

Лутохин Г.М., Гераскина Л.А., Фоякин А.В., Максимова М.Ю.  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия  
125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

## Влияние нарушений дыхания во сне на раннее функциональное восстановление при ишемическом инсульте

При ишемическом инсульте потенциал реабилитации зависит как от локализации и величины инфаркта мозга, так и от многих других факторов, обеспечивающих восстановление функционирования нейронов области «ишемической полутени». Нарушения дыхания во сне (НДС) проявляются интермиттирующими эпизодами апноэ и гипопноэ, сопровождающимися гипоксемией и тканевой гипоксией, и могут замедлять раннее функциональное восстановление больных.

**Цель исследования** — изучить влияние НДС на раннее неврологическое восстановление у пациентов с ишемическим инсультом и определить предикторы неблагоприятного функционального исхода.

**Пациенты и методы.** Обследовано 56 пациентов (24 мужчины и 32 женщины, средний возраст —  $62 \pm 15$  лет) с ишемическим инсультом. Всем пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию головного мозга. Неврологический дефицит оценивали с помощью шкалы NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), модифицированной шкалы Рэнкина (mRS) при поступлении и через 3 нед. С целью выявления НДС выполняли кардиореспираторное мониторирование на 2–5-е сутки заболевания. Регистрировали общее число эпизодов НДС, апноэ, гипопноэ, индекс апноэ — гипопноэ (ИАГ), индекс гипоксемии (ИГ) и суммарное время, при котором артериальная сатурация была  $< 90\%$  (время десатурации  $< 90\%$ ).

**Результаты и обсуждение.** Исходно медиана оценки по NIHSS составила 6 (4; 10) баллов, по mRS — 3 (2; 5) балла. Через 3 нед средний балл по NIHSS равнялся 3 (1,5; 5), по mRS — 1 (0; 3). В зависимости от степени достигнутой функциональной независимости больные были разделены на две группы: 1-я группа ( $n=40$ ) — оценка по mRS  $\leq 2$  баллов (функционально независимые); 2-я группа ( $n=16$ ) — оценка по mRS  $\geq 3$  баллов (нуждающиеся в посторонней помощи/уходе). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, локализации инфаркта мозга, выраженности атеросклероза сосудов головы, частоте кардиальной патологии. Вместе с тем во 2-й группе исходно имели место большая тяжесть неврологического дефицита ( $p=0,001$ ), дыхательных расстройств ( $p<0,04$ ) и чаще большие и средние очаги ( $p=0,01$ ). Для подтверждения роли факторов, рассматриваемых в качестве предикторов неблагоприятного функционального прогноза, и выявления их конкретного вклада в исход выполнен дискриминантный анализ с включением в модель характеристик больных, имевших различие в двух группах.

Показана прогностическая значимость исследованной модели в целом в отношении раннего функционального восстановления больных. При этом только количество эпизодов апноэ продемонстрировало собственную значимость как предиктора неблагоприятного прогноза.

**Заключение.** Установлено, что число эпизодов апноэ в ночные часы  $> 123$  сопряжено с худшим функциональным восстановлением. Результаты сопоставительного анализа позволяют принять в качестве пороговой величины, сопряженной с неблагоприятным функциональным восстановлением в ранние сроки,  $ИАГ \geq 25/ч^1$ . Именно таких пациентов можно рассматривать как кандидатов для раннего применения СРАР-терапии (терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях) с целью улучшения раннего функционального восстановления.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; нарушения дыхания во сне; ранняя реабилитация.

**Контакты:** Людмила Александровна Гераскина; [neurocor@mail.ru](mailto:neurocor@mail.ru)

**Для ссылки:** Лутохин ГМ, Гераскина ЛА, Фоякин АВ, Максимова МЮ. Влияние нарушений дыхания во сне на раннее функциональное восстановление при ишемическом инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):20–26.

### *The impact of sleep-disordered breathing on early functional recovery in ischemic stroke*

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

*Neurology Research Institute, Moscow Russia  
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367*

The rehabilitation potential in ischemic stroke depends both on the localization and size of cerebral infarction and on many other factors ensuring the restoration of neuron function in the ischemic penumbra. Sleep-disordered breathing (SDB) appears as intermittent episodes of apnea and hypopnea, which are accompanied by hypoxemia and tissue hypoxia, and may slow early functional recovery in patients.

**Objective:** to evaluate the impact of SDB on early neurological recovery in patients with ischemic stroke and to identify predictors of unfavorable functional outcome.

**Patients and methods.** A total of 56 patients (24 men, 32 women; mean age  $62 \pm 15$  years) with ischemic stroke were examined. All the patients underwent brain magnetic resonance imaging. Neurological deficit was assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS),

modified Rankin Scale (mRS) on admission and at 3 weeks. To identify SDB, cardiorespiratory monitoring was performed on 2–5 days after the onset of the disease. The total number of episodes of SDB, apnea, hypopnea, apnea-hypopnea index (AHI), hypoxemia index, and the total time with arterial oxygen saturation < 90% (desaturation time < 90%) were recorded.

**Results and discussion.** At baseline, the median NIHSS score was 6 (range 4–10) and the median mRS score was 3 (range 2–5). After 3 weeks, the median NIHSS score was 3 (range 1.5–5) and the median mRS score was 1 (range 0–3). According to the degree of achieved functional independence, the patients were divided into 2 groups: 1) 40 functionally independent patients (a mRS score of  $\leq 2$ ); 2) 16 patients in need of assistance/care (a mRS score of  $\geq 3$ ). The groups were matched for age, sex, localization of cerebral infarction, degree of cerebral atherosclerosis, and incidence of cardiac pathology. At the same time, at baseline Group 2 had a more severity of neurological deficit ( $p=0.001$ ) and respiratory disorders ( $p<0.04$ ) and more frequently large and medium-sized foci ( $p=0.01$ ). Discriminant analysis with a model including the characteristics of patients who had a difference in the two groups was carried out to confirm the role of the factors considered as predictors for poor functional prognosis and to identify their specific contribution to outcome.

The investigation showed the predictive value of the studied model as a whole with relation to early functional recovery in the patients. As this took place, the number of apnea episodes demonstrated the proper importance as a predictor of poor prognosis.

**Conclusion.** It is established that the number of nocturnal apnea episodes  $>123$  is associated with the worst functional recovery. The results of the comparative analysis can be taken as the threshold value associated with unfavorable functional recovery in the early stages ( $AHI \geq 25/hr^1$ ). It is precisely these patients that can be considered as candidates for early CPAP therapy (Continuous Positive Airway Pressure) in order to improve early functional recovery.

**Keywords:** ischemic stroke; sleep-disordered breathing; early rehabilitation.

**Contact:** Lyudmila Aleksandrovna Geraskina; [neurocor@mail.ru](mailto:neurocor@mail.ru)

**For reference:** Lutokhin GM, Geraskina LA, Fonyakin AV, Maksimova MYu. The impact of sleep-disordered breathing on early functional recovery in ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(1):20–26.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-20-26>

Повышение эффективности и дальнейшее совершенствование системы нейрореабилитации является актуальной задачей ангионеврологии [1]. Важнейшая цель ранней реабилитации, осуществляемой в остром периоде инсульта (первые 3–4 нед заболевания), – создать базу, позволяющую на следующих стадиях лечения достичь максимально возможного результата. Если на ранних этапах не будет проведено адекватное лечение, задача постстационарных реабилитационных служб значительно усложнится, а в ряде случаев может быть не выполнима [2].

Известно, что эффективность реабилитации зависит от множества факторов, таких как возраст, тяжесть инсульта, величина и локализация ишемического очага, уровень артериального давления (АД), наличие анемии, ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероза, фибрилляции предсердий (ФП), сердечной и почечной недостаточности, сахарного диабета (СД), дислипидемии, а также выраженных когнитивных нарушений и деменции [3, 4].

В последнее время у пациентов с инсультом стали уделять особое внимание нарушению дыхания во сне (НДС). Синдром нарушения дыхания во сне (СНДС) встречается у 70% процентов пациентов с острым ишемическим инсультом [5]. СНДС является доказанным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений – инфаркта миокарда, инсульта [6, 7]. Кроме того, показано, что СНДС может негативно влиять на течение острого периода инсульта и восстановление неврологических функций [8, 9]. В связи с этим активно разрабатываются вопросы раннего использования СРАР-терапии (терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях – от англ. *Continuous Positive Airway Pressure*) у больных инсультом. Исследования последних лет сфокусированы на оценке эффективности применения метода СРАР в ранние сроки ишемического инсульта для улучшения неврологического восстановления и повседневного функционирования [10–12]. Вместе с тем пока не сформулированы критерии целенаправленного отбора боль-

ных для такого вмешательства и не определены конкретные показатели НДС, изменение которых достоверно свидетельствовало бы о снижении реабилитационного потенциала.

**Цель исследования** – изучить влияние НДС на раннее неврологическое восстановление у пациентов с ишемическим инсультом и определить предикторы неблагоприятного функционального исхода.

**Пациенты и методы.** В исследование включали больных, последовательно поступивших в отделение острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) ФГБНУ НЦН. **Критерии включения:** мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше; ишемический инсульт, подтвержденный данными нейровизуализации, 1–4-е сутки от начала заболевания; оценка по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)  $\geq 2$  баллов, оценка по модифицированной шкале Рэнкина (mRS)  $\geq 1$  баллов; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии не включения/исключения:** снижение уровня бодрствования (по шкале комы Глазго < 14 баллов); психомоторное возбуждение; выраженные когнитивные нарушения; нарушение носового дыхания; острая респираторная патология; хронические заболевания легких и дыхательная недостаточность III–IV степени; другие соматические расстройства в стадии обострения либо декомпенсации; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II–III стадии [13]; острый коронарный синдром; отказ от участия в исследовании.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

В наблюдение включено 56 пациентов с ишемическим инсультом, из них 24 (43%) мужчины и 32 (57%) женщины в возрасте от 19 до 87 лет (в среднем  $62 \pm 15$  лет). Имеющаяся у больных сердечно-сосудистая патология представлена в табл. 1.

Выраженность неврологических нарушений оценивали с помощью шкалы NIHSS, функциональные возможности больного – по mRS [14]. Исследование выполняли при

Таблица 1. *Характеристика пациентов: заболевания сердечно-сосудистой системы и тяжесть НДС (n=56)*

Характеристика пациентов	Число пациентов, n (%)
АГ	47 (84)
Атеросклероз	54 (96)
ХСН	34 (61)
ИБС	25 (45)
ФП	8 (15)
СД	7 (13)
ИАГ, ч <sup>-1</sup> , степень тяжести НДС:	
<5 (отсутствие)	8 (14)
5–14 (легкая)	14 (25)
15–29 (умеренная)	23 (41)
≥30 (тяжелая)	11 (20)

поступлении больного и повторно через 3 нед, на фоне проведения реабилитационных мероприятий. В качестве благоприятного функционального исхода (повседневная нуждаемость пациента в посторонней помощи) рассматривали оценку по mRS ≥3 баллов. Лечение осуществлялось в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи больным с ОНМК.

С целью уточнения характера инсульта и локализации инфаркта мозга всем больным при поступлении проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга (Magnetom Symphony, Siemens, 1,5 Т). По соотношению величины ишемического очага с зоной кровоснабжения заинтересованной артерии классифицировали инфаркт мозга как малый, средний, большой и обширный [15].

Также всем больным выполняли дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ЭКГ, эхокардиографию, исследование гематологических показателей в соответствии со стандартом лечения больных инсультом. На основании сопоставления данных анамнеза о дебюте заболевания, особенностей клинических проявлений, результатов УЗИ и нейровизуализации определяли патогенетический подтип ишемического инсульта (см. табл. 1).

Наличие и структуру НДС изучали методом суточного кардиореспираторного мониторинга с помощью портативной системы КТ-04-3Р(М) («Инкарт», Санкт-Петербург). Исследование осуществляли на 2–5-е сутки после дебюта заболевания. Регистрацию НДС выполняли с 23.00 до 7.00. Анализ дыхательных нарушений проводился в автоматическом режиме и дополнялся визуальной экспертной оценкой каждого фрагмента. Регистрировали: общее число эпизодов НДС; эпизоды обструктивного апноэ (ОА) – снижение потоковой скорости вдоха на ≥90% в течение ≥10 с с респираторными усилиями во время всего эпизода; эпизоды центрального апноэ (ЦА) – снижение потоковой скорости вдоха ≥90% в течение ≥10 с без респираторных усилий во время всего эпизода; эпизоды гипопноэ – снижение потоковой скорости вдоха на ≥50% в сочетании со снижением напряжения кислорода в тканях (SpO<sub>2</sub>) на ≥3% от исходных значений либо снижение потоковой скорости вдоха на ≥30% в сочетании со снижением SpO<sub>2</sub> на ≥4% от исходных

значений; индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) – число эпизодов апноэ/гипопноэ в час; индекс гипоксемии (ИГ) – число эпизодов десатурации (снижение SpO<sub>2</sub> на ≥3% от исходных значений) в час и суммарное время, при котором артериальная сатурация была <90% (время десатурации <90%) [16].

По соотношению количества эпизодов ОА и ЦА судили о преимущественном характере дыхательных расстройств у конкретного пациента. Так, если более половины зарегистрированных НДС были представлены ЦА, диагностировали преимущественно центральное апноэ. Напротив, при доминировании ОА (>50% всех НДС) апноэ определяли как преимущественно обструктивное. Степень тяжести НДС оценивали по величине ИАГ: 5–14 событий в 1 ч – легкие, 15–29 в 1 ч – умеренно тяжелые, ≥30 в 1 ч – тяжелые нарушения. Показатель ИАГ <5 событий в 1 ч свидетельствует об отсутствии значимых НДС.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, USA). Использованы методы непараметрического анализа. Результаты представлены в виде медианы, межквартильного интервала [Me (25%; 75%)]. Для анализа данных в связанных группах применяли критерий Вилкоксона. Для определения предикторов неблагоприятного исхода заболевания использовали сравнение двух независимых групп с помощью U-критерия Манна–Уитни и критерия χ<sup>2</sup> с поправкой Йетса. Статистически значимым результат считали при p<0,05. Для подтверждения роли прогностических факторов и выявления их вклада в исход проводили дискриминантный анализ. Рассчитывали (по методу Woolf) отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) наступления неблагоприятного исхода [17].

**Результаты.** ОНМК с образованием инфаркта в левом полушарии головного мозга перенесли 26 (46%) больных, в правом – 24 (43%) и в вертебробазилярной системе – 6 (11%). При МРТ большой инфаркт мозга визуализирован у 19 (34%), средний – у 10 (18%), малый – у 27 (48%) больных. Кардиоэмболический инсульт диагностирован у 19 (34%) пациентов, лакунарный – у 16 (29%), атеротромботический – у 14 (25%), инсульт неуточненного генеза – у 7 (12%). Гемодинамически значимый атеросклероз брахиоцефальных артерий (стеноз >60% диаметра артерии) выявлен при дуплексном сканировании у 16 (28%) больных, гемодинамически незначимый – у 38 (68%).

НДС различной степени тяжести зарегистрированы при кардиореспираторном мониторинге у всех пациентов. Величина ИАГ составила 17 (9; 25), доминировали умеренно тяжелые расстройства (см. табл. 1). У 9 (16%) из 56 больных верифицировано преимущественно ЦА, у остальных 47 (84%) – преимущественно ОА.

Исходно тяжесть неврологического дефицита при оценке по NIHSS варьировала от 2 до 18 баллов, в среднем – 6 (4; 10) баллов. Оценка повседневной активности – функционального состояния больного (mRS) составила от 1 до 5 баллов, в среднем – 3 (2; 5) балла. Через 3 нед на фоне реабилитационных мероприятий отмечена различная динамика неврологических расстройств. При повторной оценке средний балл по NIHSS составил 3 (1,5; 5), по mRS – 1 (0; 3).

В зависимости от степени достигнутой функциональной независимости больные были распределены в две группы: 1-я группа (n=40) – оценка повседневной активности ≤2 баллов по mRS (функционально независимые); 2-я груп-

па (n=16) — оценка  $\geq 3$  баллов по mRS (нуждающиеся в посторонней помощи/уходе). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, локализации и патогенетическому подтипу инсульта, выраженности атеросклероза сосудов головы, частоте кардиальной патологии. Вместе с тем группы исходно различались по выраженности неврологического дефицита, тяжести дыхательных расстройств (табл. 2), а также по величине инфаркта мозга. Так, у пациен-

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов 1-й и 2-й групп

Характеристика пациентов	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=16)	p
Оценка по NIHSS, баллы	5 (4; 7)	13 (8; 15)	0,001
Оценка по mRS, баллы	2 (1; 4)	5 (4,5; 5)	0,001
НДС, число эпизодов	107 (75; 153)	197 (107; 337)	0,025
Апноэ, число эпизодов	87 (49; 123)	159 (70; 216)	0,036
ИАГ, ч <sup>-1</sup>	17 (8; 20)	25 (15; 49)	0,012

Таблица 3. Дискриминантный анализ факторов неблагоприятного функционального восстановления при ишемическом инсульте (*Wilks' Lambda: 0,45603; approx. F (6,44)=8,7477; p<0,0000*)

Показатель	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,44)	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Величина очага	0,457772	0,996183	0,168597	0,683	0,543497	0,456503
NIHSS, баллы	0,474465	0,961135	1,779222	0,189	0,255843	0,744157
mRS, баллы	0,477759	0,954508	2,097066	0,155	0,361100	0,638900
НДС, число эпизодов	0,481199	0,947685	2,428930	0,126	0,107831	0,892169
<b>Апноэ, число эпизодов</b>	<b>0,505055</b>	<b>0,902921</b>	<b>4,730732</b>	<b>0,035</b>	<b>0,143278</b>	<b>0,856722</b>
ИАГ, ч <sup>-1</sup>	0,458839	0,993868	0,271492	0,604	0,168831	0,831169

тов 2-й группы чаще имелись большие и средние очаги: 12/16 (75%) по сравнению с 12/40 (30%) у больных 1-й группы (p=0,01).

Через 3 нед лечения отмечено уменьшение выраженности неврологических расстройств в обеих группах. В 1-й группе оценка по NIHSS составила 2 (1; 4) балла, по mRS — 1 (0; 1) балл; во 2-й группе — соответственно 7 (5; 10) и 4 (3; 5) балла (p<0,001 по сравнению с исходными показателями).

Очевидно, что влияние прогностических факторов может быть в ряде случаев сочетанным и перекрываться при одновременном их наличии у одного больного. Поэтому для подтверждения роли факторов, рассматриваемых в качестве предикторов неблагоприятного функционального прогноза, и выявления их конкретного вклада в исход выполнен дискриминантный анализ с включением в модель характеристик больных, имевших различие в двух группах (табл. 3).

Установлена прогностическая значимость исследованной модели в целом в отношении раннего функционального восстановления больных. При этом среди всех изучаемых факторов только число эпизодов апноэ во время ночного сна продемонстрировало собственную значимость как предиктора неблагоприятного прогноза (см. табл. 3).

Для определения пороговой величины показателя апноэ, ассоциирующейся с неблагоприятным прогнозом в отношении восстановления повседневной функциональной активности после ишемического инсульта, выполнено сопоставление абсолютных значений медиан и 25-го и 75-го перцентилей в сравниваемых группах. Установлено, что число апноэ в ночные часы >123 сопряжено с худшим функциональным восстановлением ( $\chi^2$  с поправкой Йетса, p=0,005); ОШ 7,5 (95% ДИ: 4,99–11,31).

Вместе с тем в отличие от суммарного показателя апноэ показатель ИАГ является нормированным, характери-

зующим количество НДС в 1 ч, что позволяет сопоставимо оценивать тяжесть дыхательных расстройств при различной длительности периода регистрации событий и продолжительности сна. ИАГ — совокупный индекс, учитывающий наряду с эпизодами апноэ частоту гипопноэ. Очевидно, что возможно различное соотношение этих двух составляющих индекса. Поэтому на следующем этапе с целью определения величины ИАГ, ассоциирующейся с неблагоприятным ранним функциональным восстановлением больных, мы сравнили клинические характеристики и количественные показатели НДС в группах больных в зависимости от показателя апноэ. Пациенты группы А (число эпизодов апноэ  $\leq 123$ ) и группы Б (число эпизодов апноэ >123) были сопоставимы по возрасту, основным клиническим характеристикам (локализация, подтип инсульта, наличие ИБС, СД, выраженность атеросклероза магистральных артерий головы, оценка по NIHSS). По условию формирования групп дыхательные расстройства ожидаемо были более выраженными в группе Б (табл. 4). Учитывая межквартильный размах (25-й и 75-й перцентили) показателя ИАГ в группе Б, полученные данные позволяют принять в качестве пороговой величины, сопряженной с неблагоприятным функциональным восстановлением в ранние сроки, ИАГ  $\geq 25$  событий в 1 ч.

**Обсуждение.** Стратегическая цель лечения ишемического инсульта может быть определена как снижение летальности, уменьшение риска повторных сердечно-сосудистых осложнений и улучшение качества и продолжительности жизни больных, при этом восстановление нарушенных неврологических функций играет ведущую роль в нормализации самостоятельного жизнеобеспечения больного, перенесшего инсульт.

ОНМК, по сути, является осложнением различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, что изначально

Таблица 4. Сравнительная характеристика НДС у пациентов А и Б групп

Характеристика	Группа А (n=38)	Группа Б (n=18)	p
НДС, число эпизодов	87,5 (63; 126,5)	269 (194; 361)	0,0000
Апноэ, число эпизодов	72,5 (45,5; 89)	189,5 (159; 295)	0,0000
Гипопноэ, число эпизодов	26 (9,5; 36,5)	45,5 (21; 73)	0,016
ИАГ, ч <sup>-1</sup>	11,5 (7,5; 18)	33,5 (25; 49)	0,0000
Время десатурации <90%, мин	12,5 (2,9; 29,4)	42,7 (23,7; 110,3)	0,009

обуславливает высокую коморбидность с инсультом. В нашем исследовании подавляющее большинство пациентов страдали артериальной гипертензией (АГ), у трети был верифицирован гемодинамически значимый стеноз брахиоцефальных артерий, почти половина больных имели ИБС и ХСН. Патология сердца может дополнительно ухудшать кровоснабжение мозга, что ведет к уменьшению адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы и замедлению раннего постинсультного восстановления [18, 19].

Особое внимание в последнее время уделяется НДС как фактору негативного влияния на течение острого периода инсульта и восстановления неврологических функций [9]. Показана большая частота НДС при инсульте, превышающая общепопуляционную, что объясняется дополнительным влиянием собственно церебрального повреждения на функцию дыхания [20]. Преобладание СНДС у пациентов с инсультом также может быть обусловлено коморбидностью, множественным влиянием одномоментно имеющих у больного факторов сердечно-сосудистого риска, которые также рассматриваются в качестве предикторов дыхательных расстройств [6, 21].

Тем не менее негативное влияние СНДС на процессы неврологического восстановления объясняется не только полиморбидностью, но и ухудшением процессов нейропластичности на фоне повторяющихся эпизодов гипоксии и гипоксемии [8]. Восстановление нарушенных неврологических функций у больных в ранние сроки инсульта связывают с началом функционирования нейронов, обратимо поврежденных при первичной ишемии мозга. Возобновление функции нервных клеток при этом происходит за счет улучшения их кровоснабжения, уменьшения гипоксии, восстановления метаболизма и купирования отека мозга. Полученные нами результаты подтверждают влияние НДС на процессы восстановления наряду с такими известными факторами, как возраст, величина инфаркта мозга, исходная выраженность неврологических нарушений. Кроме того, выявлено различие в тяжести дыхательных нарушений во время сна у больных с различным уровнем функциональной активности, достигнутым в первые 3 нед инсульта: пациенты с более тяжелыми НДС имели худший функциональный исход и нуждались в посторонней помощи (mRS 3–5 баллов).

Логично предположить, что негативное влияние НДС будет пропорционально тяжести дыхательных нарушений. В настоящее время в качестве основного критерия при оценке тяжести НДС рассматривают ИАГ. Показано, что прогноз у больных, в частности сердечно-сосудистые осложнения, включая фатальные события, неуклонно ухудшается пропорционально увеличению ИАГ [9]. Также уста-

новлено, что с увеличением ИАГ отмечается худшее неврологическое восстановление в ранние сроки после инсульта, причем выявлена взаимосвязь функционального исхода со степенью десатурации по данным артериальной оксиметрии [8]. В нашем исследовании показано самостоятельное значение числа эпизодов апноэ как предиктора восстановления повседневной активности в ранние сроки после инсульта: неблагоприятным фактором является увеличение этого показателя

до >123. Кроме того, установлена ассоциация данной величины апноэ со значением ИАГ 33,5 ч<sup>-1</sup> (25; 49), что соответствует тяжелой степени НДС. Суммарное время десатурации со снижением SaO<sub>2</sub> <90% достигало у этих пациентов почти 2 ч (до 25% времени регистрации) – 42,7 мин (23,7; 110,3). Очевидно, что столь длительная гипоксемия в небольшой степени определила худшее восстановление нарушенных функций, так как, поддерживая тканевую гипоксию, способна пролонгировать нарушения функционирования нейронов либо даже обусловить прогрессирующее расширение зоны «ишемической полутени» [8]. И хотя в ряде экспериментальных работ было отмечено, что периодическая гипоксия ведет к активации антиоксидантных систем и усиливает устойчивость тканей к гипоксическому воздействию [22–24], при НДС и ОА гипоксия имеет кратковременный, часто интермиттирующий характер, что, возможно, не позволяет сформироваться корректному антигипоксическому ответу организма. Также при ОА возникает и усугубляется дисфункция эндотелия, активируется атерогенез, снижается чувствительность барорецепторов, увеличивается количество провоспалительных цитокинов в зоне ишемического поражения [25, 26]. Эти изменения ассоциируются с более тяжелым течением инсульта и снижением восстановления неврологических функций. Также ранее было показано, что изменения напряжения кислорода и углекислоты, которые сопровождают НДС, приводят к локальным нарушениям мозгового кровотока и ингибированию процессов нейрональной реорганизации [27–30]. Кроме того, установлено, что ОА сопровождается нарушением церебральной ауторегуляции [31].

Перечисленные гемодинамические эффекты повторных эпизодов гипоксемии на фоне НДС предрасполагают к замедлению восстановления в ранние сроки после инсульта. Очевидно, что необходимым условием уменьшения тканевой гипоксии, помимо улучшения собственно церебральной гемодинамики, является уменьшение дыхательных нарушений, сопровождающихся апноэ и/или гипопноэ и приводящих к гипоксемии. Эта гипотеза индуцировала ряд исследований, основанных на использовании СРАР у больных с НДС и инсультом, и получила развитие в работах, посвященных оценке эффективности СРАР в отношении функционального исхода у больных. Данные, накопленные к настоящему времени, свидетельствуют об опережающем улучшении функционального восстановления (при оценке с помощью индекса Бартел) у пациентов, получавших СРАР-терапию начиная с острого периода инсульта [10, 11]. В результате проспективного наблюдения в группе СРАР-терапии выявлено опережающее восстановление невроло-

гических функций, причем именно в ранние сроки — через 1 мес после инсульта [11]. В этом аспекте ранняя активизация пациентов, их мобилизация могут рассматриваться как важнейшее условие достижения планируемой цели, поскольку восстановление повседневной функциональной активности сопряжено со снижением риска ранних инфекционных (дыхательных, мочевых) осложнений, тромбоза глубоких вен, а также способствует улучшению мотивации больного к лечению и приверженности дальнейшей терапии. В то же время через 12 и 24 мес наблюдения индекс Бартел был сопоставим в группе СРАР-терапии и группе контроля. Однако важно подчеркнуть, что в группе СРАР-терапии отмечено значимое снижение сердечно-сосудистой смертности [11]. Таким образом, начало СРАР-терапии в ранние сроки после инсульта является перспективным в отношении не только улучшения функционального восстановления больных, но и отдаленного прогноза.

Вместе с тем отсутствуют четкие критерии отбора пациентов, нуждающихся в СРАР-терапии в ранние сроки инсульта. В рандомизированных исследованиях использовали величину ИАГ  $>20$  ч<sup>-1</sup> [11]. Другие авторы предлагают основываться на данных диагностического мониторинга НДС с помощью автоматизированных систем СРАР (auto-СРАР), при этом терапевтический режим используется начиная с величины ИАГ 5 ч<sup>-1</sup> [10]. Учитывая ограниченную приверженность больных СРАР-терапии [9], ее возможную клиническую и прогностическую эффективность и уровень финансовых затрат, представляется наиболее оправданным

персонализированное применение этого вида лечения. Перспективной группой являются пациенты с умеренными и тяжелыми НДС. Полученные нами данные позволяют принять в качестве пороговой величины, сопряженной с неблагоприятным функциональным восстановлением в ранние сроки, ИАГ  $\geq 25$  ч<sup>-1</sup>. Именно такие пациенты, доля которых в нашем исследовании составила 30% (17/56), могут рассматриваться как кандидаты для раннего начала СРАР-терапии.

**Заключение.** Таким образом, наличие НДС умеренной/тяжелой степени негативно влияет на раннее восстановление неврологических функций при ишемическом инсульте. Число эпизодов апноэ в ночные часы  $>123$  является самостоятельным прогностическим фактором неблагоприятного функционального восстановления в первые 3 нед заболевания. Этот показатель характеризует тяжесть дыхательных расстройств, которые неблагоприятно влияют на процессы нейропластичности и ограничивают возможности восстановления неврологических функций и повседневной активности пациента. Прогностическое значение ночных апноэ сохраняется после введения поправки на другие прогностические факторы, т. е. является независимым предиктором неблагоприятного исхода в отношении раннего восстановления функциональной активности после ишемического инсульта. Величина ИАГ  $\geq 25$  ч<sup>-1</sup> сопряжена с неблагоприятным функциональным восстановлением в ранние сроки, и таких пациентов можно рассматривать как кандидатов для раннего начала СРАР-терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кадьков АС, Черникова ЛА, Шахпаронова НВ. Реабилитация неврологических больных. Москва: МедПресс-Информ; 2014. 560 с. [Kadykov AS, Chernikova LA, Shakhparonova NV. *Reabilitatsiya neurologicheskikh bol'nykh*. [Rehabilitation of neurologic patients]. Moscow: MedPress-Inform; 2014. 560 p. (In Russ.)].
2. Гудкова ВВ, Стаховская ЛВ, Кирильченко ТД и др. Ранняя реабилитация после перенесенного инсульта. *Consilium medicum* 2005;(8):692-6. [Gudkova VV, Stakhovskaya LV, Kiril'chenko TD, et al. Early rehabilitation after stroke. *Consilium medicum* 2005;(8):692-6. (In Russ.)].
3. Пирадов МА, Реброва ОЮ, Максимова МЮ. Нейросетевой алгоритм диагностики патогенетических подтипов ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;104(S12):23-8. [Piradov MA, Rebrova OYu, Maximova MYu. Neural network algorithm for the diagnosis of pathogenic subtypes of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004;104(S12):23-8. (In Russ.)].
4. Saposnik G, Kapral MK, Liu Y, et al., Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network, Stroke Outcomes Research Canada (SORCan) Working Group SO. *Circulation*. 2011 Feb 22;123(7):739-49. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983353. Epub 2011 Feb 7.
5. Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology*. 2009 Oct 20; 73(16):1313-22. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bd137c.
6. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jan;163(1):19-25.
7. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005 Nov 10;353(19):2034-41.
8. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, et al. Sleep-Disordered Breathing and Poor Functional Outcome After Stroke. *Stroke*. 1996 Feb;27(2):252-9.
9. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke. Diagnosis, Risk Factors, Treatment, Evolution, and Long-Term Clinical Outcome. *Stroke*. 2006 Apr;37(4):967-72. Epub 2006 Mar 16.
10. Bravata DM, Concato J, Fried T, et al. Continuous Positive Airway Pressure: Evaluation of a Novel Therapy for Patients with Acute Ischemic Stroke. *Sleep*. 2011 Sep 1;34(9):1271-7. doi: 10.5665/SLEEP.1254.
11. Parra O, Sanchez-Armengol A, Bonnin M, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomized controlled trial. *Eur Respir J*. 2011 May;37(5):1128-36. doi: 10.1183/09031936.00034410. Epub 2010 Sep 16.
12. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.000000000000024. Epub 2014 May 1.
13. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная недостаточность. 2010;(1):3-62. [National guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (third revision). *Serdechnaya nedostatochnost*. 2010;1:3-62. (In Russ.)].
14. Ворлоу ЧП, Деннис МС, ван Гейн Ж и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. Санкт-Петербург: Политехника; 1998. 629 с. [Warlow CP, Dennis MS, van Gein J, et al. *Stroke. Insul't. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vedeniya bol'nykh* [A practical guide for the patients management]. Saint-Petersburg: Politekhnik; 1998. 629 p.]
15. Верешагин НВ, Брагина ЛК, Вавилов СБ, Левина ГЯ. Компьютерная томография головного мозга. Москва: Медицина; 1986. 251 с. [Vereshchagin NV, Bragina LK, Vavilov SB, Levina GYa. *Komp'yuternaya tomografiya golovnogo mozga* [Computer tomography of the brain]. Moscow: Meditsina; 1986. 251 p.]

16. Tsara V, Amfilochiou A, Papagrigorakis JM, et al. Guidelines for Diagnosing and Treating Sleep related Breathing Disorders in Adults and Children. *Hippokratia*. 2010 Jan;14(1):57-62.
17. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Москва: Медиа Сфера; 2002. 312 с. [Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh* [Statistical analysis of medical data]. Moscow: Media Sfera; 2002. 312 p.]
18. Кистенев БА, Фоякин АВ, Гераскина ЛА, Петрова ЕА. Преходящий синдром слабости синусового узла как проявление церебробардиального синдрома у больного в остром периоде инсульта. *Неврологический журнал*. 2003;(2):16-20. [Kistenev BA, Fonyakin AV, Geraskina LA, Petrova EA. Transient sick sinus syndrome as a manifestation of cerebrocardiac syndrome in a patient with acute stroke. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2003;(2):16-20. (In Russ.)].
19. Суслина ЗА, Фоякин АВ, Гераскина ЛА и др. Кардионеврология. Справочное руководство с обзором клинических исследований. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2011. 264 с. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Geraskina LA, et al. *Kardioneurologiya. Spravochnoe rukovodstvo s obzorom klinicheskikh issledovaniy* [Cardioneurology. Reference manual and the review of clinical research]. Moscow: IMA-PRESS; 2011. 264 p.]
20. Stahl SM, Yaggi HK, Taylor S, et al. Infarct location and sleep apnea: evaluating the potential association in acute ischemic stroke. *Sleep Med*. 2015 Oct;16(10):1198-203. doi: 10.1016/j.sleep.2015.07.003. Epub 2015 Jul 17.
21. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015 May;7(5):920-9. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52.
22. Бельченко ЛА. Адаптация человека и животных к гипоксии разного происхождения. *Соросовский образовательный журнал*. 2001;(7):33-9. [Bel'chenko LA. A Human and animal Adaptation in hypoxia of different origin. *Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurnal*. 2001;(7):33-9. (In Russ.)].
23. Солкин АА, Белявский НН, Кузнецов ВИ, Николаева АГ. Основные механизмы формирования защиты головного мозга при адаптации к гипоксии. *Вестник ВГМУ*. 2012;(1):6-14. [Solkin AA, Belyavskii NN, Kuznetsov VI, Nikolaeva AG. The main mechanisms of cerebral protection in hypoxia adaptation. *Vestnik VGMU*. 2012;(1):6-14. (In Russ.)].
24. Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2009 Dec;18(4):397-403. doi: 10.1111/j.1365-2869.2009.00754.x. Epub 2009 Aug 3.
25. Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):1195-205. doi: 10.1183/09031936.00111208.
26. Cereda CW, Tamisier R, Manconi M, et al. Endothelial dysfunction and arterial stiffness in ischemic stroke the role of sleep-disordered breathing. *Stroke*. 2013 Apr;44(4):1175-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000112. Epub 2013 Mar 7.
27. Meyer JS, Ishikawa Y, Hata T, Karacan I. Cerebral blood flow in normal and abnormal sleep and dreaming. *Brain Cogn*. 1987 Jul;6(3):266-94.
28. Daly JA, Giombetti R, Miller B, Garrett K. Impaired awake cerebral perfusion in sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:A376.
29. Fisher AQ, Chaudhary BA, Taormina MA, Akhtar B. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest*. 1992 Nov;102(5):1402-6.
30. Hudgel DW, Devadatta P, Quadri M, et al. Mechanism of sleep-induced periodic breathing in convalescing stroke patients and healthy elderly subjects. *Chest*. 1993 Nov;104(5):1503-10.
31. Shapard JW. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*. 1992 Sep;13(3):437-58.

Поступила 3.02.2017

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.