

СТРУКТУРА НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ И КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Гераскина Л.А.¹, Шарипов Г.Г.², Фоякин А.В.¹, Максимова М.Ю.¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Резюме. Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) считается одним из факторов риска когнитивных нарушений (КН), тогда как роль центральных апноэ (ЦА) в развитии КН не установлена. **Цель** — изучить особенности структуры нарушений дыхания во сне (НДС) у больных с фактором риска КН. **Материал и методы.** Обследовано 100 больных (50 мужчин и 50 женщин) в возрасте 65 (58; 74,5) лет. У большинства имелись артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА), реже — стабильные формы ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарный диабет 2-го типа (СД). У всех диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия I–II стадии. Ранее неинвалидизирующий инсульт перенесли 37% больных (mRS 0–2 балла). Всем выполнен тест МоСА. НДС верифицировали при кардиореспираторном мониторинге (КТ-04-3Р(М), «ИНКАРТ», СПб). Оценивали количество эпизодов НДС, обструктивного апноэ, ЦА, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), длительность и степень десатурации. Выполнен корреляционный, дискриминантный и ROC-анализ, расчет отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) наступления события. **Результаты.** НДС (ИАГ ≥ 5) по типу СОАС и ЦА выявлены у 82% больных. В среднем ИАГ составил 13 (8; 21). КН (МоСА < 26) выявлены у 28% больных без НДС и 52% больных с НДС ($p = 0,03$). Установлена взаимосвязь между оценкой МоСА и ИАГ (Spearman, $r = -0,24$, $p = 0,02$). При дискриминантном анализе с пошаговым включением факторов сердечно-сосудистого риска и параметров НДС выявлено, что ЦА, степень АГ, возраст и наличие СД ассоциируются с развитием КН (Wilks's Lambda: 0,75542; $F(4,73) = 5,9087$, $p < 0,0004$). Установлено пороговое значение ЦА ≥ 5 (площадь под кривой 0,741, 95% ДИ 0,595–0,828; чувствительность 64%, специфичность 76%), при этом ОШ 5,5 (95% ДИ 2,09–14,90). **Заключение.** У 82% больных с хроническими ЦВЗ выявляются НДС, что связано с двукратным увеличением частоты КН. При этом наиболее значимым является наличие в структуре НДС 5 и более эпизодов ЦА, которые служат не причиной КН, а маркером более тяжелых структурно-функциональных церебральных изменений.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания; когнитивные нарушения; нарушения дыхания во сне; обструктивное апноэ; центральное апноэ.

Для цитирования: Гераскина Л.А., Шарипов Г.Г., Фоякин А.В., Максимова М.Ю. Структура нарушений дыхания во сне и когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(3):26–33. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-3-26-33.

Для корреспонденции: Гераскина Л.А. — e-mail: neurocor@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Гераскина Л.А., <https://orcid.org/0000-0002-1253-1082>

Шарипов Г.Г., <https://orcid.org/0000-0002-9640-0900>

Фоякин А.В., <https://orcid.org/0000-0001-5452-2152>

Максимова М.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

THE STRUCTURE OF SLEEP-DISORDERED BREATHING AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN CEREBROVASCULAR DISEASES

Geraskina L.A.¹, Sharipov G.G.², Foyakin A.V.¹, Maksimova M.Yu.¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia

²Medical Institute of RUDN University (Peoples' Friendship University of Russia), Moscow, Russia

Abstract. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is considered one of the risk factors for cognitive impairment (CogI). The role of central apnea (CA) in the development of CI has not been established. **Aim** — to study the features of the structure of sleep-disordered breathing (SDB) in patients with chronic cerebrovascular disease (CVD) and clarify their significance as a risk factor for CogI. **Material and methods.** 100 patients (50 men, 50 women) at the age of 65 (58; 74.5) years were examined. Most had arterial hypertension (AH) and atherosclerosis of the brachiocephalic arteries; less commonly, stable forms of coronary artery disease and diabetes mellitus (DM) type 2. All patients were diagnosed with stage I–II dyscirculatory encephalopathy. Previously, non-disabling stroke was suffered by 37% of patients (mRS 0–2 points). Everyone completed the MoCA test. SDB was verified during cardiorespiratory monitoring (CT-04-3R (M), “INKART”, St. Petersburg). We estimated the number of episodes of SDB, obstructive apnea, CA, apnea/hypopnea index (AHI), duration and degree of desaturation. The correlation, discriminant and ROC analysis, the calculation of the odds ratio (OR) and the confidence interval (CI) of the occurrence of the event are performed. **Results.** SDB (AHI ≥ 5) according to the type of OSAS and CA were detected in 82% of patients. The average AHI was 13 (8; 21). CogI (MoCA < 26) were detected in 28% of patients without SDB and 52% of patients with SDB ($p = 0.03$). The relationship between the assessment of MoCA and AHI (Spearman, $r = -0.24$, $p = 0.02$) was established. A discriminant analysis with step-by-step inclusion of cardiovascular risk factors and

*SDB parameters revealed that CA, the degree of AH, age and DM are associated with the development of CN (Wilks's Lambda: 0.75542; approx. $F(4,73) = 5.9087$, $p < 0.0004$). A threshold value of $CA \geq 5$ was established (AUC 0.741, 95% CI 0.595–0.828; sensitivity 64%, specificity 76%), while the OR is 5.5 (95% CI 2.09–14.90). **Conclusion.** In 82% of patients with chronic CVD, SDB is detected, which is associated with a twofold increase in the frequency of CogI. Moreover, the most significant is the presence in the SDB structure of 5 or more episodes of CA, which serve not as a cause of CogI, but as a marker of more severe structural and functional cerebral changes.*

Key words: cognitive impairment; sleep-disordered breathing; central apnea.

For citation: Geraskina L.A., Sharipov G.G., Fonyakin A.V., Maksimova M.Yu. The Structure of Sleep-Disordered Breathing and Cognitive Impairment in Cerebrovascular Diseases. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(3):26–33 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-3-26-33.

For correspondence: Geraskina L.A. — e-mail: neurocor@mail.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Geraskina L.A., <https://orcid.org/0000-0002-1253-1082>

Sharipov G.G., <https://orcid.org/0000-0002-9640-0900>

Fonyakin A.V., <https://orcid.org/0000-0001-5452-2152>

Maksimova M.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Received 21.05.20

Accepted 08.06.20

Введение. Развитие современной цивилизации сопряжено с увеличением продолжительности жизни, что приводит к повышению доли пожилых людей в популяции. Для пожилых людей характерна высокая частота ряда заболеваний, в том числе ухудшение когнитивных функций [1]. Когнитивными нарушениями (КН) называют снижение одной или нескольких из когнитивных способностей (память, праксис, гнозис, речь, управляющие функции, внимание) по сравнению с исходным уровнем [2, 3]. При этом больные предъявляют жалобы в основном на ухудшение памяти, утомляемость при интеллектуальной работе и забывчивость. Проявления болезни выражаются снижением социальной, бытовой и профессиональной адаптации различной степени с дальнейшим возможным развитием деменции [1–4].

Основными факторами риска развития хронических ишемических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и КН сосудистого генеза являются артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз церебральных артерий, метаболический синдром и ИБС [5]. В настоящее время нарушения дыхания во сне (НДС) также рассматриваются как модифицируемый фактор риска развития КН [6, 7]. Согласно недавно проведенному крупному метаанализу популяционных исследований, вероятность развития КН у лиц с НДС составляет более 26% [8]. Механизмы развития КН у больных с НДС связывают с гипоксией, нейровоспалением, фрагментацией сна и дисфункцией автономной нервной системы [9–11].

В литературе, как правило, обсуждается взаимосвязь КН с наличием и выраженностью синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). Однако помимо СОАС, синдром НДС включает и центральное апноэ во сне (ЦА). НДС центрального генеза в основном встречаются у больных в остром периоде нарушения мозгового кровообращения (НМК), при патологии

ствола мозга и сердечной недостаточности [12–14], но их частота и тяжесть при хронических ЦВЗ не определена. Больные с ЦВЗ характеризуются коморбидностью и имеют, наряду с перенесенными НМК, различные кардиальные заболевания, в том числе хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Кроме того, при исследовании респираторных нарушений в ночные часы регистрируются эпизоды как обструктивного апноэ (ОА), так и ЦА, значение которых как прогностического фактора когнитивных нарушений у больных с ЦВЗ не уточнено.

Цель работы — изучить особенности структуры НДС у больных с хроническими ишемическими ЦВЗ и уточнить их значение как фактора риска КН.

Материал и методы. В исследование были включены 100 больных, 50 мужчин и 50 женщин, средний возраст которых составлял 65 (58; 74,5) лет, индекс массы тела (ИМТ) — 28 (26; 32) кг/м².

Критерии включения: больные с хроническими ЦВЗ (дисциркуляторная энцефалопатия I–II стадии, последствия перенесенного ишемического инсульта давностью не менее 6 мес., мужчины и женщины, подписанное информированное согласие.

Критерии невключения: деменция по критериям DSM-5 (менее 26 баллов по MoCA в сочетании с нарушением функционирования, социальной дезадаптацией и потребностью в посторонней помощи); выраженные аффективные расстройства (клинически значимые изменения по Госпитальной шкале тревоги и депрессии); афазия; острая респираторная патология; хронические заболевания легких и дыхательная недостаточность III–IV ст.; нарушения носового дыхания; кардиальные и другие соматические заболевания в стадии обострения либо декомпенсации; отказ от участия в исследовании [3].

АГ выявлена у 92% больных, атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА) — у 94%, стабильные формы ИБС (стенокардия напряжения 1–2-го

Характеристика НДС (по данным КРМ)

Параметр	Min–max	Me (25%; 75%)
ИАГ	1–65	13 (8; 21)
ИГ	0–54	6 (2; 12)
НДС, количество эпизодов	9–525	90 (49; 156)
НДС с гипоксемией, количество эпизодов	0–365	39 (12; 82)
Апноэ, количество эпизодов	2–500	65 (27; 125)
Апноэ с гипоксемией, количество эпизодов	0–361	20 (5; 52)
ЦА, количество эпизодов	0–83	4 (1; 13)
ЦА с гипоксемией, количество эпизодов	0–74	2 (0; 5)
ОА, количество эпизодов	0–481	50 (19; 97)
ОА с гипоксемией, количество эпизодов	0–376	17 (4; 41)
Уровень средней сатурации крови кислородом, %	85,7–94,1	91,95 (91; 92,6)
Уровень минимальной сатурации крови кислородом, %	50,6–90,4	84,15 (81,45; 86,8)
Уровень максимальной сатурации крови кислородом, %	88,1–95,7	93,6 (93; 94,3)
Максимальная длительность эпизода десатурации (снижено >3% или ниже 89%), с	7–4282	78 (52; 137)
Суммарная длительность эпизодов десатурации, с	7–23 250	1837 (626,5; 3345)
Средний минимальный уровень кислорода в эпизодах десатурации, %	77–92,9	88,75 (87,8; 89,95)

Table 1

Characteristic of SDB (sleep-disordered breathing) (cardiorespiratory monitoring data)

Parameter	Min–max	Me (25%; 75%)
Apnoea Hypopnea Index	1–65	13 (8; 21)
Anoxemia index	0–54	6 (2; 12)
SDB, number of episodes	9–525	90 (49; 156)
SDB with anoxemia, number of episodes	0–365	39 (12; 82)
Apnoea, number of episodes	2–500	65 (27; 125)
Apnoea with anoxemia, number of episodes	0–361	20 (5; 52)
Sleep central apnoea, number of episodes	0–83	4 (1; 13)
Central apnoea with anoxemia, number of episodes	0–74	2 (0; 5)
Obstructive Sleep Apnoea	0–481	50 (19; 97)
Obstructive Sleep Apnoea, number of episodes	0–376	17 (4; 41)
The level of average oxygen saturation, %	85.7–94.1	91.95 (91; 92.6)
The level of minimum oxygen saturation, %	50.6–90.4	84.15 (81.45; 86.8)
The level of maximum oxygen saturation, %	88.1–95.7	93.6 (93; 94.3)
Maximum duration of desaturation episode (reduced > 3% or below 89%), с	7–4282	78 (52; 137)
The total duration of desaturation episodes, с	7–23 250	1837 (626.5; 3345)
The average minimum level of oxygen in episodes of desaturation,%	77–92.9	88.75 (87.8; 89.95)

функционального класса, постинфарктный кардиосклероз — ПИКС) — у 31% пациентов. ХСН I–II ст. диагностирована у 54% пациентов, сахарный диабет 2-го типа (СД) — у 19%.

Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии (син.: хроническая ишемия мозга, I67.8) был подтвержден данными нейровизуализации. Ранее острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) перенесли 37% больных, в периоде исследования они не нуждались в посторонней помощи (неинвалидизирующий инсульт), оценка по модифицированной шкале Рэнкина варьировала в диапазоне 0–2 балла.

Когнитивные функции оценивали с помощью теста Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [15]. Тест включает в себя оценивание таких когнитивных навыков, как: зрительно-конструктивные и исполнительские функции, название, счет, внимание, речь, беглость речи в пробе фонематических (литеральных) ассоциаций, способность к абстрактному мышлению, отсроченное воспроизведение, ориента-

ция. Нормальным значениям соответствует оценка 26–30 баллов, оценка 25 баллов и менее — признак КН. Исследование было дополнено тестом на семантические (категориальные) ассоциации (количество слов — названий животных — за 1 мин).

НДС верифицировали инструментальным методом кардиореспираторного мониторинга с помощью носимого монитора КТ-04-3Р(М) («ИНКАРТ», СПб). Запись проводилась ночью в период от 22:00 до 07:00 часов утра. Регистрировали общее количество эпизодов НДС, эпизодов апноэ в целом и отдельно эпизодов ОА, ЦА [16].

Если более 50% всех эпизодов НДС были ОА, определяли преимущественно обструктивный тип расстройств дыхания. Если более 50% всех эпизодов НДС были представлены ЦА, диагностировали НДС центрального типа.

Синдром НДС классифицировали по тяжести с помощью индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), который отражает среднее количество событий дыхательных

Клиническая характеристика больных 1-й и 2-й групп

Характеристика	1-я группа (ИАГ < 5) (n = 18)	2-я группа (ИАГ ≥ 5) (n = 82)	p
Возраст, лет	60 (52; 67)	66 (58; 75)	0,023
Пол (м/ж), количество	9/9	31/31	1,00
ИМТ, кг/м ²	27 (26; 28)	29 (26;33)	0,135
ОНМК в анамнезе, число больных (%)	7 (38%)	30 (36%)	0,859
АГ, число больных (%)	17 (94%)	75 (91%)	
АГ 1-й ст.	6 (33%)	3 (4%)	0,0001
АГ 2-й и 3-й ст.	11 (61%)	72 (87%)	0,0088
СД, число больных (%)	1 (6%)	18 (22%)	0,118
ХСН I–II ст., число больных (%)	7 (38%)	47 (57%)	0,143
ФП, число больных (%)	1 (6%)	6 (7%)	0,754
Атеросклероз БЦА, число больных (%)			0,878
Стеноз менее 70%	9 (50%)	57 (71%)	
Стеноз 70% и больше	1 (6%)	7 (8%)	
МоСА, балл	26 (25; 28)	25 (22; 27)	0,03
Зрительно-конструктивные навыки	2 (1; 2)	2 (1; 2)	0,49
Тест рисования часов	3 (3; 3)	3 (2; 3)	0,06
Называние предметов	3 (3; 3)	3 (3; 3)	0,28
Внимание	6 (6; 6)	6 (5; 6)	0,19
Счет	3 (3; 3)	3 (3; 3)	0,67
Речь	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,34
Фонематические ассоциации, количество слов	13 (11; 14)	10 (7; 12)	0,03
Семантические ассоциации, количество слов	15 (12; 21)	15 (11; 20)	0,56
Абстрактное мышление	2 (1; 2)	2 (1; 2)	0,42
Отсроченное воспроизведение, количество слов	4 (3; 5)	3 (1; 4)	0,03
Ориентация	6 (6; 6)	6 (6; 6)	0,10

Table 2

Clinical characteristic of patients in groups 1 and 2

Characteristic	Group 1 (AHI < 5) (n = 18)	Group 2 (AHI ≥ 5) (n = 82)	p
Age, years	60 (52; 67)	66 (58; 75)	0.023
Sex (m/f), number	9/9	31/31	1.00
Index of Mass Corporal, кг/м ²	27 (26; 28)	29 (26; 33)	0.135
Acute cerebrovascular accident, with past history, number of patients (%)	7 (38%)	30 (36%)	0.859
Arterial hypertension, number of patients (%)	17 (94%)	75 (91%)	
Arterial hypertension, the 1 st degree	6 (33%)	3 (4%)	0.0001
Arterial hypertension, the 2 nd and the 3 rd degree	11 (61%)	72 (87%)	0.0088
Diabetes mellitus, number of patients (%)	1 (6%)	18 (22%)	0.118
Chronic cardiac failure, I–II degree, number of patients (%)	7 (38%)	47 (57%)	0.143
Atrial fibrillation, number of patients (%)	1 (6%)	6 (7%)	0.754
Atherosclerosis of brachiocephalic arteries, number of patients (%)			0.878
Stenosis, less than 70%	9 (50%)	57 (71%)	
Stenosis, 70% and over	1 (6%)	7 (8%)	
MCA, points	26 (25; 28)	25 (22; 27)	0.03
Visual and constructive skills	2 (1; 2)	2 (1; 2)	0.49
Clock drawing test	3 (3; 3)	3 (2; 3)	0.06
Reversal naming	3 (3; 3)	3 (3; 3)	0.28
Attention	6 (6; 6)	6 (5; 6)	0.19
Counting	3 (3; 3)	3 (3; 3)	0.67
Speech	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0.34
Phonemic associations, number of words	13 (11; 14)	10 (7; 12)	0.03
Semantic associations, number of words	15 (12; 21)	15 (11; 20)	0.56
Abstract thinking	2 (1; 2)	2 (1; 2)	0.42
Delayed reproduction, number of words	4 (3; 5)	3 (1; 4)	0.03
Orientation	6 (6; 6)	6 (6; 6)	0.10

нарушений за 1 час сна: ИАГ 5–14 — легкая степень, ИАГ 15–29 — средняя степень тяжести и ИАГ ≥ 30 — тяжелая степень НДС. ИАГ менее 5 соответ-

ствует отсутствию НДС. Также определяли индекс гипоксемии (ИГ), характеристики гипоксемии (длительность, глубина десатурации).

Дискриминантный анализ: факторы, ассоциирующиеся с КН у больных ЦВЗ (Wilks's Lambda: 0,75542; прил. F(4,73) = 5,9087, $p < 0,0004$)

	Wilk's Lambda	Частная Lambda	F — исключить (1,73)	p — уровень	Толер.	1-толер.
Центральное апноэ	0,854	0,884	9,538	0,0028	0,994	0,006
Степень АГ	0,821	0,921	6,305	0,0143	0,939	0,061
Возраст	0,799	0,944	4,295	0,0418	0,979	0,020
СД	0,770	0,981	1,416	0,2380	0,922	0,078

Table 3

Discriminant analysis: cognitive defects-associated factors in patients with cerebrovascular disease (Wilks's Lambda: 0.75542; approx. F(4.73) = 5.9087, $p < 0.0004$)

	Wilk's Lambda	Partial Lambda	F — excluded (1.73)	p — level	Tolerant	1-tolerant
Central apnoea	0.854	0.884	9.538	0.0028	0.994	0.006
Arterial hypertension, degree	0.821	0.921	6.305	0.0143	0.939	0.061
Age	0.799	0.944	4.295	0.0418	0.979	0.020
Diabetes mellitus	0.770	0.981	1.416	0.2380	0.922	0.078

Статистическую обработку выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 и SPSS 16/0. Полученные данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала, для ряда переменных приведены минимальное и максимальное значение. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. При проведении корреляционного анализа применяли критерий Спирмена. Для выявления значимых факторов, ассоциирующихся с развитием КН, использовали метод дискриминантного анализа с пошаговым включением переменных. Определение пороговых значений переменной выполнено с помощью ROC-анализа с вычислением чувствительности и специфичности. Также рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) наступления события. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике Медицинского института РУДН (протокол №27 от 21 декабря 2017 г.).

Результаты. В обследованной группе пациентов оценка по тесту МоСА варьировала от 17 до 30 баллов и в среднем составила 25 (23; 27) баллов. У 52% больных сумма баллов была менее 26, у них не было социальной дезадаптации и нарушений повседневного функционирования, что соответствует критериям диагностики умеренного нейрокогнитивного расстройства [3]. В основном нарушения касались беглости речи в тесте литеральных ассоциаций и памяти (отсроченного воспроизведения).

При кардиореспираторном мониторинговании у 82% больных зарегистрированы НДС (табл. 1). В среднем величина ИАГ составила 13 (8; 21), ИГ — 6 (2; 12). НДС легкой степени выявлены у 37%, средней степени — у 33% и тяжелой степени — у 12% больных. Эпизоды ЦА верифицированы у 82 из 100 обследованных больных, их количество не превышало 83 эпизодов за ночь. За счет превалирования эпизодов ОА над ЦА тип НДС у всех пациентов соответствовал критериям СОАС.

Эпизоды апноэ различались по длительности, и не все сопровождались значимой десатурацией (см. табл. 1). В среднем максимальная длительность эпизода десатурации составляла 78 с, суммарная длительность эпизодов десатурации на протяжении времени сна достигала 1837 с (30 мин 37 с), при этом средний уровень сатурации равнялся 92%, минимальный — 84,2%. У отдельных пациентов наиболее продолжительный эпизод десатурации длился 4282 с (71 мин 22 с), суммарная длительность всех эпизодов десатурации составила 23 250 с (387,5 мин или 6,5 ч), т.е. регистрировалась в подавляющую часть времени ночного сна, при этом средний уровень сатурации был 85,7%, а показатель минимального уровня сатурации снижался до 50,6%. Апноэ центрального генеза чаще сопровождались гипоксемией по сравнению с ОА.

Для определения роли НДС как фактора риска КН при ЦВЗ мы разделили больных на 2 группы: 1-я группа ($n = 18$) — больные без НДС (ИАГ < 5) и 2-я группа ($n = 82$) — больные с НДС (ИАГ ≥ 5). Больные 2-й группы были статистически значимо старше ($p = 0,023$), у них чаще имелась АГ 2-й и 3-ей степени ($p = 0,0088$), по другим общим характеристикам и встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска различий не выявлено (табл. 2).

Оценка теста МоСА была выше у пациентов 1-й группы (см. табл. 2). В целом во 2-й группе частота встречаемости КН была в 2 раза больше, чем в 1-й группе: 58 и 28% ($p = 0,03$). У больных 2-й группы наблюдалось преимущественное снижение показателей в категориях фонематической беглости речи и отсроченного воспроизведения, они также хуже выполняли тест рисования часов.

При корреляционном анализе выявлена отрицательная взаимосвязь между суммой баллов теста МоСА и величиной ИАГ ($r = -0,24$, $p = 0,02$). С показателями глубины и длительности десатурации крови и ИГ статистически значимой связи результатов теста МоСА не выявлено.

Для определения наиболее значимых факторов, ассоциирующихся с наличием КН у больных хроническими ишемическими ЦВЗ, выполнен дискри-

минантный анализ с пошаговым включением переменных — факторов сердечно-сосудистого риска с доказанным влиянием на развитие КН и показателей КРМ: пол, возраст, ИМТ, ОНМК в анамнезе, наличие и степень АГ, наличие СД, ИБС, ХСН, состояние БЦА, ИАГ, общее количество эпизодов НДС, количество эпизодов апноэ, количество эпизодов ЦА и количество эпизодов ОА, уровень минимальной/средней/максимальной сатурации и средний минимальный уровень кислорода в эпизодах десатурации. В результате математической обработки получена модель из 4 признаков: ЦА, степень АГ, возраст и наличие СД (табл. 3).

Для определения количественных значений ЦА как одного из ведущих признаков, ассоциирующихся с КН, выполнен ROC-анализ. Установлено, что пороговому уровню соответствует количество эпизодов ЦА ≥ 5 : площадь под кривой — 0,741 (стандартная ошибка 0,059), 95% ДИ 0,595–0,828, чувствительность — 64%, специфичность — 76%. Рассчитана вероятность наличия КН, если количество ЦА составляет 5 и более эпизодов: 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.

Обсуждение. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность НДС составляет до 20% от общей популяции [17]. При этом частота НДС у больных с ЦВЗ достигает 59–63% [18, 19]. В частности, у пациентов, которые ранее перенесли ОНМК, включая ТИА, частота встречаемости НДС увеличивается до 70%, а в остром периоде ОНМК она повышается до 88% [20, 21]. В нашем исследовании НДС (ИАГ ≥ 5) выявлены у 82% больных, что во многом соответствует данным литературы. Высокая распространенность НДС у больных с хроническими ЦВЗ напрямую связана с наличием множества основных факторов риска НДС. У большинства больных диагностированы АГ, атеросклероз БЦА, ХСН, ИБС, СД и ожирение, а 37% больных ранее перенесли ОНМК. Все эти коморбидные состояния являются характерными для больных с ЦВЗ и способствуют развитию НДС.

В структуру НДС входят ОА и ЦА. Частота встречаемости ОА в 20 раз больше, чем ЦА. ЦА в основном встречается у больных в остром периоде инсульта и при сердечной недостаточности со сниженной функцией левого желудочка [12–14]. В нашем исследовании у всех пациентов основной тип НДС соответствовал критериям СОАС. Однако эпизоды ЦА зарегистрированы у 82% больных.

КН у больных хроническими ЦВЗ, по данным эпидемиологических исследований, встречаются до 50–70% [22]. В нашем исследовании КН выявлены у 52% больных. При этом наличие НДС ассоциировалось с двукратным увеличением частоты КН. Однако больные с НДС были старше ($p = 0,02$) и имели более тяжелую степень АГ ($p = 0,008$), а независимая роль этих факторов в развитии КН убедительно доказана [23, 24].

В настоящее время актуальным направлением исследований остается уточнение патофизиологических механизмов влияния собственно НДС на развитие КН. По данным литературы, важнейшими механизмами КН являются прерывистая гипоксемия, фрагментация сна, нейровоспаление, цереброваскулярные изменения и формирование ишемических очагов [9–11]. Гипоксемия вызывает изменения биохимического и гемодинамического состояния центральной нервной системы с последующим повреждением нейронов [25, 26]. Наиболее чувствительными к данным изменениям являются префронтальная зона и поясные извилины, которые связаны с управляющими функциями, обучением и памятью [27–30]. В нашем исследовании КН в основном проявлялись в снижении беглости речи в тесте литеральных ассоциаций и ухудшении отсроченного воспроизведения слов, которые характерны для дисфункции префронтальных зон головного мозга.

При корреляционном анализе была выявлена статистически значимая взаимосвязь оценки теста МоСА с показателем ИАГ, тогда как с показателями степени насыщения крови кислородом и ИГ взаимосвязи не определено. Это говорит о том, что развитие КН при НДС зависит не только от степени гипоксемии. Большее значение имеет именно частота эпизодов НДС в течение сна и опосредуемые этим вышеперечисленные эффекты.

Развитие КН при хронических ЦВЗ, помимо НДС, обусловлено наличием множественных факторов риска и их взаимовлиянием. Основными среди них являются возраст, АГ, атеросклероз, СД, ХСН, ИБС, собственную значимость имеет и ранее перенесенное ОНМК. Однако, по данным дискриминантного анализа, включавшего в расчет все перечисленные признаки, наиболее значимыми оказались наличие ЦА, наличие и тяжесть АГ, возраст и наличие СД. Роль возраста, АГ и СД в развитии КН в настоящее время хорошо известна [23, 24, 31]. Поэтому мы считаем важным особое внимание уделить ЦА.

По данным литературы, величина ИАГ отрицательно коррелирует с уровнем когнитивных функций, что подтверждается и нашими данными [32]. При этом более значимое снижение когнитивных функций наблюдается у пациентов с умеренными и тяжелыми НДС [33]. Такие переменные, как степень АГ, возраст и наличие СД, вошедшие в модель дискриминации, являются доказанными факторами высокого риска СОАС. В свою очередь, эпизоды ОА доминируют среди других НДС и в основном определяют величину ИАГ. Поэтому мы полагаем, что степень АГ, возраст, наличие СД косвенно свидетельствуют о наличии и тяжести обструктивных апноэ и в целом НДС.

Роль ЦА как фактора, ассоциирующего с КН, заслуживает дополнительного обсуждения. Возникновение ЦА в первую очередь связано с неврологической патологией: дисфункцией ствола мозга или супратенториальным инсультом [34]. Стандартные режимы нейровизуализации не всегда позволяют выявить структурные изменения в стволе мозга у паци-

ентов с ЦА. Однако с помощью МРТ высокого разрешения были визуализированы микроструктурные изменения в белом веществе ствола мозга и нарушение коннективности с лобной долей головного мозга, а также показана их тесная корреляция с наличием и тяжестью ЦА [35, 36]. Таким образом, ЦА может быть использовано как маркер, свидетельствующий о распространенном церебральном поражении с вовлечением значимых для развития КН зон, лежащих в основе феномена корково-подкоркового разобщения.

Заключение. У 82% больных с хроническими ишемическими ЦВЗ выявляются НДС, среди которых преобладают дыхательные нарушения обструктивного типа. Когнитивные нарушения у больных с ЦВЗ и наличием НДС встречаются с частотой до 58%, что вдвое больше, чем у больных без НДС. При этом наиболее значимым является наличие в структуре НДС 5 и более эпизодов ЦА. Учитывая небольшое количество эпизодов ЦА, мы считаем, что ЦА не являются причиной развития КН, а лишь 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 ЦВЗ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Москва: Медпресс-информ. 2011. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB et al. Dementii. Moscow: Medpress-inform. 2011. (In Russian)].
2. Яхно НН. Когнитивные нарушения в неврологической практике. *Неврологический журнал*. 2006;11(1):4–12. [Yakhno NN. Cognitive impairment in neurological practice. *Neurologicheskii Zhurnal*. 2006;11(1):4–12. (In Russian)].
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition (DSM-5). Arlington: American Psychiatric Publishing. 2013:992.
4. Парфенов ВА. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):61–67. [Parfenov V.A. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):61–67. (In Russian)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67.
5. Суслина ЗА, Варакин ЮЯ. *Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга*. М. 2015:440. [Suslina ZA, Varakin UA. Clinical guidelines for early diagnosis, treatment and prevention of vascular diseases of the brain. М. 2015:440. (In Russian)].
6. Bucks RL, Olaithe M, Rosenzweig I, Morrell MJ. Reviewing the relationship between OSA and cognition: where do we go from here? *Respirology*. 2017;22(7):1253–1261. DOI: 10.1111/resp.13140. PMID: 28779504.
7. Daurat A, Huet N, Tiberge M. Metamemory beliefs and episodic memory in obstructive sleep apnea syndrome. *Psychol. Rep.* 2010;107(1):289–302. DOI:10.2466/10.13.20.22. PR0.107.4.289-302. PMID: 20923074.
8. Leng Y, McEvoy CT, Allen IE et al. Association of sleep-disorder breathing with cognitive function and risk of cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2017;74(10):1237–1245. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2180. PMID: 28846764.
9. Kielb SA, Ancoli-Israel S, Rebok GW et al. Cognition in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS): Current clinical knowledge and the impact of treatment. *NeuroMolecular Medicine*. 2012;14(3):180–193. DOI: 10.1007/S12017-012-8182-1. PMID: 22569877. PMID: PMC3823054.
10. Rosenzweig I, Williams SC, Morrell MJ. The impact of sleep and hypoxia on the brain: potential mechanisms for the effects of obstructive sleep apnea. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2014;20(6):565–571. DOI: 10.1097/MCP.000000000000099. PMID: 25188719.
11. Rosenzweig I, Glasser M, Polsek D et al. Sleep apnea and the brain: a complex relationship. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(5):404–414. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00090-9. PMID: 25887982.
12. Orr JE, Malhotra A, Sands SA. Pathogenesis of central and complex sleep apnea. *Respirology*. 2017;22(1):43–52. DOI: 10.1111/resp.12927. PMID: 27707160.
13. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: lessons from recent trials and need for team science. *Circulation*. 2017;136(19):1840–1850. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029400. PMID: 29109195.
14. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E et al. Central sleep apnea is associated with increased risk of ischemic stroke in the elderly. *Acta Neurol. Scand.* 2012;126(3):183–188. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01625.x. PMID: 22150745.
15. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005;53(4):695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
16. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J. Clin. Sleep Med.* 2012;8(5):597–619. DOI: 10.5664/jcs.m.2172. PMID: 23066376.
17. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur. Respir. J.* 2009;33(4):907–914. DOI: 10.1183/09031936.00180108. PMID: 19336593.
18. Wu Z, Chen F, Yu F, Guo Z. A meta-analysis of obstructive sleep apnea in patients with cerebrovascular disease. *Sleep Breath.* 2018;22(3):729–742. DOI: 10.1007/s11325-017-1604-4. PMID: 29248975.
19. Dong R, Dong Z, Liu H et al. Prevalence, risk factors, outcomes, and treatment of obstructive sleep apnea in patients with cerebrovascular disease: A systematic review. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018;27(6):1471–1480. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.048. PMID: 29555400.
19. Davis AP, Billings ME, Longstreth WT, Jr., Khot SP. Early diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea after stroke: Are we neglecting a modifiable stroke risk factor? *Neurol. Clin. Pract.* 2013;3(3):192–201. DOI: 10.1212/CPJ.0b013e318296f274. PMID: 23914326/ PMID: PMC3721244.
20. Лутхин ГМ, Гераскина ЛА, Фонакин АВ, Максимова МЮ. Оптимизация ранней реабилитации больных с ишемическим инсультом и нарушением дыхания во сне. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;2:5–13. [Lutohin GM, Geraskina LA, Fonakin AV, Maksimova MU. Optimization of early rehabilitation of patients with ischemic stroke and sleep breathing disorders. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2017;2:5–13. (In Russian)]. DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.1.
21. Van der Flier WM, Skoog I, Schneider JA et al. Vascular cognitive impairment. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2018;4:18003. DOI: 10.1038/nrdp.2018.3. PMID: 29446769.

22. Yaneva-Sirakova T, Traykov L, Petrova J et al. Screening for mild cognitive impairment in patients with cardiovascular risk factors. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017;13:2925–2934. DOI: 10.2147/NDT.S144264. PMID: 29255360.
23. Siebert JS, Wahl HW, Degen C et al. Attitude toward own aging as a risk factor for cognitive disorder in old age: 12-year evidence from the ILSE study. *Psychol. Aging.* 2018;33(3):461–472. DOI: 10.1037/pag0000252. PMID: 29756803.
24. Alkan A, Sharifov R, Akkoyunlu ME et al. MR spectroscopy features of brain in patients with mild and severe obstructive sleep apnea syndrome. *Clin. Imaging.* 2013;37(6):989–992. DOI: 10.1016/j.clinimag.2013.07/010. PMID: 23993754.
25. Xia Y, Fu Y, Xu H et al. Changes in cerebral metabolites in obstructive sleep apnea: a systemic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2016;6:23712. DOI: 10.1038/srep28712. PMID: 27349417.
26. Yaouhi K, Bertran F, Clochon P et al. A combined neuropsychological and brain imaging study of obstructive sleep apnea. *J. Sleep. Res.* 2009;18(1):36–48. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2008.00705.x. PMID: 19250174.
27. Lim DC, Pack AI. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: addressing the blood-brain barrier. *Sleep Med. Rev.* 2014;18(1):35–48. DOI: 10.1016/j.smrv.2012.12.003. PMID: 23541562. PMID: PMC3758447.
28. Morisson F, Décary A, Petit D et al. Daytime sleepiness and EEG spectral analysis in apneic patients before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest.* 2001;119(1):45–52. DOI: 10.1378/chest.119.1.45. PMID: 11157583.
29. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnea: a meta-review. *Respirology.* 2013;18(1):61–70. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02255.x. PMID: 22913604.
30. Xue M, Xu W, Ou YN et al. Diabetes mellitus and risk of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res. Rev.* 2019;55:100944. DOI: 10.106/j.arr.2019.100944. PMID 31430566.
31. Terpening Z, Lewis SJ, Yee BJ et al. Association between sleep-disordered breathing and neuropsychological performance in older adults with mild cognitive impairment. *J. Alzheimers. Dis.* 2015;46(1):157–165. DOI: 10.3233/JAD-141860. PMID: 25720400.
32. Li N, Wang J, Wang D et al. Correlation of sleep microstructure with daytime sleepiness and cognitive function in young and middle-aged adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2019;276(12):3525–3532. DOI: 10.1007/s00405-019-05529-y. PMID: 31263979.
33. Nopmaneejumrulers C, Kaneko Y, Hajek V et al. Cheyne-stokes respiration in stroke: Relationship to hypocapnia and occult cardiac dysfunction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2005;171(9):1048–1052. DOI: 10.1164/rccm.200411-1591OC. PMID: 15665317.
34. Duning T, Deppe M, Brand E et al. Brainstem involvement as a cause of central sleep apnea: pattern of microstructural cerebral damage in patients with cerebral microangiopathy. *PLoS One.* 2013;8(4):60304. DOI: 10.1371/journal.pone.0060304. PMID: 23637744. PMID: PMC3634049.
35. Heidbreder A, Spiehofer J, Stypmann J et al. Microstructural cerebral lesions are associated with the severity of central sleep apnea with Cheyne-Stokes-respiration in heart failure and are modified by PAP-therapy. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2018;247:81–187. DOI: 10.1016/j.resp.2017.10.010. PMID: 29102807.

Поступила 21.05.20
 Принята к печати 08.06.20