

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.24-008.444+616.831-005

## Патогенетические аспекты взаимосвязи ишемического инсульта и нарушений дыхания во сне

**М. С. Головкова-Кучерявая, С. Н. Янишевский, М. В. Бочкарев, Л. С. Коростовцева, Ю. В. Свиряев**  
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Головкова-Кучерявая Мария Сергеевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: golovkova\_ms@almzovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию  
14.01.22 и принята к печати 29.06.22.*

### Резюме

Обзор посвящен патофизиологическим основам взаимосвязи острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и нарушений дыхания во сне. Наряду с основными механизмами реализации патологического действия апноэ во сне на сердечно-сосудистую систему, такими как интермиттирующая гипоксемия, нарушение структуры сна и колебания внутригрудного давления, нарушение симпатико-парасимпатического баланса, оксидативный стресс, рассматриваются генетические факторы и роль глимфатической системы. В обзоре представлены данные о влиянии нарушений дыхания во сне на развитие различных подтипов ОНМК по классификации TOAST и так называемого «инсульта пробуждения», а также потенциальные механизмы, через которые повреждение головного мозга может способствовать возникновению апноэ во сне или усугублению уже имеющихся нарушений.

**Ключевые слова:** нарушения дыхания во сне, обструктивное апноэ во сне, центральное апноэ во сне, инсульт, глимфатическая система, генетические факторы

*Для цитирования: Головкова-Кучерявая М. С., Янишевский С. Н., Бочкарев М. В., Коростовцева Л. С., Свиряев Ю. В. Патогенетические аспекты взаимосвязи ишемического инсульта и нарушений дыхания во сне. Артериальная гипертензия. 2022;28(3):224–234. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-224-234*

---

---

## Pathogenetic links between ischemic stroke and sleep-disordered breathing

M. S. Golovkova-Kucheriavaia, S. N. Yanishevskiy,  
M. V. Bochkarev, L. S. Korostovtseva, Yu. V. Sviryaev  
Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**  
Maria S. Golovkova-Kucheriavaia,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratova str., St Petersburg,  
197341 Russia.  
E-mail: golovkova\_ms@almazovcentre.ru

Received 14 January 2022;  
accepted 29 June 2022.

---

---

### Abstract

The paper reviews the pathophysiological links between ischemic stroke and sleep-disordered breathing. We discuss well-known mechanisms, such as intermittent hypoxemia, disturbed sleep structure and fluctuations in intrathoracic pressure, autonomic imbalance, oxidative stress, as well as genetic factors and the role of glymphatic system. The impact of sleep-disordered breathing on the development of various subtypes of stroke (according to the TOAST classification) and the so-called “wake-up stroke” is presented.

**Key words:** sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea, central sleep apnea, stroke, glymphatic system, genetic polymorphisms

*For citation: Golovkova-Kucheriavaia MS, Yanishevskiy SN, Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Sviryaev Yu V. Pathogenetic links between ischemic stroke and sleep-disordered breathing. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(3):224–234. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-224-234*

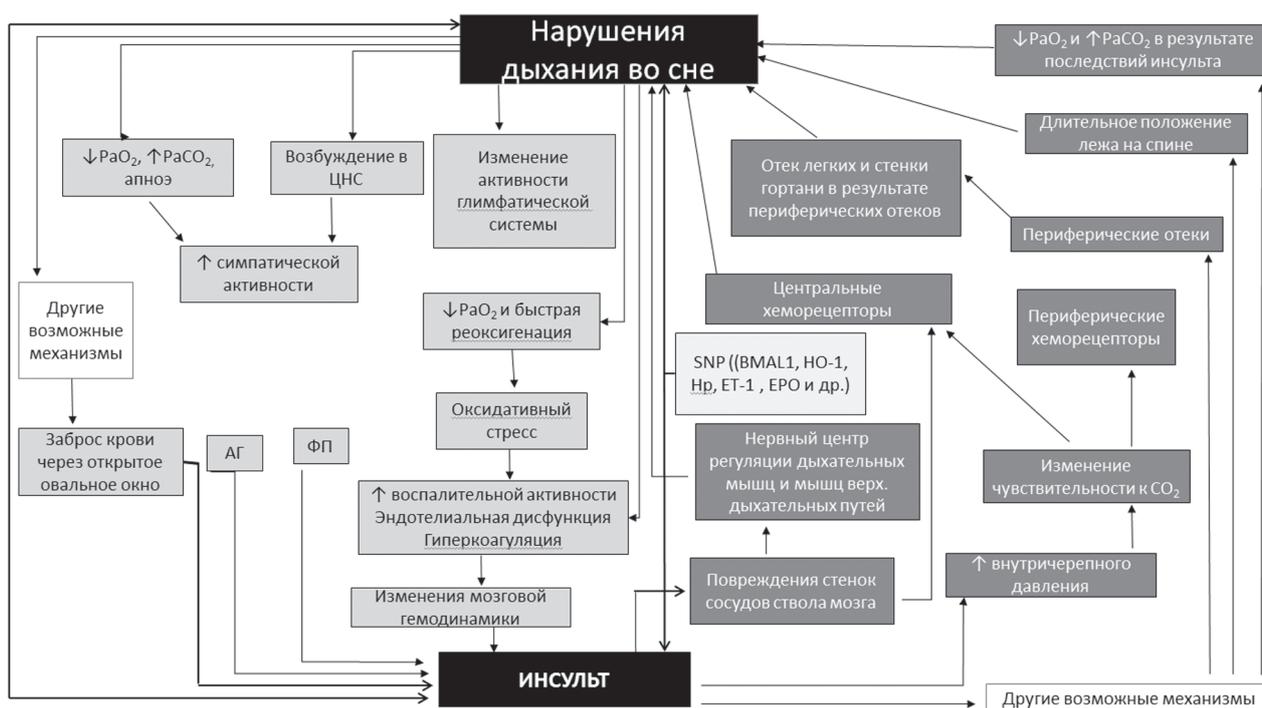
В последние десятилетия получен большой объем доказательств, демонстрирующих наличие взаимосвязи между нарушениями дыхания во сне и развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [1, 2]. Кроме того, наличие ОНМК в анамнезе является фактором риска (ФР) формирования различных форм расстройств дыхания во сне [3, 4]. Пациенты с инсультом и сонным апноэ в большей степени предрасположены к нарастанию неврологического дефицита на ранних стадиях ОНМК [4], более длительному времени пребывания в стационаре [6], к худшему восстановлению когнитивной и функциональной активности по сравнению с пациентами с инсультом без сонного апноэ [7].

У пациентов, имеющих ишемический инсульт (ИИ) в анамнезе, нередко выявляются различные типы нарушений дыхания во сне [8]. Так, частота центрального апноэ (ЦА) у пациентов с инсультом составляет около 40% [9]. Данные исследования

Sleep Heart Health Study показали, что наличие ЦА коррелирует с изменениями на МРТ [10] и является независимым ФР инсульта у пожилых пациентов [11]. Распространенность обструктивного апноэ (ОА) среди пациентов с инсультом и транзиторными ишемическими атаками значительно выше, чем ЦА, и составляет 72% при индексе апноэ-гипопноэ (ИАГ) более 5/час [12].

Патофизиологическая связь между нарушением дыхания во сне и инсультом опосредована различными механизмами, которые во многом изучены, но до конца не систематизированы (рис.). Одной из возможных причин может быть ассоциация расстройств дыхания во сне с артериальной гипертензией (АГ), что было продемонстрировано в нескольких исследованиях, при этом связь отмечалась независимо от пола, массы тела, возраста и других ФР сердечно-сосудистых заболеваний [13–16]. Тем не менее описаны и другие патофизиологические механизмы ассоциации инсульта и нарушений ды-

Рисунок. Взаимосвязь нарушений дыхания во сне и инсульта [20]



**Примечание:**  $\text{PaO}_2$  — парциальное давление кислорода;  $\text{PaCO}_2$  — парциальное давление углекислого газа; ЦНС — центральная нервная система; АГ — артериальная гипертензия; ФП — фибрилляция предсердий; SNP — однонуклеотидные полиморфизмы.

хания во сне, в том числе гемореологические [17] и изменения, связанные с церебральной гемодинамикой [18]. Также имеются данные о корреляции расстройств дыхания во сне с эндотелиальной дисфункцией, что, вероятно, связано с интермиттирующей гипоксемией [19].

**Целью** настоящего обзора явилось обобщение данных литературы, касающихся особенностей патогенеза нарушений дыхания во сне у пациентов с инсультом.

### Патогенетические механизмы нарушений дыхания во сне и инсульта

В настоящее время выделяют основные механизмы патологического действия апноэ во сне [21], которые запускают каскад взаимосвязанных процессов, приводя к повреждению сердечно-сосудистой системы на различных уровнях:

- 1) интермиттирующая гипоксемия и гиперкапния;
- 2) нарушение структуры сна;
- 3) отрицательные колебания внутригрудного давления.

Эти механизмы способствуют смещению симпатико-парасимпатического баланса в сторону повышения симпатического тонуса. У здоровых людей симпатическая активность снижается во время фазы

медленного сна [22], однако у пациентов с нарушением дыхания во сне повышенная симпатическая активность отмечается как во время сна, так и в период бодрствования.

Реакция хеморефлекса контролирует дыхание через систему отрицательной обратной связи в зависимости от парциального давления  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ) в крови. У лиц с «нормальной» хемочувствительностью увеличение  $\text{PaCO}_2$  усиливает вентиляцию легких, а уменьшение  $\text{PaCO}_2$  — снижает. У лиц с «аномальной» хемочувствительностью увеличение  $\text{PaCO}_2$  приводит к увеличению вентиляции выше нормы, что может способствовать развитию респираторного алкалоза. Поражение дыхательных центров в продолговатом мозге ведет к снижению хемочувствительности во время бодрствования (включая периоды физической нагрузки) и сна. Периферические хеморецепторы увеличивают активность симпатической нервной системы, что приводит к скачкам артериального давления (АД) [23]. Периферическая хеморефлекторная активность при отсутствии дыхания («рефлекс ныряльщика») способствует повышению симпатической активности в периферических сосудах, что приводит к вазоспазму, и одновременно увеличивает активность блуждающего нерва, вызывая брадикардию. Активация центральных хеморецепторов усиливает симпатическую нервную передачу и повышает АД.

Повышение АД и увеличение минутного объема вентиляции легких ингибируют симпатический ответ на активацию хеморефлекса [23].

Избыточная симпатическая активация препятствует физиологическому снижению ночного АД с формированием суточного профиля “non-dipper”, который ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Показано, что риск ОНМК увеличивается у пациентов с резистентной АГ [25, 26].

Изменения АД коррелируют с изменением скорости мозгового кровотока. Повторные колебания АД могут вести к повышению проницаемости капилляров, а также ремоделированию мелких артерий и артериол. Важным компонентом цереброваскулярной регуляции, который, как сообщается, нарушается при расстройстве дыхания во сне, является ауторегуляция — механизм, за счет которого сосуды головного мозга могут самостоятельно поддерживать относительно постоянный кровоток при колебаниях перфузионного (то есть артериального) давления. При нарушении церебральной сосудистой ауторегуляции мозговое кровообращение пассивно изменяется вслед за изменениями системного АД, увеличивая риск церебральной ишемии при гипотензии и цереброваскулярных повреждениях при скачках АД, возникающих при апноэ [27].

Повышение АД приводит к повреждению эндотелия и нарушению функций гематоэнцефалического барьера, а резкое падение АД делает мозг уязвимым для ишемии, особенно в зонах смежного кровоснабжения и в области терминальных артерий [28, 29]. Кроме того, в острейшем периоде инсульта ядро инфаркта окружено областью с нарушенным кровотоком — зоной ишемической полутени (пенумбры), за счет которой инфаркт может увеличиваться, что проявляется нарастанием симптомов, а впоследствии ухудшает процесс восстановления [29]. Помимо этого, во время острой фазы инсульта из-за гиперкапнии, связанной с сонным апноэ, сосуды головного мозга могут избирательно расширяться, что будет приводить к перераспределению кровотока и еще большему его уменьшению в зонах с уже нарушенным кровоснабжением. Это состояние, которое называют синдромом обкрадывания или «феноменом Робин Гуда» [30], приводит к пагубным последствиям для ишемизированных областей головного мозга.

### **Воспалительные и оксидативные реакции при нарушении дыхания во сне**

Быстрая реоксигенация в конце эпизодов ОА и гипопноэ увеличивает выработку свободных радикалов, что приводит к оксидативному стрессу

и повышает экспрессию ядерного фактора каппа В, стимулирующего воспалительные реакции [31]. Уровни циркулирующих воспалительных биомаркеров у взрослых с ОА, включая интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (tumor necrosis factor — TNF) и С-реактивный белок, уменьшаются после CPAP-терапии (от англ. CPAP — continuous positive airway pressure, постоянное положительное давление в дыхательных путях) [32]. Увеличение оксидативного стресса и воспалительной активности из-за интермиттирующей гипоксии/реоксигенации в сочетании с повышенной агрегацией тромбоцитов и гиперкоагуляцией у взрослых с ОА может повреждать эндотелий кровеносных сосудов и способствовать пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [33].

С. Y. Chen и соавторы (2015) изучили оксидативный стресс и воспалительный ответ, связанные с ОА, у пациентов с ИИ. Среди пациентов с тяжелым ОА уровни С-реактивного белка, IL-6 и общий антиоксидантный статус (total antioxidant status — TAS) положительно коррелировали с индексом десатурации, кроме того, уровень TAS отрицательно коррелировал со средним насыщением артериальной крови кислородом ( $\text{SaO}_2$ ). Результаты регрессионного анализа показали, что уровень TAS оставался значимым и отрицательно коррелировал со средним уровнем  $\text{SaO}_2$ , более того, уровни С-реактивного белка коррелировали с ИАГ и индексом десатурации после контроля ковариат. Авторы пришли к заключению, что при гипоксии развивается преимущественно адаптивный антиоксидантный ответ, и вклад ОА в воспалительную реакцию при ИИ снижается [34].

В исследовании G. Ifergane с соавторами (2016) уровни всех оцениваемых биомаркеров, участвующих в воспалительных реакциях, у пациентов с ИИ были выше среди пациентов с ИАГ  $\geq 15$  в час сна: TNF- $\alpha$  (6,39 против 3,57 пг/мл), IL-6 (6,64 против 3,14 пг/мл) и ингибитор активатора плазминогена-1 (176,64 против 98,48 пг/мл). После стратификации пациентов по ИАГ на 3 группы (< 5, 5–14 и  $\geq 15$  в час сна) только группа с наивысшим ИАГ отличалась от двух других групп по уровням биомаркеров [35].

С-реактивный белок, фибриноген, рецепторы TNF- $\alpha$  типа 1 и 2 (TNF-R 1 и TNF-R 2) повышены у пациентов, перенесших инсульт, с ИАГ  $\geq 10$  в час сна, при оценке через 72 часа после госпитализации [36]. Уровни TNF-R 1 и TNF-R 2 коррелировали с ИАГ [37]. В другом исследовании, включившем 50 пациентов с инсультом в течение первой недели после поступления в стационар [38], уровни IL-6 оказались выше у пациентов с ИАГ  $\geq 30$  в час сна

по сравнению с пациентами с ИАГ < 30 в час сна. Уровни IL-6 не коррелировали с ИАГ, но у пациентов с ИАГ  $\geq 30$  в час сна они отрицательно коррелировали с минимальным уровнем насыщения крови кислородом. Такие корреляции не были обнаружены для уровней IL-1 или TNF- $\alpha$ . Тем не менее, как было неоднократно продемонстрировано [39], уровень воспалительных цитокинов повышен у больных с ОА как без инсульта, так и в особенности после острого ИИ [40].

Эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется снижением выработки оксида азота, а также усилением оксидативного стресса [29, 41], считается еще одним связующим звеном между ОА и сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая инсульт [33]. Однако обсервационное исследование у взрослых с инсультом не обнаружило взаимосвязи между тяжестью расстройств дыхания во сне и эндотелиальной дисфункцией [42].

#### **Обструктивное апноэ во сне и фибрилляция предсердий**

Нелеченое ОА является состоянием, предрасполагающим к возникновению фибрилляции предсердий. По данным крупных эпидемиологических исследований, наличие диагноза ОА и степень его тяжести связаны с увеличением частоты фибрилляции предсердий (относительный риск 1,55; 95 % доверительный интервал (ДИ), 1,21–2,00) [43, 44], что может обуславливать высокий риск развития инсульта, особенно кардиоэмболического патогенетического подтипа, при ОА [45, 46].

Среди потенциально способствующих развитию фибрилляции предсердий факторов, связанных с ОА, выделяют симпатическую гиперреактивность, воспаление с поражением сосудистой стенки, влияние на вариабельность сердечного ритма и ремоделирование миокарда [43]. Дыхательные усилия на фоне перекрытых верхних дыхательных путей сопровождается нарастанием отрицательного внутригрудного давления [22], что, в свою очередь, приводит к изменению давления во внутригрудных сосудистых структурах и камерах сердца. В результате происходит активация чувствительных к растяжению ионных каналов предсердий, что может способствовать развитию предсердных аритмий, в том числе фибрилляции предсердий. Кроме того, колебания внутригрудного давления, повторяющиеся в течение ночи на протяжении длительного времени, приводят к увеличению пред- и постнагрузки и ремоделированию миокарда — гипертрофии левого и правого желудочка с уменьшением ударного объема, структурному и электрическому ремоделированию предсердий [47].

#### **Обструктивное апноэ в сне и открытое овальное отверстие**

Наличие незаращенного открытого овального отверстия у лиц с ОА является еще одним фактором, ассоциированным с повышенным риском развития инсульта (кардиоэмболического подтипа), что обусловлено шунтированием крови из правой половины сердца в левую при колебаниях внутригрудного давления на фоне эпизодов обструкции верхних дыхательных путей и развитием парадоксальной эмболии. В исследовании М. К. Mojadidi с соавторами (2015) было показано, что открытое овальное окно у пациентов с ОА выявлялось в 2 раза чаще по сравнению с пациентами без ОА (42 % и 19 % соответственно;  $p < 0,001$ ) [48].

#### **Обструктивное апноэ во сне и атеросклероз сонных артерий**

Нарушения дыхания во время сна могут усугублять течение атеросклероза сонных артерий, являющегося одной из наиболее распространенных причин развития инсульта (преимущественно атеротромботического подтипа). Наблюдающаяся при храпе вибрация потенциально может быть вовлечена в механизм повреждения эндотелия сонной артерии, что приводит как к формированию атеросклеротических бляшек, так и к инициации разрыва атеросклеротической бляшки [50]. Несколько обсервационных исследований показали, что у лиц с храпом увеличена толщина комплекса интима-медиа сонной артерии, что является ранним признаком атеросклеротических изменений [51]. Однако результаты исследований по изучению комплекса интима-медиа сонных артерий у взрослых с ОА противоречивы [52, 53]. Когортное исследование пациентов с апноэ сна Penn Iceland не показало значимых изменений комплекса интима-медиа сонных артерий у взрослых с ОА после четырех месяцев CPAP-терапии [53], но, возможно, для регресса структурных изменений требуется более продолжительное время терапии и наблюдения.

#### **Особенности течения ишемического инсульта у пациентов с нарушениями дыхания во сне**

Показано, что наличие сонного апноэ связано с более тяжелым течением инсульта [54, 55]. Это может быть связано со следующими патофизиологическими особенностями: рецидивирующие эпизоды десатурации ночью ассоциированы с состоянием гиперкоагуляции, характеризующейся повышенной вязкостью крови, повышенной агрегацией тромбоцитов или пониженной фибринолитической активностью [54]. Исследования показали повышенную активность фибриногена и фактора агрегации

тромбоцитов в крови у больных ОА в утренние часы [56]. При тяжелом ОА наблюдается снижение кровотока в средней мозговой артерии и снижение церебральной вазореактивности [55]. Показано, что нарушение васкулярной регуляции у пациентов с ОА может быть улучшено на фоне СРАР-терапии [57].

### **Нарушения дыхания во сне и «инсульт пробуждения»**

«Инсульт пробуждения» (Wake-up stroke — WAS) диагностируется в ситуациях, когда при пробуждении пациента выявляются симптомы нарушения мозгового кровообращения, отсутствовавшие до засыпания. Этот подтип выделяется условно, однако имеет определенные особенности, в частности — невозможность точного определения времени начала инсульта, частый выход за пределы терапевтического окна, что сильно ограничивает возможности лечения. Распространенность WAS высока и составляет от 14% до 29,6% всех ИИ [58]. Данные исследований позволяют предположить, что ОА является одним из ведущих ФР данного вида инсульта. В недавнем исследовании «случай-контроль» с участием 107 пациентов (из них 40 с WAS) ОА было выявлено у 72,5% пациентов с «инсультом пробуждения» и лишь у 45% пациентов с другими видами инсульта (отношение шансов: 3,25, 95% ДИ [1,397; 8,38];  $p = 0,0053$ ) [59]. В проспективном исследовании S. W. Hsieh с соавторами (2012) тяжелое течение ОА (ИАГ  $\geq 30$ /час) наблюдалось у 38,5% пациентов с «инсультом пробуждения» по сравнению с 8,9% пациентов с другими видами инсульта ( $p = 0,003$ ) [60].

Совокупность данных позволяет предположить, что тяжелое ОА чаще встречается при «инсульте пробуждения», чем при других видах инсульта, и эпизоды десатурации могут быть определяющим фактором. В недавнем исследовании 298 пациентов с острым ИИ (26,5% с «инсультом пробуждения») эпизоды десатурации по данным пульсоксиметрии были более выражены у пациентов, госпитализированных с «инсультом пробуждения», по сравнению с пациентами, госпитализированными с другими видами инсульта (29,1% против 12,3%,  $p = 0,001$ ) [54]. Пациенты с эпизодами десатурации были значительно старше и чаще страдали ожирением. Средняя частота сердечных сокращений была выше в группе пациентов с ночной десатурацией, кроме того, частота сердечных сокращений значительно увеличивалась при снижении  $SpO_2$  более чем на 4%.

Результаты исследований показывают, что эпизоды десатурации представляют собой возможный модифицируемый ФР возникновения «инсульта пробуждения». Было высказано предположение,

что «инсульты пробуждения» могут быть связаны с парадоксальной эмболией у лиц с ОА и открытым овальным окном [61, 62]. В частности, это может иметь место у пациентов с длительным апноэ: в проспективном исследовании A. Ciccone с соавторами (2013) обнаружили, что «инсульт пробуждения» чаще встречается у пациентов с сочетанием функционирующего открытого овального окна и эпизодами апноэ продолжительностью  $\geq 20$  секунд [62].

### **Нарушения дыхания во сне как следствие инсульта**

В недавнем метаанализе была сделана попытка исследовать встречаемость апноэ во сне после инсульта или транзиторных ишемических атак [63]. В анализ были включены 89 исследований (всего 7096 пациентов). Частота апноэ во сне с ИАГ  $> 10$  в час составила 71% (95% ДИ 66,6–74,8%); с ИАГ  $> 20$  в час — 40% (95% ДИ 33,5–46,9%); с ИАГ  $> 30$  в час — 30% (95% ДИ 24,4–35,5%). Интересно, что, по данным этого метаанализа постинсультное апноэ во сне носит в основном обструктивный характер; ЦА во сне после инсульта встречается реже, чем можно было ожидать.

В большинстве исследований, включая метаанализы, не удалось найти связь между топографией, типом, степенью тяжести или этиологией инсульта и наличием постинсультных нарушений дыхания во сне [63, 64]. Однако есть доказательства того, что распространенность ЦА после инсульта связана с более преклонным возрастом пациента, тяжестью и локализацией инсульта и наличием левожелудочковой недостаточности [9].

Вероятно, что поражение ствола мозга может вносить вклад в развитие расстройств дыхания во сне, что может объяснять более высокую частоту их возникновения у лиц с инсультом. Более того, было показано, что инсульт в стволе мозга в 3 раза чаще связан с вероятностью развития нарушений дыхания во сне по сравнению с супратенториальным инсультом [65].

### **Изменения работы центров контроля дыхания**

В контроле дыхания в стволе мозга продолговатый мозг играет основную роль [66]. Продолговатый мозг содержит центральные хеморецепторы (с периферическими хеморецепторами, расположенными в каротидных тельцах). Реакция хеморефлекса контролирует дыхание через систему обратной связи в зависимости от парциального давления  $CO_2$  в крови ( $PaCO_2$ ). У людей с «нормальной» хемочувствительностью увеличение  $PaCO_2$  увеличивает вентиляцию, а уменьшение  $PaCO_2$  ее уменьшает. У пациентов с «аномальной» хемочувствительно-

стью увеличение  $\text{PaCO}_2$  приводит к гипервентиляции, что может способствовать развитию ЦА [67]. У пациентов с поражением дыхательного центра наблюдается снижение хемочувствительности во время бодрствования, сна и даже при физической нагрузке [68]. Ствол мозга также получает входящие сигналы от дыхательного центра в мосте, что позволяет регулировать иннервацию глоточных мышц, которые играют важную роль в поддержании проходимости верхних дыхательных путей, а также в регулировании активности диафрагмы. Самая крупная глоточная мышца — подбородочно-язычная — иннервируется подъязычным нервом, который берет свое начало от ствола мозга и отвечает за движения языка [69]. У пациентов с расстройствами дыхания во сне наблюдается снижение активации подбородочно-язычной мышцы во время сна, что способствует обструкции верхних дыхательных путей [70]. Несколько исследований показали, что стволовой инсульт приводит к парезу мышц глотки, вызывая дисфагию, и может способствовать более высокой частоте возникновения и степени тяжести апноэ [71]. Это означает, что вызванное инсультом повреждение респираторных областей головного мозга, координирующих иннервацию подбородочно-язычной мышцы, может, по крайней мере частично, объяснить увеличение обструкции верхних дыхательных путей у пациентов с инсультом.

Отсутствие ассоциации типа/локализации инсульта и расстройств дыхания во сне свидетельствует в пользу того, что у многих пациентов, которым диагноз нарушения дыхания во сне был поставлен после ОНМК, вероятно, эта патология существовала и до развития инсульта. Однако в ряде исследований сообщалось об уменьшении сонного апноэ после острого периода инсульта. В большей мере наблюдаются положительные изменения в отношении ЦА, чем ОА [72]. Уменьшение дыхательных расстройств во сне после рассасывания внутримозговой гематомы также указывает на связь между данными состояниями [73]. Это подтверждает гипотезу о том, что нарушения дыхания во сне могут быть следствием инсульта, то есть инсульт может как усугубить ранее существовавшие расстройства дыхания во сне, так и привести к их развитию *de novo*.

Предложено множество механизмов для объяснения развития сонного апноэ после инсульта. Непосредственное повреждение сосудов продолговатого мозга может нарушить двигательную активность дыхательных мышц и центральную функцию хеморецепторов, тем самым усугубляя ЦА и ОА [68]. Кроме того, некоторые виды инсульта, такие как внутримозговая гематома или обширный инфаркт, могут вызвать повышение внутричереп-

ного давления, приводящее к уменьшению объема церебральной крови, тем самым потенцируя ускорение гипервентиляции с последующей гипоксией, которая дестабилизирует дыхание во сне [74]. Другие факторы, связанные с осложнениями инсульта, также могут иметь значение и способствовать или усугублять нарушения дыхания во сне, например, гипоксемия из-за аспирации или пневмонии, гиперкапния из-за уменьшения подвижности грудной клетки вследствие гемипареза/гемиплегии и инвалидизация, приводящая к длительному вынужденному лежачему положению, увеличивают вероятность спадения верхних дыхательных путей [75].

Нарушение реактивности мышц, расширяющих верхние дыхательные пути, низкий порог возбуждения, связанный с дыханием, и изменения респираторной статической петли «давление-объем» также могут вносить вклад в расстройства дыхания во сне [76], однако эти факторы пока не оценивались у лиц с постинсультными нарушениями. Выявление физиологических фенотипов постинсультного сонного апноэ и их анализ с позиций знаний о том, как происходит регуляция дыхания, может способствовать разработке новых персонализированных стратегий управления и лечения нарушений дыхания во сне.

### **Новые аспекты в изучении нарушений дыхания во сне и острого нарушения мозгового кровообращения**

#### *Глимфатическая система*

В 2012 году был обнаружен путь транспорта жидкости по головному мозгу, который был назван «глимфатической» системой [77]. Данный термин был выбран в связи с тем, что по этому пути происходит транспорт глиальной жидкости, а также из-за функционального сходства с лимфатической системой. Как макроскопическая система выведения продуктов метаболизма центральной нервной системы, глимфатическая система функционирует в качестве пути для эффективного удаления растворимых белков и метаболитов из центральной нервной системы через параваскулярную туннельную систему [78].

Недавние данные свидетельствуют о том, что глимфатическая система значительно подавляется во время бодрствования, будучи на 90% более активной во время сна [79]. Нарушения сна, в том числе и расстройства дыхания во сне, сопровождающиеся изменением активности глимфатической системы, могут способствовать накоплению токсичных метаболитов в центральной нервной системе, потенциально вызывая неврологическую дисфункцию и поведенческие нарушения за счет повреждения

нервной ткани и затруднения процессов синаптической передачи.

Некоторые исследования показали, что активность глимфатической системы резко нарушается во время острой фазы ИИ [80]. В частности, ИИ значительно снижает скорость выведения из центральной нервной системы соединений с малой молекулярной массой. Это нарушение функционирования глимфатической системы, вероятно, связано с закупоркой параваскулярного пространства фибрином и агрегатами фибриногена [81]. Однако в исследованиях не наблюдалось никаких изменений функции глимфатической системы в ответ на другие типы инсульта, включая инсульт, связанный с окклюзией сонной артерии, или внутримозговое кровоизлияние. Глимфатический обмен между цереброспинальной и интерстициальной жидкостью по параваскулярным путям обеспечивает механизм для быстрого проникновения большого количества ликвора в мозг, именно по этому механизму после инсульта может развиваться острый отек головного мозга [82]. Это утверждение подтверждается открытием того, что отек в основном наблюдался в тех областях мозга, которые тесно связаны с параваскулярными путями обмена ликвора и тканевой жидкости, а не в более глубоких структурах мозга [82].

В то же время взаимосвязь нарушений сна и, в частности, нарушений дыхания во сне с инсультом в контексте исследования глимфатической системы в настоящее время остается малоизученной.

#### *Генетические аспекты нарушений дыхания во сне и инсульта*

Показано, что существует генетическая взаимосвязь сонного апноэ и риска развития ИИ. Одни и те же генетические полиморфизмы могут предрасполагать как к развитию расстройств дыхания во сне, так и определенных подтипов инсульта (*BMAL1*, *HO-1*, *Hr*, *ET-1* и *EPO*). Кроме того, гены, кодирующие компоненты системы нейротрансмиттеров, а также специфические генетические факторы, имеющиеся как у больных с инсультом, так и у лиц с нарушениями дыхания во сне, могут оказывать влияние на общие ФР сердечно-сосудистых заболеваний. Худший функциональный исход у пациентов с инсультом и сонным апноэ может быть связан с влиянием генов провоспалительных/противовоспалительных белков, а также участвующих в процессах перекисного окисления липидов и нейропластичности [83].

#### **Заключение**

Таким образом, анализ литературы позволяет продемонстрировать двунаправленную связь между нарушениями дыхания во сне и инсультом. Апноэ

сна, особенно обструктивного типа, — это не только независимый ФР инсульта, но также и фактор, приводящий к более тяжелому течению заболевания с необходимостью более длительной госпитализации. У пациентов с инсультом и сопутствующими расстройствами дыхания во сне наблюдаются худшие функциональные исходы и более высокая смертность. В основе этого лежит целый ряд взаимосвязанных патофизиологических процессов: интермиттирующая гипоксия, изменения внутригрудного давления и нарушение структуры сна приводят к симпатической гиперреактивности, нарушениям свертывающей системы крови, способствуют развитию аритмии и колебаниям АД, что дополнительно приводит к гипо- или гиперперфузии ткани головного мозга, поврежденной в результате ОНМК. Следовательно, лечение, устраняющее нарушения дыхания и направленное на поддержание постоянной оксигенации головного мозга, может быть эффективным для данной категории больных.

#### **Финансирование / Funding**

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22–25–20155. / The work is supported by the grant of the Russian Science Foundation № 22–25–20155.

#### **Конфликт интересов / Conflict of interest**

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### **Список литературы / References**

1. Javaheri S, Peker Y, Yaggi HK, Bassetti CLA. Obstructive sleep apnea and stroke: The mechanisms, the randomized trials, and the road ahead. *Sleep Med Rev.* 2022;61:101568. doi:10.1016/j.smrv.2021.101568
2. Titova OE, Yuan S, Baron JA, Lindberg E, Michaëlsson K, Larsson SC. Sleep-disordered breathing-related symptoms and risk of stroke: cohort study and Mendelian randomization analysis. *J Neurol.* 2022;269(5):2460–2468. doi:10.1007/s00415-021-10824-y
3. Фоякин А. В., Гераскина Л. А., Максимова М. Ю., Лутохин Г. М. Распространенность и характер нарушений дыхания во сне при ишемическом инсульте. *CardioСоматика.* 2018;9(2):12–16. doi:10.26442/2221-7185\_2018.2.12-16 [Fonyakin AV, Geraskina LA, Maksimova MYu, Lutokhin GM. Prevalence and character of sleep-disordered breathing in ischemic stroke. *CardioСomatika.* 2018;9(2):12–16. doi:10.26442/2221-7185\_2018.2.12-16. In Russian].
4. Griesbach GS, Howell SN, Masel BE. Obstructive sleep apnea during the chronic stroke recovery period: Comparison between primary haemorrhagic and ischaemic events. *J Sleep Res.* 2022;31(2):e13460. doi:10.1111/jsr.13460
5. Шарипов Г. Г., Гераскина Л. А., Фоякин А. В., Лутохин Г. М., Максимова М. Ю. Нарушения дыхания во сне как прогностический фактор неблагоприятного раннего функционального восстановления у больных с ишемическим инсультом. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2019; S3:169–171. doi:10.17816/rmmar26173. [Sharipov GG,

- Geraskina LA, Fonyakin AV, Lutokhin GM, Maksimova MY. Respiratory disorders in sleep as a prognostic factor of unfavorable early functional recovery in patients with ischemic stroke. *Vestnik Rossiiskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019; S3:169–171. doi:10.17816/rmmar26173. In Russian].
6. Festic N, Alejos D, Bansal V, Mooney L, Fredrickson PA, Castillo PR et al. Sleep apnea in patients hospitalized with acute ischemic stroke: under recognition and associated clinical outcomes. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(1):75–80. doi:10.5664/jcsm.6884
  7. Nair R, Radhakrishnan K, Chatterjee A, Gorthi SP, Prabhu VA. Sleep apnea—predictor of functional outcome in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(3):807–814. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.030
  8. Culebras A, Anwar S. Sleep apnea is a risk factor for stroke and vascular dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(8):53. doi:10.1007/s11910-018-0855-1
  9. Siccoli MM, Valko PO, Hermann DM, Bassetti CL. Central periodic breathing during sleep in 74 patients with acute ischemic stroke—neurogenic and cardiogenic factors. *J Neurol*. 2008;255(11):1687–1692. doi:10.1007/s00415-008-0981-9
  10. Robbins J, Redline S, Ervin A, Walsleben JA, Ding J, Nieto FJ. Associations of sleep-disordered breathing and cerebral changes on MRI. *J Clin Sleep Med*. 2005;1(2):159–165. doi:10.5664/jcsm.26311
  11. Muñoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gállego J, Rubio R, Aizpuru F 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
  12. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(2):131–137. doi:10.5664/jcsm.27760
  13. Дадаева В. А., Александров А. А., Орлова А. С., Драпкина О. М. Сон и ожирение: механизмы взаимосвязи. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(4):564–570. [Dadaeva VA, Aleksandrov AA, Orlova AS, Drapkina OM. Sleep and obesity: mechanisms of association. *Ratsional'naja Farmakoterapija v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(4):564–570. doi:10.20996/1819-6446-2020-08-10. In Russian].
  14. Лебедева Д. И., Брынза Н. С., Нямцу А. М., Акарачкова Е. С., Орлова А. С. Особенности факторов риска и эпидемиологические характеристики инсульта у женщин в Тюменской области. Профилактическая медицина. 2018;21(2–1):48–54. doi:10.17116/profmed201821248-54 [Lebedeva DI, Brynza NS, Njamcu AM, Akarachkova ES, Orlova AS. The risk factors and epidemiologic characteristics of stroke in women in the Tyumen region. *Profilakticheskaja Meditsina = Preventive Medicine*. 2018;21(2–1):48–54. doi:10.17116/profmed201821248-54. In Russian].
  15. Han B, Chen WZ, Li YC, Chen J, Zeng ZQ. Sleep and hypertension. *Sleep Breath*. 2020;24(1):351–356. doi:10.1007/s11325-019-01907-2
  16. Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive sleep apnea, hypertension, and cardiovascular risk: epidemiology, pathophysiology, and management. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(2):6. doi:10.1007/s11886-020-1257-y
  17. Bikov A, Meszaros M, Schwarz EI. Coagulation and fibrinolysis in obstructive sleep apnoea. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2834. doi:10.3390/ijms22062834
  18. Coniglio AC, Mentz RJ. Sleep breathing disorders in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2020;16(1):45–51. doi:10.1016/j.hfc.2019.08.009
  19. Labarca G, Gower J, Lamperti L, Dreyse J, Jorquera J. Chronic intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea: a narrative review from pathophysiological pathways to a precision clinical approach. *Sleep Breath*. 2020;24(2):751–760. doi:10.1007/s11325-019-01967-4
  20. Tanayapong P, Kuna ST. Sleep disordered breathing as a cause and consequence of stroke: A review of pathophysiological and clinical relationships. *Sleep Med Rev*. 2021;59:101499. doi:10.1016/j.smrv.2021.101499
  21. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 5th Edition. 2011. P. 1723. doi:10.1016/C2009-0-59875-3
  22. Somers V, Javaheri S. Cardiovascular effects of sleep-related breathing disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practices of sleep medicine. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p. 1243–1252.
  23. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999;99(9):1183–1189. doi:10.1161/01.cir.99.9.1183
  24. Sharma S, Culebras A. Sleep apnoea and stroke. *Stroke Vasc Neurol* 2016;1(4):185–191. doi:10.1136/svn-2016-000038
  25. Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X, Ding J et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018;8(1):010405. doi:10.7189/jogh.08.010405
  26. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(12):2271–2277. doi:10.1097/00004872-200112000-00022
  27. Waltz X, Beaudin AE, Hanly PJ, Mitsis GD, Poulin MJ. Effects of continuous positive airway pressure and isocapnic-hypoxia on cerebral autoregulation in patients with obstructive sleep apnoea. *J Physiol*. 2016;594(23):7089–7104. doi:10.1113/JP272967
  28. Baril AA, Gagnon K, Brayet P, Montplaisir J, Carrier J, Soucy JP et al. Obstructive sleep apnea during REM sleep and daytime cerebral functioning: A regional cerebral blood flow study using high-resolution SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(6):1230–1241. doi:10.1177/0271678X18814106
  29. Durgan DJ, Bryan Jr RM. Cerebrovascular consequences of obstructive sleep apnea. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(4):e000091. doi:10.1161/JAHA.111.000091
  30. Sharma VK, Teoh HL, Paliwal PR, Chong VF, Chan BP, Sinha AK. Reversed Robin Hood syndrome in a patient with luxury perfusion after acute ischemic stroke. *Circulation*. 2011;123(7):243–244. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972000
  31. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev*. 2012;92(3):967–1003. doi:10.1152/physrev.00030.2011
  32. Baessler A, Nadeem R, Harvey M, Madbouly E, Younus A, Sajid H et al. Treatment for sleep apnea by continuous positive airway pressure improves levels of inflammatory markers—a meta-analysis. *J Inflamm*. 2013;10:13. doi:10.1186/1476-9255-10-13
  33. Bironneau V, Tamisier R, Trzepizur W, Andriantsitohaina R, Berger M, Goupil F et al. Sleep apnoea and endothelial dysfunction: an individual patient data meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2020;52:101309. doi:10.1016/j.smrv.2020.101309
  34. Chen CY, Chen CL, Yu CC, Chen TT, Tseng ST, Ho CH. Association of inflammation and oxidative stress with obstructive sleep apnea in ischemic stroke patients. *Sleep Med*. 2015;16(1):113–118. doi:10.1016/j.sleep.2014.07.027
  35. Ifergane G, Ovanyan A, Toledano R, Goldbart A, Abu-Salame I, Tal A et al. Obstructive sleep apnea in acute stroke: a role for systemic inflammation. *Stroke*. 2016;47(5):1207–1212. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011749
  36. Ayas NT, Pittman S, MacDonald M, White DP. Assessment of a wrist-worn device in the detection of obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2003;4(5):435–442. doi:10.1016/s1389-9457(03)00111-4

37. Kunz AB, Kraus J, Young P, Reuss R, Wipfler P, Oschmann P et al. Biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in stroke with and without sleep apnea. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(5):453–460. doi:10.1159/000336120
38. Medeiros CA, de Bruin VM, Andrade GM, Coutinho WM, de Castro-Silva C, de Bruin PF. Obstructive sleep apnea and biomarkers of inflammation in ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2012;126(1):17–22. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01589.x
39. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(10):1003–1012. doi:10.5664/jcsm.3070
40. Testelmans D, Tamisier R, Barone-Rochette G, Baguet JP, Roux-Lombard P, Pépin JL et al. Profile of circulating cytokines: impact of OSA, obesity and acute cardiovascular events. *Cytokine*. 2013;62(2):210–216. doi:10.1016/j.cyto.2013.02.021
41. Орлова А. С., Меньшова Н. И., Румянцева С. А., Силина Е. В., Ступин В. А., Орлов В. А. и др. Сердечно-сосудистая коморбидность и дисбаланс свободнорадикальных процессов у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(6):813–817. [Orlova AS, Men'shova NI, Rumjanceva SA, Silina EV, Stupin VA, Orlov VA et al. Cardiovascular comorbidity and free radical mediated processes imbalance in patients with acute stroke. *Kazanskij Meditsinskij Zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2013;94(6):813–817. In Russian].
42. Cereda CW, Tamisier R, Manconi M, Andreotti J, Frangi J, Pifferini V et al. Endothelial dysfunction and arterial stiffness in ischemic stroke: the role of sleep-disordered breathing. *Stroke*. 2013;44(4):1175–1178. doi:10.1161/STROKEAHA.111.000112
43. Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knudman M et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest*. 2015;148(4):945–952. doi:10.1378/chest.15-0229
44. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):910–916. doi:10.1164/rccm.200509-1442OC
45. Lipford MC, Flemming KD, Calvin AD, Mandrekar J, Brown RD Jr, Somers VK et al. Associations between cardioembolic stroke and obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2015;38(11):1699–1705. doi:10.5665/sleep.5146
46. Poli M, Philip P, Taillard J, Debruxelles S, Renou P, Orgogozo JM et al. Atrial fibrillation as a major cause of stroke in apneic patients: a prospective study. *Sleep Med*. 2017;30:251–254. doi:10.1016/j.sleep.2015.07.031
47. Selim B, Roux FJ. Stroke and sleep disorders. *Sleep Med Clin*. 2012;7(4):597–607. doi:10.1016/j.jsmc.2012.08.007
48. Mojaidi MK, Bokhoor PI, Gevorgyan R, Nouredin N, MacLellan WC, Wen E et al. Sleep apnea in patients with and without a right-to-left shunt. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(11):1299–1304. doi:10.5664/jcsm.5190
49. Marulanda-Londono E, Chaturvedi S. The interplay between obstructive sleep apnea and atrial fibrillation. *Fron Neurol*. 2017;8:668. doi:10.3389/fneur.2017.00668
50. Cho JG, Witting PK, Verma M, Wu BJ, Shanu A, Kairaitis K et al. Tissue vibration induces carotid artery endothelial dysfunction: a mechanism linking snoring and carotid atherosclerosis? *Sleep*. 2011;34(6):751–757. doi:10.5665/SLEEP.1042
51. Kim J, Pack AI, Riegel BJ, Chirinos JA, Hanlon A, Lee SK et al. Objective snoring time and carotid intima-media thickness in non-apneic female snorers. *J Sleep Res*. 2017;26(2):147–150. doi:10.1111/jsr.12471
52. Salepci B, Fidan A, Ketenci SC, Parmaksiz ET, Comert SS, Kiral N et al. The effect of obstructive sleep apnea syndrome and snoring severity to intima-media thickening of carotid artery. *Sleep Breath*. 2015;19(1):239–246. doi:10.1007/s11325-014-1002-0
53. Kim J, Mohler 3rd ER, Keenan BT, Maislin D, Arnardt ES, Gislason T et al. Carotid artery wall thickness in obese and nonobese adults with obstructive sleep apnea before and following positive airway pressure treatment. *Sleep*. 2017;40(9):zszx126. doi:10.1093/sleep/zszx126
54. Kim TJ, Ko S-B, Jeong H-G, Lee JS, Kim CK, Kim Y et al. Nocturnal desaturation in the stroke unit is associated with wake-up ischemic stroke. *Stroke*. 2016;47(7):1748–1753. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013266
55. Furtner M, Staudacher M, Frauscher B, Brandauer E, Esnaola y Rojas MM, Gschliesser V et al. Cerebral vasoreactivity decreases overnight in severe obstructive sleep apnea syndrome: a study of cerebral hemodynamics. *Sleep Med*. 2009;10(8):875–881. doi:10.1016/j.sleep.2008.09.011
56. Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(6Pt1):1972–1976. doi:10.1164/ajrccm.153.6.8665063
57. Reichmuth KJ, Dopp JM, Barcz SR, Skatrud JB, Wojdyla P, Hayes DJ et al. Impaired vascular regulation in patients with obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(11):1143–1150.
58. Elfil M, Eldokmak M, Baratloo A, Ahmed N, Amin HP, Koo BB. Pathophysiologic mechanisms, neuroimaging and treatment in wake-up stroke. *CNS Spectr*. 2020;25(4):460–467. doi:10.1017/S1092852919001354
59. Mohammad Y, Almutlaq A, Al-Ruwaita A, Aldrees A, Alsubaie A, Al-Hussain F. Stroke during sleep and obstructive sleep apnea: there is a link. *Neurol Sci*. 2019;40(5):1001–1005. doi:10.1007/s10072-019-03753-2
60. Hsieh S-W, Lai C-L, Liu C-K, Hsieh C-F, Hsu C-Y. Obstructive sleep apnea linked to wake-up strokes. *J Neurol*. 2012;259(7):1433–1439. doi:10.1007/s00415-011-6370-9
61. Ozdemir O, Beletsky V, Hachinski V, Spence JD. Cerebrovascular events on awakening, patent foramen ovale and obstructive sleep apnea syndrome. *J Neurol Sci*. 2008;268(1–2):193–194. doi:10.1016/j.jns.2007.11.010
62. Ciccone A, Proserpio P, Roccatagliata DV, Nichelatti M, Gigli GL, Parati G et al. Wake-up stroke and TIA due to paradoxical embolism during long obstructive sleep apnoeas: a cross-sectional study. *Thorax*. 2013;68(1):97–104. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201643
63. Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, Haynes AG, Brill AK, Horvath T et al. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: a meta-analysis. *Neurology*. 2019;92(7):648–654. doi:10.1212/WNL.0000000000006904
64. Brown DL, Mowla A, McDermott M, Morgenstern LB, Hegeman 3rd G, Smith MA et al. Ischemic stroke subtype and presence of sleep-disordered breathing: the BASIC sleep apnea study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(2):388–393. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.007
65. Brown DL, McDermott M, Mowla A, De Lott L, Morgenstern LB, Kerber KA et al. Brainstem infarction and sleep-disordered breathing in the BASIC sleep apnea study. *Sleep Med*. 2014;15(8):887–891. doi:10.1016/j.sleep.2014.04.003
66. Pattinson KTS, Mitsis GD, Harvey AK, Jbabdi S, Dirckx S, Mayhew SD et al. Determination of the human brainstem respiratory control network and its cortical connections in vivo using functional and structural imaging. *Neuroimage*. 2009;44(2):295–305. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.09.007
67. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: pathophysiology and treatment. *Chest*. 2007;131(2):595–607. doi:10.1378/chest.06.2287

68. Morrell MJ, Heywood P, Moosavi SH, Guz A, Stevens J. Unilateral focal lesions in the rostralateral medulla influence chemosensitivity and breathing measured during wakefulness, sleep, and exercise. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(5):637–645. doi:10.1136/jnnp.67.5.637

69. Smith JC, Goldberg SJ, Shall MS. Phenotype and contractile properties of mammalian tongue muscles innervated by the hypoglossal nerve. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005; 147(2–3): 253–262. doi:10.1016/j.resp.2005.02.016

70. Sands SA, Eckert DJ, Jordan AS, Edwards BA, Owens RL, Butler JP et al. Enhanced upper-airway muscle responsiveness is a distinct feature of over-weight/obese individuals without sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(8):930–937. doi:10.1164/rccm.201404-0783OC

71. Barer DH. The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52(2):236–241. doi:10.1136/jnnp.52.2.236

72. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, López JA et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2Pt1):375–380. doi:10.1164/ajrccm.161.2.9903139

73. Szűcs A, Vitrai J, Janszky J, Miglécz G, Bódizs R, Halasz P et al. Pathological sleep apnoea frequency remains permanent in ischaemic stroke and it is transient in haemorrhagic stroke. *Eur Neurol*. 2002;47(1):15–19. doi:10.1159/000047941

74. De Paolis F, Colizzi E, Milioli G, Grassi A, Riccardi S, Parrino L et al. Acute shift of a case of moderate obstructive sleep apnea syndrome towards one of severe central sleep apnea syndrome after an ischemic stroke. *Sleep Med*. 2012;13(6): 763–766. doi:10.1016/j.sleep.2012.01.012

75. Alexiev F, Brill AK, Ott SR, Duss S, Schmidt M, Bassetti CL. Sleep-disordered breathing and stroke: chicken or egg? *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl34):4244–4252. doi:10.21037/jtd.2018.12.66

76. Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:21–34. doi:10.2147/NSS.S124657

77. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med*. 2012;4(147):147ra111. doi:10.1126/scitranslmed.3003748

78. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res*. 2015;40(12):2583–2599. doi:10.1007/s11064-015-1581-6

79. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373–377. doi:10.1126/science.1241224

80. Pu T, Zou W, Feng W, Zhang Y, Wang L, Wang H et al. Persistent malfunction of glymphatic and meningeal lymphatic drainage in a mouse model of subarachnoid hemorrhage. *Exp Neurol*. 2019;28(1):104–118. doi:10.5607/en.2019.28.1.104

81. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):1016–1024. doi:10.1016/S1474-4422(18)30318-1

82. Mestre H, Du T, Sweeney AM, Liu G, Samson AJ, Peng W et al. Cerebrospinal fluid influx drives acute ischemic tissue swelling. *Science*. 2020;367(6483):eaax7171. doi:10.1126/science.aax7171

83. Korostovtseva L. Ischemic stroke and sleep: the linking genetic factors. *Cardiol Ther*. 2021;10(2):349–375. doi:10.1007/s40119-021-00231-9

84. Zhang W, Zhao ZR, Dai CF, Zhang R, Chen J, Tian HJ et al. Correlation between Calpain-10 single-nucleotide polymorphisms and obstructive sleep apnea/hypopnoea syndrome

with ischemic stroke in a Chinese population: a population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6570. doi:10.1097/MD.0000000000006570

#### Информация об авторах

Головкова-Кучерявая Мария Сергеевна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2857-7982, e-mail: golovkova.m.s@gmail.com;

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6484-286X, e-mail: yanishevskiy\_sn@almazovcentre.ru;

Бочкарев Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7408-9613, e-mail: bochkarev\_mv@almazovcentre.ru;

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7585-6012, e-mail: korostovtseva\_ls@almazovcentre.ru;

Свирияев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, руководитель рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3170-0451, e-mail: sviryayev\_yuv@almazovcentre.ru.

#### Author information

Mariya S. Golovkova-Kucheriavaia, MD, Researcher, Department for Hypertension, Research Laboratory of Pathogenesis and Therapy of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-2857-7982, e-mail: golovkova.m.s@gmail.com;

Stanislav N. Yanishevskiy, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-6484-286X, e-mail: yanishevskiy\_sn@almazovcentre.ru;

Michael V. Bochkarev, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Laboratory, Research Department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7408-9613, e-mail: bochkarev\_mv@almazovcentre.ru;

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Laboratory, Research Department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-7585-6012, e-mail: korostovtseva\_ls@almazovcentre.ru;

Yuriy V. Sviryayev, MD, PhD, DSc, Head, Somnology Laboratory, Research Department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-3170-0451, e-mail: sviryayev\_yuv@almazovcentre.ru.