день золотым стандартом коррекции СНДС является CPAP-терапия, которая нивелирует негативные эффекты эпизодов апноэ и полностью их предотвращает (Фонякин А.В., Гераскина Л.А., 2015). Современные аппараты для CPAP-терапии являются полностью автоматическими, подстраиваются под ритм дыхания пациента, снижают давление на выдохе и подбирают давление необходимое для предотвращения каждого конкретного эпизода апноэ. Как было показано, улучшение вентиляции легких с помощью CPAP-терапии сопровождается ускоренным неврологическим восстановлением в первые 3-4 недели заболевания, однако через 3, 6 месяцев и далее через 1-2 года пациенты не демонстрировали опережающих темпов выздоровления (Parra O. et al., 2011). В то же время риск повторного инсульта, других сердечно-сосудистых осложнений, включая фатальные, существенно снижался, и для большинства пациентов именно это является основной мотивацией придерживаться CPAP-терапии (Matthias M.S. et al., 2014). Самой большой проблемой CPAP-терапии является низкая приверженность к лечению (Sandberg O., 2001; Parra O. et al., 2011; Ryan C.M. et al., 2011). Не каждый пациент в состоянии уснуть и продолжительно спать

в маске, даже и назальной. Необходимым терапевтическим временем пребывания с маской при CPAP-терапии является 4 часа за ночь. По данным ряда исследований, приверженность к CPAP-терапии среди постинсультных больных колеблется в пределах 45-55% (Ravesloot M.J.L. et al., 2013). Это обусловлено различной степенью изменения сознания, когнитивными нарушениями, постинсультной тревогой и депрессией, выраженными двигательными нарушениями (Palombini L., Guilleminault C., 2006).

Другим неинвазивным подходом к уменьшению НДС является позиционная терапия, которая наряду со снижением веса менее 25 кг/м² либо на 15% и более от исходных значений, увеличением физической активности, отказом от приема алкоголя и исключением седативных средств в дневное время относится к ведущим поведенческим стратегиям при ведении пациентов с СОАС (Epstein L.J. et al., 2009). Обоснованием позиционной терапии, т.е. оптимизации положения в постели во время сна, служит факт существования позиционного СОАС, который проявляется именно во время сна в горизонтальном положении на спине и выявляется у 56% больных СОАС (Pevernagie D.A. et al., 1995; Ravesloot M.J.L. et al., 2013). Показано, что положение на спине может влиять на величину просвета верхних дыхательных путей (особенно – поперечный размер), поэтому пациентам с СОАС рекомендуется избегать этого положения во время сна. Наиболее приемлемым считается положение на левом боку, а также в приподнятом положении головной части (Ravesloot M.J.L. et al., 2013). Наиболее перспективным методом позиционной коррекции на сегодняшний день считается грудной противоповоротный бандаж (TASB - thoracic anti-supine band), который в исследовании Skinner et al. (2009) показал схожую эффективность по уменьшению выраженности дыхательных расстройств с CPAP-терапией. Однако по данным самоотчета пациенты, применявшие TASB, имели бóльшую приверженность к терапии по сравнению с группой CPAP. Важно, что позиционная терапия сопровождается снижением ИАГ и отличается хорошей комплаентностью, которая превышает приверженность к CPAP-терапии (Ravesloot M.J.L. et al., 2013).

Более полное неврологическое восстановление в ранние сроки может существенно повысить потенциал реабилитации в дальнейшем. Учитывая возможные механизмы влияния НДС на церебральный метаболизм, мы предположили, что снижение гипоксической нагрузки в острейшей стадии инсульта может быть эффективным в отношении трансформации зоны ишемической полутени и течения

заболевания. Перспективным в этом отношении представляется использование оксигенотерапии. Ранее выполненные исследования с участием пациентов с СОАС продемонстрировали уменьшение тяжести дыхательных нарушений (снижение ИАГ, ИГ) и улучшение тканевой оксигенации (Mehta V. et al., 2013). Причем по влиянию на ночную сатурацию оксигемоглобина оксигенотерапия была сопоставима с СРАР-терапией.

Эффективность позиционных подходов и оксигенотерапии в отношении раннего восстановления при ишемическом инсульте у больных с СОАС ранее не оценивалась, хотя в последнее время вопросы рационального позиционирования в постели больного с острым инсультом вызывают научный интерес. В частности, обоснованием придерживаться строго горизонтального положения служит представление об улучшении мозгового кровотока, а приподнятое положение связывают с ожиданием снижения риска отека мозга, аспирации и инфекционных осложнений, улучшения дыхания. По данным исследования HeadPoST не было получено отчетливых положительных результатов при применении позиционной терапии, однако пациенты предпочитали спать с приподнятым головным концом. Возможно, это обусловлено не тяжелым неврологическим контингентом больных, задействованных в этом исследовании NIHSS 4 (2; 9) баллов (Brunser A.M. et al., 2017). С этих позиций в Австралии выполнено широкомасштабное исследование (HeadPoST), результаты которого были доложены на Международной конференции по инсульту в феврале 2017 г. (Brunser A.M., Venturelli P.M., 2016; Anderson C.S. et al., 2017). Получен нейтральный результат: влияния позиционирования пациента на течение заболевания, ранние исходы инсульта, включая функционирование через 90 дней, не выявлено, что связали с включением в исследование относительно легких больных, имевших оценку по NIHSS 4 (2; 9) баллов. Однако субъективно пациенты предпочитали приподнятое положение в первые сутки заболевания. Исследователи высказали предположение, что эффективным вмешательство может быть у более тяжелых больных, с риском обструкции дыхательных путей. Именно такой подход и был применен в нашем исследовании.

Гипотеза состояла в том, что приподнятое на 30° положение больного в постели в комбинации с инсуффляцией кислорода в ночные часы в первую неделю после инсульта позволит уменьшить индуцированную НДС гипоксемию и тканевую гипоксию и тем самым улучшить неврологическое восстановление. Нами была произведена оценка

влияния коррекции дыхательных расстройств на динамику неврологических функций у больных с умеренными и тяжелыми НДС. Была использована инсуффляция кислорода через назальные канюли со скоростью 2-4 л/мин с целью нивелирования гипоксического эффекта СНДС на ткань головного мозга в сочетании с возвышенным положением пациента (подъем головного конца кровати на 30°) во время сна в течение 7 ночей. Через 3 недели в группе с корригирующим вмешательством отмечена позитивная динамика выраженности неврологических расстройств и повседневного функционирования на фоне статистически значимого уменьшения ИАГ, тогда как в группе без вмешательства изменения ИАГ были менее отчетливыми (Лутохин Г.М. с соавт., 2017).

Полученные результаты показали эффективность данного подхода. Вместе с тем, следует обратить внимание, что собственно тяжесть НДС существенно не изменилась и показатель ИАГ в группах вмешательства и контроля был сопоставим, как исходно, так и через 3 недели. Некоторое снижение ИАГ и ИГ наблюдалось в обеих группах, но в группе с вмешательством было более значимым, по-видимому, именно за счет уменьшения гипоксии.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить положительное влияние позиционирования больного с приподнятым головным концом и инсуффляции кислорода в ночные часы на восстановление неврологических функций у больных ишемическим инсультом. Однако предложенное нами воздействие должно восприниматься не как завершающий этап, а как начало экстренной коррекции последствий тяжелых дыхательных расстройств (уменьшение гипоксических воздействий), тогда как собственно терапия НДС должна быть осуществлена, по возможности, безотлагательно и проводится длительно, возможно – бессрочно, с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. И в этом случае СРАР-терапия является оптимальным способом лечения и устранения негативных последствий НДС, активное выявление которых на ранних стадиях ишемического инсульта является одной из основных задач, решаемых специалистами отделений острых нарушений мозгового кровообращения.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения дыхания во сне выявлены у 88% больных с ишемическим инсультом, представлены обструктивными (87% больных) и центральными (13% больных) апноэ. В группе с хроническими ЦВЗ дыхательные расстройства имели место у всех пациентов и носили исключительно обструктивный характер. У большинства пациентов обеих групп дыхательные расстройства были средними или тяжелыми.
2. У большинства больных с ишемическим инсультом имелись установленные факторы риска НДС, такие как пожилой возраст, АГ, ХСН, увеличение ИМТ, ожирение. На фоне многокомпонентной предрасположенности к СНДС острая фаза ишемического инсульта является триггером каскада патологических процессов, усугубляющих ОА и приводящих к появлению ЦА.
3. Выявлена прямая связь результатов ретроспективной оценки степени риска апноэ на основании Берлинского вопросника и тяжести НДС, оцененной с помощью кардиореспираторного мониторинга. При наличии высокого риска апноэ у большинства пациентов с ишемическим инсультом и хроническими ЦВЗ верифицирован умеренный либо тяжелый СНДС. При низком риске апноэ дыхательные расстройства также имеют место, но в основном являются легкими или умеренными.
4. Тяжесть СНДС при ишемическом инсульте имеет прямую связь с возрастом старше 68 лет, мужским полом, mRS 3 и более баллов, кардиоэмболическим подтипом инсульта, стенозом МАГ свыше 70%, наличием ХСН, повторным инсультом и вовлечением островковой доли. Обнаружены прямые корреляции между индексом апноэ-гипопноэ и значениями показателей систолического и среднего АД в ночные часы, определенных методом СМАД.
5. Через 3 недели от момента развития ишемического инсульта отмечались редукция тяжести СНДС в виде уменьшения общего числа пациентов с НДС, числа эпизодов НДС, общего числа апноэ, улучшения показателей сатурации крови кислородом, увеличения числа больных с легкими апноэ. Изменение структуры дыхательных

расстройств выразилось в уменьшении числа больных с преимущественным ЦА, а также количества эпизодов ЦА, в том числе с гипоксией.

6. Установлено негативное влияние умеренного и тяжелого СНДС на динамику неврологического восстановления в ранние сроки после ишемического инсульта. Количество эпизодов ночного апноэ 123 и более и ИАГ 25 и более событий/час служат независимыми факторами неблагоприятного функционального восстановления.
7. У пациентов с умеренным и тяжелым СНДС оптимизация положения в постели во время ночного сна в комбинации с оксигенотерапией в первую неделю после инсульта способствует уменьшению индуцированной СНДС гипоксемии и улучшению неврологического восстановления.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным с ишемическим инсультом необходимо оценивать риск дыхательных нарушений во сне с учетом клинических признаков и использованием Берлинского вопросника риска апноэ.
2. Клиническими признаками наличия умеренного/тяжелого СНДС при ишемическом инсульте являются возраст старше 68 лет, мужской пол, mRS 3 и более баллов, КЭИ, наличие стеноза МАГ 70% и более, ХСН, повторный инсульт, вовлечение островка в зону инфаркта мозга.
3. При выявлении высокого риска апноэ и/или клинических признаков умеренного/тяжелого СНДС для их верификации рекомендуется проведение кардиореспираторного мониторинга.
4. У пациентов с верифицированным умеренным и тяжелым СНДС (ИАГ ≥ 15 событий/час) для улучшения раннего неврологического восстановления рекомендуется применение корригирующего вмешательства: в течение 7 дней в период ночного сна осуществляется подъем головного конца кровати на 30° с одновременной непрерывной инсуффляцией кислорода через носовую канюлю со скоростью 2-4 л/мин с поддержанием уровня тканевой сатурации не менее 95%, контролируемой с помощью пальцевого пульсоксиметра.
5. В дальнейшем пациенты с умеренным/тяжелым СНДС нуждаются в специализированной помощи по коррекции дыхательных расстройств с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония

АД - артериальное давление

АДср с/д/н – АД среднее суточное/ дневное/ ночное

АТИ – атеротромботический инсульт

ВарСАД д/н – вариабельность систолического АД в дневные/ ночные часы

ВарДАД д/н - вариабельность диастолического АД в дневные/ ночные часы

ВБС – вертебрально-базилярная система

ДАД с/д/н - диастолическое АД суточное/ дневное/ ночное

ДИ - доверительный интервал

ДЭ - дисциркуляторная энцефалопатия

ИАГ - индекс апноэ/гипопноэ

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИГ - индекс гипоксемии

ИМТ - индекс массы тела

КИМ - комплекс интима-медиа

КЭИ – кардиоэмболический инсульт

ЛИ – лакунарный инсульт

ЛСМА – левая средняя мозговая артерия

МАГ - магистральные артерии головы

Me - медиана

МРТ - магнитно-резонансная томография

НДС - нарушение дыхания во сне

НМК – нарушение мозгового кровообращения

ОА - обструктивное апноэ

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ – отношение шансов

ПАД с/д/н - пульсовое АД суточное/ дневное/ ночное

ПСМА – правая средняя мозговая артерия

САД с/д/н - систолическое АД суточное/ дневное/ ночное

СД - сахарный диабет

СКР - свободные кислородные радикалы

СМА – средняя мозговая артерия

СМАД – суточное мониторирование АД

СНДС - синдром нарушения дыхания во сне

СОАС - синдром обструктивного апноэ сна

ТИА - транзиторная ишемическая атака

ФП - фибрилляция предсердий

ФР – фактор риска

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЦА - центральное апноэ

ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

ЦИ - циркадный индекс

ЧСС с/д/н - частота сердечных сокращений среднесуточная/ дневная/ ночная

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭХО-КГ- эхокардиография

CPAP-терапия - терапия продолженным положительным давлением

mRS - модифицированная шкала Ренкина

NIHSS - шкала инсульта Национальных институтов здоровья

SpO₂ - сатурация крови кислородом

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабак, С.Л. Дыхательные расстройства и нарушения сна. Практическое руководство / С.Л. Бабак, Л.А. Голубев, М.В. Горбунова // М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. – 168 с.
2. Бельченко, Л.А. Адаптация человека и животных к гипоксии разного происхождения / Л.А. Бельченко // Соросовский образовательный журнал – 2001.- №7. – С.33-39.
3. Верещагин, Н.В. Компьютерная томография мозга / Н.В. Верещагин, Л.К. Брагина, С.Б. Вавилов, Г.Я. Левина // М.: Медицина, 1986. - 256 с., ил.
4. Самохвалова, Е.В. Ишемический инсульт и вариабельность ритма сердца/ Е.В. Самохвалова, Л.А. Гераскина, А.В. Фонякин // Креативная кардиология – 2008.- №1.- С. 93-102.
5. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 288 с.: ил.
6. Любшина, О.В. Нарушение сна у больных с дисциркуляторной энцефалопатией и метаболическим синдромом / О.В. Любшина, М.Ю. Максимова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2010. – т.4. - №2. – С. 23-28.
7. Магомедова, Н.М. Слип-апноэ и сердечно-сосудистые риски / Н.М. Магомедова, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2016. – т.10. - №3. – С. 210-219.
8. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / Мареев В.Ю. и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013. - Том 14, №7. – С. 379 – 472.
9. Полуэктов, М.Г. Диагностика и лечение расстройств сна / М.Г. Полуэктов. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 256 с.
10. Свиричев, Ю.В. Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во сне: промежуточные результаты пятилетнего проспективного наблюдения / Ю.В. Свиричев и др.// Артериальная гипертензия. – 2011. – т.17.- №1. – С. 10-16.

11. Солкин, А.А. Основные механизмы формирования защиты головного мозга при адаптации к гипоксии / А. А.Солкин и др. // Вестник ВГМУ. – 2012.- №1.- С. 6 – 14.
12. Стаховская, Л.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010) / Л.В. Стаховская и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. - 5.- С. 4-10.
13. Фоякин, А.В. Современные технологии в кардионеврологии. В книге Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей / А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина; под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян. – Москва, 2015. - С. 377-415.
14. Aarnio, K. Long-term mortality after first-ever and recurrent stroke in young adults / K. Aarnio et al. // Stroke. – 2014. - №45. - P. 2670-2676.
15. Allen, C.L. Risk factors for ischemic stroke/ C.L. Allen, U. Bayraktutan // Int J Stroke. – 2008.- № 3. – P. 105-116.
16. International Classification of Sleep Disorders 3rd ed / American Academy of Sleep Medicine; Darien I.L., 2014.
17. Ancoli-Israel, S. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly / S. Ancoli-Israel et al. // Sleep. – 1991.- № 14. – P. 486–495.
18. Anderson, C.S. HeadPoST Investigators and Coordinators. Cluster-Randomized, Crossover Trial of Head Positioning in Acute Stroke / C.S. Anderson et al. // N Engl J Med. – 2017. - №376 – P. 2437-2447.
19. Arzt, M. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke / M. Arzt et al. // Am J Respir Crit Care Med. - 2005. - №172.- P. 1447-1451.
20. Arzt, M. Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke / M. Arzt et al. // Stroke. - 2010. - № 41. – P. 129-134.
21. Baguet, J.P. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients / J.P. Baguet et al. // J Hypertens. – 2005. - №23 – P. 521–527.
22. Baguet, J.P. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome / J.P. Baguet et al. // J Hypertens. - 2008. - №26. – P. 885–892.
23. Balfors, E.M. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas / E.M. Balfors, K.A. Franklin // Am J Respir Crit Care Med. – 1994. - V.150 – P. 1587-1591.

24. Bearpark, H. Snoring and sleep apnea: a population study in Australian men / H. Bearpark et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* - 1995. - V.151. – P. 1459–1465.
25. Belozeroff, V. Model-based Assessment of Autonomic Control in Obstructive Sleep Apnea Syndrome / V. Belozeroff, R.B. Berry, M.C. Khoo // *Sleep.* - 2003. - 26(№1) – P. 65-73.
26. Benjamin, E.J. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study / E.J. Benjamin et al. // *JAMA.* – 1994. - № 271. – P. 840-844.
27. Bignold, J.J. Accurate position monitoring and improved supine-dependent obstructive sleep apnea with a new position recording and supine avoidance device / J.J. Bignold et al. // *J Clin Sleep Med.* - 2011. - №7 – P. 376–383.
28. Bixler, E.O. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender / E.O. Bixler et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2001. - №163 – P. 608–613.
29. Bixler, E.O. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity / E.O. Bixler et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1998. - №157. – P. 144–148.
30. Boggia, J. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study / J. Boggia et al. // *Lancet.* – 2007. - №370. – P. 1219–1229.
31. Bonsignore, M.R. Continuous positive airway pressure treatment improves baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnea syndrome / M.R. Bonsignore et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. - №166. – P. 279–86.
32. Bradley, T.D. Obstructive sleep apnea and its cardiovascular consequences / T.D. Bradley, J.S. Floras // *Lancet.* – 2009. - №373. – P. 82-93.
33. Braga, B. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation / B.Braga et al. // *Sleep Med.* – 2009. - №10. – C. 212-216.
34. Braunwald, E. Shattuck lecture-cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities / E. Braunwald // *N Engl J Med.* – 1997. - №337. – P. 1360-1369.
35. Bravata, D.M. Continuous positive airway pressure: evaluation of a novel therapy for patients with acute ischemic stroke / D.M. Bravata et al. // *Sleep.* – 2011. - № 34. – P. 1271-1277.

36. Breugelmans, J.G. Differences in patient and bed partner-assessed quality of life in sleep-disordered breathing / J.G. Breugelmans et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2004. - №170. – P. 547–552.
37. Brown, D.L. MRI of the pharynx in ischemic stroke patients with and without obstructive sleep apnea / D.L. Brown et al // *Sleep Med.* – 2010. - №11 – P. 540-544.
38. Brown, D.L. Brainstem infarction and sleep-disordered breathing in the BASIC sleep apnea study / D.L. Brown et al. // *Sleep Med.* – 2014. - №15. – P. 887-891.
39. Brown, R.D. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989 / R.D. Brown et al // *Stroke.* – 1996. - №27 – P. 373-380.
40. Budhiraja, R. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea / R. Budhiraja, S. Parthasarathy, S.F.Quan // *J Clin Sleep Med.* – 2007. -№ 3. – P. 409–415.
41. Burchfiel, C.M. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: the Honolulu Heart Program / C.M. Burchfiel et al. // *Stroke.* – 1994. - №25. – P. 951-957.
42. Buxbaum, S.G. Genetics of the apnea hypopnea index in Caucasians and African Americans: I. Segregation analysis / S.G. Buxbaum et al. // *Genet Epidemiol.* – 2002. - №22. – P. 243–253.
43. Calhoun, D.A. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research / D.A. Calhoun et al. // *Circulation.* – 2008. - №117. - P. 510–526.
44. Calkins, H. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society / H. Calkins et al. // *Europace.* – 2007. - №9. – P. 335-379.

45. Campos-Rodriguez, F. Role of sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy in the incidence of stroke or coronary heart disease in women / F. Campos-Rodriguez et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2014. - №189. – P. 1544-1550.
46. Carlson, J.T. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea / J.T. Carlson et al. // *J Hypertens.* – 1996. - №14. – P. 577–584.
47. Chan, P.H. Reactive Oxygen Radicals in Signaling and Damage in the Ischemic Brain / P.H. Chan // *J of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* – 2001. - №21 (1). – P. 2-14.
48. Chan, W. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and minor stroke: opportunity for risk reduction of recurrent stroke? / W. Chan, S.B. Coutts, P. Hanly // *Stroke.* – 2010. - №41. – P. 2973-2975.
49. Chaouat, A. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients / A. Chaouat et al. // *Chest.* – 1996. - №109. – P. 380–386.
50. Chervin, R.D. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea / R.D.Chervin // *Chest.* – 2000. - №118. – P. 372–379.
51. Chung, S. Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome / S. Chung et al. // *Sleep.* – 2007. - №30. – P. 997–1001.
52. Cistulli, P.A. Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnea: implications for treatment/ P.A. Cistulli // *Respirology.* – 1996. - №1. – P. 167–174.
53. Cleland, J.G. The EuroHeart Failure survey programme- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis / J.G. Cleland et al. // *Eur Heart J.* – 2003. - №24. – P. 442-463.
54. Cui, R. Associations of sleep-disordered breathing with excessive daytime sleepiness and blood pressure in Japanese women / R. Cui et al. // *Hypertens Res.* – 2008. - №31. – P. 501–506.
55. De la Sierra, A. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients / A. De la Sierra et al. // *Hypertension.* – 2009. – 53. – P. 466–72.
56. Douglas, N.J. Nocturnal hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease / N.J. Douglas // *Clin Chest Med.* – 1992. - №13. – P. 523-532.
57. Drager, L.F. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea / L.F. Drager et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2007. - №176. – P. 706-712.

58. Drager, L.F. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis / L.F. Drager et al. // *Hypertension*. – 2009. - №53. – P. 64-69.
59. Drager, L.F. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea patients / L.F. Drager et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2005. – V. 172. – P. 613-618.
60. Drager, L.F. Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men / L.F. Drager et al. // *Am J Hypertens*. – 2010. - №23. – P. 249–254.
61. Dublin, S. Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index // S. Dublin et al. // *Arch Intern Med*. – 2006. - №166. – P. 2322-2328.
62. Dyken, M.E. Obstructive sleep apnea and stroke / M.E. Dyken, K.B. Im // *Chest*. – 2009. - №136. – P. 1668-1677.
63. Dyugovskaya, L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients / L. Dyugovskaya, P. Lavie, L. Lavie // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2002. - №165. – P. 934–939.
64. Eikermann, M. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep // M. Eikermann et al. // *Chest*. - 2007. - №131. – P. 1702–1709.
65. Epstein, L.J. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults / L.J. Epstein et al. // *Journal of Clinical Sleep Medicine JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*. – 2009. - №5(3). – P. 263-276.
66. Feigin, V.L. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / V.L. Feigin et al. // *Lancet*. – 2014. - №383. – P. 245-254.
67. Feinberg, W.M. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications / W.M. Feinberg et al. // *Arch Intern Med*. – 1995. - №155. – P. 469-473.
68. Flegal, K.M. Prevalence and trends in obesity among US adults 1999–2000 / K.M. Flegal et al. // *JAMA*. – 2002. - №288. – P. 1723–1727.
69. Fletcher, E.C. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension / E.C. Fletcher et al. // *Ann Intern Med*. – 1985. - №103. – P. 190–195.

70. Floras, J.S. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure / J.S. Floras // *J. Am Coll Cardiol.* – 1993. - №22. – P. 72A–84A.
71. Ford, D.E. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: an opportunity for prevention? / D.E. Ford, D.B. Kamerow // *JAMA.* – 1989. - №262. – P. 1479–1484
72. Franklin, K.A. The influence of active and passive smoking on habitual snoring / K.A. Franklin et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2004. - №170. – P. 799–803
73. Frost, L. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study / L. Frost, L.J. Hune, P. Vestergaard // *Am J Med.* – 2005. - №118. – P. 489-495.
74. Gagnon, J.F. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease / J.F. Gagnon et al. // *Ann Neurol.* – 2009. - №66. – PC. 39–47.
75. Gami, A.S. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. / A.S. Gami et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. - №49. – P. 565-571.
76. Gami, A.S. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea / A.S. Gami et al. // *Circulation.* – 2004. - №110. – P. 364-367.
77. Gillum, R.F. Stroke in blacks / R.F. Gillum // *Stroke.* – 1988. - №19. – P. 1-9.
78. Gislason, T. Sleep habits and sleep disturbances among the elderly—an epidemiological survey / T. Gislason et al. // *J Intern Med.* – 1993. - № 234. – P. 31–39.
79. Gottlieb, D.J. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study / D.J. Gottlieb et al. // *Sleep.* – 2006. - № 29. – P. 1009–1014.
80. Grote, L. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension / L. Grote, J. Hedner, J.H. Peter // *J Hypertens.* – 2000. - № 18. – P. 679–685.
81. Guilleminault, C. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome / C. Guilleminault, S.J. Connolly, R.A. Winkle // *Am J Cardiol.* – 1983. - № 52. – P. 490 - 494.
82. Haight, J.S. Nitric oxide (NO) and obstructive sleep apnea (OSA) / J.S. Haight, P.G. Djupesland // *Sleep Breath.* – 2003. - № 7. – P. 53–62.
83. Harbison, J. White matter disease and sleep-disordered breathing after acute stroke / J. Harbison, G.J. Gibson, D. Birchall // *Neurology.* – 2003. - №. 61(7). – P. 959-963.

84. Harbison, J. Sleep-disordered breathing following acute stroke / J. Harbison et al. // *Qjm.* – 2002. - № 95(11). – P. 741-747.
85. Hedner, J. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study / J. Hedner et al. // *Eur Respir J.* – 2006. - № 27. – P. 564–570.
86. Hla, K.M. Sleep apnea and hypertension. A population based study / K.M. Hla et al. // *Ann Intern Med.* – 1994. - № 120. – P. 382–388.
87. Hoffstein, V. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea / V. Hoffstein, S. Mateika // *Chest.* – 1994. – V. 106. – P. 466-471.
88. Howard, G. Ethnic differences in stroke mortality between non-Hispanic whites, Hispanic whites, and blacks: the National Longitudinal Mortality Study / G. Howard et al. // *Stroke.* – 1994. - №25. – P. 2120-212.
89. Hsu, C.Y. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure / C.Y. Hsu et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2006. - №77. – P. 1143-1149.
90. Huang, Q.Q. Unzipping the role of myosin light chain phosphatase in smooth muscle cell relaxation / Q.Q. Huang et al. // *Chem.* – 2004. - №279. – P. 597–603.
91. Johnson, K.G. Frequency of Sleep Apnea in Stroke and TIA Patients: A Meta-analysis / K.G. Johnson, D.C. Johnson // *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine.* – 2010. - № 6 (2). – P. 131-137.
92. Jordan, A.S. The influence of gender and upper airway resistance on the ventilatory response to arousal in obstructive sleep apnea in humans / A.S. Jordan et al. // *J Physiology.* – 2004. - № 558. – P. 993–1004.
93. Kales, A. Sleep apnea in a hypertensive population / A. Kales et al. // *Lancet.* – 1984. - № 2. – P. 1005–1008.
94. Kamil, M.A. Snoring and breathing pauses during sleep in the Malaysian population / M.A. Kamil, C.L. Teng, S.A. Hassan // *Respirology.* – 2007. - № 12. – P. 375–80.
95. Kanagy, N.L. Role of endothelin in intermittent hypoxia-induced hypertension / N.L. Kanagy, B.R. Walker, L.D. Nelin // *Hypertension.* – 2001. - № 37. – P. 511–15.
96. Kaneko, Y. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke / Y. Kaneko et al. // *Sleep.* – 2003. - № 26. – P. 293-297.

97. Kapur, V. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in US communities / V. Kapur et al. // *Sleep Breath.* – 2002. - № 6. – P. 49–54.
98. Kario, K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers / K. Kario et al. // *Hypertension.* – 1996. - № 27. – P. 130–135.
99. Kato, M. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea / M. Kato et al. // *Circulation.* – 2000. - № 102. – P. 2607–2610.
100. Kernan, W.N. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W.N. Kernan et al. // *Stroke.* – 2014. - № 45. – P. 2160-2236.
101. Khoo, M.C. Factors inducing periodic breathing in humans: a general model / M.C. Khoo et al. // *J Appl Physiol.* – 1982. -№ 53. – P. 644–659.
102. Kiely, D.K. Familial aggregation of stroke: the Framingham Study / D.K. Kiely et al. // *Stroke.* – 1993. - № 24. – P. 1366-1371.
103. Kokturk, O. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome / O. Kokturk et al. // *Int Heart J.* – 2005. - № 46. – P. 801 – 809.
104. Kuna, S.T. Noninferiority of functional outcome in ambulatory management of obstructive sleep apnea / S.T. Kuna et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2011. - № 183. – P. 1238-1244.
105. Larned, J.M. Atrial fibrillation and heart failure / J.M. Larned, R.S. Laskar // *Congest Heart Fail.* – 2009. - № 15. – P. 24-30.
106. Lavie, L. Obstructive sleep apnoea syndrome - An oxidative stress disorder / L. Lavie // *Sleep Med. Rev.* – 2003. - № 7. – P. 35–51.
107. Lavie, P. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant / P. Lavie, V. Hoffstein // *Sleep.* – 2001. - № 24. – P. 721–725.
108. Lavie, P. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnea / P. Lavie, L. Lavie // *J Sleep Res.* – 2009. - № 18. – P. 397-403.

109. Lavie, P. The relationship between the severity of sleep apnea syndrome and 24-h blood pressure values in patients with obstructive sleep apnea. / P. Lavie et al. // *Chest*. – 1993. - № 103. – P. 717–721.
110. Levy, D. The progression from hypertension to congestive heart failure / D. Levy et al. // *JAMA*. – 1996. - № 275. – P. 1557–1562.
111. Lévy, P. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives / P. Lévy et al. // *Eur Respir J*. – 2008. - № 32. – P. 1082-1095.
112. Li, C. Association among plasma interleukin-18 levels, carotid intima-media thickness and severity of obstructive sleep apnea / C. Li et al. // *Chin Med J*. – 2009. - № 122. – P. 24-29.
113. Li, K.K. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men / K.K. Li et al. // *Laryngoscope*. – 2000. - № 110. – P. 1689–1693.
114. Logan, A.G. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension / A.G. Logan et al. // *J Hypertens*. – 2001. - № 19. – P. 2271–2277.
115. Lui, M.M-S OSA and atherosclerosis / M.M-S Lui, M. Sau-Man // *Journal of Thoracic Disease*. – 2012. - № 4(2). – P. 164-172.
116. Macey, P.M. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea / P.M. Macey et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2002. - № 166. – P. 1382–1387.
117. MacMahon, S. The epidemiological association between blood pressure and stroke: implications for primary and secondary prevention / S. MacMahon, A. Rodgers // *Hypertens Res*. – 1994. - № 17. – P. S23-S32.
118. Maisel, W.H. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy / W.H. Maisel, L.W. Stevenson // *Am J Cardiol*. – 2003. - № 91. – P. 2D-8D.
119. Mak, R.H. Pediatrics: masked hypertension: a risk factor in children with CKD / R.H. Mak, G. Bakris // *Nat Rev Nephrol*. – 2010. - № 6. – P. 132–134.
120. Malhotra, A. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse / A. Malhotra et al. // *Am J Med*. – 2006. - № 119. – P. 72.e9–72.e14.
121. Marrone, O. Transmural pressure measurements. Importance in the assessment of pulmonary hypertension in obstructive sleep apneas / O. Marrone et al. // *Chest*. – 1989. - № 95. – P. 338–342.

122. Martinez-Garcia, M.A. Increased incidence of non-fatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnoea. Effect of CPAP treatment / M.A. Martinez-Garcia et al. // *Eur Respir J.* – 2012. - № 39(4). – P. 906-912.
123. Martinez-Garcia, M.A. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study / M.A. Martinez-Garcia et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2009. - № 180. – P. 36-41.
124. Matthias, M.S. Challenges and motivating factors related to positive airway pressure therapy for post-TIA and stroke patients / M.S. Matthias et al. // *Behav Sleep Med.* – 2014. - № 12. – P. 143-157
125. Mehta, P. Surgical management of obstructive sleep apnea / P. Mehta, L.M. Wolford // *Proceedings (Baylor University Medical Center).* – 2000. - № 13(4). – P. 338-342.
126. Mehta, R. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study / R. Mehta et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2006. - № 173. – P. 910-916.
127. Mehta, V. Obstructive sleep apnea and oxygen therapy: a systematic review of the literature and meta-analysis. / V. Mehta et al. // *J of Clin Sleep Med.* – 2013. - № 9(3). – P. 271-279.
128. Miles, P.G. Craniofacial structure and obstructive sleep apnea syndrome—a qualitative analysis and meta-analysis of the literature. / P.G. Miles et al. // *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* – 1996. - № 109. – P. 163–172.
129. Minoguchi, K. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea / K. Minoguchi et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2005. - № 172. – P. 625-630.
130. Mohsenin, V. Sleep apnea in patients with hemispheric stroke / V. Mohsenin, R. Valor // *Arch Phys Med Rehabil.* – 1995. - № 76. – P. 71-76.
131. Munoz, R. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly / R. Munoz et al. // *Stroke.* – 2006. - № 37. – P. 2317-2321.
132. Murray, C.J. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study / C.J. Murray, A.D. Lopez // *The Lancet.* – 1997. - № 349. – P. 1436 – 1442.

133. Nagahama, H. Pulse wave velocity as an indicator of atherosclerosis in obstructive sleep apnea syndrome patients / H. Nagahama et al. // *Intern Med.* - 2004. - № 43. – P. 184-188.
134. Nagai, M. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension / M. Nagai et al. // *J Hypertens.* – 2008. - № 26. – P. 1636–1641.
135. Netzer, N.C. Impaired nocturnal cerebral hemodynamics during long obstructive apneas: the key to understanding stroke in SOAS patients? / N.C. Netzer // *Sleep.* – 2010. - № 33. – P. 146–147.
136. Netzer, N. C. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome / N.C. Netzer et al. // *Annals of Internal Medicine.* – 1999. - № 131(7). – P. 485-491.
137. Newman, A.B. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study / A.B. Newman et al. // *Arch Intern Med.* – 2005. - № 165. – P. 2408–2413.
138. Nieto, F.J. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults / F.J. Nieto et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2004. - № 169. – P. 354–360.
139. Noda, A. Influence of movement arousal on circadian rhythm of blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome / A. Noda et al. // *J Hypertens.* – 2000. - № 18. – P. 539–544.
140. Norman, D. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure / D. Norman et al. // *Hypertension.* – 2006. - № 47. – P. 840-845.
141. O’Sullivan, M. Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic leukoaraiosis / M. O’Sullivan et al. // *Neurology.* – 2002. - № 59. – P. 321–326
142. Ong, K.C. Comparison of the severity of sleep-disordered breathing in Asian and Caucasian patients seen at a sleep disorders center / K.C. Ong, A.A. Clerk // *Respir Med.* – 1998. - № 92. – P. 843–848.
143. Owens, R.L. Upper airway function in the pathogenesis of obstructive sleep apnea: a review of the current literature / R.L. Owens et al. // *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* – 2008. - № 14. – P. 519–524.

144. Palmer, L.J. Whole-genome scan for obstructive sleep apnea and obesity / Palmer L.J. et al. // *Am J Hum Genet.* – 2003. - № 72. – P. 340–350.
145. Palombini, L. Stroke and treatment with nasal CPAP / L. Palombini, C. Guilleminault // *Eur J Neurol.* – 2006. - № 13. – P. 198-200.
146. Pankow, W. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure / W. Pankow et al. // *Chest.* – 1997. - № 112. – P. 1253–1258.
147. Parra, O. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack / O. Parra et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2000. - №161(2 Pt 1). – P. 375-380.
148. Parra, O. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial / O. Parra et al. // *Eur Respir J.* – 2011. - № 37. – P. 1128-1136.
149. Parra, O. Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial / O. Parra et al. // *J Sleep Res.* – 2015. - № 24(1). – P. 47-53.
150. Parra, O. Stroke and sleep-disordered breathing: A relationship under construction. / O. Parra, A. Arboix J. // *Clin. Cases.* - 2016. - №. 4(2). – P. 33-37.
151. Peppard, P.E. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing / P.E. Peppard et al. // *JAMA.* – 2000. - № 284. – P. 3015–3021.
152. Peppard, P.E. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. / P.E. Peppard et al. // *N Engl J Med.* – 2000. - № 342. – P. 1378-1384.
153. Peppard, P.E. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults / Peppard P.E. et al. // *Am J Epidemiol.* – 2013 - № 177(9). – P. 1006-1014
154. Pevernagie, D. A. Effects of body position on the upper airway of patients with obstructive sleep apnea / D. A. Pevernagie et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1995. - № 152(1). – P. 179-185.
155. Phillips, B.A. Treatment of obstructive sleep apnea. A preliminary report comparing nasal CPAP to nasal oxygen in patients with mild OSA. / B.A. Phillips et al. // *Chest.* – 1990. - № 98. – P. 325-330.
156. Pickering, T.G. Masked hypertension: a review / T.G. Pickering, K. Eguchi, K. Kario // *Hypertens Res.* – 2007. - № 30. – P. 479–488.
157. Pilz, R.B. Regulation of gene expression by cyclic GMP / R.B. Pilz, D.E. Casteel // *Circ. Res.* – 2003. - № 93. – P. 1034–1046.

158. Planes, C. Exacerbation of sleep-apnoea related nocturnal blood-pressure fluctuations in hypertensive subjects / C. Planes et al. // *Eur Respir J.* – 2002. - № 20. – P. 151-157.
159. Portaluppi, F. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension / F. Portaluppi et al. // *J Hypertens.* – 1997. - № 15 – P. 1227-1233.
160. Prabhakar, N.R. Sleep apneas: an oxidative stress? / N.R. Prabhakar // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. - № 165. – P. 859-860.
161. Pratt-Ubunama, M.N. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension / M.N. Pratt-Ubunama et al. // *Chest.* – 2007. - № 131. – P. 453–459.
162. Punjabi, N.M. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity / N.M. Punjabi, B.A. Beamer // *Sleep.* – 2007 - № 30. – P. 29–34.
163. Ravesloot, M. J. L. The undervalued potential of positional therapy in position-dependent snoring and obstructive sleep apnea—a review of the literature / M. J. L. Ravesloot et al. // *Sleep Breath* – 2013. - №17(1). – P. 39–49.
164. Redline, S. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. / S. Redline et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1997. - № 155. – P. 186–192.
165. Redline, S. The genetics of sleep apnea / S. Redline, P.V. Tishler. // *Sleep Med Rev.* - 2000. - № 4. – P. 583–602.
166. Redline, S. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study / S. Redline et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. - № 182. – P. 269-277.
167. Roger, V.L. Epidemiology of Heart Failure / V.L. Roger // *Circulation research.* – 2013. - № 113(6). – P. 646-659.
168. Rola, R. Sleep disorder breathing and recurrence of cerebrovascular events, case-fatality, and functional outcome in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack / R. Rola et al. // *J Physiol Pharmacol.* – 2008. - № 59. – P. 615-621.
169. Ryan, C.M. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea / C.M. Ryan et al. // *Stroke.* - 2011. - № 42. – P. 1062-1067.
170. Sahlin, C. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up / C. Sahlin et al. // *Arch Intern Med.* – 2008. - № 168. – P. 297-301.

171. Sandberg, O. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study / O. Sandberg et al. // *Eur Respir J.* – 2001. - № 18. – P. 630-634.
172. Sanner, B.M. Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome / B.M. Sanner et al. // *Arch Intern Med.* – 1997. - № 157. – P. 2483–2487.
173. Saran, M. Reaction of NO with O₂ implications for the action of endothelium-derived relaxing factor (EDRF) / M. Saran, C. Michel, W. Bors // *Free Radic. Res. Commun.* – 1990. - № 10. – P. 221–226.
174. Scala, R. Acceptance, effectiveness and safety of continuous positive airway pressure in acute stroke: a pilot study / R. Scala et al. // *Respir Med.* – 2009. - № 103. – P. 59-66
175. Schulz, R. Changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnoea / R. Schulz et al. // *Eur Respir J.* – 2005. - № 25. – P. 69-74.
176. Sforza, E. Determinants of the awakening rise in systemic blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome / E. Sforza, E. Lugaresi // *Blood Press.* – 1995. - № 4. – P. 218–225.
177. Shahar, E. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study / E. Shahar et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. - № 163. – P. 19-25.
178. Shamsuzzaman, A.S. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea / A.S. Shamsuzzaman et al. // *Circulation.* – 2002. - № 105. – P. 2462-2464.
179. Sharabi, Y. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening / Y. Sharabi et al. // *Am J Hypertens.* – 2003. - № 16. – P. 236–239.
180. Sharma, S.K. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea / S.K. Sharma et al. // *N Engl J Med.* – 2011. - № 365. – P. 2277-2286.
181. Shepard, J.W. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. / J.W. Shepard et al. // *Chest.* – 1985. - № 88. – P. 335-340.
182. Silverberg, D.S. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? / D.S. Silverberg, A. Oksenberg, A. Iaina // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 1998. - № 7. – P. 353–357.

183. Silvestrini, M. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome / M. Silvestrini et al. // *Stroke* – 2002. - № 33. – P. 1782-1785.
184. Sin, D.D. Relationship of systolic blood pressure to obstructive sleep apnea in patients with congestive heart failure / D.D. Sin et al. // *Chest*. – 2003. - № 123(5). – P. 1536-1543.
185. Sin, D.D. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure / D.D. Sin et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 1999. - № 160. – P. 1101-1106.
186. Skinner, M.A. Efficacy of the ‘tennis ball technique’ versus nCPAP in the management of position-dependent obstructive sleep apnoea syndrome / M.A. Skinner et al. // *Respirology* – 2009. - № 13. – P. 708–715
187. Somers, V.K. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea / V.K. Somers et al. // *J Clin Invest*. – 1995. - № 96. – P. 1897-1904.
188. Sommer, J.U. Tonsillectomy with Uvulopalatopharyngoplasty in Obstructive Sleep Apnea: A Two-center Randomized Controlled Trial / J.U. Sommer et al. // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2016. - № 113(1-2) – P. 1-8.
189. Srijithesh, P.R. Validity of the Berlin Questionnaire in identifying obstructive sleep apnea syndrome when administered to the informants of stroke patients / P.R. Srijithesh et al. // *J Clin Neurosci*. – 2011. - № 18. – P. 340-343.
190. Steiropoulos, P. Inflammatory markers in middle- aged obese subjects: does obstructive sleep apnea syndrome play a role? / P. Steiropoulos et al. // *Mediators Inflamm*. – 2010. - № 67. – P. 53-60.
191. Stevenson, I.H. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function / I.H. Stevenson et al. // *Eur Heart J*. – 2008. - № 29. – P. 1662-1669.
192. Stradling, J.R. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men / J.R. Stradling, J.H. Crosby // *Thorax*. – 1991. - № 46. – P. 85–90.
193. Strohl, K.P. Recognition of obstructive sleep apnea / K.P. Strohl, S. Redline // *Am J Respir Crit Care Med*. – 1996. - № 154. – P. 279–289.
194. Strohl, K.P. Obstructive sleep apnea in family members / K.P. Strohl et al. // *N Engl J Med*. – 1978. - № 299. – P. 969–973.

195. Suter, O.C. Cerebral hypoperfusion generates cortical watershed microinfarcts in Alzheimer disease / O.C. Suter et al. // *Stroke*. - 2002. - № 33. – P. 1986–1992.
196. Suzuki, M. Blood pressure “dipping” and “non-dipping” in obstructive sleep apnea syndrome patients / M. Suzuki et al. // *Sleep*. – 1996. - № 19. – P. 382–387.
197. Suzuki, T. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness / T. Suzuki et al. // *Sleep*. – 2004. - № 27. – P. 129 - 133.
198. Svatikova, A. Positional therapy in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea / A. Svatikova et al. // *Sleep Med*. – 2011. - № 12. – P. 262-266.
199. Taasan, V.C. Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men / V.C. Taasan et al. // *Am J Med*. – 1981. - № 71. – P. 240–245.
200. Tanigawa, T. Relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure levels in community-based samples of Japanese men / T. Tanigawa et al. // *Hypertens Res*. – 2004. - № 27. – P. 479–84.
201. Tilkian, A.G. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep / A.G. Tilkian et al. // *Ann Intern Med*. – 1976. - № 85. – P. 714-719.
202. Tishler, P.V. Incidence of sleep disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing / P.V. Tishler et al. // *JAMA*. – 2003. - № 289. – P. 2230–2237.
203. Tu, J. Congestive heart failure outcomes in Ontario / J. Tu, H. Zhang // In: Naylor CD, Slaughter PM, eds. *Cardiovascular Health and Services in Ontario: An ICES Atlas*. Toronto, Canada: Institute of Clinical and Evaluative Sciences. – 1999. – P. 111–122.
204. Wang, T.J. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation / T.J. Wang et al. // *JAMA*. – 2004. - № 292. – P. 2471-2477.
205. Ware, J.C. Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events / J.C. Ware, R.H. McBrayer, J.A Scott // *Sleep*. – 2000. - № 23. – P. 165–170.
206. Weitzenblum, E. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome / E. Weitzenblum et al. // *Am Rev Respir Dis*. – 1988. - № 138. – P. 345–349.
207. Wen, C.Y. Effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on arterial stiffness / C.Y. Wen et al. // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* – 2010. - № 30. – P. 2652-2654.

208. Wessendorf, T.E. Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke / T.E. Wessendorf et al. // *Eur Respir J.* – 2001. -№ 18. – P. 623-629.
209. White, D.P. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea / D.P. White // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2005. - № 172. – P. 1363–1370.
210. Williams, A.J. Screening for sleep apnea using pulse oximetry and a clinical score / A.J. Williams et al. // *Chest.* – 1991. - № 100(3). – P. 631-635.
211. Wisniewska, M. What is the significance of leukoaraiosis in patients with acute ischaemic stroke? / M. Wisniewska et al. // *Arch Neurol.* - 2000. - № 57. – P. 925–926.
212. Wolf, P.A. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study / P.A. Wolf et al. // *Stroke.* – 1992. - № 23. – P. 1551-1555.
213. Wolf, P.A. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study / P.A. Wolf et al. // *Am Heart J.* – 1996. - № 131. – P. 790-795.
214. Yaggi, H.K. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death / H.K. Yaggi et al. // *N Engl J Med.* – 2005. - № 353. – P. 2034-2041.
215. Yamauchi, M. Evidence for activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea / M. Yamauchi et al. // *Sleep Breath.* – 2006. - № 10. – P. 189-93.
216. Yan-fang, S. Sleep-disordered breathing: impact on functional outcome of ischemic stroke patients / S. Yan-fang, W. Yu-ping // *Sleep Med.* – 2009. - № 10. – P. 717-71.
217. Yokoe, T. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure / T. Yokoe et al. // *Circulation.* – 2003. - № 107. – P. 1129-34.
218. Young, T. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women / T. Young et al. // *Sleep.* – 1997. - № 20. – P. 705–706
219. Young, T. The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms? / T. Young et al. // *Arch Intern Med.* – 1996 - № 156. – P. 2445–2451.
220. Young, T. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension / T. Young et al. // *Arch Intern Med.* – 1997. - № 157. – P. 1746-52.
221. Young, T. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults / T. Young, J. Skatrud, P.E. Peppard // *JAMA.* – 2004. - № 291. – P. 2013-2016.

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ АВТОРА, ОПУБЛИКОВАННЫХ
ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

222. Лутохин, Г.М. Нарушения дыхания во сне и восстановление неврологических функций в остром периоде ишемического инсульта / Г.М. Лутохин и др. // CardioСоматика. – 2015. - Приложение №1. - С. 60-61.
223. Лутохин, Г.М. Синдром нарушения дыхания во сне у пациентов с артериальной гипертонией в остром периоде ишемического инсульта / Г.М. Лутохин, В.А. Шандалин, Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин // III Международный конгресс «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней». С-Пб 21-23 мая 2015 года. Сборник тезисов. – С. 108-109.
- 224. Лутохин, Г.М. Влияние нарушения дыхания во сне и центральной гемодинамики на восстановление неврологических функций в остром периоде ишемического инсульта / Г.М. Лутохин и др. // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2015. (Приложение). – С. 54-57.**
225. Лутохин, Г.М. Артериальное давление и синдром нарушения дыхания во сне при ишемическом инсульте / Г.М. Лутохин, Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Екатеринбург 20-23 сентября. – 2016. - С. 149.
226. Лутохин, Г.М. Восстановление неврологических функций при ишемическом инсульте у больных с хронической сердечной недостаточностью и нарушением дыхания во сне / Г.М. Лутохин, Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин // Сборник тезисов конгресса «Сердечная недостаточность 2016». – С. 27.
- 227. Лутохин, Г.М. Синдром нарушения дыхания во сне при ишемическом инсульте / Г.М. Лутохин, Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2016. – № 12-2: С. 20-26.**
228. Лутохин, Г.М. Влияние нарушений дыхания во сне на раннее функциональное восстановление при ишемическом инсульте / Г.М. Лутохин и др. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2017. - № 1. – С. 20-26.

229. Лутохин, Г.М. Нарушение дыхания во сне и раннее функциональное восстановление при ишемическом инсульте / Г.М. Лутохин и др. // CardioСоматика. – 2017. - № 1. – С. 49-50.
230. Лутохин, Г.М. Оптимизация ранней реабилитации больных с ишемическим инсультом и нарушением дыхания во сне / Г.М. Лутохин и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. - № 2. - С. 5-13.
231. Пат. 2631745 Российская Федерация, МПК А 61 В, Способ прогнозирования раннего функционального восстановления у больных с ишемическим инсультом / Лутохин Г.М., Гераскина Л.А., Фоякин А.В., Максимова М.Ю.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии». - № 2017103155/17; заявл. 31.01.17; опубл. 26.09.17, Бюл. № 27. – 8 с.
232. Лутохин Г.М., Гераскина Л.А., Фоякин А.В., Максимова М.Ю. Способ улучшения раннего функционального восстановления у больных с ишемическим инсультом и нарушением дыхания во сне. Патент на изобретение. Дата поступления 27.04.2017. Входящий № 025922. Регистрационный № 2017114940.