

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.831-005.4:616.24-008.4

А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина, М.Ю. Максимова, Г.М. Лутохин

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С СИНДРОМОМ НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Волоколамское шоссе, 80, Москва, 125367, Российская Федерация
Фоякин Андрей Викторович, доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией, вед. науч. сотр.,
orcid.org/0000-0001-5452-2152;
Гераскина Людмила Александровна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр.,
orcid.org/0000-0002-1253-1082;
Максимова Марина Юрьевна, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением,
orcid.org/0000-0002-7682-6672;
Лутохин Глеб Михайлович, аспирант, orcid.org/0000-0003-1312-9797

Цель. Определить клинические признаки, ассоциирующиеся с синдромом нарушения дыхания во сне (СНДС) средней и тяжелой степени у больных в остром периоде ишемического инсульта.

Материал и методы. Обследовано 78 пациентов с ишемическим инсультом. Наличие и структуру дыхательных нарушений во сне изучали методом суточного кардиореспираторного мониторинга на 2–5-е сутки от дебюта инсульта.

Результаты. СНДС выявлен у 69 (88%) больных, преимущественно обструктивного характера. Индекс апноэ/гипопноэ составил в среднем 17 [9; 25]. У 46 (59,0%) больных имелся СНДС средней и тяжелой степени. В результате математической обработки результатов получена модель из 8 признаков, связанных с наличием СНДС средней и тяжелой степени, в которую вошли возраст 68 лет и старше, мужской пол, оценка по модифицированной шкале Рэнкина 3 балла и более, кардиоэмболический инсульт, стеноз магистральных артерий головы более 70%, наличие хронической сердечной недостаточности, повторный инсульт, вовлечение островка в зону инфаркта мозга.

Заключение. При выявлении указанных клинических признаков при ишемическом инсульте рекомендуется проведение кардиореспираторного мониторинга. Пациенты с умеренным/тяжелым СНДС нуждаются в своевременной коррекции дыхательных расстройств с целью улучшения раннего неврологического восстановления и отдаленного сердечно-сосудистого прогноза.

Ключевые слова: ишемический инсульт; синдром нарушения дыхания во сне.

Для цитирования: Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Максимова М.Ю., Лутохин Г.М. Клинические признаки, ассоциирующиеся с синдромом нарушения дыхания во сне средней и тяжелой степени при ишемическом инсульте. *Креативная кардиология*. 2018; 12 (3): 225–35. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-3-225-235

Для корреспонденции: Фоякин Андрей Викторович, e-mail: fonyakin@mail.ru

A.V. Fonyakin, L.A. Geraskina, M.Yu. Maksimova, G.M. Lutokhin

CLINICAL CHARACTERISTICS ASSOCIATED WITH MODERATE AND SEVERE SLEEP-DISORDERED BREATHING SYNDROME IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Research Center of Neurology, Volokolamskoe shosse, 80, Moscow, 125367, Russian Federation
Andrey V. Fonyakin, Dr Med. Sc., Professor, Head of Laboratory, Leading Researcher,
orcid.org/0000-0001-5452-2152;
Lyudmila A. Geraskina, Dr Med. Sc., Leading Researcher, orcid.org/0000-0002-1253-1082;
Marina Yu. Maksimova, Dr Med. Sc., Professor, Head of Department, orcid.org/0000-0002-7682-6672;
Gleb M. Lutokhin, Postgraduate, orcid.org/0000-0003-1312-9797

Objective. To determine the clinical signs associated with the moderate and severe sleep-disordered breathing syndrome (SDBS) in patients in the acute period of ischemic stroke.

Material and methods. 78 patients with ischemic stroke were examined. The presence and structure of SDBS was studied by cardiorespiratory monitoring on the 2–5th day from the onset of stroke.

Results. SDBS was detected in 69 (88%) patients, mainly obstructive. The apnea/hypopnea index averaged 17 [9; 25]. 46 (59.0%) patients had moderate and severe SDBS. As a result of mathematical processing, a model was obtained from 8 features associated with the presence of moderate and severe SDBS, which included: age 68 years and older, males, an estimated modified Rankin score of 3 or more, cardioembolic stroke, stenosis of the brachiocephalic arteries more than 70%, congestive heart failure, recurrent stroke, the involvement of an insula in the cerebral infarction.

Conclusions. When identifying these clinical signs in patients with ischemic stroke cardiorespiratory monitoring should be recommended. Patients with moderate/severe SDBS need timely correction of respiratory disorders in order to improve early neurologic recovery and long-term cardiovascular prognosis.

Keywords: ischemic stroke; sleep-disordered breathing syndrome.

For citation: Fonyakin A.V., Geraskina L.A., Maksimova M.Yu., Lutokhin G.M. Clinical characteristics associated with moderate and severe sleep-disordered breathing syndrome in patients with ischemic stroke. *Creative Cardiology*. 2018; 12 (3): 225–35 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-3-225-235.

For correspondence: Andrey V. Fonyakin, e-mail: fonyakin@mail.ru

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received March 16, 2018

Accepted April 04, 2018

Введение

В настоящее время синдром нарушения дыхания во сне (СНДС), прежде всего, синдром обструктивного апноэ сна, рассматривается как важный независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых нарушений, включая инфаркт миокарда и инсульт [1–4]. Показано, что СНДС при ишемическом инсульте регистрируется намного чаще, чем в общей популяции, при этом его частота варьирует, по данным литературы, от 32 до 80% [5, 6]. Несмотря на то что нарушения дыхания во сне (НДС) активно изучают последние 20 лет, у 80% всех больных с дыхательными нарушениями последние остаются нераспознанными [5, 7, 8]. Вместе с тем установлено, что наличие СНДС средней и тяжелой степени оказывает негативное влияние на функциональное восстановление в постинсультном периоде в интервале 3–12 мес, а также сопряжено с увеличением сроков госпитализации и реабилитации [9], увеличением риска повторного инсульта [10] и смертности [11, 12]. У пациентов, перенесших инсульт, в последующем 10-летнем периоде даже после корректировки множества имеющихся факторов риска наличие умеренного/тяжелого СНДС повыша-

ет относительный риск смерти на 75% [13]. Поэтому установление клинических признаков, ассоциирующихся с СНДС средней и тяжелой степени, необходимо для своевременной диагностики и коррекции данной патологии.

Цель исследования – определить клинические признаки, ассоциирующиеся с наличием СНДС средней и тяжелой степени у больных в остром периоде ишемического инсульта.

Материал и методы

В исследование были включены 78 пациентов с ишемическим инсультом, поступивших во 2-е неврологическое отделение Научного центра неврологии (НЦН). Основные критерии включения: возраст пациентов 18 лет и старше; ишемический характер инсульта, верифицированный с помощью нейровизуализации, 1–4-е сутки от дебюта заболевания; подписанное информированное согласие. Критерии исключения: сниженный уровень бодрствования (по шкале комы Глазго менее 14 баллов), наличие психомоторного возбуждения, когнитивных расстройств выраженной степени, нарушение носового дыхания, хронические обструктивные заболевания

легких, дыхательная недостаточность III–IV степеней, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III стадии, острый коронарный синдром, обострение либо декомпенсация другой соматической патологии, а также отказ от участия в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НЦН (протокол № 11/14 от 19.11.2014 г.).

Тяжесть неврологической симптоматики оценивали с помощью шкалы инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS), степень повседневного функционирования больного – по модифицированной шкале Рэнкина (mRS).

При поступлении всем больным проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головы («Magnetom Symphony», Siemens, напряженность магнитного поля 1,5 Тл) с целью уточнения характера инсульта и локализации и величины инфаркта мозга. По результатам сопоставления величины ишемического очага с бассейном кровоснабжения заинтересованной артерии инфаркт мозга классифицировали как малый, средний, большой и обширный [14]. Дополнительно учитывали наличие множественных мелкоочаговых/диффузно-очаговых церебральных изменений и вовлечение островка в зону инфаркта.

Методом ультразвукового дуплексного сканирования оценивали состояние магистральных артерий головы (МАГ). Всем больным выполняли трансторакальную эхокардиографию и холтеровское мониторирование.

На основании сопоставления особенностей клинической картины (дебют инсульта и его течение) и анамнеза больного, данных ангио- и нейровизуализации, трансторакальной и чреспищеводной (по показаниям) эхокардиографии, результатов электрокардиограммы (ЭКГ), 24-часового холтеровского мониторирования, лабораторных тестов был верифицирован ведущий патогенетический подтип ишемического инсульта, включая кардиоэмболический (КЭИ), атеротромботический (АТИ),

лакунарный (ЛИ) инсульт и прочие уточненные/неуточненные подтипы.

Наличие и структуру дыхательных нарушений во сне изучали методом суточного кардиореспираторного мониторирования (КТ-04-3(Р), «ИНКАРТ», Санкт-Петербург). Исследование проводили на 2–5-е сутки от дебюта заболевания. Согласно протоколу регистрацию НДС осуществляли с 22.00 до 7.00 ч. Для оценки скорости воздушного потока в верхних дыхательных путях на ночь пациентам устанавливали носовые канюли. Дыхательные экскурсии грудной клетки регистрировали методом реопульмографии с помощью торакальных датчиков. Также для определения сатурации капиллярной крови кислородом в ночные часы выполняли дигитальную пульсоксиметрию. Полученные данные анализировали автоматически с помощью прикладной программы и дополняли последующей экспертной обработкой всей записи по 4 каналам: спирограмма, пневмограмма, сатурация капиллярной крови кислородом и регистрация храпа.

При регистрации снижения потоковой скорости вдоха на 90% и более в течение 10 с и более, одновременно сопровождающегося респираторными усилиями в течение всего данного периода, эпизод трактовали как обструктивное апноэ (ОА). Центральное апноэ (ЦА) верифицировали при снижении потоковой скорости вдоха на 90% и более в течение 10 с и более без респираторных усилий во время всего эпизода. Снижение потоковой скорости вдоха на 30–90% в течение 10 с и более соответствовало эпизоду гипопноэ.

Прицельно были проанализированы следующие показатели: общее число эпизодов НДС; общее число эпизодов апноэ, включая ОА и ЦА; индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) – количество эпизодов апноэ/гипопноэ в час; средняя сатурация крови кислородом (SpO_2); индекс гипоксемии (ИГ) – количество эпизодов десатурации (снижение SpO_2 на 3% от исходных значений) в час. На основании значения ИАГ

выделяют три степени тяжести СНДС: ИАГ 5–14 – легкая, ИАГ 15–29 – средняя, ИАГ 30 и более – тяжелая. Значения ИАГ 4 и менее принимают за отсутствие дыхательных расстройств [15]. Дополнительно определяли доминирующий тип СНДС по соотношению количественных характеристик ОА и ЦА у конкретного пациента. Если более половины зарегистрированных у больного НДС были представлены ЦА, тип апноэ сна трактовали как преимущественно центральный. Напротив, при доминировании ОА (более 50% всех эпизодов НДС) тип апноэ сна определяли как преимущественно обструктивный.

По результатам объективного клинико-инструментального обследования учитывали наличие различных известных факторов риска СНДС, включая возраст и пол пациента, курение, индекс массы тела (ИМТ), наличие и тяжесть артериальной гипертензии (АГ), атеросклероз МАГ и степень стенозирования общих и внутренних сонных, а также позвоночных артерий, ишемическую болезнь сердца (ИБС), фибрилляцию предсердий (ФП), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД).

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью компьютерной программы Statistica 10. Используются методы канонического, непараметрического анализа. Для выявления различий в двух несвязанных выборках (группах больных) применялся U-критерий Манна–Уитни. Для выявления взаимосвязи признаков выполнен корреляционный анализ по методу Спирмена (r). С целью определения клинических признаков, ассоциирующихся с наличием СНДС средней и тяжелой степени, проводили дискриминантный анализ. Для оценки вероятности наступления события рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) по методу Вульфа. Результаты представлены в виде медианы (Me), интерквартильного размаха [25%; 75%]. При уровне

$p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Результаты

В исследование были включены 78 больных, из них 46 (59%) мужчин и 32 (41%) женщины, средний возраст 65 [57; 71] лет. Повышенный ИМТ (25–29) имели 35 (45%) пациентов, ожирение (ИМТ 30 и более) – 21 (27%) больной. Курили 17 (22%) из обследованных больных. Подавляющее большинство – 73 (94%) пациента страдали АГ, преимущественно III степени – 57 (73%). ИБС имела у 22 (28%) больных, пароксизмальная форма ФП – у 6 (8%) и постоянная ФП – у 9 (11%) больных. У 50 (64%) пациентов идентифицирована ХСН I или II стадии. СД 2-го типа был у 8 (10%) больных. Таким образом, большинство обследованных больных имели множественные факторы риска нарушения дыхания во сне.

Тяжесть неврологических расстройств в острой фазе инсульта, оцененная по шкале NIHSS, варьировала в пределах 1–18 баллов, составив в среднем 5 [3; 8] баллов. Оценка уровня повседневного функционирования больного (по mRS) находилась в диапазоне 0–5 и в среднем соответствовала 2 [1; 4] баллам. Инсульт с образованием инфаркта в бассейне левой средней мозговой артерии перенесли 35 (45%) больных, в бассейне правой средней мозговой артерии – 32 (41%). Инсульт в вертебрально-базилярной системе развился у 11 (14%) пациентов. У 68 (87%) больных инсульт был первым, у 10 (13%) пациентов – повторным. При МРТ большой инфаркт мозга визуализирован у 23 (29%) больных, средний – у 13 (17%), малый инфаркт – у 42 (54%) пациентов. КЭИ имел место у 26 (34%) больных, ЛИ – у 25 (32%), АГИ – у 19 (24%). Прочие уточненные (диссекция внутренней сонной/позвоночной артерии, коагулопатия, болезнь мойя-мойя, антифосфолипидный синдром) и неуточненные (наличие двух и более конкурирующих причин, криптогенный) подтипы были верифицированы у 8 (10%) больных.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных в зависимости от тяжести синдрома нарушения дыхания во сне
Clinical signs of patients depend on sleep-disordered breathing syndrome severity

Показатель	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=46)	p
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
Индекс массы тела, кг/м ²	27 [26; 29]	28 [25; 32]	0,35
Индекс массы тела			
повышенный	15 (47)	20 (44)	0,79
ожирение	7 (22)	14 (30)	0,43
Курение	5 (16)	12 (26)	0,24
Артериальная гипертензия	30 (94)	43 (93)	0,86
Степень артериальной гипертензии			
I	2 (6)	4 (9)	0,63
II	3 (9)	7 (15)	0,43
III	25 (78)	32 (70)	0,43
Ишемическая болезнь сердца	7 (22)	15 (33)	0,29
Сахарный диабет	3 (9)	5 (11)	0,77
Фибрилляция предсердий	5 (16)	10 (22)	0,59
Хроническая сердечная недостаточность	22 (69)	28 (61)	0,47

Примечание. Количественные данные представлены в виде медианы и квартильного диапазона – Ме [25%; 75%], качественные – в виде абсолютного числа человек и их доли – n (%).

При кардиореспираторном мониторинге НДС были выявлены у 69 (88%) больных. В среднем общее количество эпизодов НДС у больного составило 119 [75; 195], в том числе апноэ – 89 [49; 159]. У 60 (77%) пациентов эпизоды апноэ преимущественно носили обструктивный характер, у 9 (11%) больных преимущественно имели место центральные апноэ сна. ИАГ в среднем составил 17 [9; 25], ИГ – 5 [1; 16]. СНДС легкой степени установлен у 23 (29%) больных, средней степени тяжести – у 30 (38%), тяжелой степени – у 16 (21%) пациентов.

В соответствии с целью исследования был проведен анализ клинических и неврологических характеристик больных в зависимости от значений ИАГ. 32 пациента с легким СНДС (ИАГ 5–14) и с отсут-

ствием нарушений дыхания во сне составили 1-ю группу, 46 больных с ИАГ 15 и более – 2-ю (табл. 1).

Установлено, что пациенты 2-й группы были старше ($p=0,0006$) и среди них преобладали лица мужского пола ($p=0,008$). Также среди больных 2-й группы было несколько больше курящих, страдающих ожирением, ИБС и ФП. Однако в целом основные факторы риска НДС регистрировались в обеих группах со сходной частотой. Так, большинство пациентов имели избыточную массу тела либо ожирение, страдали АГ, преимущественно III степени. У трети пациентов обеих групп имелись признаки ИБС, включая постинфарктный кардиосклероз и стабильную стенокардию напряжения I–II функциональных классов. У большинства больных идентифицированы

**Взаимосвязь возраста и индекса массы тела
с показателями синдрома нарушения дыхания во сне (по методу Спирмена)**
Correlation between age, body mass index and sleep-disordered breathing syndrome parameters
(Spearman method)

Параметр	<i>r</i>	<i>p</i>
Возраст/нарушение дыхания во сне (количество эпизодов)	0,34	0,002
Возраст/апноэ (количество эпизодов)	0,34	0,002
Возраст/индекс апноэ/гипопноэ	0,4	0,0003
Индекс массы тела/нарушение дыхания во сне с гипоксемией (количество эпизодов)	0,31	0,001
Индекс массы тела/апноэ с гипоксемией (количество эпизодов)	0,37	0,0015

признаки ХСН I и II стадии, у относительно небольшого числа больных – СД и ФП.

Была изучена ассоциация основных факторов риска СНДС с тяжестью и структурой дыхательных расстройств (табл. 2). Установлено, что увеличение возраста больного и ИМТ прямо коррелировало с числом эпизодов НДС, апноэ сна и величиной ИАГ. Вместе с тем не было выявлено корреляции между тяжестью неврологической симптоматики и выраженностью дыхательных расстройств, что соответствует международным данным [16]. Также не установлено взаимосвязи между количеством и тяжестью НДС с наличием и степенью АГ, ФП, стадией ХСН.

Для того чтобы определить связь различных неврологических характеристик больных и нейровизуализационных особенностей инфаркта мозга с наличием и степенью тяжести НДС, был проведен сопоставительный анализ (табл. 3). По выраженности неврологического дефицита группы пациентов не различались. В то же время во 2-й группе отмечено преобладание пациентов с КЭИ ($p=0,03$) и множественными очаговыми/диффузно-очаговыми изменениями вещества мозга ($p=0,1$).

Для уточнения значимости выявленных факторов как признаков СНДС средней и тяжелой степени был выполнен дискри-

минантный анализ. В диагностическую модель включили полученные нами, а также известные по литературным данным следующие факторы риска СНДС: пол, возраст, ИМТ, инсульт первичный/повторный, величина и локализация инфаркта мозга, наличие множественных очаговых и/или диффузных изменений вещества мозга, вовлечение в зону инфаркта островковой доли, наличие и тяжесть АГ, наличие СД, ФП, ИБС, наличие и стадия ХСН, атеросклеротический стеноз МАГ, а также тяжесть неврологических нарушений (по NIHSS) и оценку повседневного функционирования больного (по mRS). В результате математической обработки (дискриминантный анализ с пошаговым включением переменных) была сформирована модель из 8 признаков, связанных с наличием СНДС средней и тяжелой степени, в которую вошли возраст 68 лет и старше, мужской пол, оценка по mRS 3 балла и более, подтип ишемического инсульта (КЭИ), состояние МАГ – стеноз 70% и более, наличие ХСН, повторный инсульт, вовлечение островка в зону инфаркта мозга (табл. 4). В целом для данной модели подтверждена статистическая значимость совокупности признаков. При наличии двух основных признаков – возраст 68 лет и старше, мужской пол – ОШ наличия умеренного/тяжелого СНДС составило

Таблица 3

**Неврологическая характеристика больных
в зависимости от тяжести синдрома нарушения дыхания во сне**
Neurological signs of patients depend on sleep-disordered breathing syndrome severity

Показатель	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=46)	p
Подтип инсульта			
кардиоэмболический	6 (19)	20 (44)	0,03
лакунарный	10 (31)	5 (33)	0,85
атеротромботический	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 (57)	0,60
средний	6 (19)	7 (15)	0,64
большой	10 (31)	13 (28)	0,85
Локализация очаговых изменений			
левая средняя мозговая артерия	11 (34)	25 (54)	0,09
правая средняя мозговая артерия	14 (44)	17 (37)	0,54
вертебрально-базиллярная система	7 (22)	4 (9)	0,11
Множественные мелкоочаговые/ диффузно-очаговые изменения	23 (72)	40 (87)	0,10
Вовлечение островка в зону инфаркта	8 (25)	8 (17)	0,25

Примечание. Количественные данные представлены в виде медианы и квартильного диапазона – Me [25%; 75%], качественные – в виде абсолютного числа человек и их доли – n (%).

Таблица 4

**Признаки умеренного/тяжелого синдрома нарушения дыхания во сне
при ишемическом инсульте (лямбда Уилкса 0,45603; approx. F (6,44) 8,7477; p<0,0000)**
Clinical signs associated with moderate/severe degree of sleep-disordered breathing syndrome
in ischemic stroke patients (Wilks' Lambda 0,45603; approx. F (6,44) 8,7477; p<0,0000)

Параметр	Лямбда Уилкса	Частная лямбда	F-remove (1,66)	p
Возраст 68 лет и более	0,812511	0,694878	28,98074	0,000001
Мужской пол	0,656838	0,859567	10,78286	0,001641
Оценка mRS 3 балла и более	0,602965	0,936365	4,48530	0,037958
Кардиоэмболический инсульт	0,597286	0,945269	3,82136	0,054841
Стеноз магистральных артерий головы более 70%	0,589108	0,958391	2,86539	0,095219
Наличие хронической сердечной недостаточности	0,576112	0,980012	1,34615	0,250132
Повторный инсульт	0,575215	0,981538	1,24141	0,269241
Вовлечение островка в зону инфаркта мозга	0,573907	0,983776	1,08847	0,300616

4,68 (95% ДИ 1,23–17,85). При дополнительном включении оценки mRS 3 балла и более ОШ увеличивается до 12,56 (95% ДИ 1,49–105,89).

Обсуждение

Нарушения дыхания во сне встречаются у 20% взрослого женского и 49% взрослого мужского населения, причем, по данным литературы, частота СНДС увеличивается [7, 17]. Полагают, что столь высокая инцидентность в первую очередь обусловлена старением популяции в целом и напрямую связана с ростом ожирения. В многочисленных исследованиях последних лет установлено, что НДС умеренной и тяжелой степени многократно увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений, включая инсульт и инфаркт миокарда [2, 17]. В частности, было показано, что среди пациентов с умеренной и тяжелой формой СНДС скорректированный риск развития инсульта в 2–3 раза превышает таковой в контрольной группе [18].

Среди основных факторов риска СНДС наиболее значимыми считают пожилой возраст, мужской пол, увеличение ИМТ, наличие центрального ожирения, генетическую предрасположенность, патологию верхних дыхательных путей, злоупотребление алкоголем, менопаузу [19, 20].

Пациенты с ишемическим инсультом, включенные в настоящее исследование, характеризовались наличием сочетанной сердечно-сосудистой патологии, что является типичным для больного с инсультом и одновременно может расцениваться в качестве факторов риска СНДС. Так, у большинства больных диагностирована АГ, атеросклероз и ХСН, у трети пациентов – 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 было выявлено множественное предшествующее инсульту мелкоочаговое поражение мозга вследст-

вие микроангиопатии на фоне длительной АГ. По мере увеличения количества церебральных очаговых изменений возникает функциональное нарушение взаимодействия корковых структур и ядра одиночного пути, а также ядра языкоглоточного нерва. Все перечисленное приводит к неспецифическим изменениям нейромускулярной регуляции тонуса мышц мягкого неба, глотки, а также межреберной мускулатуры, сужению ретропалатинного пространства, нарушению вегетативной регуляции и отеку слизистых верхних дыхательных путей, тем самым создавая условия для возникновения обструктивных нарушений [6]. Кроме того, установлено, что СНДС не только не становится менее выраженным, но его тяжесть даже последовательно нарастает с течением времени после перенесенного инсульта [16]. Поэтому закономерно, что НДС были выявлены у большинства (88%) больных, и более чем в половине наблюдений представлены средней или тяжелой степенью, несмотря на неинвалидирующее острое церебральное поражение.

При однофакторном сравнении был обнаружен ряд признаков, ассоциирующихся с наличием у больных с инсультом СНДС средней и тяжелой степени (ИАГ 15 и более), к которым можно отнести пожилой возраст, мужской пол и КЭИ. Получены прямые корреляции между тяжестью СНДС с одной стороны, возрастом и ИМТ – с другой. При этом статистически значимой связи между тяжестью СНДС 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 СНДС в виде различных сочетаний перечисленных патологических состояний. В свою очередь одновременное наличие и взаимодействие этих факторов может маскировать собственную значимость каждого из них.

В результате математической обработки (дискриминантный анализ с пошаговым

включением переменных) получена модель из 8 признаков, связанных с наличием СНДС средней и тяжелой степени, в которую вошли возраст 68 лет и старше, мужской пол, оценка по mRS 3 балла и более, КЭИ, стеноз МАГ более 70%, наличие ХСН, повторный инсульт, вовлечение островка в зону инфаркта мозга.

Возраст и мужской пол, являясь установленными факторами риска СНДС [7, 17], могут одновременно выступать и в роли маркеров тяжелых НДС (ИАГ 15 и более) при остром инсульте, что позволяет использовать их в качестве критериев отбора пациентов для инструментальной оценки дыхания во сне с последующей коррекцией выявленных нарушений.

Снижение функциональной независимости (оценка по mRS) подразумевает наличие уменьшения физической активности, пассивность в поведении, зависимость от окружающих в обыденной жизни. При этом ограничение повседневного функционирования складывается не только из выраженности собственно неврологического дефицита, обусловленного актуальным инсультом (оценка NIHSS), но и тяжести соматической патологии, степени ее компенсации, наличия когнитивных и эмоционально-волевых расстройств, которые в свою очередь сопряжены с церебральными очаговыми и диффузно-очаговыми изменениями. Все перечисленное негативно влияет на дыхательную регуляцию, поэтому неудивительно, что именно оценка mRS, но не NIHSS, проявила себя как характерный признак СНДС умеренной/тяжелой степени.

В свою очередь КЭИ также может рассматриваться как маркер СНДС с дополнительным учетом возраста, наличия ФП, объема инфаркта мозга. Выраженный стеноз МАГ, ХСН, наличие повторного инсульта и вовлечение островковой зоны в инфаркт мозга само по себе отражает выраженность атеросклероза, соматическую и неврологическую тяжесть, что косвенно может быть сопряжено с СНДС. Наиболее

значимыми переменными среди перечисленных оказались возраст старше 68 лет, мужской пол, оценка по mRS 3 балла и более, а также КЭИ (в несколько меньшей степени). Эти характеристики можно использовать для первичного выделения группы пациентов с ишемическим инсультом, имеющих высокий риск средней/тяжелой степени СНДС и нуждающихся в дополнительном обследовании для верификации дыхательных расстройств и подборе коррекционной терапии.

Ранняя диагностика СНДС, оценка риска ассоциированных с дыхательными расстройствами сердечно-сосудистых осложнений и своевременная коррекция нарушений дыхания во сне являются залогом эффективности персонифицированной профилактики и улучшения качества жизни и прогноза больных, перенесших инсульт. Было показано ограниченное влияние позиционной и оксигенотерапии на тяжесть дыхательных нарушений во сне и выраженность гипоксемии, однако при инсульте эффективность этих методов детально не изучена. В то же время терапия постоянным положительным давлением (CPAP-терапия), которая принята как «золотой стандарт» в качестве метода коррекции СНДС, доказала благоприятное влияние на прогноз состояния больных с острым нарушением мозгового кровообращения. CPAP-терапия позволяет не только нивелировать негативные эффекты эпизодов апноэ (гемодинамические, гипоксемические), но и полностью их предотвратить [21]. При этом, как было показано, достигаемое с помощью CPAP улучшение вентиляции легких сопровождается ускоренным неврологическим восстановлением в первые 3–4 нед острого инсульта [12]. Однако несмотря на продолжающееся CPAP-лечение через 3, 6 мес и далее через 1–2 года у постинсультных пациентов не наблюдалось опережающих темпов выздоровления [12]. 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 СРАР-терапии [22].

Заключение

При ишемическом инсульте СНДС средней и тяжелой степени имеется у половины пациентов. Развитие дыхательных расстройств ассоциируется с наличием хронической сердечно-сосудистой патологии и других известных факторов сердечно-сосудистого риска. Такие клинические признаки, как возраст старше 68 лет, мужской пол, оценка по mRS 3 балла и более, а также КЭИ, могут быть использованы для первичного выделения пациентов с инсультом, имеющих высокий риск средней/тяжелой степени СНДС. При наличии указанных признаков для верификации СНДС рекомендуется проведение кардиореспираторного мониторинга, а при выявлении СНДС умеренной/тяжелой степени пациенты нуждаются в своевременной коррекции дыхательных расстройств с целью улучшения раннего неврологического восстановления и отдаленного сердечно-сосудистого прогноза.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Свиричев Ю.В., Коростовцева Л.С., Звартау Н.Э., Калинин А.Л., Конради А.О. Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во сне: промежуточные результаты пятилетнего проспективного наблюдения. *Артериальная гипертензия*. 2011; 17 (1): 10–6.
2. Магомедова Н.М., Голухова Е.З. Слип-апноэ и сердечно-сосудистые риски. *Креативная кардиология*. 2016; 3: 210–9. DOI: 10.15275/kreatkard.2016.03.
3. Yaggi H.K., Concato J., Kernan W.N., Lichtman J.H., Brass L.M., Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2034–41. DOI: 10.1056/NEJMoa043104.
4. Redline S., Yenokyan G., Gottlieb D.J., Shahar E., O'Connor G.T., Resnick H.E. et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 269–77. DOI: 10.1164/rccm.200911-1746OC.
5. Полуэктов М.Г., Бахревский И.Е., Кошелев И.Ю., Елигулашвили Т.С., Вейн А.М. Расстройства дыхания во сне при неврологической патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение «Инсульт»)*. 2002; 5: 22–6.
6. Owens R.L., Eckert D.J., Yeh S.Y., Malhotra A. Upper airway function in the pathogenesis of obstructive sleep apnea: a review of the current literature. *Cur. Opin. Pulm. Med.* 2008; 14 (6): 519–24. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283130f66.
7. Young T., Palta M., Dempsey J., Peppard P.E., Nieto F.J., Hla K.M. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin sleep cohort study. *WMJ*. 2009; 108 (5): 246. PMID: 19743755.
8. Kapur V.K. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir. Care*. 2010; 55: 1155–67. PMID: 20799998.
9. Kaneko Y., Hajek V.E., Zivanovic V., Raboud J., Bradley T.D. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep*. 2003; 26: 293–7. PMID: 12749548.
10. Rola R., Jarosz H., Wierzbicka A., Wichniak A., Richter P., Ryglewicz D., Jernajczyk W. Sleep disorders breathing and recurrence of cerebrovascular events, case-fatality, and functional outcome in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59 (Suppl. 6): 615–21. PMID: 19218688.
11. Yan-Fang S., Yu-Ping W. Sleep-disordered breathing: impact on functional outcome of ischemic stroke patients. *Sleep Med.* 2009; 10: 717–71. DOI: 10.1016/j.sleep.2008.08.006.
12. Parra O., Sanchez-Armengol A., Bonnin M., Arboix A. et al. Early treatment of obstructive apnea and stroke outcome: a randomized controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 1128–36. DOI: 10.1183/09031936.00034410.
13. Sahlin C., Sandberg O., Gustafson Y., Bucht G., Carlberg B., Stenlund H., Franklin K.A. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow up. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 297–301. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.70.
14. Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б., Левина Г.Я. Компьютерная томография мозга. М.: Медицина; 1986; 256.
15. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine; Darien I.L.; 2014.
16. Johnson K.G., Johnson D.C. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J. Clin. Sleep Med.* 2010; 2: 131–7. PMID: 20411688.
17. Peppard P.E., Young T., Barnet J.H., Palta M., Hagen E.W., Hla K.M. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (9): 1006. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000112.
18. Shahar E., Whitney C.W., Redline S., Lee E.T., Newman A.B., Nieto F.J. et al. Sleep-disordered

- breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 19–25. DOI: 10.1164/ajrccm.163.1.2001008.
19. McNicholas W.T., Bonsignore M.R. Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 156–78. DOI: 10.1183/09031936.00027406.
 20. Garvey J.F., Pengo M.F., Drakatos P., Kent B.D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7 (5): 920–9. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52.
 21. Полуэктов М.Г. Диагностика и лечение расстройств сна. М.: МЕДпресс-информ; 2016.
 22. Matthias M.S., Chumbler N.R., Bravata D.M., Yaggi H.K., Ferguson J., Austin C. et al. Challenges and motivating factors related to positive airway pressure therapy for post-TIA and stroke patients. *Behav. Sleep Med.* 2014; 12: 143–57. DOI: 10.1080/15402002.2013.778200.
- lowing stroke. *Sleep.* 2003; 26: 293–7. PMID: 12749548.
10. Rola R., Jarosz H., Wierzbicka A., Wichniak A., Richter P., Ryglewicz D., Jernajczyk W. Sleep disorders breathing and recurrence of cerebrovascular events, case-fatality, and functional outcome in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59 (Suppl. 6): 615–21. PMID: 19218688.
 11. Yan-Fang S., Yu-Ping W. Sleep-disordered breathing: impact on functional outcome of ischemic stroke patients. *Sleep Med.* 2009; 10: 717–71. DOI: 10.1016/j.sleep.2008.08.006.
 12. Parra O., Sanchez-Armengol A., Bonnin M., Arboix A. et al. Early treatment of obstructive apnea and stroke outcome: a randomized controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 1128–36. DOI: 10.1183/09031936.00034410.
 13. Sahlin C., Sandberg O., Gustafson Y., Bucht G., Carlberg B., Stenlund H., Franklin K.A. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow up. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 297–301. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.70.
 14. Verestchagin N.V., Bragina L.K., Vavilov S.B., Levina G.Ya. Computer tomography of cerebri. Moscow: Meditsina; 1986 (in Russ.).
 15. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine; Darien I.L.; 2014.
 16. Johnson K.G., Johnson D.C. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J. Clin. Sleep Med.* 2010; 2: 131–7. PMID: 20411688.
 17. Peppard P.E., Young T., Barnett J.H., Palta M., Hagen E.W., Hla K.M. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (9): 1006. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000112.
 18. Shahar E., Whitney C.W., Redline S., Lee E.T., Newman A.B., Nieto F.J. et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 19–25. DOI: 10.1164/ajrccm.163.1.2001008.
 19. McNicholas W.T., Bonsignore M.R. Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 156–78. DOI: 10.1183/09031936.00027406.
 20. Garvey J.F., Pengo M.F., Drakatos P., Kent B.D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7 (5): 920–9. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52.
 21. Полуэктов М.Г. Диагностика и лечение breathing disturbances. Moscow; 2016 (in Russ.).
 22. Matthias M.S., Chumbler N.R., Bravata D.M., Yaggi H.K., Ferguson J., Austin C. et al. Challenges and motivating factors related to positive airway pressure therapy for post-TIA and stroke patients. *Behav. Sleep Med.* 2014; 12: 143–57. DOI: 10.1080/15402002.2013.778200.

References

1. Sviryaev Yu.V., Korostovtseva L.S., Zvartau N.E., Kalinkin A.L., Konradi A.O. Prognostic value of obstructive sleep apnea: intermediate results of five years follow-up. *Arterial Hypertension.* 2011; 17 (1): 10–6 (in Russ.).
2. Magomedova N.M., Golukhova E.Z. Obstructive sleep apnea and the risk of cardiovascular disease. *Creative Cardiology.* 2016; 3: 210–9. DOI: 10.15275/kreatkard.2016.03 (in Russ.).
3. Yaggi H.K., Concato J., Kernan W.N., Lichtman J.H., Brass L.M., Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2034–41. DOI: 10.1056/NEJMoa043104.
4. Redline S., Yenokyan G., Gottlieb D.J., Shahar E., O'Connor G.T., Resnick H.E. et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 269–77. DOI: 10.1164/rccm.200911-1746OC.
5. Полуэктов М.Г., Бакхревский И.Е., Косhev I.Yu., Eligulashvili T.S., Vein A.M. Sleep-related breathing disturbances in cerebral stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (suppl. Insult).* 2002; 5: 22–6 (in Russ.).
6. Owens R.L., Eckert D.J., Yeh S.Y., Malhotra A. Upper airway function in the pathogenesis of obstructive sleep apnea: a review of the current literature. *Cur. Opin. Pulm. Med.* 2008; 14 (6): 519–24. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283130f66.
7. Young T., Palta M., Dempsey J., Peppard P.E., Nieto F.J., Hla K.M. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin sleep cohort study. *WMMJ.* 2009; 108 (5): 246. PMID: 19743755.
8. Kapur V.K. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir. Care.* 2010; 55: 1155–67. PMID: 20799998.
9. Kaneko Y., Hajek V.E., Zivanovic V., Raboud J., Bradley T.D. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep.* 2003; 26: 293–7. PMID: 12749548.
10. Rola R., Jarosz H., Wierzbicka A., Wichniak A., Richter P., Ryglewicz D., Jernajczyk W. Sleep disorders breathing and recurrence of cerebrovascular events, case-fatality, and functional outcome in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59 (Suppl. 6): 615–21. PMID: 19218688.
11. Yan-Fang S., Yu-Ping W. Sleep-disordered breathing: impact on functional outcome of ischemic stroke patients. *Sleep Med.* 2009; 10: 717–71. DOI: 10.1016/j.sleep.2008.08.006.
12. Parra O., Sanchez-Armengol A., Bonnin M., Arboix A. et al. Early treatment of obstructive apnea and stroke outcome: a randomized controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 1128–36. DOI: 10.1183/09031936.00034410.
13. Sahlin C., Sandberg O., Gustafson Y., Bucht G., Carlberg B., Stenlund H., Franklin K.A. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow up. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 297–301. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.70.
14. Verestchagin N.V., Bragina L.K., Vavilov S.B., Levina G.Ya. Computer tomography of cerebri. Moscow: Meditsina; 1986 (in Russ.).
15. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine; Darien I.L.; 2014.
16. Johnson K.G., Johnson D.C. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J. Clin. Sleep Med.* 2010; 2: 131–7. PMID: 20411688.
17. Peppard P.E., Young T., Barnett J.H., Palta M., Hagen E.W., Hla K.M. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (9): 1006. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000112.
18. Shahar E., Whitney C.W., Redline S., Lee E.T., Newman A.B., Nieto F.J. et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 19–25. DOI: 10.1164/ajrccm.163.1.2001008.
19. McNicholas W.T., Bonsignore M.R. Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 156–78. DOI: 10.1183/09031936.00027406.
20. Garvey J.F., Pengo M.F., Drakatos P., Kent B.D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7 (5): 920–9. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52.
21. Полуэктов М.Г. Диагностика и лечение breathing disturbances. Moscow; 2016 (in Russ.).
22. Matthias M.S., Chumbler N.R., Bravata D.M., Yaggi H.K., Ferguson J., Austin C. et al. Challenges and motivating factors related to positive airway pressure therapy for post-TIA and stroke patients. *Behav. Sleep Med.* 2014; 12: 143–57. DOI: 10.1080/15402002.2013.778200.

Поступила 16.03.2018
Принята к печати 04.04.2018