

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.24-008.4:616.831-005



## Влияние нарушений дыхания во сне на восстановление у пациентов с “wake-up” инсультом

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

**Контактная информация:**  
Бочкарев Михаил Викторович,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
Тел.: 8 (812) 702-37-49.  
E-mail: bochkarev\_mv@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию  
03.08.23 и принята к печати 01.09.23.*

### Резюме

**Актуальность.** Инсульт пробуждения (wake-up stroke, WUS) часто сочетается с нарушениями дыхания во сне (НДС) и потенциально может иметь более неблагоприятное течение. **Цель исследования** — проспективное исследование пациентов с ишемическим инсультом с оценкой ассоциации времени возникновения инсульта и характера НДС, а также влияния инсульта пробуждения на восстановление и тяжесть инсульта. **Материалы и методы.** Пациентам 18–85 лет с острым ишемическим инсультом, поступившим в течение 24 часов от момента начала симптомов в отделение нейрореанимации в первые сутки госпитализации, выполнялся респираторный мониторинг для оценки характера и тяжести НДС. За период с 2018 по 2023 год скринировано 2122 больных, респираторное мониторирование выполнено 639 пациентам, в окончательный анализ включены данные 292 пациентов. Оценка тяжести инсульта проводилась по шкале NIHSS, тип инсульта определялся по классификации TOAST. WUS считался при выявлении симптомов при пробуждении. Функциональное состояние оценивалось по индексу Бартел, исходы реабилитации — по модифицированной шкале Рэнкина. Кумулятивная конечная точка включала смерть по любой причине, новый несмертельный инфаркт миокарда, новый несмертельный инсульт или транзиторную ишемическую атаку, экстренную реваскуляризацию или экстренную госпитализацию в связи с обострением сердечно-сосудистого заболевания. **Результаты.** Выявлен WUS у 101 пациента (34,6%). В группе WUS чаще встречался сахарный диабет и были выше уровень NIHSS ( $p = 0,021$ ) и индекс Бартел ( $p = 0,026$ ) при выписке, значительно реже выполнялась тромболитическая терапия и экстренные эндоваскулярные процедуры ( $p = 0,007$ ), что в большинстве случаев связано с госпитализацией в сроки за пределами «терапевтического окна» ( $p < 0,001$ ). Конечные точки достигнуты в 21,6% при медиане наблюдения 209 дней. Не выявлено значимых различий основных показателей характера и тяжести НДС в группах разной степени тяжести и патогенетического типа инсульта. Наиболее значимыми факторами в отношении индекса Бартел были тяжесть инсульта при выписке ( $p < 0,001$ ) и возраст ( $p < 0,001$ ). А на тяжесть инсульта при выписке влияли больше всего проводимая тромболитическая терапия ( $p = 0,006$ ) и тяжесть инсульта при поступлении ( $p < 0,001$ ). **Выводы.** В нашем исследовании не выявлено описанной ранее более высокой встречаемости НДС при WUS. Лучшие исходы были у лиц, получивших реперфу-

зионную терапию, поэтому пациенты с WUS должны быть госпитализированы в стационар, где возможно проведение реперфузионной терапии. Более низкие значения индекса Бартел при выписке пациентов с WUS могут характеризовать их более низкий реабилитационный потенциал.

**Ключевые слова:** нарушения дыхания во сне, апноэ во сне, инсульт, wake-up stroke, реабилитационный потенциал

Для цитирования: Коростовцева Л. С., Бочкарев М. В., Головкова-Кучерявая М. С., Осипенко С. И., Сviryaev Ю. В., Янишевский С. Н. Влияние нарушений дыхания во сне на восстановление у пациентов с “wake-up” инсультом. Артериальная гипертензия. 2023;29(6):628–637. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-628-637. EDN: BXAWUU

## Effect of sleep-disordered breathing on recovery in patients with “wake-up” stroke

L. S. Korostovtseva, M. V. Bochkarev,  
M. S. Golovkova-Kucheryavaya, S. I. Osipenko,  
Yu. V. Sviryaev, S. N. Yanishevsky  
Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Mikhail V. Bochkarev,  
Almazov National Medical  
Research Center,  
2 Akkuratov street, St Petersburg,  
197341 Russia.  
Phone: 8 (812) 702–37–49.  
E-mail: bochkarev\_mv@almazovcentre.ru

Received 3 August 2023;  
accepted 1 September 2023.

### Abstract

**Background.** Wake-up stroke (WUS) is often combined with sleep-disordered breathing and may potentially have a more unfavorable course. **Objective** — to evaluate the association between the time of stroke onset and the pattern of sleep-disordered breathing, as well as the effect of wake-up stroke on stroke recovery and stroke severity in patients with ischemic stroke. **Design and methods.** We included patients 18–85 years old with acute ischemic stroke admitted within 24 hours of symptom onset to the neurological resuscitation unit, and performed polygraphy within the first day of hospitalization to assess the parameters and severity of sleep-disordered breathing. In 2018–2023, 2122 patients were screened, polygraphy was performed in 639 patients, and data from 292 patients were included in the final analysis. Stroke severity was assessed using the NIHSS scale, stroke type was determined using the TOAST classification. WUS was considered when symptoms were detected upon awakening. Functional status was assessed by the Barthel index, and rehabilitation outcomes by the modified Rankin scale. The cumulative end point included death from any cause, new nonfatal myocardial infarction, new nonfatal stroke/transient ischemic attack, emergency revascularization, or emergency hospitalization due to exacerbation of cardiovascular disease. **Results.** WUS was detected in 101 patients (34,6%). The WUS group had more frequent diabetes mellitus and higher NIHSS ( $p = 0,021$ ) and Barthel index ( $p = 0,026$ ) at discharge, less frequent thrombolytic therapy and emergency endovascular procedures ( $p = 0,007$ ) which in most cases was associated with hospitalization in time beyond the therapeutic window ( $p < 0,001$ ). Endpoints were reached in 21,6% with a median follow-up of 209 days. No significant differences were found in the main indices of sleep-disordered breathing in groups of different severity and pathogenetic type of stroke. The most significant factors related to Barthel index were stroke severity at discharge ( $p < 0,001$ ) and age ( $p < 0,001$ ). Stroke severity at discharge was most influenced by thrombolytic therapy ( $p = 0,006$ ) and stroke severity on admission ( $p < 0,001$ ). **Conclusions.** Our study did not show the previously described higher incidence of sleep-disordered breathing

in WUS. The best outcomes were in subjects who received reperfusion therapy. Patients with WUS should be hospitalized in a hospital where reperfusion therapy is available. Lower Barthel index values at discharge of patients with WUS may characterize their lower rehabilitation potential.

**Key words:** sleep-disordered breathing, sleep apnea, stroke, wake-up stroke, rehabilitation potential

*For citation: Korostovtseva LS, Bochkarev MV, Golovkova-Kucheryavaya MS, Osipenko SI, Sviryaev YuV, Yanishevsky SN. Effect of sleep-disordered breathing on recovery in patients with “wake-up” stroke. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(6):628–637. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-628-637. EDN: BXAWUU*

## Введение

Инсульт пробуждения (wake-up stroke, WUS) — это нарушение мозгового кровообращения, возникающее во время сна, при этом на момент засыпания симптомов нет, а при пробуждении отмечается неврологический дефицит [1]. Этот подтип выделяется условно, однако имеет определенные особенности, в частности, невозможность точного определения времени начала инсульта и часто выход за пределы «терапевтического окна» лечения, что значительно ограничивает возможности восстановления кровотока. Распространенность WUS высока и составляет от 14 % до 29,6 % при ишемическом инсульте [1]. Есть данные о циркадианной закономерности развития инсульта [2]. Так, отмечается повышенный риск развития транзиторных ишемических атак (ТИА) и ишемических инсультов в ранние и поздние утренние часы, что может быть объяснено циркадианными факторами в виде усиления агрегации тромбоцитов, снижения тромболиза, увеличения высвобождения провоспалительных факторов, колебаний артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) с повышением в ранние утренние часы, возрастания уровня катехоламинов, отражающего пик циркадианной симпатической активности и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [2], а также факторами, связанными с нарушениями сна, например, с нарушениями дыхания во сне (НДС) — интермиттирующей гипоксией, нарушений ритма сердца, гипоперфузией головного мозга на фоне апноэ во сне [3]. НДС являются группой различных по этиологии и патогенезу патологических состояний, характеризующихся повторяющимися эпизодами прекращения дыхания или снижения вентиляции (преимущественно или исключительно) в период сна [4], и часто встречаются у пациентов с ишемическим инсультом. Результаты метаанализа A. Seiler и соавторов (2021) свидетельствуют о наличии НДС у 71 % пациентов с ОНМК и ТИА [5]. Обструктивное апноэ во время сна (ОАС), наиболее часто встречающийся тип НДС, — известный фактор риска развития ишемического инсульта [3], но НДС могут также возникать и на фоне инсульта. Связь между WUS

и НДС была выявлена в нескольких исследованиях [6]. Кроме того, WUS был связан с некоторыми подтипами инсульта (в частности, с кардиоэмболическим), которые чаще наблюдаются и у пациентов с НДС [7]. По данным метаанализа исследований, при WUS чаще выявляются ОАС и НДС тяжелой степени [8]. Учитывая, что НДС могут влиять на возникновение и тяжесть WUS, понимание взаимосвязи между НДС и WUS важно для ранней профилактики и лечения инсульта.

**Цель исследования** — проспективное исследование пациентов с ишемическим инсультом направлено на оценку ассоциации времени возникновения инсульта и характера НДС, а также влияния WUS на восстановление и тяжесть инсульта.

## Материалы и методы

Исследование было организовано как открытое, наблюдательное, когортное. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, протокол исследования в 2018 г. одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 1612–21–02), в последующем набор был продлен по протоколу № 2911–22.

Все пациенты (или их представители) перед включением в исследование подписали информированное согласие.

Среди пациентов, поступивших в инсультное отделение ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» в период 2018–2023 годов, мы отобрали тех, кто соответствовал критериям включения/исключения. Критерии включения: госпитализация в инсультное отделение в течение 24 часов от начала симптомов, возраст 18–85 лет, ишемический инсульт, подтвержденный клиническими и нейровизуализационными исследованиями (магнитно-резонансная (МРТ) или компьютерная (КТ) томография), вызванный окклюзией передней, средней или задней мозговой артерии и их ветвей, подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: нарушение сознания, первичный геморрагический инсульт, необходимость интубации или подачи кислорода > 2 л/мин,

клинически нестабильное или угрожающее жизни состояние, застойная сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса ( $\leq 45\%$ ) или III–IV функциональный класс, известные психические заболевания, известные прогрессирующие неврологические заболевания, сопутствующий прием бензодиазепинов, наркомания или алкоголизм, беременность, невозможность участия в исследовании, невалидное исследование сна, проведение неинвазивной вентиляции до развития инсульта.

При поступлении все пациенты проходили стандартные рутинные диагностические процедуры и получали стандартное лечение в соответствии с рекомендациями по ведению больных в остром периоде ишемического инсульта.

Неврологический статус и его динамика в остром периоде инсульта оценивались в рамках рутинного клинического обследования по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) при поступлении и при выписке (баллы от 0 до 42, более высокие значения свидетельствуют о более тяжелом течении инсульта): 0 — отсутствие инсульта, 1–4 — легкая степень инсульта, 5–15 — средняя степень инсульта, 16–42 — тяжелая степень инсульта [9]. Функциональное состояние и исходы оценивались при поступлении и при выписке с использованием следующих инструментов: индекс активности Бартел (от 0 до 100 баллов, более высокие значения свидетельствуют о более высоком уровне выполнения повседневной деятельности [10], mRS — модифицированная шкала Рэнкина [11] для оценки инвалидности, независимости и исходов реабилитации.

Инсульт считали WUS при выявлении симптомов при пробуждении и отсутствии их на момент отхода пациента ко сну.

Информация об анамнезе сопутствующих заболеваний, предшествующей терапии собиралась в рамках рутинного клинического обследования и из медицинской документации. Нейровизуализационные исследования (КТ и/или МРТ) для верификации диагноза проводились всем пациентам при поступлении. Для определения этиологических подтипов ишемического инсульта использовалась классификация TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment [12]), согласно которой ишемический инсульт подразделяется на следующие подтипы: (1) кардиоэмболический; (2) атеротромботический; (3) окклюзия мелких сосудов (лакунарный инсульт); (4) инсульт другой установленной этиологии и (5) инсульт неустановленной этиологии.

При поступлении в клинику проводился стандартный забор крови, оценивались следующие по-

казатели: общий анализ крови, биохимические тесты, включая липидный профиль, креатинин (расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI), глюкоза, С-реактивный белок, фибриноген.

Оценка нарушений дыхания во сне проводилась с помощью респираторного монитора Nox T3 (Nox Medical, Исландия) в первые 72 часа после поступления и включало регистрацию следующих параметров: ороназальный воздушный поток, пульсоксиметр, движения живота и грудной клетки методом индуктивной плетизмографии, положение тела. Балльная оценка событий, связанных со сном, проводилась вручную двумя обученными специалистами в соответствии с правилами AASM 2.4 [13]. Оценивались следующие параметры: индекс апноэ-гиппноэ (ИАГ, эпизодов/ч), индекс десатураций кислорода (ИД, эпизодов/ч), среднее и минимальное значение  $SpO_2$  (%), доля времени с  $SpO_2 < 90\%$  и  $< 85\%$ . На основании ИАГ были выделены следующие степени тяжести НДС: легкая (ИАГ 5–14,9 эпизодов/ч), средняя (ИАГ 15–29,9 эпизодов/ч) и тяжелая степень (ИАГ  $\geq 30$  эпизодов/ч). Всего за период 2018–2023 гг. было скринировано 2122 пациента, поступивших с подозрением на инсульт в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» (средний возраст  $65,7 \pm 13,6$  года, мужчин 1036 (49%), оценка по шкале NIHSS 3 (0:32)). В соответствии с критериями включения/исключения 639 человек были признаны соответствующими критериям и прошли респираторный мониторинг. В связи с невалидными результатами исследования сна, отказом от информированного согласия, ранним выбытием или поздним выявлением критериев исключения 311 пациентов были исключены. Из 328 пациентов данные по связи времени возникновения инсульта с исходами были получены для 292 человек.

Сбор информации о конечных точках проводился во время контрольных визитов, запланированных через 3–6 месяцев, а затем ежегодно. Все пациенты приглашались на амбулаторные очные визиты, однако в случае неявки сбор данных осуществлялся по телефону. При необходимости проводились внеплановые визиты. В случае отсутствия контакта использовались последние известные данные. Период наблюдения оценивался как время от даты включения до даты последнего визита и/или даты последней известной информации (полученной от родственников/опекунов пациентов или врачей, из медицинской документации). Кумулятивная конечная точка включала: смерть по любой причине, новый несмертельный инфаркт миокарда (МИ), новый несмертельный инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА), экстренные реваскуляризации

и экстренные госпитализации в связи с обострением сердечно-сосудистого заболевания. Медиана времени наблюдения составила 209 дней (25–75%: 30–847 дней).

#### Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием IBM SPSS Statistics v.26.0. Импутация отсутствующих значений не проводилась. Распределение непрерывных переменных оценивалось с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Непрерывные переменные представлены как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или как медиана (Me) и минимальное и максимальное значения (Min; Max), в зависимости от типа распределения. Номинальные переменные представлены в виде частот и/или процентов. Для сравнения категориальных переменных в двух независимых группах использовали тест Хи-квадрат и тест Фишера, а для сравнения частот в связанных выборках — тест Макнемара. Непрерывные переменные сравнивали с помощью тестов Манна–Уитни (2 группы) или Крускала–Уоллиса (более 2 групп). Для сравнения связанных выборок использовали ANOVA или тест Вилкоксона. Для оценки ассоциаций между переменными использовался корреляционный анализ Спирмена. Для оценки выживаемости применялся анализ Каплана–Мейера с оценкой по критерию Log Rank. Для оценки предикторов применялся анализ Кокс-регрессии с обратным пошаговым отбором. В качестве зависимой переменной включали возникновение кумулятивной конечной точки. В качестве потенциальных независимых переменных мы включили следующие факторы, исходя из общего представления об их потенциальной связи с исходом и результатов линейного регрессионного анализа (переменные считались значимыми при уровне  $p < 0,2$ ): возраст (непрерывный), пол (мужской/женский), оценка по шкале NIHSS при выписке (непрерывная), тромболитическая терапия при поступлении (да/нет), экстренное сосудистое вмешательство при инсульте при поступлении (да/нет), предыдущий инсульт (да/нет), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (да/нет), сахарный диабет (да/нет), фибрилляция предсердий (да/нет), WUS (да/нет), индекс апноэ-гипопноэ (непрерывная). Переменные с высокой коллинеарностью не включались в модель одновременно; в этом случае выбор основывался на клиническом понимании большей значимости параметра. Все статистические тесты были двусторонними, был принят уровень значимости 5%. Округление производилось до сотых, в случае пограничных значений — до тысячных.

#### Результаты

Всего в анализ включены данные 292 человек, из них 161 (55,1%) мужчина. Средний возраст —  $65,3 \pm 11,2$  года. У 59 пациентов (20,2%) ОНМК в вертебро-базилярном бассейне (из них у 22 в бассейне задних мозговых артерий), у 234 (80,1%) — в других бассейнах. По патогенетическим вариантам согласно классификации TOAST распределение было следующим: атеротромботический — у 51 (17,5%), кардиоэмболический — у 94 (32,2%), лакунарный — у 33 (11,3%), инсульт другой установленной этиологии — у 7 (2,4%) и инсульт неустановленной этиологии — у 107 (36,6%). По вовлечению сосудистых бассейнов: СМА — 226 (77,4%), ПМА — 3 (1%), ЗМА — 11 (3,8%), ВББ (исключая ЗМА) — 31 (10,6%), несколько бассейнов — 107 (36,6%). Выраженность симптомов в соответствии с NIHSS: легкая степень — 137 (46,9%), средней тяжести — 123 (42,1%), тяжелая степень — 32 (11%). Тромболитическая терапия (ТЛТ) выполнена 45 пациентам (15,4%), экстренные эндоваскулярные процедуры (тромбэкстракция, тромбаспирация) — 57 (19,5%).

По времени возникновения симптомов острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у 101 (34,6%) пациента инсульт классифицирован как «инсульт пробуждения» (WUS), при этом у 87 (29,8%) время развития симптомов пришлось на временной отрезок от 00:01 до 08:00, у 158 (54,1%) — от 08:01 до 16:00 и у 47 (16,1%) — от 16:01 до 00:00. По половозрастным характеристикам (табл. 1) пациенты с WUS не отличались от пациентов с инсультом, возникшим во время бодрствования ( $p = 0,98$  для возраста,  $p = 0,54$  для пола). По патогенетическим вариантам согласно классификации TOAST ( $p = 0,20$ ), вовлеченности сосудистых бассейнов ( $p = 0,99$ ), выраженности неврологического дефицита ( $p = 0,86$ ) и частоте тяжелого инсульта по шкале NIHSS при поступлении ( $p = 0,73$ ) различий не выявлено (табл. 2). В группе WUS были выше уровень NIHSS ( $p = 0,021$ ) и индекс Бартел ( $p = 0,026$ ) при выписке.

Закономерно в группе WUS значительно реже выполнялись ТЛТ (5 (11,1%) и 40 (20,9%),  $\chi^2 = 12,961$ ,  $p < 0,001$ ) и экстренные эндоваскулярные процедуры (тромбэкстракция, тромбаспирация) (11 (10,9%) и 46 (24,1%),  $\chi^2 = 7,319$ ,  $p = 0,007$ ), что в большинстве случаев связано с госпитализацией в сроки за пределами «терапевтического окна» [7,3 (1,1; 23,5) против 2,5 (0,25; 24) ч],  $p < 0,001$ ). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия, дислипидемия, ОНМК в анамнезе (табл. 1). Сахарный диабет чаще выявлялся среди WUS ( $p = 0,049$ ). Значимые НДС

**ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННОЙ КОГОРТЫ ПАЦИЕНТОВ  
С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Показатель	Всего (n = 292)	“Wake-up stroke” (n = 101)	Не “wake-up stroke” (n = 191)	Значение p
Пол (м), n (%)	161 (55,1%)	53 (52,5%)	108 (56,5%)	$\chi^2 = 0,442, p = 0,51$
Возраст, годы	65,3±11,2	65,6±10,6	65,2±11,6	p = 0,98
Артериальная гипертензия, n (%)	250 (85,6%)	83 (82,2%)	167 (87,4%)	$\chi^2 = 0,026, p = 0,87$
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	85 (29,1%)	23 (22,8%)	62 (32,5%)	$\chi^2 = 1,447, p = 0,23$
Фибрилляция предсердий, n (%)	81 (27,7%)	23 (22,8%)	58 (30,4%)	$\chi^2 = 1,156, p = 0,28$
Нарушения проведения ритма, n (%)	22 (7,5%)	5 (5%)	17 (8,9%)	$\chi^2 = 0,930, p = 0,34$
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	130 (44,5%)	44 (43,6%)	86 (45%)	$\chi^2 = 0,067, p = 0,80$
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	47 (16,1%)	17 (16,8%)	30 (15,7%)	$\chi^2 = 0,246, p = 0,62$
Клапанные пороки сердца, n (%)	28 (9,6%)	6 (5,9%)	22 (11,5%)	$\chi^2 = 1,920, p = 0,17$
Другие (миксома, кардиомиопатии, ООС и другие)	9 (3%)	4 (4%)	5 (2,6%)	$\chi^2 = 0,794, p = 0,373$
Сахарный диабет, n (%)	65 (22,3%)	28 (27,7%)	37 (19,4%)	$\chi^2 = 3,881, p = 0,049$
Дислипидемия, n (%)	154 (52,7%)	52 (51,5%)	102 (53,4%)	$\chi^2 = 0,077, p = 0,78$
Ожирение, n (%)	69 (23,6%)	27 (26,7%)	42 (22%)	$\chi^2 = 1,539, p = 0,22$
Хроническая болезнь почек, n (%)	22 (7,5%)	5 (5%)	17 (8,9%)	$\chi^2 = 0,983, p = 0,32$
Тромбофилии, антифосфолипидный синдром, n (%)	4 (1,4%)	2 (2%)	2 (1%)	$\chi^2 = 0,010, p = 0,99$
ОНМК в анамнезе, n (%)	91 (31,2%)	34 (38,6%)	57 (32%)	$\chi^2 = 1,145, p = 0,29$
Патология щитовидной железы, n (%)	23 (7,9%)	7 (6,9%)	16 (8,4%)	$\chi^2 = 0,031, p = 0,86$
Онкологические заболевания, n (%)	16 (5,5%)	5 (5%)	11 (5,8%)	$\chi^2 = 0,020, p = 0,89$

**Примечание:** ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ООС — открытое овальное окно.

(ИАГ  $\geq 5$  эпизодов/час) выявлены у 201 пациента (68,8%), из них легкая степень — у 64 (21,9%), средняя — у 56 (19,2%), тяжелая — у 81 (27,7%). Не было выявлено значимых различий по основным показателям в сравниваемых группах (табл. 3). В наблюдаемой когорте за время наблюдения [медиана наблюдения 209 дней (25–75%: 30–847)] достигнуты 63 конечные точки (21,6% пациентов): смерть — у 28 (9,6%), инсульт/ТИА — у 17 (5,8%), инфаркт миокарда — у 7 (2,4%), внеплановые госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, не связанные с указанными событиями, — 11. В группе WUS зарегистрировано 23 исхода (22,8%), а в группе не-WUS инсультов — 40 (20,9%) ( $\chi^2 = 0,131, p = 0,72$ ). При построении кривых Каплана–Мейера период дожития в группе WUS была ниже

(30,7 (25,5; 35,6) мес.), чем в группе не-WUS (34,4 (30,3; 38,6) мес.), однако различия не достигли статистической значимости: Log Rank  $\chi^2 = 0,22$  ( $p = 0,64$ ) (рис.). Также не выявлено различий в выживаемости в зависимости от наличия и выраженности НДС: Log Rank  $\chi^2 = 0,484, p = 0,92$ .

При оценке влияния на NIHSS при выписке различных факторов наиболее значимыми были проводимая ТЛТ [ОШ –1,8: 95% ДИ (–3,14; –0,55),  $p = 0,06$ ] и значения NIHSS при поступлении [ОШ 0,35; 95% ДИ 0,26–0,43,  $p < 0,001$ ] (табл. 4). Модель была значима ( $p < 0,001$ ), объясняя 30,5% вариаций значения NIHSS.

При оценке факторов на функциональную активность по индексу Бартел при выписке наиболее значимыми были значения NIHSS при выписке

**ПОКАЗАТЕЛИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ШКАЛ ОЦЕНКИ  
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА**

Показатель	Всего (n = 292)	“Wake-up stroke” (n = 101)	Не “wake-up stroke” (n = 191)	Значение p
NIHSS исходно, баллы	5 (1; 31)	5 (1; 27) (среднее 6,36)	5 (1; 31) (среднее 6,98)	p = 0,86
NIHSS исходно $\geq$ 5 баллов, n (%)	137 (46,9%)	43 (42,6%)	94 (49,2%)	$\chi^2 = 1,170$ , p = 0,28
NIHSS при выписке, баллы	3 (0; 23)	3 (0; 18) (среднее 4,52)	3 (0; 23) (среднее 3,63)	p = 0,021
Индекс Бартел исходно, баллы	55 (0; 100)	57,5 (0; 100)	55 (0; 100)	p = 0,46
Индекс Бартел при выписке, баллы	90 (0; 100)	87,5 (0; 100)	90 (0; 100)	p = 0,026
mRS исходно, баллы	3 (0; 5)	3 (1; 5)	3 (0; 5)	p = 0,67
mRS при выписке, баллы	3 (0; 6)	3 (1; 6)	3 (0; 5)	p = 0,12

**Примечание:** NIHSS — шкала инсульта Национального института здоровья; mRS — модифицированная шкала Рэнкина.

**ПОКАЗАТЕЛИ РЕСПИРАТОРНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ**

Показатель	Всего (n = 292)	WUS (n = 102)	Не WUS (n = 263)	Значение p
НДС (ИАГ $\geq$ 5 эп/ч), n (%)	201 (68,8%)	71 (78%)	130 (74,7%)	$\chi^2 = 0,357$ , p = 0,55
ИАГ, эпизоды/час сна	16,6 (0,0; 87,8)	15,7 (0,0; 77,1)	16,9 (0,0; 87,8)	p = 0,60
Индекс десатураций, эпизоды/час сна	12,9 (0,0; 80,9)	12,3 (0,0; 79,3)	13,1 (0,0; 80,9)	p = 0,94
Средний уровень SpO <sub>2</sub> , %	92,9 (78,7; 99,0)	92,5 (82,8; 97,7)	93,0 (78,7; 99,0)	p = 0,10
Минимальный уровень SpO <sub>2</sub> , %	81,0 (51,0; 97,0)	81,0 (51,0; 93,0)	81,0 (52,0; 97,0)	p = 0,80
SpO <sub>2</sub> < 90%, доля времени ночью, %	4,4 (0,0; 77,3)	5,1 (0,0; 75,7)	4,1 (0,0; 77,3)	p = 0,49
SpO <sub>2</sub> < 85%, доля времени ночью, %	0,1 (0,0; 43,1)	0,2 (0,0; 29,5)	0,1 (0,0; 43,1)	p = 0,83

**Примечание:** НДС — нарушения дыхания во сне; ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ; SpO<sub>2</sub> — насыщение крови кислородом.

ске [ОШ — 2,38; 95% ДИ (–3,03; –1,72), p < 0,001] и возраст [ОШ 0,34; 95% ДИ 0,26–0,43, p < 0,001] (табл. 4). Модель объясняла 33,1% вариаций индекса Бартел (p < 0,001).

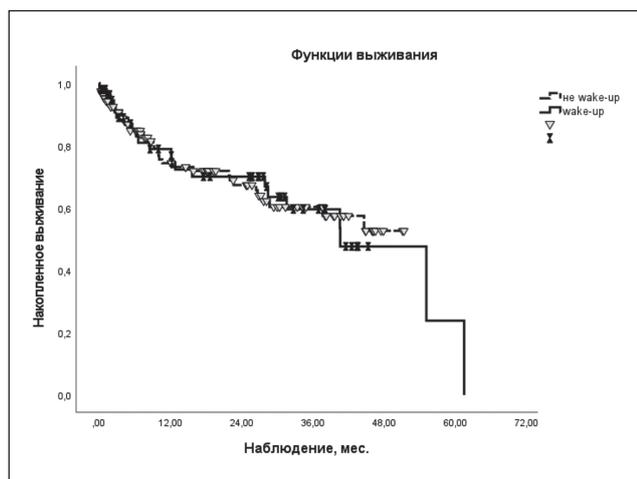
### Обсуждение

Данные нашего анализа показали достаточно высокую встречаемость WUS среди пациентов с ишемическим инсультом — 34,6%, что несколько выше показателей, описанных в других исследова-

ниях [1]. В обследованной нами группе преобладали пациенты с инсультом легкой степени тяжести (46%). По данным проведенного анализа, пациенты с WUS характеризовались более высокой встречаемостью сахарного диабета, более высокими показателями тяжести инсульта по шкале NIHSS и более выраженными нарушениями активности в повседневной жизни по индексу Бартел при выписке.

В нашей когорте пациентов конечных точек достигли 21,6% пациентов при медиане наблюдения

**Рисунок. Кривые Каплана–Мейера в группах пациентов с инсультом “wake-up” и “не wake-up”**



около 6 мес., из них у 9,6% зарегистрирован летальный исход. У пациентов с WUS показатели смертности были несколько выше, а медиана дожития ниже, чем у больных с не-WUS, однако различия не были статистически значимы. По данным метаанализа 13 исследований, оценивающих взаимосвязь НДС у пациентов с WUS, выявлено [8], что такие показатели тяжести НДС, как ИАГ (отношение шансов (ОШ) 7,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,38; 14,11),  $p = 0,02$ ) и ИД (ОШ: 3,85; 95% ДИ 0,26, 7,44;  $p = 0,0035$ ) у них были выше, чем у пациентов без WUS. Кроме того, при WUS чаще выявляется ОАС, НДС тяжелой степени. Полученные данные не подтверждают прогностической значимости основных показателей НДС среди пациентов с WUS, что может быть обусловлено рядом факторов, таких как жесткие критерии включения, а особен-

Таблица 4

**ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЯЖЕСТЬ ИНСУЛЬТА ПО ШКАЛЕ NIHSS И НА ПОВСЕДНЕВНУЮ АКТИВНОСТЬ ПО ИНДЕКСУ БАРТЕЛ ПРИ ВЫПИСКЕ**

Показатель	Факторы, влияющие на тяжесть инсульта по шкале NIHSS при выписке		Факторы, влияющие на повседневную активность по индексу Бартел при выписке	
	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	Значение $p$	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	Значение $p$
WUS (да)	0,631 (-0,210; 1,472)	0,141	-5,014 (-11,359; 1,330)	0,121
Тромболитическая терапия (да)	-1,844 (-3,141; -0,546)	0,006	9,101 (-0,426; 18,627)	0,061
Экстренное эндоваскулярное вмешательство (да)	-0,351 (-1,577; 0,875)	0,573	8,509 (-0,598; 17,617)	0,067
Сахарный диабет (да)	-0,104 (-1,010; 0,803)	0,822	-1,491 (-8,337; 5,355)	0,668
Мужской пол (да)	0,318 (-0,487; 1,123)	0,437	-5,557 (-11,568; 0,453)	0,070
Возраст, годы	0,036 (-0,005; 0,077)	0,086	-0,501 (-0,801; -0,200)	0,001
Ишемическая болезнь сердца (да)	0,558 (-0,313; 1,429)	0,208	-3,798 (-10,321; 2,725)	0,252
Фибрилляция предсердий (да)	0,211 (-0,695; 1,117)	0,646	-4,899 (-11,691; 1,893)	0,157
ОНМК в анамнезе (да)	-0,088 (-0,928; 0,753)	0,837	-2,032 (-8,374; 4,310)	0,528
NIHSS исходно, баллы	0,347 (0,260; 0,435)	< 0,001	-2,382 (-3,039; -1,725)	< 0,001
Индекс апноэ-гипопноэ, эпизоды в час сна	-0,003 (-0,023; 0,017)	0,779	-0,004 (-0,157; 0,148)	0,954

**Примечание:** NIHSS — шкала инсульта Национального института здоровья; WUS — wake-up stroke, «инсульт пробуждения»; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

но отсутствие потребности в кислороде  $> 2$  л/мин, сложности с получением валидных результатов респираторного мониторинга, вероятно, приведшие к превалированию в исследуемой когорте пациентов с легкой степенью тяжести инсульта.

При оценке прогностической значимости неблагоприятными в отношении тяжести инсульта при выписке были исходная тяжесть инсульта по шкале NIHSS и отсутствие проведенного тромболизиса. Традиционно WUS считался противопоказанием к реперфузионной терапии из-за неизвестного времени начала инсульта. Однако последние достижения в области нейровизуализации и выявления пригодной для спасения ткани мозга привели к возобновлению интереса к реперфузионной терапии у отдельных категорий пациентов с WUS [14]. Исследование TRUST-CT (Thrombolysis in Stroke With Unknown Onset Based on Non-Contrast Computerized Tomography) [15] показало, что проведение пациентам с WUS внутривенного тромболизиса на основании результатов компьютерной томографии (КТ) головного мозга с оценкой по ASPECTS (The Alberta stroke program early CT score)  $> 7$  баллов является целесообразным и безопасным. В нашем исследовании данный подход к оценке возможности реперфузионной терапии у пациентов с WUS (неизвестным сроком начала ОНМК) не применялся. Ограничения в визуализации КТ могут быть частично преодолены с помощью КТ-перфузии, хотя это требует более высокого уровня технической квалификации и значительной лучевой и контрастной нагрузки. В своем исследовании N. Morelli и соавторов (2015) использовали для отбора на внутривенный тромболизис КТ-перфузию следующие критерии: поражение объемом  $< 70$  мл и зона ишемической полутени  $> 20\%$ , что позволило достичь таких же результатов восстановления в группе WUS, как и среди не-WUS.

В отношении реабилитации и влияния на восстановление по индексу Бартел в нашем исследовании были значимы возраст и тяжесть инсульта при поступлении. В исследовании P. R. Varretto и соавторов (2020) при проспективном наблюдении в течение 12 месяцев также не выявлено различий по респираторным показателям среди пациентов с WUS и не-WUS, однако у пациентов с ИАГ  $\geq 20$ /час отмечены худшие функциональные показатели по индексу Бартел через год [17]. Это позволяет предположить, что более тяжелые НДС (средней и тяжелой степени) при инсульте, независимо от статуса WUS, могут быть связаны с ухудшением восстановления, хотя в нашем исследовании данная гипотеза не нашла подтверждения.

## Выводы

В нашем исследовании не выявлено описанной ранее более высокой встречаемости НДС при WUS. Лучшие исходы были зарегистрированы среди лиц, получивших реперфузионную терапию, поэтому пациенты с WUS должны быть госпитализированы в стационар, где возможно проведение ТЛТ или тромбэкстракции/тромбаспирации в расширенном временном окне с применением критериев к определению показаний к реперфузионной терапии по данным нейровизуализационных обследований. Более низкие значения индекса Бартел при выписке пациентов с WUS могут характеризовать их более низкий реабилитационный потенциал. Понимание и решение проблемы апноэ во сне у пациентов с WUS необходимо для оптимизации их лечения и улучшения исходов.

## Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Санкт-Петербургского научного фонда, в соответствии с соглашением от 14.04.2022 № 42/2022, гранта Российского научного фонда, проект № 22–25–20155. / The study is supported by a grant from the St. Petersburg Science Foundation, in accordance with the agreement dated by April 14, 2022 № 42/2022, grant of the Russian Science Foundation, project № 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. Peter-Derex L, Derex L. Wake-up stroke: from pathophysiology to management. *Sleep Med Rev.* 2019;48:101212. doi:10.1016/j.smrv.2019.101212
2. Korostovtseva LS, Kolomeichuk SN. Circadian factors in stroke: a clinician's perspective. *Cardiol Ther.* 2023;12:275–295. doi:10.1007/s40119-023-00313-w
3. Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, Ferini-Strambi L, Brill AK, Bonsignore M et al. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *Eur J Neurol.* 2020;27(7):1117–1136. doi:10.1111/ene.14201
4. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
5. 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):e648–e654. doi:10.1212/WNL.0000000000006904
6. Hsieh SW, Lai CL, Liu CK, Hsieh CF, Hsu CY. Obstructive sleep apnea linked to wake-up strokes. *J Neurol.* 2012;259(7):1433–9. doi:10.1007/s00415-011-6370-9
7. Tanimoto A, Mehndiratta P, Koo BB. Characteristics of wake-up stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(6):1296–9. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.021

8. Lu X, Liu W, Wang H. Investigating the association between wake-up stroke and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Eur Neurol.* 2022;85(1):14–23. doi:10.1159/000517916

9. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother.* 2014;60(1):61. doi:10.1016/j.jphys.2013.12.012

10. Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md Med J.* 1965;14:61–5.

11. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. *Scott Med J.* 1957;2:200–15.

12. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35–41. doi:10.1161/01.str.24.1.35

13. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF et al. AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). *J Clin Sleep Med.* 2017;13(5):665–6. doi:10.5664/jcsm.6576

14. Mac Grory B, Saldanha JJ, Mistry EA, Stretz C, Poli S, Sykora M et al. Thrombolytic therapy for wake-up stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021;28(6):2006–2016. doi:10.1111/ene.14839

15. Sykora M, Kellert L, Michel P, Eskandari A, Feil K, Rémi J et al. Thrombolysis in stroke with unknown onset based on non-contrast computerized tomography (TRUST CT). *J Am Heart Assoc.* 2020;9(4):e014265. doi:10.1161/JAHA.119.014265

16. Morelli N, Rota E, Immovilli P, Cosottini M, Giorgi-Pierfranceschi M, Magnacavallo A et al. Computed tomography perfusion-based thrombolysis in wake-up stroke. *Intern Emerg Med.* 2015;10:977–984. doi:10.1007/s11739-015-1299-0

17. Barreto PR, Diniz DLO, Lopes JP, Barroso MC, Daniele TMDC, de Bruin PFC et al. Obstructive sleep apnea and wake-up stroke — a 12 months prospective longitudinal study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(5):104564. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104564

#### Информация об авторах:

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;

Бочкарев Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник Научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств «Центр персонализированной медицины», 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;

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\_ms@almazovcentre.ru;

Осипенко Софья Игоревна — ординатор 1-го года обучения по неврологии, Института медицинского образования, лаборант-исследователь, рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: osipenko\_si@almazovcentre.ru;

Свиричев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель Научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных рас-

стройств Национального центра мирового уровня, «Центр персонализированной медицины» 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: yusvyr@yandex.ru;

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.

#### Author information:

Ludmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0001-7585-6012, e-mail: korostovtseva\_ls@almazovcentre.ru;

Mikhail V. Bochkarev, MD, PhD, Researcher, Research Group of Hypersomnias and Sleep-Disordered Breathing Group, World Class Research Centre for Personalized Medicine, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-7408-9613, e-mail: bochkarev\_mv@almazovcentre.ru;

Maria S. Golovkova-Kucheryavaya, MD, Researcher, Research Department of Arterial Hypertension, Research Laboratory of Pathogenesis and Therapy of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-2857-7982, e-mail: golovkova\_ms@almazovcentre.ru;

Sofya I. Osipenko, MD, 1<sup>st</sup> year Resident in Neurology, Institute of Medical Education, Research Laboratory Assistant, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, e-mail: osipenko\_si@almazovcentre.ru;

Yurii V. Sviryaev, MD, PhD, DSc, Head, Research Group of Hypersomnias and Sleep-Disordered Breathing Group, World Class Research Centre for Personalized Medicine, Leading Researcher, Head, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-3170-0451, e-mail: yusvyr@yandex.ru;

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