

На правах рукописи

ШАРИПОВ ГАЙРАТДЖОН ГУФРОНОВИЧ

**ХРОНИЧЕСКИЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ И НАРУШЕНИЕ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ**

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2021 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» и Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Гераскина Людмила Александровна

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, профессор кафедры терапии неотложных состояний Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» (филиал) Министерства обороны Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

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

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01,

кандидат медицинских наук

Кузнецова Полина Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Значение хронических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) как медико-социальной проблемы растет с каждым годом, что связывают, с одной стороны, с улучшением оказания помощи пациентам с острым инсультом, а с другой - с постарением населения и увеличением в популяции числа лиц с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Суслина З.А. и соавт., 2009, 2016; Кадыков А.С. и соавт., 2013; Brainin M. et al., 2020).

Ведущими факторами риска ЦВЗ являются артериальная гипертония (АГ), атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА), сахарный диабет (СД), ожирение и т.д. В последнее десятилетие в качестве самостоятельного фактора сердечно-сосудистого риска рассматривают нарушения дыхания во сне (НДС) (Dong J.Y. et al., 2013; ICSD, 2014). Согласно нескольким мета-анализам, распространенность НДС у пациентов с ЦВЗ достигает 59-63% (Dong R. et al., 2018; Wu Z. et al., 2018).

Несмотря на ранее проведенные исследования, не уточнена истинная распространенность и тип НДС у больных хроническими ишемическими ЦВЗ. Недостаточно изучены клинические признаки, ассоциирующиеся с наличием НДС при хронических ЦВЗ, взаимосвязь тяжести и типа НДС с когнитивными расстройствами (Chen C.W. et al., 2012; Shpirer I. et al., 2012), качеством жизни и эмоционально-аффективными нарушениями (Martinez-Garcia M.A. et al., 2009). Не установлена сопряженность НДС с особенностями суточного профиля АД у больных с хроническими ЦВЗ, находящихся на базисной антигипертензивной терапии. Недостаточно исследована связь структурных изменений головного мозга с тяжестью НДС и особенностями суточного профиля АД (Duran-Cantolla J. et al., 2010; Song T.J. et al., 2017; Ho B.L. et al., 2018).

Таким образом, актуальными остаются вопросы распространенности, структуры и тяжести НДС при хронических ишемических ЦВЗ, их взаимосвязь с нарушением неврологических функций и структурных изменений вещества головного мозга, что определяет прогрессирование цереброваскулярных расстройств и может ухудшать качество и прогноз жизни.

Цель работы

Установить взаимосвязь неврологических расстройств и нарушения дыхания во сне при хронических ишемических цереброваскулярных заболеваниях и определить их влияние на качество жизни.

Задачи работы

1. Изучить частоту и структуру НДС (по данным Берлинского вопросника риска апноэ во сне и кардиореспираторного мониторинга) у пациентов с хроническими ишемическими ЦВЗ.
2. Оценить неврологические нарушения, включая состояние когнитивных функций, эмоциональный статус, и церебральные изменения (по данным нейровизуализации) во взаимосвязи с наличием и выраженностью НДС.
3. Исследовать суточный профиль АД и его взаимосвязь с НДС при хронических ишемических ЦВЗ.
4. Оценить качество жизни пациентов с хроническими ишемическими ЦВЗ в зависимости от наличия и тяжести НДС.

Научная новизна

Впервые у пациентов с хроническими ишемическими ЦВЗ выполнен анализ частоты встречаемости, структуры и тяжести нарушения дыхания во сне во взаимосвязи с клиническими проявлениями неврологических расстройств, выраженностью церебральных изменений по данным нейровизуализации. Исследованы особенности суточного профиля АД в зависимости от наличия и тяжести НДС и определена взаимосвязь изменений циркадного индекса и вариабельности АД с данными нейровизуализации. Показано, что, по данным нейровизуализации, церебральные изменения при хронических ЦВЗ связаны с дополнительным негативным влиянием НДС: увеличение выраженности гиперинтенсивности белого вещества головного мозга (ГИБВ) – с количеством обструктивных апноэ, а формирование лакунарных инфарктов – с глубиной десатурации и средне-минимальным уровнем сатурации артериальной крови. Выполнена оценка качества жизни больных с ЦВЗ в зависимости от наличия и тяжести НДС и уточнены основные факторы ухудшения КЖ у этой категории пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлена высокая частота НДС (82%) у больных с хроническими ишемическими ЦВЗ, при этом доля НДС средней и тяжелой степени составляет 45%. Доминирующим типом НДС является обструктивное апноэ сна. Определены клинические признаки, ассоциирующиеся с наличием НДС: возраст старше 67 лет, индекс массы тела (ИМТ) больше 28 кг/м² и наличие СД 2 типа.

Показано увеличение частоты когнитивных нарушений у больных с наличием НДС (58% по сравнению с 28%, $p=0,03$). Установлено, что выявление 5 и более эпизодов центральных апноэ (ЦА) является маркером когнитивных нарушений у больных с ЦВЗ.

Определено влияние НДС на показатели суточного профиля АД. НДС средней и тяжелой степени (индекс апноэ-гипопноэ, ИАГ \geq 15) сопровождаются дополнительным повышением систолического и пульсового АД в течение суток и диастолического АД в ночные часы, а также повышением вариабельности систолического и диастолического АД в ночное время и снижением циркадного индекса АД. Перечисленные изменения взаимосвязаны с величиной ИАГ, длительностью и степенью десатурации артериальной крови кислородом и оказывают влияние на развитие структурных изменений головного мозга, в частности расширение ликворных пространств.

Выявлено снижение качества жизни пациентов с хроническими ишемическими ЦВЗ как в психическом, так и в большей степени в физическом компонентах здоровья. Основными факторами, оказывающими влияние на качество жизни пациентов с ЦВЗ, являются женский пол, выраженность эмоционально-аффективных нарушений и синдрома дневной усталости и сонливости. Дополнительного самостоятельного влияния тяжести НДС на качество жизни больных хроническими ЦВЗ не выявлено.

Методология и методы исследования

Обследовано 100 больных с хроническими ишемическими ЦВЗ в возрасте от 41 до 86 лет. В исследовании использованы клинический неврологический и инструментальные методы обследования. Инструментальные методы включали: магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, суточное мониторирование АД (СМАД), дуплексное сканирование БЦА и кардиореспираторное мониторирование. Клиническая оценка пациентов включала неврологический осмотр, оценку когнитивных функций (MoCA тест, тест фонематических и семантических ассоциаций), эмоционально-аффективных расстройств (Госпитальная шкала тревоги и депрессии, HADS), качества жизни (вопросник SF-36) и использование Берлинского вопросника оценки риска апноэ сна как скринингового метода для выявления НДС.

Основные положения, выносимые на защиту

1. НДС выявляются у большинства больных с хроническими ишемическими ЦВЗ, у половины из них имеются НДС умеренной и тяжелой степени. В структуре НДС преобладают нарушения по типу ОА.
2. Наличие НДС ассоциируется с повышением частоты когнитивных нарушений. Развитие когнитивных нарушений связано не только с тяжестью, но и со структурой синдрома НДС.
3. Изменения показателей суточного профиля АД больных ЦВЗ связаны с наличием и выраженностью синдрома НДС.

4. Церебральные изменения (по данным нейровизуализации) больных хроническими ЦВЗ взаимосвязаны с тяжестью синдрома НДС. Количество ОА связано с выраженностью ГИБВ, уровень средне-минимальной сатурации – с формированием лакунарных инфарктов.

5. Качество жизни пациентов с хроническими ишемическими ЦВЗ снижается как в физическом, так и психологическом компоненте, вне зависимости от наличия и тяжести НДС.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов основывается на достаточном объеме когорты обследованных пациентов, применении современных методов исследования и адекватной статистической обработке полученных данных.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го неврологических отделений, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии, лаборатории клинической нейрофизиологии, отделения лучевой диагностики, многопрофильного клиничко-диагностического центра Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» и сотрудников кафедры нервных болезней и нейрохирургии имени профессора Ю.С. Мартынова Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Протокол № 2 от 25.02.2021 г.).

Материалы диссертации были представлены на III Национальном конгрессе «Кардионеврология» (Москва, 2018 г.), VIII Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2019 г.), XI Всероссийском съезде неврологов и IV конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (С-Петербург, 2019 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения» (С-Петербург, 2019 г.), Юбилейном Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2019» (Москва, 2019 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для размещения научных публикаций.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены в практическую работу 1-го, 2-го и 3-го неврологических отделений ФГБНУ НЦН, в учебный процесс подготовки ординаторов, аспирантов и врачей-неврологов, обучающихся по программам повышения квалификации на кафедре нервных болезней и

нейрохирургии имени профессора Ю.С. Мартынова Медицинского института ФГАОУ ВО РUDН и в ФГБНУ НЦН.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке цели и задач, обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно проведены неврологический осмотр пациентов, оценка по клиническим шкалам, обработка и анализ результатов обследования, включая данные кардиореспираторного мониторинга, суточного мониторинга АД, статистический анализ полученных результатов. Подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 147 листах машинописного текста, содержит 40 таблиц и иллюстрирована 15 рисунками. Диссертация состоит из следующих разделов: оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложение. Библиографический указатель содержит 44 отечественных и 194 зарубежных источников литературы, а также 9 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа посвящена изучению синдрома нарушения дыханий во сне у больных с хроническими ишемическими ЦВЗ и его влиянию на клинические проявления, нейровизуализационные изменения и качество жизни. Клиническая оценка включала неврологический осмотр, выявление когнитивных, аффективных расстройств и определение качества жизни с помощью специальных шкал. Лабораторное обследование проводилось в соответствии со стандартом ведения больных с ЦВЗ. Инструментальные методы исследования включали МРТ головного мозга с оценкой наличия, количества очаговых и выраженности диффузно-очаговых изменений вещества мозга и состояния ликворных пространств. Изменения БЦА изучали с помощью дуплексного сканирования (Logiq 9, GE). Исследование системной гемодинамики выполнялось методом суточного мониторинга АД (СМАД). Наличие, тяжесть и структуру НДС оценивали методом кардиореспираторного мониторинга.

Исследование было одобрено Комитетом по этике Медицинского института РUDН (Протокол №27 от 21 декабря 2017 г.).

Общая характеристика больных

Обследовано 100 больных (50 мужчин и 50 женщин) с хроническими ишемическими ЦВЗ, находившихся на лечении во 2-ом неврологическом отделении ФГБНУ НЦН (табл. 1). Возраст больных варьировал от 41 до 86 лет, медиана возраста составила 65 (58; 74,5) лет.

Таблица 1 - Распределение пациентов по полу и возрасту (%)

Пол	Возрастная группа (n=100)			Всего
	41-59 лет	60-74 года	75 лет и старше	
Мужчины	23	18	9	50
Женщины	9	25	16	50
Всего	32	43	25	100

Большинство пациентов (83%) имели АГ 2-3 степени и атеросклероз БЦА (78%), в том числе с формированием гемодинамически значимых стенозов >50% (20%), СД 2 типа выявлен у 19% больных. Также часто встречались хроническая болезнь почек (ХБП) 2-3 ст., хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I-II ст. и стабильные формы ИБС в виде стенокардии напряжения 1-3 функционального класса и постинфарктного кардиосклероза.

Неврологическая характеристика больных

В исследование были включены пациенты с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия I-II стадии (син.: «хроническая ишемия мозга», шифр МКБ-X I 67.8). Ранее острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) перенесли 37% больных, в том числе 5 пациентов – повторные ОНМК: 14 больных - в бассейне правой средней мозговой артерии, 11 – в бассейне левой средней мозговой артерии, в вертебрально-базилярной системе – 11 пациентов, еще 1 больной - в бассейне правой и левой средней мозговой артерии.

Больные, ранее перенесшие ОНМК, на момент исследования не нуждались в посторонней помощи (неинвалидизирующий инсульт), оценка по модифицированной шкале Рэнкина варьировала в диапазоне 0-2 балла.

Когнитивные функции оценивали с помощью нейропсихологического MoCA (Montreal Cognitive Assessment) теста (Nasreddine Z.S. et al., 2005), который охватывает зрительно-конструктивные навыки, внимание, беглость речи (фонематические, или литеральные, ассоциации), способность к абстрактному мышлению, отсроченное воспроизведение (память), счет и ориентацию во времени и месте. Оценка 26 баллов и выше соответствует норме, 25 баллов и ниже – наличию когнитивной дисфункции.

Дополнительно выполняли тест на семантические (категориальные) ассоциации (названия животных – количество слов за 1 минуту).

Аффективные расстройства оценивались у больных с помощью **Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (The hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)**. Шкала состоит из 2-х частей: оценка уровня тревоги и депрессии. В каждой части по 7 вопросов, в зависимости от ответов рассчитывается общая сумма баллов и определяется уровень тревоги и депрессии. Оценка 0 - 7 баллов соответствует норме, 8 - 10 баллов - субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 и более баллов - клинически выраженная тревога/депрессия (Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983).

Оценивали качество жизни с помощью вопросника SF-36 (The Short Form-36), который состоит из 36 вопросов и сгруппирован для оценки физического и психологического компонентов здоровья на основании 8 шкал: физическое функционирование (PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP); интенсивность боли (BP); общее состояние здоровья (GH); жизненная активность (VT); социальное функционирование (SF); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) и психическое здоровье (MH). Расчет баллов осуществляли в on-line режиме (URL:https://www.rang.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html). Диапазон варьирования оценки составляет от 0 до 100%. Большая оценка соответствует лучшим показателям качества жизни.

Диагностика нарушения дыхания во сне

Скрининг-диагностику НДС осуществляли с помощью **Берлинского вопросника оценки риска апноэ сна** (Netzer N.C. et al., 1999). Вопросник состоит из 3-х частей для оценки по следующим категориям:

- 1) наличие храпа и остановок дыхания во сне;
- 2) оценка наличия и выраженности сонливости и усталости в период бодрствования;
- 3) наличие АГ и/или ожирения ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$).

Каждая категория оценивается отдельно и по сумме положительно оцененных категорий определяется риск обструктивного апноэ сна (ОАС): 0-1 – низкий риск, 2-3 – высокий риск.

Кардиореспираторный мониторинг

Верификация НДС осуществлялась методом кардиореспираторного мониторирования с помощью регистратора КТ-04-ЗР(М) (ИНКАРТ, СПб). Суточная запись ЭКГ сочеталась с записью дыхательных движений. Согласно протоколу, запись НДС охватывала период от 22:00 до 07:00

часов. Ночью перед сном пациентам устанавливали носовые канюли для записи скорости потока воздуха в верхних дыхательных путях. Для определения степени насыщения крови кислородом устанавливали пальцевой пульсоксиметр и для оценки экскурсии грудной клетки и дыхательных усилий устанавливали торакальные датчики. Также регистрировали наличие храпа. Запись обрабатывалась в автоматическом режиме встроенной программой и сопровождалась визуальной экспертной оценкой. Оценивали тяжесть НДС по величине индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), который рассчитывается как частота апноэ и гипопноэ в 1 час: ИАГ 5-14 – легкая степень, ИАГ 15-24 – умеренная и ИАГ ≥ 30 – тяжелая степень НДС (ICSD, 2014). Также определяли индекс гипоксемии (ИГ), общее количество эпизодов НДС, ОА, ЦА, длительность эпизодов и степень десатурации артериальной крови.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)

Для выявления изменений суточного профиля АД больные обследованы методом СМАД с помощью носимого монитора МДП-НС-02с «ВОСХОД» (ДМС Передовые технологии, Россия). Запись проводилась в течение 24 часов, дневное время включало период от 07:00 до 23:00 часов, ночное время - от 23:00 до 07:00. Интервал измерения АД - каждые 30 минут. Первые 3 измерения исключались из дальнейшего анализа. Оценивали систолическое, диастолическое и пульсовое АД (САД, ДАД, ПАД), вариабельность (Var) АД в дневные (д) и ночные (н) часы. Рассчитывали циркадный индекс (ЦИ) АД как степень снижения АД в ночные часы по сравнению с дневными (в %).

Нейровизуализационное исследование

С помощью МРТ («Magnetom Symphony», Siemens, напряженность магнитного поля 1,5 Т) определяли:

- наличие и характер очаговых изменений вещества мозга - лакунарные инфаркты (симптомные, асимптомные), микрокровоизлияния,
- диффузно-очаговые изменения по типу гиперинтенсивности белого вещества с оценкой их распространенности по Fazekas (Wardlaw J.M. et al., 2013),
- наличие и степень расширения ликворных пространств (желудочковой системы, субарахноидального пространства).

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий

Исследование состояния БЦА методом дуплексного сканирования проводилось в рамках стандартной диагностики пациентов с ЦВЗ для выявления факторов сердечно-сосудистого риска. Исследование выполнялось на сканере Logiq 9 (GE) по стандартному протоколу. Оценивали наличие структурных изменений артерий, степень

атеросклеротического стеноза. Гемодинамически значимыми считали стенозы просвета артерии $\geq 50\%$, отдельно выделяли стенозы $\geq 70\%$.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы STATISTICA 10 (StatSoft) и SPSS Statistics 22.0.

Описательная статистика категориальных и порядковых переменных представлена в виде частоты и процентных долей, количественные переменные при нормальном распределении – в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), в случае распределения, отличного от нормального, - в виде медианы и значений нижнего и верхнего квартилей [Me (Q1; Q3)]. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Использовали методы непараметрического анализа. Сравнение двух независимых выборок по группирующей переменной проводили с помощью критерия Манна-Уитни, при количестве категорий группирующей переменной более двух – по критерию Краскела-Уоллиса с последующим апостериорным попарным сравнением с помощью критерия Манна-Уитни и введением поправки Бонферрони на множественность сравнений. Для выявления связи между признаками выполняли корреляционный анализ по методу Spearman.

С помощью дискриминантного анализа с пошаговым включением переменных выявляли предсказательные признаки и модель в целом. Адекватность подобранной модели дополнительно оценивали посредством ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) по предсказанным моделью вероятностям (бинарного исхода) с определением их чувствительности, специфичности и площади под кривой. Рассчитывали отношение шансов и доверительный интервал (ОШ, 95% ДИ) вероятности наступления события в зависимости от наличия изучаемого признака.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота, структура, тяжесть и характеристика НДС у пациентов с хроническими ишемическими ЦВЗ

При кардиореспираторном мониторинге НДС (ИАГ ≥ 5) выявлены у большинства (82%) больных. У 45% больных имелись НДС умеренной и тяжелой степени выраженности (рис. 1).

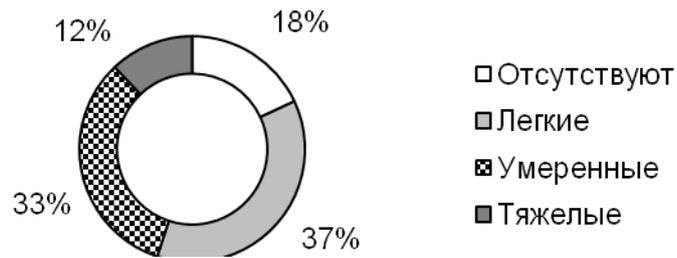


Рисунок 1 - Частота НДС у больных с хроническими ЦВЗ

При оценке риска апноэ по Берлинскому вопроснику (БВ) итоговая сумма варьировала от 0 до 3 баллов. Низкий риск апноэ (оценка 0-1) определен у 37% больных и высокий риск апноэ (оценка 2-3) – у 63% больных.

При корреляционном анализе (по Spearman) выявлена прямая зависимость оценки БВ и показателями ИАГ, ИА, ИГ (табл. 2): увеличение оценки БВ ассоциировалось с увеличением тяжести НДС.

Таблица 2 - Взаимосвязь оценки по БВ и показателей НДС

Параметры	R	P
Оценка БВ/ИАГ	0,26	0,01
Оценка БВ /ИА	0,25	0,02
Оценка БВ /ИГ	0,31	0,003

Сила связи определена как слабая, поэтому можно полагать, что для выявления НДС у больных с хроническими ишемическими ЦВЗ Берлинский вопросник является недостаточно информативным инструментом. Вместе с тем БВ продемонстрировал эффективность при выявлении НДС умеренной и тяжелой степени. Установлено, что наличие высокого риска ОАС (оценка 2-3) по Берлинскому вопроснику ассоциируется с повышением вероятности наличия НДС умеренной/тяжелой степени, верифицированном при кардиореспираторном мониторинге: ОШ 2,556 (95% ДИ 1,001 – 6,524).

Тяжесть НДС у больных с ЦВЗ

Ведущим показателем выраженности НДС является ИАГ, другим проявлением тяжести НДС служат показатели десатурации артериальной крови (табл. 3). Уровень сатурации артериальной крови в ночные часы у наших больных варьировал от 51% до 95,7%. У 55% больных во время сна наблюдалось снижения сатурации крови кислородом ниже 85% и у 18% - ниже 80%.

Таблица 3 - Показатели сатурации у больных с ЦВЗ

Параметр	Me (25%; 75%)
Сатурация средняя, %	91,95 (91; 92,6)
Сатурация минимальная, %	84,15 (81,45; 86,8)
Сатурация максимальная, %	93,6 (93; 94,3)
Максимальная длительность эпизода десатурации, (снижено >3% или ниже 89%), с	78 (52; 137)
Суммарная длительность эпизода десатурации, с	1837 (626,5; 3345)
Суммарное время сатурации <90%, с	1306 (272; 5216)
Средний минимальный уровень кислорода в эпизодах десатурации, %	88,75 (87,8; 89,95)

Структура НДС у больных с ЦВЗ

В структуре дыхательных нарушений зарегистрировано два вида эпизодов апноэ: ОА и ЦА. Общее количество эпизодов апноэ соотносилось с тяжестью НДС, также как и количество ОА и ЦА (табл. 4). В целом, эпизоды ОА зарегистрированы у всех больных, а эпизоды ЦА - у 82% больных. Значительно преобладали эпизоды ОА, соответственно, у всех больных тип НДС соответствовали обструктивному. Значительное число эпизодов НДС сопровождались гипоксемией, которая негативно влияет на процессы функционирования клеток мозга во время сна, и снижением ЧСС у каждого пятого пациента.

Таблица 4 - Структура НДС у больных с хроническими ЦВЗ

Параметр	Me (25%; 75%)	Min - max
ИАГ	13 (8; 21)	1-65
ИА	9 (4; 17)	0,7-63
ИГ	6 (2; 12)	0-54
НДС, кол-во эпизодов	90 (49; 156)	9-525
НДС с гипоксемией, кол-во эпизодов	39 (12; 82)	0-365
НДС со снижением ЧСС, %	19 (10; 30)	0-84
Апноэ, кол-во эпизодов	65 (27; 125)	2-500
Апноэ с гипоксемией, кол-во эпизодов	20 (5; 52)	0-361
Апноэ со снижением ЧСС, %	20 (9; 33)	0-85
ЦА, кол-во эпизодов	4 (1; 13)	0-83
ЦА с гипоксемией, кол-во эпизодов	2 (0; 5)	0-74
ОА, кол-во эпизодов	50 (19; 97)	0-481
ОА с гипоксемией, кол-во эпизодов	17 (4; 41)	0-376
Гипопноэ, кол-во эпизодов	22 (10; 36)	0-40
Гипопноэ со снижением ЧСС, %	13 (4; 25)	0-61

Клинические признаки, ассоциирующиеся с наличием НДС при ЦВЗ

НДС тесно взаимосвязаны с такими факторами, как мужской пол, возраст, ИМТ, АГ, перенесенный инсульт, ИБС, ХСН и СД 2 типа (Dempsey J.A. et al., 2002; Young T. et al., 2003; Varvarigou V. et al., 2011). Для определения их предсказательной функции у больных с ЦВЗ выполнен дискриминантный анализ с пошаговым включением перечисленных переменных. Получена модель из 3 признаков (табл. 5). Основными клиническими признаками дискриминации пациентов с ЦВЗ по наличию НДС оказались возраст, ИМТ, наличие СД 2 типа (Wilks's Lambda: 0,88367; approx. $F(3,95)=4,1686$, $p<0,0081$).

Таблица 5 - Клинические признаки, ассоциирующиеся с наличием НДС у больных хроническими ишемическими ЦВЗ (дискриминантный анализ)

	Wilk's – Lambda	Partial – Lambda	F – remove – (1,95)	p – level
Возраст	0,953392	0,926874	7,495056	0,007387
ИМТ	0,920608	0,959881	3,970583	0,049171
СД	0,895294	0,987021	1,249180	0,266528

Для определения значений возраста и ИМТ, ассоциирующихся с наличием НДС, был выполнен ROC-анализ (рис. 3, табл. 6)

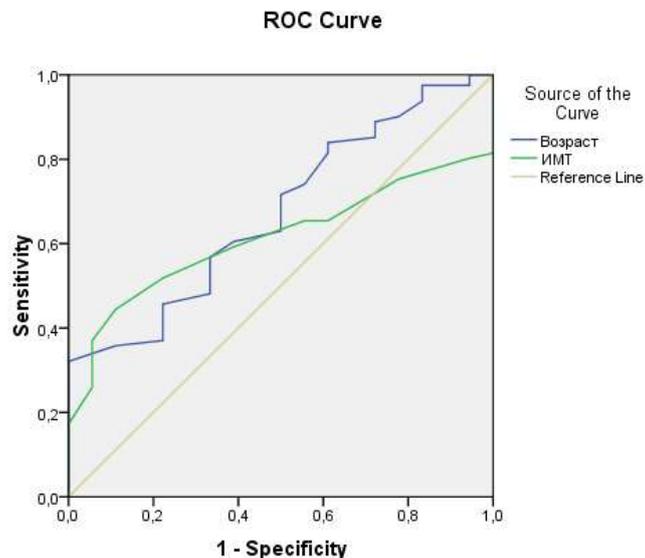


Рисунок 3 - ROC-кривые возраста и ИМТ в оценке вероятности наличия НДС у пациента с хроническим ишемическим ЦВЗ

Таблица 6 - Характеристики области под ROC-кривой возраста и ИМТ

Показатель	AUC	Стандартная ошибка	95% ДИ
Возраст	0,674	0,064	0,547 - 0,809
ИМТ	0,613	0,056	0,502 - 0,724

Наилучшее соотношение информативности соответствовало значению ИМТ 28 кг/м² (чувствительность 59%, специфичность 61%) и значению возраста 63 года (чувствительность 60%, специфичность 61%). С увеличением указанных значений отмечается увеличение специфичности при уменьшении чувствительности.

Учитывая результаты сопоставительной оценки характеристик больных ЦВЗ в зависимости от наличия НДС, в качестве отрезных точек также были рассмотрены возраст старше 67 лет и ИМТ более 28 кг/м², которые соответствуют значениям 75%-перцентиля показателей группы больных без НДС.

Установлено, что увеличение вероятности НДС у больных с хроническими ЦВЗ связано:

с возрастом >67 лет: ОШ 2,87 (95% ДИ 0,87-9,49);

с ИМТ >28 кг/м²: ОШ 3,76 (95% ДИ 1,14-12,43);

с наличием СД 2 типа: ОШ 4,78 (95% ДИ 0,59-38,4).

Когнитивные и аффективные функции и НДС

Состояние когнитивных функций с помощью МоСА-теста было изучено у 81 больного. Медиана оценки составила 25 (23; 27) баллов. У 42 (52%) больных оценка МоСА-теста была менее 26 баллов, что с учетом независимости в повседневной жизни соответствовало умеренным когнитивным расстройствам. Медиана значений МоСА-теста в группах в зависимости от степени тяжести НДС была 25-26 баллов, не выявлено статистически значимых различий между группами. Однако у больных с НДС (ИАГ \geq 5) частота встречаемости когнитивных нарушений (КН) была выше, чем у больных без НДС: 58% и 28% (p=0,03).

Аффективные изменения оценивались у 76 больных с помощью Госпитальной шкалой тревоги и депрессии (HADS) (табл. 7).

Таблица 7 - Частота аффективных нарушений у больных ЦВЗ (по HADS)

	Число больных (%)	
	Шкала «тревога»	Шкала «депрессия»
Норма (0-7 баллов)	46 (61%)	54 (71%)
Субклиническая (8-10 баллов)	17 (22%)	18 (24%)
Клинически выраженная (\geq 11 баллов)	13 (17%)	4 (5%)

Медиана оценки тревоги в группе составила 6 (4; 9) баллов, медиана оценки депрессии - 6 (3,5; 8) баллов. У большинства пациентов показатели тревоги и депрессии соответствовали нормальным значениям.

Учитывая зависимость когнитивных функций у больных ЦВЗ от множества факторов, мы провели дополнительный сопоставительный анализ. Для этого больных распределили в 2 группы: 1 группа - больные

без когнитивных нарушений (MoCA \geq 26 баллов) и 2 группа – больные с когнитивными нарушениями (MoCA <26 баллов).

Выявлено, что группы статистически значимо различались по возрасту, тяжести АГ (табл. 8): пациенты 2 группы были старше и имели более тяжелую АГ. У них чаще имелась ИБС, различий по частоте перенесенного инсульта не отмечено. Также установлено, что группы статистически значимо отличались по тяжести НДС (показателю ИАГ), общему количеству НДС, эпизодов ОА и ЦА, эпизодов НДС с гипоксемией, ЦА с гипоксемией, но не ОА с гипоксемией, которые преобладали во 2 группе. В то же время по показателям десатурации (длительность, выраженность по глубине) группы не различались между собой.

При корреляционном анализе (по Spearman) выявлена взаимосвязь оценки MoCA-теста и ИАГ: R= - 0,24, p=0,02.

Таблица 8 - Сравнительная характеристика больных 1 и 2 групп

Характеристика	1 группа (n=39)	2 группа (n=42)	P
Пол м/ж	22/17	20/22	0,43
Возраст, лет	62 (56; 68)	70 (59; 75)	0,02
ОНМК в анамнезе	14 (36%)	17 (40%)	0,67
ИМТ, кг/м ²	28 (26; 30)	28 (25; 33)	0,69
АГ 1 степени	6 (15%)	2 (5%)	0,03
АГ 2 степени	11 (28%)	13 (31%)	
АГ 3 степени	16 (41%)	25 (60%)	
СД 2 типа	9 (23%)	9 (21%)	0,85
ИБС	8 (20%)	16 (38%)	0,08
ХСН	21 (54%)	28 (66%)	0,15
Атеросклероз БЦА	36 (92%)	40 (95%)	0,16
Тревога, балл	6,5 (4; 9)	5 (4; 10)	0,78
Депрессия, балл	6 (4; 8)	6 (3; 8)	0,53

Примечание: p – уровень значимости при сравнении между 1 и 2 группами

Для определения наиболее значимых прогностических факторов риска когнитивных нарушений у больных с ЦВЗ выполнен дискриминантный анализ с пошаговым включением переменных - различных факторов, чья роль в развитии когнитивного дефицита установлена ранее и доказана, и показателей кардиореспираторного мониторинга: возраст, ОНМК в анамнезе, АГ, СД 2 типа, ИБС, ХСН, ХБП, состояние БЦА, уровень тревоги и депрессии, ИМТ, общий холестерин, ЛПНП, ТГ, ИАГ, общее количество эпизодов НДС, количество эпизодов апноэ, количество эпизодов ЦА и ОА. В результате математической обработки получена модель из 5 признаков: ЦА, степень

АГ, возраст, наличие ИБС и СД 2 типа: Wilks's Lambda: 0,70789; approx. F (5,66)=5,4470, $p < 0,0003$ (табл. 9).

Таблица 9 - Прогностические факторы развития когнитивных нарушений при ЦВЗ (дискриминантный анализ)

	Wilk's – Lambda	Partial – Lambda	F – remove – (1,66)	p – level
ЦА	0,822297	0,860867	10,66692	0,001732
АГ 2-3 степени	0,795602	0,889752	8,17797	0,005671
Возраст	0,735749	0,962133	2,59760	0,111798
ИБС	0,723711	0,978136	1,47528	0,228843
СД 2 типа	0,722341	0,979992	1,34750	0,249898

Для определения количественных значений ЦА как одного из ведущих признаков, ассоциирующихся с когнитивной дисфункцией, выполнен ROC-анализ. Установлено, что пороговому уровню соответствует количество эпизодов ЦА \geq 5: площадь под кривой 0,741 (стандартная ошибка 0,059), 95% ДИ 0,595-0,828 ($p=0,001$); чувствительность 64%, специфичность 76%.

Рассчитана вероятность наличия когнитивных нарушений, если количество эпизодов ЦА \geq 5: ОШ 5,5 (95% ДИ 2,09-14,90), стандартная ошибка ОШ 0,501. В нашей когорте 5 и более эпизодов ЦА во время сна зарегистрировано у 48% больных.

В нашем исследовании количество эпизодов ЦА, которое ассоциируется с КН, является весьма небольшим. Поэтому мы считаем, что собственно эпизоды ЦА не могут рассматриваться как причина развития КН. В то же время ЦА как маркер отражают более тяжелые структурно-функциональные изменения головного мозга у больных с ЦВЗ. Представляется возможным также использовать ЦА как прогностический фактор когнитивной дисфункции при сердечно-сосудистой патологии.

Качество жизни больных с ЦВЗ и взаимосвязь с НДС

Качество жизни больных в нашем исследовании определялось с помощью вопросника SF-36, показатели рассчитывались в on-line ресурсе (табл. 10).

Выявлено снижение качества жизни у большинства пациентов с ЦВЗ практически по всем характеристикам. Только по 5 шкалам среднее значение параметров превышало значение 50%. В целом, уровень физического компонента здоровья был ниже, чем психологического компонента. Наиболее низкие показатели отмечены по шкале ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP).

Таблица 10 - Общая характеристика качества жизни больных с ЦВЗ

Показатели SF-36	Среднее значение, М (%)	25%- и 75%-перцентиль (%)
Физический компонент здоровья, РН	38,18	(30,7; 46,1)
Физическое функционирование, PF	57	(40; 77,5)
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием, RP	27	(0; 50)
Интенсивность боли, ВР	59	(41; 77)
Общее состояния здоровья, GH	50	(40; 60)
Психологический компонент здоровья, МН	42,65	(35,8; 51,4)
Жизненная активность, VT	50	(35; 65)
Социальное функционирование, SF	59	(37,5; 75)
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, RE	49	(0; 100)
Психическое здоровье, МН	58	(50; 68)

В целом, дополнительного негативного влияния НДС на качество жизни не выявлено (рис. 4).

**Рисунок 4** - Качество жизни при хронических ЦВЗ в зависимости от наличия НДС

Более того, у больных с ОНМК в анамнезе по сравнению с остальными были выше оценка общего состояния здоровья [55 (40; 67) и 47 (35; 57) соответственно, $p=0,06$], показатели психического здоровья [63 (56; 72) и 55 (44; 68) соответственно, $p=0,01$] и в целом психологический компонент здоровья [45,5 (40,3; 53,3) и 41 (34,8; 49) соответственно, $p=0,04$]. Вместе с тем необходимо уточнить, что больные с ОНМК в анамнезе были моложе [60,5 (57; 70) vs 66 (61; 76) лет, $p=0,02$] и у них была менее выражена ДСУ [2 (0; 5) vs 4,5 (3; 8) балла, $p=0,007$]. Возможно, данные результаты связаны с эффективностью реабилитационных программ и их корректирующее влияние на нейропсихологический статус. По другим характеристикам анализируемые подгруппы пациентов не различались.

Гендерные различия оказывают существенное влияние на оценку качества жизни. У женщин по сравнению с мужчинами выявлено статистически значимое снижение качества жизни в разделе «физический компонент здоровья» и в шкалах «жизненная активность» и «психическое здоровье» из раздела «психологический компонент здоровья» (рис. 5). При этом женщины по сравнению с мужчинами были старше [69,5 (61;75) и 60,5 (54;70) лет, $p=0,006$] и у них был выше уровень тревоги [8 (5;10) и 5 (3;8) баллов, $p=0,0008$]. Других различий между подгруппами не было.



Рисунок 5 - Качество жизни у мужчин и женщин

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении групп мужчин и женщин.

Для определения наиболее значимых факторов, влияющих на качество жизни пациентов с хроническими ЦВЗ выполнен корреляционный анализ (по Spearman), в таблице 11 приведены значения коэффициента корреляции R ($p < 0,05$).

Таблица 11 - Факторы, влияющие на качество жизни больных хроническими ишемическими ЦВЗ (корреляционный анализ по Spearman)

	Возраст, лет	Тревога, балл	Депрессия, балл	MoCA, балл	ДСУ, балл
Физический компонент здоровья					-0.242
Физическое функционирование	-0.221			0.253	
Интенсивность боли					-0.268
Общее состояния здоровья	-0.308	-0.251	-0.279		-0.36
Психологический компонент здоровья		-0.455	-0.363		-0.302
Жизненная активность	-0.232	-0.298	-0.398		-0.42
Социальное функционирование		-0.241	-0.29		-0.327
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием		-0.436	-0.247		
Психическое здоровье		-0.408	-0.325		-0.402

Таким образом, у больных хроническими ишемическими ЦВЗ и НДС выявлено снижение показателей большинства характеристик, отражающих качество жизни. При этом оценка психического компонента здоровья остается несколько выше, чем его физического компонента. Основными факторами, ассоциирующимися со снижением качества жизни, являются возраст, женский пол, уровень тревоги и депрессии, синдром дневной усталости и сонливости. Взаимосвязи показателей качества жизни, а также ДСУ со значениями ИАГ не выявлено.

Суточный профиль АД и его взаимосвязь с НДС у больных с ЦВЗ

Суточная регистрация уровня АД и других характеристик профиля АД осуществлялась на фоне индивидуальной антигипертензивной терапии. Общие показатели СМАД у большинства больных во время исследования были в пределах нормальных величин. Вместе с тем обращает на себя внимание тенденция к увеличению значений АД в верхнем кваantilе (Q3) у лиц с умеренной/тяжелой степенью НДС (САДд \geq 135 мм рт.ст., САДн \geq 120 мм рт.ст. и ДАДн \geq 80 мм рт.ст.). Поэтому для дальнейшего анализа больных разделили на 2 группы: 1 группа (n=51) - больные с ИАГ 0-14 и 2 группа (n= 43) - больные ИАГ \geq 15 (табл. 12).

Таблица 12 - Показатели СМАД в зависимости от тяжести НДС

Параметр	1 группа, n=51	2 группа, n=43	P
САД, мм рт.ст.	120 (112; 131)	124 (119; 136)	0,026
ДАД, мм рт.ст.	73 (69; 79)	76 (70; 81)	0,243
ПАД, мм рт.ст.	45 (40; 53)	48 (44; 53)	0,071
САДд, мм рт.ст.	123 (116; 132)	127 (120; 138)	0,043
ДАДд, мм рт.ст.	78 (72; 82)	79 (72; 83)	0,501
ПАДд, мм рт.ст.	45 (39; 52)	49 (44; 54)	0,032
САДн, мм рт.ст.	114 (105; 125)	119 (113; 128)	0,028
ДАДн, мм рт.ст.	67 (62; 77)	72 (65; 80)	0,040
ПАДн, мм рт.ст.	44 (39; 54)	47 (43; 54)	0,090
Вар САДн, мм рт.ст.	11 (8; 13)	11 (9; 15)	0,196
Число больных (%)			
До 15 (норма)	44 (86%)	29 (71%)	0,08
>15 (повышенная)	7 (14%)	12 (29%)	0,08
Вар ДАДн, мм рт.ст.	9 (7; 11)	10 (8; 13)	0,134
Число больных (%)			
До 12 (норма)	45 (88%)	29 (71%)	0,036
>12 (повышенная)	6 (12%)	12 (29%)	0,036

Примечание: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ПАД – пульсовое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, Вар – вариабельность, д – дневной, н – ночной.

САД, САДд, САДн и ДАДн были выше во 2 группе (p<0,05). В среднем показатели ЦИ САД и ЦИ ДАД были сопоставимы в обеих группах. В целом, у половины наших больных наблюдалось недостаточное снижение АД в ночное время либо его повышение. Наиболее часто отмечалось снижение степени ночной редукции АД в пределах 0-10% (non-dipping). Во 2 группе по сравнению с 1 группой чаще (20% и 14%) регистрировали ЦИ ДАД<0 (night-peaking), что говорит о повышении ДАД

в ночные часы. ЦИ ДАД >20 (over-dipping) чаще выявляли в 1 группе (16% vs 7%).

Повышенная вариабельность САД в дневные часы зарегистрирована у каждого третьего-четвертого пациента в обеих группах. В ночные часы повышенная вариабельность АД в 2 раза чаще выявлялась во 2 группе (см. табл. 12). Расширение ликворных пространств мозга ассоциируется с повышенной вариабельностью АД в ночные часы и снижением циркадного индекса АД ($p < 0,05$).

Церебральные изменения у больных ЦВЗ и НДС (по данным нейровизуализации)

МРТ головного мозга была выполнена 91 пациентам (табл. 13).

Таблица 13 - Церебральные изменения (по данным МРТ)

Характер изменений	Число больных (%) (n=91)
Очаговые ишемические церебральные изменения	50 (55%)
- единичные	31 (34%)
- множественные	19 (21%)
Симптомный инфаркт мозга	31 (34%)
лакунарный инфаркт	27 (30%)
средний инфаркт	3 (3%)
по количеству:	
единичные	17 (19%)
множественные	14 (15%)
Асимптомный инфаркт мозга	20(22%)
единичные	15(16%)
множественные	5(6%)
Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ)	59 (65%)
единичные очаги (Fazekas 1, F1)	18 (20%)
множественные очаги (Fazekas 2, F2)	34 (37%)
диффузно-очаговые сливные (Fazekas 3, F3)	7 (8%)
Расширение субарахноидальных пространств	26 (28%)
Расширение желудочковой системы мозга	13 (14%)

Для выявления факторов, ассоциирующихся с формированием лакунарных инфарктов, проведен дискриминантный анализ с пошаговым включением таких переменных, как: возраст, наличие ОНМК в анамнезе, степень АГ, СД, ИБС, показатели липидного обмена, ХБП, ХСН, состояние БЦА, ИАГ, общее количество эпизодов НДС, количество эпизодов ЦА и ОА, средний и средне-минимальный уровень сатурации (табл. 14).

В результате математической обработки получена модель из 5 признаков: наличие ОНМК в анамнезе, ХБП, состояние БЦА, средне-минимальный уровень сатурации, степень АГ (Wilks's Lambda: 0,61174; approx. F (6,80)=8,4625, p<0,0000).

Таблица 14 - Факторы, ассоциирующиеся с образованием церебральных инфарктов (Дискриминантный анализ с пошаговым включением данных)

	Wilk's – Lambda	Partial – Lambda	F – remove – (1,80)	p – level
ОНМК в анамнезе	0,885721	0,690667	35,82997	0,000000
ХБП	0,650570	0,940312	5,07816	0,026966
Состояние БЦА	0,632849	0,966642	2,76075	0,100517
Средне-минимальный уровень сатурации	0,622197	0,983191	1,36773	0,245675
Степень АГ	0,628534	0,973278	2,19645	0,142257

Для выявления факторов, ассоциирующихся с развитием ГИБВ мозга, проведен дискриминантный анализ с пошаговым включением тех же переменных (табл. 15). В результате математической обработки получена модель из 5 признаков: наличие ОНМК в анамнезе, состояние БЦА, возраст, количество эпизодов ОА и наличие ХБП (Wilks's Lambda: 0,78255; approx. F (5,81)=4,5015, p<0,0011).

Таблица 15 - Факторы, ассоциирующиеся с развитием ГИБВ (Дискриминантный анализ с пошаговым включением данных)

	Wilk's – Lambda	Partial – Lambda	F – remove – (1,81)	p – level
ОНМК в анамнезе	0,890512	0,878768	11,17454	0,052235
Состояние БЦА	0,829804	0,943058	4,89081	0,132220
Возраст	0,798157	0,980449	1,61520	0,186801
Количество эпизодов ОА	0,804206	0,973075	2,24126	0,037121
ХБП	0,797249	0,981567	1,52113	0,107571

Таким образом, среди факторов, ассоциирующихся с развитием структурных изменений головного мозга, можно выделить такие показатели НДС, как средне-минимальный уровень сатурации и количество ОА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НДС является одним из факторов сердечно-сосудистого риска, который активно изучается в последнее десятилетие. Показано, что частота НДС при хронических ишемических ЦВЗ достигает 82%. Клиническими признаками, ассоциирующимися с наличием НДС, являются возраст

старше 67 лет, ИМТ ≥ 28 кг/м² и наличие СД 2 типа. Категория высокого риска по Берлинскому вопроснику риска апноэ во сне ассоциируется с наличием НДС умеренной/тяжелой степени. Наличие НДС сопровождается двукратным увеличением частоты когнитивных нарушений, а выявление эпизодов ЦА ≥ 5 может служить маркером когнитивной дисфункции. Выраженность структурных изменений вещества головного мозга - ГИБВ, лакунарных инфарктов и расширения ликворных пространств - сопряжена с тяжестью НДС. НДС умеренной/тяжелой степени сопровождаются дополнительным повышением уровня АД и его вариабельности, что увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятного прогноза. Основными факторами, ассоциированными со снижением качества жизни при хронических ишемических ЦВЗ, являются женский пол, выраженность аффективных нарушений и синдрома дневной сонливости/усталости. Дополнительного влияния тяжести НДС на качество жизни не выявлено. Ввиду доказанной прогностической значимости НДС и эффективности СРАР-терапии, раннее выявление и лечение НДС у больных с хроническими ишемическими ЦВЗ является чрезвычайно важной задачей.

ВЫВОДЫ

1. При хронических ишемических цереброваскулярных заболеваниях частота встречаемости нарушения дыхания во сне составляет 82%, в том числе умеренная и тяжелая степень их выраженности выявлена у 45% больных. У всех пациентов тип нарушения дыхания соответствовал синдрому обструктивного апноэ сна.
2. Клиническими признаками, ассоциирующимися с наличием нарушения дыхания во сне у больных с хроническими ишемическими цереброваскулярными заболеваниями, являются возраст старше 67 лет (ОШ 2,87), индекс массы тела больше 28 кг/м² (ОШ 3,76) и наличие сахарного диабета 2 типа (ОШ 4,78). Категория высокого риска обструктивного апноэ сна (по Берлинскому вопроснику) сопряжена с наличием умеренной/тяжелой степени нарушения дыхания во сне.
3. Наличие нарушения дыхания во сне сопровождается увеличением частоты когнитивных нарушений (58% по сравнению с 28%, $p=0,03$), при этом их выраженность связана с тяжестью дыхательных расстройств. Установлено, что наличие 5 и более эпизодов центрального апноэ является ведущим фактором, ассоциированным с когнитивными нарушениями у больных с хроническими ишемическими цереброваскулярными заболеваниями.
Взаимосвязи нарушения дыхания во сне с другими неврологическими проявлениями и эмоционально-волевыми нарушениями не выявлено.
4. При хронических ишемических цереброваскулярных заболеваниях нарушение дыхания во сне умеренной и тяжелой степени (индекс

апноэ/гипопноэ ≥ 15) сопряжено с дополнительным повышением систолического и пульсового АД в течение суток и диастолического АД в ночные часы, а также с повышенной вариабельностью АД в ночные часы, что напрямую связано с величиной ИАГ, суммарной длительностью и глубиной ночной десатурации артериальной крови. У 65-70% пациентов наблюдается редукция степени ночного снижения АД, в том числе у 16% имеется его дополнительное повышение.

5. Выраженность структурных изменений вещества головного мозга (по данным нейровизуализации) взаимосвязана с тяжестью синдрома нарушения дыхания во сне: распространенность гиперинтенсивности белого вещества сопряжена с количеством эпизодов обструктивных апноэ, формирование лакунарных инфарктов - со средне-минимальным уровнем сатурации. Расширение ликворных пространств мозга ассоциируется с повышенной вариабельностью АД в ночные часы и снижением циркадного индекса АД.
6. У пациентов с хроническими ишемическими цереброваскулярными заболеваниями выявлено снижение качества жизни, преимущественно в физическом компоненте здоровья и ролевом функционировании, обусловленном физическим и психологическим компонентом. Основными факторами, ассоциирующимися со снижением качества жизни, являются женский пол, уровень тревоги, депрессии и выраженность синдрома дневной сонливости / усталости. Перенесенный неинвалидизирующий инсульт, степень тяжести нарушения дыхания во сне (по величине индекса апноэ/гипопноэ) не оказывают дополнительного негативного влияния на качество жизни.

Практические рекомендации

1. Пациентам с хроническими ишемическими цереброваскулярными заболеваниями необходимо оценивать риск апноэ сна с помощью Берлинского вопросника, с учетом таких клинических признаков, как возраст старше 68 лет, индекс массы тела более 28 кг/м^2 и наличие сахарного диабета 2 типа.
2. При наличии высокого риска апноэ сна пациенты нуждаются в верификации и оценке степени выраженности нарушения дыхания во сне с помощью кардиореспираторного мониторинга.
3. При выявлении ночной гипертензии, повышенных показателей вариабельности АД в ночные часы (по данным суточного мониторинга АД) необходимо обследовать пациента для верификации нарушения дыхания во сне.
4. Пациенты с умеренной/тяжелой степенью выраженности НДС нуждаются в специализированной коррекции дыхательных нарушений.
5. Пациенты с наличием 5 и более эпизодов центрального апноэ, зарегистрированных при кардиореспираторном мониторинге,

должны быть обследованы с целью своевременной диагностики и лечения когнитивных нарушений.

6. Жалобы на дневную сонливость у больных с хроническими ишемическими цереброваскулярными заболеваниями не всегда патогномоничны для нарушения дыхания во сне и могут ассоциироваться с психоэмоциональным дискомфортом и синдромом усталости. Для дифференцирования этих состояний целесообразно использовать специфические опросники и шкалы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шарипов, Г.Г. Распространенность и тяжесть нарушений дыхания во сне при хронических ишемических цереброваскулярных заболеваниях / Г.Г. Шарипов, Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин // *Материалы III Национального конгресса «Кардионеврология»*, Москва. - 2018. - С. 220.
2. Шарипов, Г.Г. Влияние нарушения дыхания во сне на когнитивные функции при хронических ишемических цереброваскулярных заболеваниях / Г.Г. Шарипов, Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин // *Материалы III Национального конгресса «Кардионеврология»*, Москва. - 2018. - С. 221.
3. Гераскина, Л.А. Хронические ишемические цереброваскулярные заболевания и нарушения дыхания во сне / Л.А. Гераскина, Г.Г. Шарипов, А.В. Фоякин // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2019. - №5-2. – С. 390.
4. Гераскина, Л.А. Нарушение дыхания во сне и структурные изменения головного мозга при хронических ишемических цереброваскулярных заболеваниях / Л.А. Гераскина, Г.Г. Шарипов, А.В. Фоякин // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2019. - №5-2. – С. 391.
5. Шарипов, Г.Г. Нарушения дыхания во сне как прогностический фактор раннего функционального восстановления у больных с ишемическим инсультом / Г.Г. Шарипов, Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин, Г.М. Лутохин, М.Ю. Максимова // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. – 2019. – Т. 67. - Приложение 3. – С. 169-171.
6. Шарипов, Г.Г. Структура нарушений дыхания во сне и факторы риска когнитивных расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью / Г.Г. Шарипов, Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин, М.Ю. Максимова // *Кардиология*. – 2020. – Т. 60. - №1. – С. 141-142.
7. Гераскина, Л.А. Нарушения дыхания во сне и качество жизни больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями / Л.А. Гераскина, Г.Г. Шарипов, А.В. Фоякин, М.Ю. Максимова // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2020. – Т. 14. - №4. – С. 5-14.
8. Гераскина, Л.А. Структура нарушений дыхания во сне и когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях / Л.А. Гераскина, Г.Г. Шарипов, А.В. Фоякин, М.Ю. Максимова // *Российский неврологический журнал*. – 2020. – Т. 25. - №3. – С. 26-33.
9. Гераскина, Л.А. Суточный профиль артериального давления при хронических цереброваскулярных заболеваниях и нарушении дыхания во сне / Л.А. Гераскина, Г.Г. Шарипов, А.В. Фоякин, М.Ю. Максимова // *Ульяновский медико-биологический журнал*. – 2020. – № 2. – С. 21-30.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертония
АД	- артериальное давление
БЦА	- брахиоцефальные артерии
Вар АД	- вариабельность АД
ГИБВ	- гиперинтенсивность белого вещества
ДАД	- диастолическое АД
ДИ	- доверительный интервал
ДСУ	- дневная сонливость / усталость
ДЭ	- дисциркуляторная энцефалопатия
ИАГ	- индекс апноэ-гипопноэ
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМТ	- индекс массы тела
КЖ	- качество жизни
КН	- когнитивные нарушения
МРТ	- магнитно-резонансная томография
НИБВ	- визуально неизмененное белое вещество
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ОА(С)	- обструктивное апноэ (сна)
ОШ	- отношение шансов
ПАД	- пульсовое АД
САД	- систолическое АД
СД	- сахарный диабет 2 типа
СМАД	- суточное мониторирование АД
СОАС	- синдром обструктивного апноэ сна
ХБП	- хроническая болезнь почек
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ЦА(С)	- центральное апноэ (сна)
ЦВЗ	- цереброваскулярные заболевания
ЦИ	- циркадный индекс