

На правах рукописи

ЛУТОХИН ГЛЕБ МИХАЙЛОВИЧ

**ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ И НАРУШЕНИЕ
ДЫХАНИЯ ВО СНЕ**

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Гераскина Людмила Александровна

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор

Фонякин Андрей Викторович

Официальные оппоненты:

Савин Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Широков Евгений Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, консультант Федерального казённого учреждения «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2017 г. в «__ : __» часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2017 года

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01

кандидат медицинских наук

Лысогорская Елена Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 S.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 (Parra 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 (Dyugovskaya L., 2002; Gibson G.J., 2004).

Исследования последних лет сфокусированы на оценке эффективности применения метода терапии продолженным положительным давлением (СРАР-терапия) в ранние сроки ишемического инсульта у больных с СНДС с целью улучшения неврологического восстановления и повседневного функционирования (Bravata D.M. et al., 2011; Parra O. et al., 2011). Так, была продемонстрирована эффективность СРАР-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).

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 D.C., 2010). Получены данные, демонстрирующие увеличение риска смерти в 5-7 раз у пациентов с СОАС в течение 10 лет (Sahlin S. et al., 2008). В рекомендациях по вторичной профилактике инсульта АНА/ASA от 2014 года впервые сформулировано положение о необходимости неотложного 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 определены конкретные показатели НДС, наличие которых свидетельствовало бы о снижении реабилитационного потенциала. В большинстве исследований рассматривается влияние СНДС на постинсультное восстановление неврологических функций в отдаленные сроки, в то время как течение ОНМК у больных с НДС и возможности их ранней реабилитации требуют изучения.

Несмотря на то, что СРАР-терапия является эффективным способом коррекции НДС, приверженность к ней среди пациентов с инсультом остается низкой (Parra O. et al., 2011; Ryan C.M. et al., 2011). Другие методы лечения СОАС (например, капли, отказ от сна в положении лежа на спине) либо малоэффективны, либо недостаточно 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 вопроснику, 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 (СМАД) и частоты сердечных сокращений. Продемонстрировано, что при ишемическом инсульте и хронических формах цереброваскулярной патологии НДС являются частым нарушением, обусловлены обструкцией верхних дыхательных путей и ЦА. 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 ОА, 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 (КЭИ) 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 клинико-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: клинико-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 ЦВЗ 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

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом когорты обследованных пациентов, использованием современных методов исследования, применением адекватных методов статистического анализа.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании научных сотрудников 1,2,3,4,5,6 неврологических и научно-консультативного отделений, отделения лучевой диагностики, научно-координационного и образовательного отдела, лаборатории кардионеврологии,

ультразвуковой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории патологической анатомии, лаборатории гемореологии и нейроиммунологии ФГБНУ НЦН (Протокол № 5 от 21 сентября 2017 года).

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на III Национальном конгрессе "Неотложные состояния в неврологии" (Москва, 2015 г.), XI и XII научно-практической конференции (РосОКР) с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» (Москва, 2015, 2017 г.г.), конгрессе «Сердечная недостаточность 2016» (Москва, 2016 г.), а также научно-практической конференции ФГБНУ НЦН (19 октября 2017 г.).

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены в работу неврологических отделений ФГБНУ НЦН, используются в учебном процессе при подготовке клинических ординаторов, аспирантов и врачей-неврологов, обучающиеся на циклах повышения квалификации в ФГБНУ НЦН.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 публикации – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Зарегистрированы 1 патент и 1 заявка на изобретение.

Личный вклад автора

Автором лично выполнено клиническое обследование пациентов в процессе стационарного лечения, осуществлены инструментальные исследования – СМАД и кардиореспираторное мониторирование. Выполнена последующая статистическая и аналитическая обработка, обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц и иллюстрирована 19 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, главы, отражающих собственные исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и литературного указателя, содержащего 13 отечественных и 208 зарубежных источников.

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась на базе 2 неврологического отделения ФГБНУ НЦН. Всего обследовано 98 пациентов, отнесенных к одной из двух групп:

1 группа (основная) - 78 пациентов с острым ишемическим инсультом, последовательно поступившие в отделение нарушений мозгового кровообращения ФГБНУ НЦН.

Критерии включения: 1) мужчины и женщины, возраст 18 лет и старше, 2) ишемический инсульт, подтвержденный данными нейровизуализации, 3) 1-4 сутки от начала заболевания, 4) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

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

Критерии невключения/исключения: 1) снижение уровня бодрствования (по шкале комы Глазго менее 14 баллов), 2) психомоторное возбуждение, 3) выраженные когнитивные нарушения, 4) нарушение носового дыхания, 5) острая респираторная патология, 6) хронические заболевания легких и дыхательная недостаточность III-IV степени, 7) другие соматические расстройства в стадии обострения либо декомпенсации, 8) ХСН III стадии, 9) острый коронарный синдром, 10) отказ от участия в исследовании.

Изучение клинической картины заболевания проводилось на основании данных анамнеза, исследования неврологического и соматического статуса. Степень тяжести неврологического дефицита оценивали с помощью шкалы инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS), степень функциональной независимости по модифицированной шкале Ренкина (mRS) при поступлении и на 21 сутки от дебюта инсульта. Для определения характера и локализации сосудистого поражения головного мозга использовались нейровизуализационные методы: компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ/МРТ). Диагностика характера и степени выраженности структурных изменений магистральных артерий головы (МАГ) 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 СМАД.

Наличие и структуру дыхательных нарушений во сне, а также изменения сердечного ритма изучали методом суточного кардиореспираторного мониторинга (КТ-04-3Р(М), "ИНКАРТ", СПб). Исследование осуществляли на 2-5 сутки и повторно на 21 сутки от дебюта заболевания.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью программы Statistica 10. Используются 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 $p < 0,05$.

Протокол диссертационного исследования «Ишемический инсульт и нарушение дыхания во сне» был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН. Протокол № 11/14 от 19.11.2014 года.

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.1).

Таблица 1. 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]
Индекс массы тела (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 А 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%)

У большинства больных обеих групп имелась АГ, преимущественно - АГ 3 степени. У трети пациентов в 1 и 2 группах диагностирована ИБС, включая постинфарктный кардиосклероз и стабильную стенокардию напряжения 1-2 функционального класса. У большинства больных обеих групп идентифицированы признаки ХСН I и IIА стадии. 17% пациентов 1 группы и 10% больных 2 группы страдали ФП. СД имели 14% больных 1 группы и 5% больных 2 группы. По перечисленным характеристикам статистически значимых различий 1 и 2 групп не различались.

Большинство пациентов обеих групп имели избыточный ИМТ либо ожирение (рис. 1).

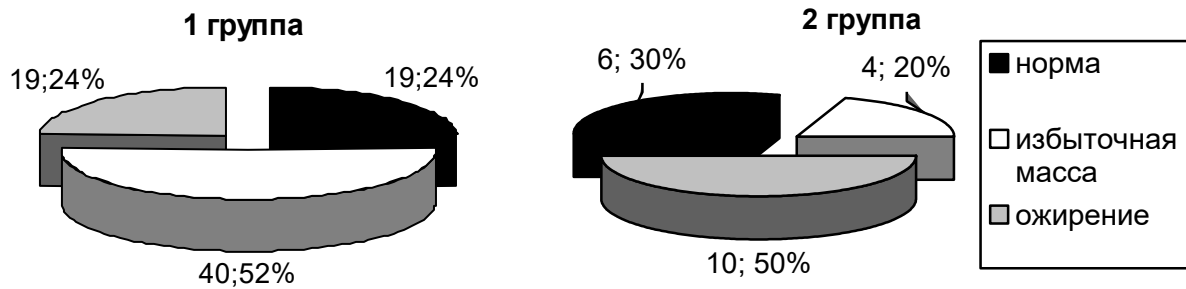


Рис.1. Распределение больных 1 и 2 групп по ИМТ (число больных, %).

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

Неврологическая характеристика пациентов обеих групп

При поступлении оценка неврологических расстройств у больных 1 группы 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, в среднем - 2 (1; 4) балла. Через 3 недели на фоне реабилитационных мероприятий отмечено уменьшение выраженности неврологических расстройств: средний балл по NIHSS составил 2 (1; 4), по mRS – 0 (0; 2).

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 – 11 (14%) больных. У 68 (87%) больных это был первый инсульт, у 10 (13%) – повторный. Основываясь на данных клинической картины заболевания, сопоставления с результатами инструментальных и лабораторных методов обследования, КЭИ был верифицирован 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.

Во 2 группе неврологические расстройства были представлены у больных с ДЭ легкими/умеренными когнитивными нарушениями в виде снижения внимания, памяти, истощаемости психических процессов, эмоциональной неустойчивости. У пациентов, ранее перенесших ОНМК, неврологическая симптоматика была представлена негрубыми координаторными расстройствами, асимметрией лица, анизорефлексией, гемигипестезией. Оценка по NIHSS составила: 1 балл - 1 пациент, 2 балла - 4 пациента, 3 балла - 1 пациент.

Нейровизуализационная характеристика церебральных изменений и инструментальное исследование МАГ у больных обеих групп

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). Полученные данные нейровизуализации больных 1 группы представлены в таблице 2.

Таблица 2. Данные нейровизуализации больных 1 группы

Нейровизуализационные данные	1 группа (n=78)
Величина инфаркта мозга	
Малый	42 (54%)
Средний	13 (17%)
Большой	23 (29%)
Локализация инфаркта мозга	
Правая средняя мозговая артерия	32 (41%)
Левая средняя мозговая артерия	35 (44,8%)
ВБС	11 (14,1%)
Вовлечение островка в зону инфаркта	16 (21%)
Множественные мелкоочаговые, диффузно-очаговые изменения	63 (80,7%)

Во 2 группе постинсультные изменения визуализированы у 6 больных, по величине они соответствовали малому (n=5) и среднему инфаркту (n=1), еще один пациент перенес кровоизлияние с образованием гематомы малого объема в правом полушарии головного мозга. По частоте выявления множественных мелкоочаговых/диффузно-очаговых изменений сосудистого генеза 1 и 2 группы были сопоставимы.

Наличие, характер и выраженность структурных изменений МАГ, их гемодинамическую значимость у всех пациентов оценивали методом дуплексного сканирования с помощью ультразвукового сканера «GE Logiq 9» (США). В 1 группе атеросклеротические поражения встречались у 75 (96,1%) больных, причем доминировали гемодинамически незначимые изменения, приводящие к стенозированию просвета сосуда менее 70% (табл. 3). 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 комплекса «интима-медиа» (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 ($p>0,05$).

Таблица 3. 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 комплекса «интима-медиа»	1 (1,3%)	1 (5%)
Без патологии	2 (2,6%)	-

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), который в настоящее время считается наиболее чувствительным методом для доинструментального выявления нарушений дыхания во сне.

Наличие и структуру дыхательных нарушений во сне, а также изменения сердечного ритма изучали методом суточного кардиореспираторного мониторирования (КТ-04-3Р(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 капиллярной крови кислородом в моменты апноэ/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, на основе суточной регистрации ЭКГ в 3 отведениях изучали изменения сердечного ритма.

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 во сне. Он отражает 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) показывает количество эпизодов десатурации SpO₂ 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), в том числе с гипоксемией и снижением ЧСС;
- общее количество апноэ, в том числе с гипоксемией и снижением ЧСС;
- эпизоды обструктивного апноэ (ОА), в том числе с гипоксемией и снижением ЧСС;
- эпизоды центрального апноэ (ЦА), в том числе с гипоксемией и снижением ЧСС;
- индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ);
- индекс гипоксемии (ИГ);
- сатурацию крови кислородом среднюю (SpO₂ ср.); среднемаксимальную (SpO₂ макс.); минимальную (SpO₂ мин.);
- максимальную длительность эпизода десатурации крови кислородом в минутах;
- средний минимальный уровень O₂ в эпизодах десатурации (ср. мин SpO₂);
- 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 у конкретного пациента. Так, если более половины зарегистрированных НДС были представлены ЦА, диагностировали преимущественно центральное апноэ. При

доминировании ОА (более 50% всех НДС) тип апноэ определяли, как преимущественно обструктивное.

Изучение суточного профиля АД проводили при помощи СМАД (МДП-НС-02с, "ДМС Передовые технологии, Россия"). Регистрировали систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД) среднее АД (АДср), пульсовое АД, циркадный индекс САД и ДАД (ЦИ САД и ЦИ ДАД), вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часы.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота, тяжесть, структура нарушений дыхания во сне и показатели СМАД у больных с ишемическим инсультом и хронической цереброваскулярной патологией

При кардиореспираторном мониторировании в 1 группе дыхательные нарушения во сне были выявлены у 69 из 78 (88%) больных (табл. 4), что согласуется с результатами международных исследований (Johnson K.G., Johnson D.C., 2010).

Таблица 4. Тяжесть СНДС в 1 и 2 группе

Параметр	1 группа (n=78)	2 группа (n=20)	P
Риск СОАС (вопросник)			
Низкий, число больных (%)	36 (46%)	4 (20%)	0,037
Высокий, число больных (%)	42 (54%)	16 (80%)	0,037
НДС: число эпизодов Me(25%;75%)	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

Во 2 группе СНДС встречается у всех больных, при этом не выявлено существенных различий между 1 и 2 группами по тяжести НДС, оцененных по показателю ИАГ (см. табл. 4). Однако во 2 группе была статистически значимо ниже минимальная сатурация и больше суммарная длительность эпизодов гипоксемии.

Установлена определенная пропорциональность между оценкой риска апноэ по Берлинскому вопроснику и тяжести НДС (по данным кардиореспираторного мониторинга). При оценке риска в 2-3 балла НДС (с ИАГ ≥ 5) верифицированы почти у всех пациентов 1 группы. Вместе с тем, при оценке риска в 1 балл ИАГ ≥ 5 зарегистрирован у 89%. При оценке 0 баллов НДС выявлены у 70% больных, но нарушения средней и тяжелой степени (ИАГ ≥ 15) – лишь у 30% пациентов.

Во 2 группе по данным Берлинского вопросника число больных с высоким риском апноэ (2-3 балла) составило 16 (80%), что было статистически значимо выше, чем в 1 группе (см. табл. 4). При этом не было ни одного пациента с отсутствием риска (0 баллов), что согласуется с результатами кардиореспираторного мониторинга. Следовательно, 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 инсульта, роль которого как триггера дыхательных нарушений осуждается в литературе.

Таким образом, Берлинский вопросник риска апноэ может быть использован у больных с ишемическим инсультом. При оценке 1-3 балла следует проводить углубленное инструментальное обследование для уточнения тяжести НДС.

Выявлены отличия в структуре СНДС у больных с ОНМК и хроническими ЦВЗ. Так, в 1 группе зарегистрировано два типа НДС: преимущественно ОА – у 60 (77%) больных и преимущественно ЦА - 9 (12%) больных. Во 2 группе дыхательные нарушения соответствовали только одному типу – ОА (100% больных), что статистически значимо превышало аналогичные значения 1 группы. 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, что можно связать с нарушением вегетативной регуляции на фоне острой ишемии мозга. Это связано с тем, что в основе механизма формирования ЦА лежит дисфункция структур головного мозга (особенно продолговатого мозга, моста и островка), которая зачастую возникает вследствие ишемических изменений.

Во 2 группе зарегистрировано статистически значимо больше эпизодов НДС с гипоксической компонентой, число апноэ с гипоксией, в основном 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.

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.

Клиническая характеристика больных 1 группы в зависимости от тяжести СНДС. Факторы риска умеренных и тяжелых НДС в 1 группе

При оценке взаимосвязи наличия и тяжести дыхательных расстройств с патогенетическим подтипом ишемического инсульта обращает на себя внимание доминирование различных НДС при КЭИ (рис.2). По сравнению с прочими подтипами инсульта, при КЭИ было статистически значимо больше общее количество эпизодов НДС, эпизодов апноэ и гипопноэ, в том числе гипопноэ со снижением ЧСС. При КЭИ показатель ИАГ составил 22 (16; 40) час⁻¹ по сравнению с 14,5 (8,5; 21,5) час⁻¹ при прочих подтипах ($p=0,007$).

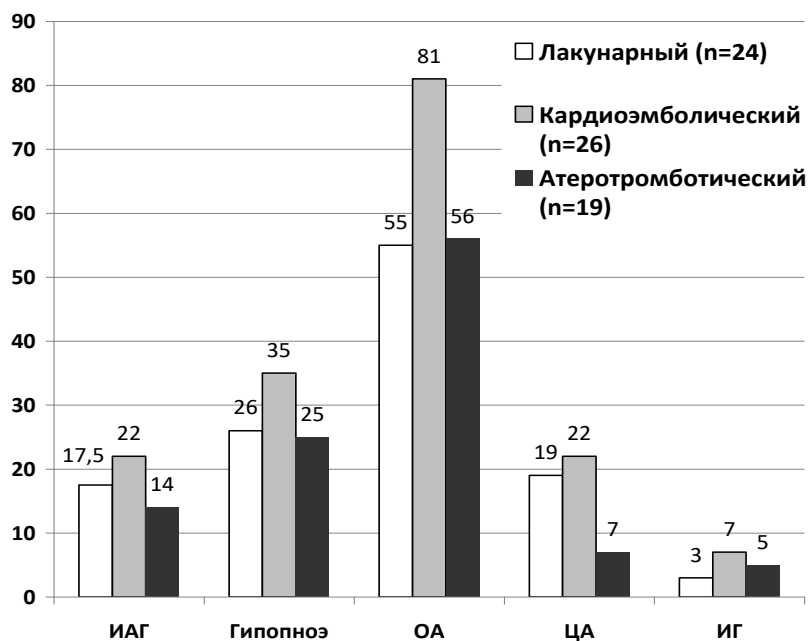


Рис. 2. Тяжесть и структура НДС в 1 группе при различных подтипах ишемического инсульта (число больных, %).

При сопоставительном анализе клинико-инструментальных характеристик больных с КЭИ и прочими подтипами инсульта установлено, что пациенты с КЭИ были старше ($p=0,0006$), чаще имели ФП ($p=0,0001$) и средний или большой инфаркт мозга (70% vs 33%, $p=0,0008$), в том числе с вовлечением островковой доли (38% vs 12%, $p=0,006$).

При однофакторном сравнении в группе больных с инсультом был обнаружен ряд признаков, ассоциирующихся с наличием НДС средней и тяжелой степени (ИАГ \geq 15), при этом у конкретного больного может иметь

место сочетание нескольких из них. Для уточнения значимости этих признаков как маркеров, выраженных НДС, был выполнен дискриминантный анализ. В диагностическую модель включили полученные нами, а также известные по литературным данным следующие факторы риска НДС: 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 умеренных/тяжелых НДС (табл. 6). В целом, для данной модели подтверждена статистическая значимость: Wilks' Lambda: 0,56460; approx. F (8,66)=6,3622, p< 0,00001.

Таблица 6. 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 ИИ	0,575215	0,981538	1,24141	0,269241
Вовлечение островка	0,573907	0,983776	1,08847	0,300616

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

Показатели СМАД и их связь с показателями СНДС в 1 и 2 группах

С целью оценки влияния НДС на изменения центральной гемодинамики пациентам было выполнено СМАД. Исходно параметры АД на фоне антигипертензивной терапии соответствовали высокому нормальному –

уровню АГ 1 степени: САД 133 и 123 мм рт.ст. ($p=0,085$), ДАД 79 и 74 мм рт.ст. ($p<0,05$) у пациентов 1 и 2 группы соответственно. Выявлено недостаточное снижение АД в ночные часы: ЦИ САД/ДАД в 1 группе 7,6%/8% и во 2 группе 7%/8% ($p>0,05$). Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между параметрами НДС (общее число НДС, ИАГ, число эпизодов гипопноэ) и САД, АДср. преимущественно в ночные часы ($p<0,05$). Во 2 группе из всех параметров дыхательных расстройств значимое влияние на показатели АД также оказало количество эпизодов гипопноэ (Гипопноэ/САДн $R=0,47$; $p=0,038$). У пациентов 1 группы с ИАГ ≥ 15 событий/час были выше ($p>0,05$) показатели вариабельности САД и ДАД в ночные часы по сравнению с больными с ИАГ < 15 событий/час.

Нарушение дыхания во сне и раннее функциональное восстановление при ишемическом инсульте

При повторном исследовании больных с ОНМК на 21 сутки НДС были зарегистрированы у 59 (76%) пациентов, что свидетельствовало о тенденции к уменьшению дыхательных расстройств к окончанию острой фазы инсульта (табл. 5).

Таблица 5. Динамика показателей НДС 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, Ме (25%;75%)	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%)	
ОА: число эпизодов, Ме(25%;75%)	69 (38; 96)	44 (21; 84)	0,43
ЦА: число эпизодов, Ме(25%;75%)	12 (3; 45)	9 (1; 27)	0,01
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

Отмечен регресс основных показателей НДС: уменьшился ИАГ, снизились число больных с тяжелыми НДС (ИАГ > 29), максимальная

длительность эпизодов десатурации, средний минимальный уровень O_2 в эпизодах десатурации и ИГ. Выявлено статистически значимое снижение количества ЦА. Увеличились показатели средней и среднемаксимальной сатурации. Однако не было выявлено значимого снижения ни суммарной длительности эпизодов гипоксемии, ни максимальной длительности эпизодов десатурации. Регресс НДС обусловлен уменьшением отека головного мозга, ишемической полутени и моторной активизацией больных за счет чего снижается количество эпизодов ЦА и тяжести дыхательных расстройств.

Для оценки влияния НДС на динамику неврологических функций пациенты были распределены на 2 группы: пациенты с ИАГ $< 15 \text{ час}^{-1}$ ($n=32$) и больные с ИАГ $\geq 15 \text{ час}^{-1}$ ($n=46$) (табл. 6).

Таблица 6. Динамика ИАГ, ИГ и выраженности неврологических расстройств в зависимости от тяжести НДС

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

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, локализации и величине инфаркта мозга, выраженности атеросклероза МАГ, характеру кардиальной патологии, а также тяжести неврологических нарушений. Через 3 недели в обеих группах отмечено уменьшение тяжести неврологических расстройств и улучшение повседневного функционирования. Однако пациенты с ИАГ $< 15 \text{ час}^{-1}$ статистически лучше восстановились. В то же время выраженность дыхательных расстройств в группе ИАГ $< 15 \text{ час}^{-1}$ не изменилась. В группе ИАГ $\geq 15 \text{ час}^{-1}$ также отмечено неврологическое улучшение, которое ассоциировалось с уменьшением тяжести НДС и снижением показателей ИАГ и ИГ. Также была установлена прямая связь между тяжестью дыхательных расстройств и выраженностью неврологического дефицита через 3 недели после госпитализации: $R_{\text{NIHSS/ИАГ}}=0,45$ ($p=0,003$), $R_{\text{mRS/ИАГ}}=0,44$ ($p=0,004$). Данные результаты свидетельствуют о том, что в ранние сроки (до 1 месяца) тяжесть дыхательных расстройств влияет на восстановление неврологических функций.

С целью выявления факторов неблагоприятного функционального восстановления пациенты были разделены на группы: одна группа ($n=61$) – оценка повседневной активности $mRS \leq 2$ балла (функционально независимые);

другая группа (n=17) – mRS > 2 баллов (нуждаются в посторонней помощи/уходе) (таб. 7).

Таблица 7. 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	4 (1; 4)	5 (4,5; 5)	0,001
НДС, количество эпизодов	106 (74; 159)	197 (107; 282)	0,025
Апноэ, количество эпизодов	87 (48; 130)	159 (70; 201)	0,036
ИАГ, час ⁻¹	16,5 (9; 21)	25 (15; 44)	0,012

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, локализации и патогенетическому подтипу инсульта, выраженности атеросклероза сосудов головы, частоте кардиальной патологии. Вместе с тем, группы исходно различались по выраженности неврологического дефицита, тяжести дыхательных расстройств, а также по величине инфаркта мозга. Так, в группе с mRS > 2 баллов чаще имели место большие и средние очаги. В процессе лечения через 3 недели отмечено уменьшение выраженности неврологических расстройств в обеих группах больных. Для выявления прогностических факторов неблагоприятного прогноза функционального восстановления был проведен дискриминантный анализ (табл. 8).

Таблица 8. 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

Среди всех изучаемых факторов только количество эпизодов апноэ во время ночного сна продемонстрировало собственную значимость как предиктора неблагоприятного прогноза. 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). Вместе с тем, в отличие от суммарного показателя апноэ показатель

ИАГ является нормированным, характеризующим количество 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, ассоциирующей с неблагоприятным ранним функциональным восстановлением больных мы сравнили клинические характеристики и количественные показатели НДС групп больных в зависимости от показателя апноэ: 1 - количество апноэ 123 и менее и 2 - количество апноэ более 123. Учитывая межквартильный размах (значения 25 и 75-процентиля) показателя ИАГ в группе 2, полученные нами данные позволяют принять в качестве пороговой величины, сопряженной с неблагоприятным функциональным восстановлением в ранние сроки, ИАГ 25 и более событий в 1 ч (рис. 4).

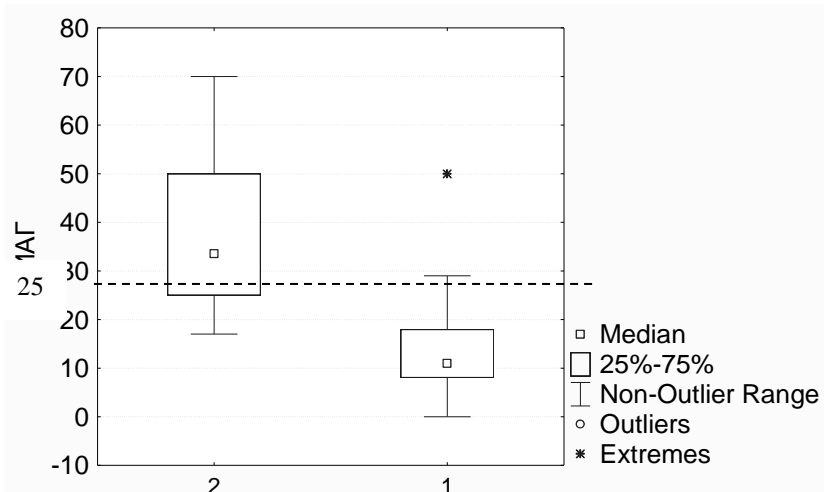


Рис. 4. ИАГ в зависимости от количества эпизодов апноэ.

Примечание: 1 – больные с апноэ ≤ 123 ; 2 – группа больных с апноэ > 123 .

В мировой литературе нет данных о пороговых значениях ИАГ или количестве эпизодов апноэ, которые непосредственно ассоциируются с худшим функциональным восстановлением. Эти результаты позволяют нам говорить о том, что пациенты с тяжестью СНДС более 25 эпизодов в час достоверно хуже восстановятся к концу острого периода инсульта. Эти пациенты требуют скорейшей коррекции дыхательных нарушений. В большинстве исследований пороговым значением является ИАГ=20, так как эти пациенты в отдаленном периоде (12-68 месяцев) имеют в 7-8 раз более высокие риски летального исхода и менее благоприятные возможности функционального восстановления (Parra O. et al., 2017).

Нами произведена оценка влияния коррекции дыхательных расстройств на динамику неврологических функций. Была использована инсуффляция кислорода через назальные канюли со скоростью 2-4 л/мин с целью нивелирования гипоксического эффекта СНДС на вещество головного мозга в сочетании с возвышенным положением пациента (подъем головного конца

кровати на 30°) во время сна. Для этого пациенты с умеренными и тяжелыми НДС были разделены на 2 группы: группа А – без коррекции (n=30), группа Б – с коррекцией (n=16). Группы были сопоставимы по всем основным характеристикам, но больные группы Б исходно имели несколько большую тяжесть нарушений. Через 3 недели отмечена уменьшение выраженности неврологических расстройств и улучшение повседневного функционирования, причем группы А и Б уравнились по оценке NIHSS и mRS (рис. 5).

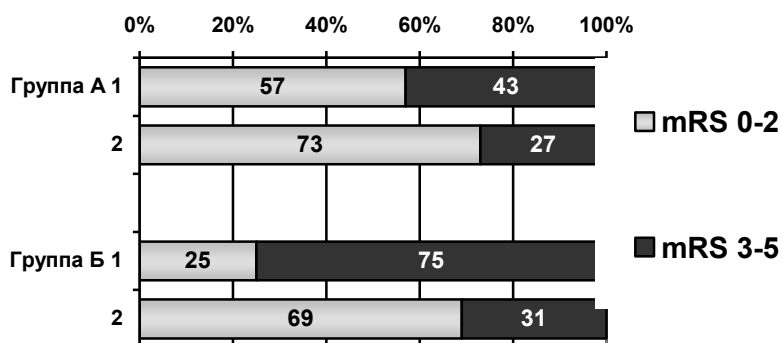


Рис. 5. Динамика распределения больных ОНМК по оценке mRS в зависимости от тяжести НДС. Примечание: 1- при поступлении, 2 – через 3 недели; группа А – больные без дополнительной терапии, группа Б – больные с дополнительной позиционной и оксигенотерапией.

Эти изменения наблюдались на фоне уменьшения ИАГ в группе Б ($p=0,02$), тогда как в группе А изменения ИАГ были менее отчетливыми. Полученные данные доказывают положительное влияние позиционирования больного с приподнятым головным концом и инсуффляции кислорода в ночные часы на восстановление неврологических функций при инсульте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование подтвердило широкую распространенность НДС при ишемическом инсульте, причем у половины больных дыхательные расстройства были умеренной и тяжелой степени. СНДС ассоциировался с наличием таких установленных факторов риска нарушений дыхания во сне, как пожилой возраст, АГ, ХСН, увеличение ИМТ и в большинстве наблюдений предшествовал инсульту. На этом фоне ОНМК характеризуется нарастанием ОА и ЦА, что сопровождается изменениями системной гемодинамики в виде повышения АД и его вариабельности в ночные часы. В свою очередь умеренные и тяжелые НДС оказывают негативное влияние на динамику неврологического восстановления в ранние сроки после ишемического инсульта. При этом независимыми предикторами неблагоприятного функционального восстановления являются количество эпизодов ночного апноэ ≥ 123 и более и ИАГ ≥ 25 событий/час. Оптимизация положения в постели во время ночного сна в комбинации с оксигенотерапией в первую неделю после инсульта способствует уменьшению гипоксемии, обусловленной НДС, и улучшению неврологического восстановления.

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 НДС 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 более 3 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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.
2. Лутохин, Г.М. Влияние нарушений дыхания во сне на раннее функциональное восстановление при ишемическом инсульте / Г.М. Лутохин, Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин, М.Ю. Максимова // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика** – 2017. - № 1. – С. 20-26.
3. Лутохин, Г.М. Оптимизация ранней реабилитации больных с ишемическим инсультом и нарушением дыхания во сне / Г.М. Лутохин, Гераскина, А.В. Фоякин, М.Ю. Максимова // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии** – 2017. - № 2. – С. 5-13.
4. Лутохин, Г.М. Влияние нарушения дыхания во сне и центральной гемодинамики на восстановление неврологических функций в остром периоде ишемического инсульта / Г.М. Лутохин, В.А. Шандалин, Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин // **Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа** - 2015 (Приложение). – С. 54-57.

5. Лутохин, Г.М. Нарушения дыхания во сне и восстановление неврологических функций в остром периоде ишемического инсульта / Г.М. Лутохин, В.А. Шандалин, Л.А. Гераскина, А.В. Фонякин // CardioСоматика - 2015. - Приложение №1. – С. 60-61.
6. 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. Фонякин // Сборник тезисов III Международного конгресса «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней». - С-Пб, 21-23 мая 2015 года. – С. 108-109.
7. Лутохин, Г.М. Артериальное давление и синдром нарушения дыхания во сне при ишемическом инсульте / Г.М. Лутохин, Л.А. Гераскина, А.В. Фонякин // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. - Екатеринбург 20-23 сентября 2016 г. - С. 149.
8. Лутохин, Г.М. Восстановление неврологических функций при ишемическом инсульте у больных с хронической сердечной недостаточностью и нарушением дыхания во сне /Г.М. Лутохин, Гераскина, А.В. Фонякин // Сборник тезисов конгресса «Сердечная недостаточность 2016». – с. 27.
9. Лутохин, Г.М. Нарушение дыхания во сне и раннее функциональное восстановление при ишемическом инсульте / Г.М. Лутохин, Гераскина, А.В. Фонякин, М.Ю. Максимова // CardioСоматика – 2017. - № 1. – С. 49-50.
10. Пат. 2631745 Российская Федерация, МПК А 61 В, Способ прогнозирования раннего функционального восстановления у больных с ишемическим инсультом / Лутохин Г.М., Гераскина Л.А., Фонякин 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.
11. Лутохин Г.М., Гераскина Л.А., Фонякин 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.

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АГ - артериальная гипертония
АД - артериальное давление
АДср – АД среднее
АТИ – атеротромботический инсульт
ВБС – вертебрально-базилярная система
ДАД - диастолическое АД
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
ПСМА – правая средняя мозговая артерия
САД - систолическое АД
СД - сахарный диабет
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
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ЦА - центральное апноэ
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания
ЦИ - циркадный индекс
ЭХО-КГ- эхокардиография
СРАР-терапия - терапия продолженным положительным давлением
mRS - модифицированная шкала Ренкина
NIHSS - шкала инсульта Национальных институтов здоровья
SpO₂ - сатурация крови кислородом