

Комплексна оцінка ефективності респіраторної підтримки при синдромі обструктивного апное уві сні у хворих у гострий період ішемічного інсульту

О. Ю. Білас, І. І. Тітов

Івано-Франківський національний медичний університет

Ураження головного мозку внаслідок ішемічного інсульту та супутній синдром обструктивного апное уві сні (СОАС) негативно впливають на наявні і віддалені результати лікування. Ключовими патофізіологічними чинниками негативного впливу СОАС є багаточисельні епізоди системної та церебральної гіпоксемії, гіперкапнія, індукування варіабельності глікемії, артеріального тиску, серцевого ритму.

Мета дослідження: проаналізувати динаміку змін вентиляції, оксигенації, варіабельність глюкози крові, церебральної оксиметрії та рівня нейронспецифічної енoлази (НСЕ) у крові на тлі застосування постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP-терапія) у пацієнтів з ішемічним інсультом та супутнім СОАС.

Матеріали та методи. Із 60 хворих із ішемічним інсультом та СОАС сформовано дві групи по 30 осіб. Хворим І групи проводили базове лікування інсульту. Хворим ІІ групи базову схему терапії доповнювали CPAP. Для контролю ефективності CPAP-терапії застосовували «SomnoChek micro» (Weinmann, Німеччина), «Masimo Root» (Masimo, США), систему моніторингу глюкози Guardian™ Connect System (Medtronic, Ірландія), капнометрію монітором «Prizm 7S» (Heaco Ltd., Південна Корея).

Результати. Провідний показник тяжкості СОАС – індекс апное/гіпноное до початку лікування у хворих І групи становив $51,21 \pm 9,87$ /год і $51,38 \pm 9,93$ /год у хворих ІІ групи, наприкінці 7-ї доби лікування – $46,73 \pm 9,65$ /год і $5,54 \pm 0,96$ /год відповідно, наприкінці 14-ї доби – $39,95 \pm 9,92$ /год і $5,28 \pm 1,02$ /год відповідно. Початковий середній рівень вуглекислоти у хворих І та ІІ групи становив $42,30 \pm 4,12$ мм рт.ст. та $42,80 \pm 3,91$ мм рт.ст. відповідно, наприкінці 7-ї доби – $41,07 \pm 2,92$ мм рт.ст. і $37,57 \pm 1,67$ мм рт.ст. відповідно, а на 14-у добу – $38,87 \pm 2,41$ мм рт.ст. і $36,23 \pm 1,57$ мм рт.ст. відповідно. Початкові середні значення церебральної оксиметрії у хворих І і ІІ групи становили $49,27 \pm 4,98\%$ і $50,60 \pm 5,40\%$ відповідно, через 3 доби лікування – $50,13 \pm 6,61\%$ і $56,87 \pm 5,39\%$ відповідно, наприкінці 7-ї доби – $57,03 \pm 7,01\%$ і $67,64 \pm 3,02\%$ відповідно. Первинні значення медіани рівня НСЕ у хворих І та ІІ групи становили $31,17$ [28,54–38,41] нг/мл та $32,65$ [28,71–43,65] нг/мл відповідно, на 7-у добу лікування – $26,44$ [24,15–33,44] нг/мл і $19,47$ [17,46–21,15] нг/мл відповідно, на 14 добу – $24,09$ [22,36–28,48] нг/мл і $14,28$ [12,49–16,22] нг/мл відповідно. Коефіцієнт варіацій глюкози становив $17,1\%$ [15,4–18,9] у хворих І групи і $16,2\%$ [14,6–18,1] у хворих ІІ групи, на 3-ю добу – $16,25$ [14,5–17,8] і $11,9$ [9,5–13,5] відповідно, на 5-у добу – $16,0$ [14,2–17,2] і $7,95$ [6,6–9,5] відповідно і на 7-у добу лікування – $15,3$ [13,5–17,2] і $8,5$ [7,5–8,9] відповідно.

Висновки. На тлі застосування CPAP-терапії у пацієнтів з інсультом та супутнім СОАС зафіксовано позитивну динаміку, відновлення адекватної вентиляції та оксигенації, нормалізацію показника церебральної оксиметрії, зниження рівня НСЕ та варіабельності глюкози.

Ключові слова: ішемічний інсульт, синдром обструктивного апное уві сні, варіабельність глюкози, нейронспецифічна енoлаза, церебральна оксиметрія, CPAP-терапія.

Comprehensive assessment of the respiratory support effectiveness in obstructive sleep apnea syndrome in patients in the acute period of ischemic stroke

O. Yu. Bilas, I. I. Titov

Brain damage due to ischemic stroke and accompanying obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) negatively affect the current and long-term results of treatment. The key pathophysiological factors of the negative impact of OSAS are the numerous episodes of systemic and cerebral hypoxemia, hypercapnia, inducing variability of glycemia, blood pressure, and heart rate.

The objective: to analyze the dynamics of changes in ventilation, oxygenation, the variability of blood glucose, cerebral oximetry, and the level of neuron-specific enolase (NSE) in the blood on the background of the use of continuous positive airway pressure (CPAP therapy) in patients with ischemic stroke and concomitant OSAS.

Materials and methods. Two groups of 30 persons each were formed from 60 patients with ischemic stroke and OSAS. Patients of the I group have received basic stroke treatment. For patients of the II group the basic scheme of therapy was supplemented with CPAP. To monitor the effectiveness of CPAP therapy we used “SomnoChek micro” (Weinmann, Germany), “Masimo Root” (Masimo, USA), the Guardian™ Connect System glucose monitoring system (Medtronic, Ireland), capnometry with the “Prizm 7S” monitor (Heaco Ltd., South Korea).

Results. The leading indicator of the severity of OSAS – apnea/hypopnea index before the start of treatment in patients of the I group was $51.21 \pm 9.87/h$ and $51.38 \pm 9.93/h$ in patients of the II group, at the end of the 7th day of treatment – $46.73 \pm 9.65/h$ and $5.54 \pm 0.96/h$, respectively, at the end of the 14th day – $39.95 \pm 9.92/h$ and $5.28 \pm 1.02/h$, respectively. The initial average level of carbon dioxide in patients of the I and II groups was 42.30 ± 4.12 mm Hg and 42.80 ± 3.91 mm Hg, respectively, at the end of the 7th day – 41.07 ± 2.92 mm Hg and 37.57 ± 1.67 mm Hg, respectively, and on the 14th day – 38.87 ± 2.41 mm Hg and 36.23 ± 1.57 mm Hg, respectively. The initial average values of cerebral oximetry in patients of the I and II groups were $49.27 \pm 4.98\%$ and $50.60 \pm 5.40\%$, respectively, after 3 days of treatment – $50.13 \pm 6.61\%$ and $56.87 \pm 5.39\%$, respectively, at the end of the 7th day – $57.03 \pm 7.01\%$ and $67.64 \pm 3.02\%$, respectively. The initial median values of the NSE level in patients of the I and II groups were 31.17 [28.54–38.41] ng/ml and 32.65 [28.71–43.65] ng/ml, respectively, on the 7th day treatment – 26.44 [24.15–33.44] ng/ml and 19.47 [17.46–21.15] ng/ml, respectively, on the 14th day – 24.09 [22.36–28.48] ng/ml and 14.28 [12.49–16.22] ng/ml, respectively. The coefficient of variation of glucose was 17.1% [15.4–18.9] in patients of the I group and 16.2% [14.6–18.1] in the patients of the II group, on the 3rd day – 16.25 [14.5–17.8]% and 11.9 [9.5–13.5]%, respectively, on the 5th day – 16.0 [14.2–17.2]% and 7.95 [6.6–9.5]%, respectively, and on the 7th day of treatment – 15.3 [13.5–17.2]% and 8.5 [7.5–8.9]%, respectively.

Conclusions. The use of CPAP therapy in patients with stroke and concomitant OSAS have provided positive dynamics, restoration of adequate ventilation and oxygenation, normalization of the cerebral oximetry index, reduction of NSE level and glucose variability.

Keywords: ischemic stroke, obstructive sleep apnea syndrome, glucose variability, neuron-specific enolase, cerebral oximetry, CPAP therapy.

Проблема мозкових інсультів щороку зростає і становить близько 1 млн осіб на рік в Європі [1–3]. Серед них велика частина хворих помирають впродовж перших 30 діб лікування, а 20–40% хворих, які вижили, потребують сторонньої опіки та допомоги і лише близько 10% з них повертаються до повноцінного життя [4, 5].

Одна з малодосліджених причин, яка нерідко спричинює настання інсульту та посилює тяжкість його перебігу, є синдром обструктивного апное уві сні (СОАС) [6–8]. СОАС – патологічний стан, який характеризується частими епізодами затримки/зупинки дихання під час сну, хрипінням, ранковою втомою, денною сонливістю, зниженням працездатності [9, 10]. Окрім цього, СОАС є не лише незалежним чинником ризику настання інсульту, але й незалежним чинником ризику його рецидиву, смертності, якості функціональних результатів та об'єму когнітивного дефіциту [10].

Ключовими патофізіологічними чинниками негативного впливу СОАС є численні епізоди системної та церебральної гіпоксемії, гіперкапнія, індукування вазодилататорної глікемії, артеріального тиску, серцевого ритму. За даними О. А. Галушко (2017), частота нічних порушень дихання у пацієнтів з ішемічним інсультом сягає 86%, при цьому частка тяжких порушень дихання становить 29% [11, 27]. Застосування CPAP-терапії у таких хворих асоціювалося з кращими результатами нейровідновлення та вторинної профілактики [12].

Системна гіпоксемія, що спричинена розладами дихання уві сні, знижує доставку кисню до тканин, спричинюючи вторинний негативний вплив на уражений ішемією мозок, тим самим погіршує перебіг та результати лікування інсульту [17–19]. Застосування різних стратегій неінвазивної респіраторної підтримки, передусім постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP), потенційно здатне ліквідувати негативні тригерні чинники, що обумовлює значний науковий інтерес до цієї проблеми та обґрунтовує актуальність подальшого наукового пошуку в цьому напрямку [20, 21].

Мета дослідження: комплексне оцінювання ефективності CPAP-підтримки у хворих у гострий період ішемічного інсульту із супутнім синдромом обструктивного апное уві сні.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 200 хворих на верифікований ішемічний інсульт (поза рамками терапевтичного вікна для тромболізу та необхідності тромбекстракції), яких первинно оцінювали за шкалою тяжкості інсульту за шкалою Національного інституту здоров'я США (NIHSS).

Критерії включення у дослідження:

- підписана інформована згода хворого,
- верифікований ішемічний інсульт тяжкістю 1–13 балів за шкалою NIHSS,
- хрипіння,
- підтверджений СОАС з АНІ >15/год.

Критерії виключення:

- цукровий діабет,
- бульбарний синдром,
- сопор,
- бронхіальна астма,
- хронічне обструктивне захворювання легень,
- риносинусопатія,
- наявність ознак респіраторної інфекції,
- прогнозована потреба в механічній вентиляції,
- трахеостомія,
- наявність назогастрального зонда.

Для подальшої участі у дослідженні були відібрані лише хворі з інсультом легкої (1–5 балів) та середньої (6–13 балів) тяжкості. Пацієнтам, у яких з моменту інсульту пройшло 1–2 доби, було проведено анамнестичне опитування, оториноларингологічне обстеження та моніторування для виявлення порушень дихання уві сні. З цією метою використовували скринінгову діагностичну систему «SomnoChek micro» (Weinmann, Німеччина) разом із комп'ютерною програмою «SomnoLab».

Залежно від отриманих даних, хворі були розподілені на дві групи:

I група (контрольна) – 30 хворих з підтвердженим СОАС, яким показана CPAP-підтримка, але які з різних причин не бажали її застосовувати. Їм продовжували лікування та реабілітацію за традиційною схемою згідно з положеннями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ № 602 від 03.08.2012 р.).

II група (дослідна) – 30 хворих з підтвердженим СОАС, яким окрім традиційної схеми лікування ін-

сульту та реабілітації застосовували додаткову респіраторну підтримку під час нічного сну. Респіраторну неінвазивну CPAP-підтримку проводили апаратом «ResMed Air Sence-i» (Австралія). Для контролю ефективності респіраторної підтримки застосовували «SomnoChek micro» (на 7-ну та 14-ту добу лікування) та інноваційну міні-систему «Masimo SafetyNet» (Masimo, США) для дистанційного віддаленого моніторингу вітальних показників кожного пацієнта.

Капнографію з капнометрією (показник $PnCO_2$) здійснювали в боковому потоці за допомогою монітора «Prizm 7S» (Heaco Ltd., Південна Корея), використовуючи спеціальні носові канюлі Microstream «Smart CapnoLine® O_2 » (Oridion, США), церебральну оксиметрію проводили монітором «Masimo Root» (Masimo, США), враховуючи середні нічні показники на стороні ураженої півкулі в такі терміни: початкові значення, 3-тя, 5-та і 7-ма доба лікування.

Показник варіабельності глюкози (CV) визначали за допомогою системи постійного моніторингу глюкози Guardian™ Connect System (Medtronic, Ірландія), що включає сенсор Enlite, який встановлюється підшкірно і кожні 5 хв (288 разів на добу) вимірює рівень глюкози в інтерстиційному просторі та передає дані на реєструючий пристрій. Контрольні калібрування системи здійснювали двічі на добу (глюкометр «Rightest® GM 110», Bionime, Швейцарія). Отримання графічного і цифрового звіту моніторингу здійснювалось через комп'ютерну програму CareLink™ Personal. Оцінюючи варіабельність глюкози (CV), вважали CV <10% – низькою; CV=11–25% – середньою; CV >25% – високою. Контрольні точки аналізу: початкові значення, 3-тя, 5-та і 7-ма доба лікування. Рівень НСЕ в усіх хворих визначали в сироватці крові імуноферментним методом, використовуючи тест-системи концерну «F. Hoffmann-La Roche» (Швейцарія, Базель) за допомогою автоматичного аналізатора Cobas Core і Elecsys 2010 тієї самої фірми.

Нормальність розподілу вибірки була оцінена за допомогою критерію Колмогорова–Смирнова та Шапіро–Уїлка. Параметричні дані виражали у формі середнього арифметичного (M)±середнє квадратичне відхилення (SD). Оцінку достовірності відмінностей між нормально розподіленими величинами (Гаусівський розподіл) проводили за критерієм Стьюдента для незалежних груп та застосовували дисперсійний аналіз при порівнянні залежних груп.

Для непараметричних даних первинне статистичне оброблення включало розрахунок медіани (Me), 25–75% квантилів (Q1-Q3). Оцінку достовірності відмінностей між неправильно розподіленими

величинами (негаусівський розподіл) проводили за U-критерієм Манна–Уїтні для незалежних груп. Для порівняння динаміки показників всередині кожної вибірки було застосовано непараметричний критерій χ^2 -Фрідмана. Рівень значущості відмінностей прийнято $p<0,05$.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою ліцензійної програми STATISTICA 12 (StatSoft Inc., USA) відповідно до загальноприйнятих стандартів математичної статистики [13].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час скринінгового обстеження ознаки синдрому обструктивного апное уві сні було виявлено у 88 (44%) пацієнтів з ішемічним інсультом, з них у 68% зафіксовано нічні дихальні розлади середньої тяжкості та важкої форми, що потребувало респіраторної корекції (CPAP-терапії) [27].

Індекс апное/гіпноное (АНІ) – це інтегральний показник, який віддзеркалює загальну частоту епізодів апное та гіпноное в одиницю часу. Значення АНІ 5–15/год свідчить про легкий СОАС, показник 15–30/год визначається при помірному ступені і 30 та більше/год при тяжкому перебігу СОАС [11, 12, 22, 27]. За даними табл. 1, на етапі скринінгу значення АНІ статистично вірогідно не відрізнялися між собою і становили $51,38\pm 9,93$ /год у $51,21\pm 9,87$ /год у хворих дослідної та контрольної групи відповідно [27].

Наприкінці 7-го дня лікування значення АНІ у хворих дослідної групи, яким традиційне лікування ішемічного інсульту доповнювали сеансами CPAP-терапії у нічний час, суттєво і статистично вірогідно змінилися, зокрема зменшилися на 89,2% порівняно з вихідними даними та становили $5,54\pm 0,96$ /год, що є нормою і свідчить про швидку та високу ефективність CPAP-підтримки та хорошу її переносимість пацієнтами. Натомість у хворих контрольної групи, які отримували лише традиційне лікування, значення АНІ залишалися високими, у межах патологічних значень і становили $46,73\pm 9,65$ /год, і хоча контрольований показник зменшився на 9% порівняно з вихідним значенням, проте він був недостовірним. При порівнянні між собою середніх значень АНІ у групах спостереження встановлено їх відмінність у 8,4 раза [27].

Наприкінці 14-го дня спостереження значення АНІ у хворих дослідної групи статистично вірогідно не змінилось порівняно із 7-м днем лікування, залишалось у межах фізіологічної норми і становило $5,28\pm 1,02$ /год. При цьому показник АНІ у пацієнтів контрольної групи залишався патологічно зміненим, суттєво підвищеним, на

Таблиця 1

Динаміка змін індексу апное/гіпноное (АНІ/год) у групах порівняння на етапах дослідження (M±SD)

Показник	Моніторинг	I (контрольна) група (традиційне лікування)	II (дослідна) група (традиційне лікування + CPAP)	P
АНІ, год	1–2-га доба	51,21±9,87	51,38±9,93	0,9
	7-ма доба	46,73±9,65	5,54±0,96*	<0,001
	14-та доба	39,95±9,92	5,28±1,02*	<0,001

Примітки: * – статистично значущі зміни між групами порівняння, p – рівень значущості.



Рис. 1. Зміни АНІ у контрольній і дослідній групах на етапах дослідження

відмітці $39,95 \pm 9,95$ /год, проте порівняно з початковим значенням статистично вірогідно зменшився на 22,3%, а при порівнянні між 7-ю і 14-ю добою – статистично вірогідно зменшився на 14,5%. Зафіксовані мінімально позитивні зміни у хворих контрольної групи, які мають розлади дихання уві сні, проте не отримують респіраторної підтримки, обумовлені, на нашу думку, поліпшенням неврологічного статусу хворих під впливом лише традиційного лікування, поліпшенням регіонарної перфузії й оксигенації ураженого ішемією головного мозку та зростанням фізичної активності хворих, що сприяло зменшенню проявів обструктивного апное уві сні [27].

Водночас наприкінці спостереження провідний показник респіраторного моніторингу – АНІ у 7,5 раза статистично вірогідно відрізнявся у групах спостереження, що об'єктивно свідчить про високу ефективність СРАР-підтримки при наявному синдромі обструктивного апное уві сні при ішемічному інсульті. Разюча позитивна динаміка нормалізації ключового показника сомнологічного моніторингу – АНІ, яка представлена на рис. 1, є закономірним результатом при коректному застосуванні СРАР-підтримки при розладах дихання уві сні і, зокрема, при обструктивному апное, коли фіксується практично повна ліквідація епізодів апное/гіпопное [27].

Важливою частиною вивчення респіраторного статусу хворих є стан альвеолярної вентиляції, оцінка якої є високоінформативним маркером, що дозволяє розуміти її адекватність та оцінювати ефективність

функції зовнішнього дихання. При депресії дихання або частих епізодах апное/гіпопное слід очікувати більш чи менш виражену гіперкапнію, яка впливає на мозковий кровообіг, спричинює венозний застій у мозку, його гіперемію, що зі свого боку підтримує внутрішньочерепну гіпертензію та негативно впливає на церебральну перфузію у цілому.

На тлі застосування СРАР-терапії у хворих дослідної групи на 7-й день спостереження встановлено статистично вірогідне зниження середнього $PnCO_2$ на 23% порівняно з вихідним рівнем до межі $37,57 \pm 1,67$ мм рт.ст., що відповідає межі фізіологічної норми і беззаперечно свідчить про адекватну легеневу вентиляцію (табл. 2). На 14-й день спостереження контрольований показник статистично вірогідно не змінився, порівняно з 7-ю добою, при цьому у хворих контрольної групи значення $PnCO_2$ залишалися без істотних змін і лише на 14-ту добу лікування статистично вірогідно відрізнялися від вихідних значень на 8,1%, що підтверджує нашу гіпотезу про недостатню ефективність суто стандартної стратегії лікування [27].

Початкові середні значення показника церебральної оксиметрії неуразеної інсультом гемісфери у хворих I і II груп коливалися в діапазоні $68,57 \pm 5,74\%$ і $69,13 \pm 6,27\%$ відповідно, що відповідає межах фізіологічних значень (60–80%) і в динаміці статистично вірогідно не змінювалися [14, 23].

Натомість початкові середні значення показника церебральної оксиметрії ($rSO_2\%$) ураженої інсультом ге-

Таблиця 2

Динаміка змін показників альвеолярної вентиляції у групах порівняння на етапах дослідження ($M \pm SD$)

Показник	Моніторинг	I (контрольна) група (традиційне лікування)	II (дослідна) група (традиційне лікування + СРАР)
Середній $PnCO_2$, мм рт.ст.	1–2-га доба	$42,30 \pm 4,12$	$42,80 \pm 3,91$
	7-ма доба	$41,07 \pm 2,92$	$37,57 \pm 1,67$
	14-та доба	$38,87 \pm 2,41$	$36,23 \pm 1,57$
Максимальний $PnCO_2$, мм рт.ст.	1–2-га доба	$53,93 \pm 7,76$	$55,17 \pm 4,85$
	7-ма доба	$50,80 \pm 6,61$	$41,13 \pm 1,96$
	14-та доба	$47,13 \pm 6,02$	$40,17 \pm 2,35$

Динаміка змін показника церебральної оксиметрії ($rSO_2, \%$) у групах порівняння на етапах дослідження ($M \pm SD$)

Показник	I (контрольна) група (традиційне лікування)	II (дослідна) група (традиційне лікування + СРАР)	p
Початкові дані	49,27±4,98	50,60±5,40	0,32
3-тя доба	50,13±6,61	56,87±5,39* **	<0,001
5-та доба	53,22±8,08	64,03±4,00* **	<0,001
7-ма доба	57,03±7,01**	67,64±3,02* **	<0,001

Примітки: * – статистично значущі зміни між групами порівняння. ** – статистично значущі зміни порівняно з початковими даними у групі; p – рівень значущості при порівнянні між групами.

місфери у хворих I і II груп були в діапазоні патологічних значень і становили $49,27 \pm 4,98\%$ і $50,60 \pm 5,40\%$ відповідно, тобто групи на початку дослідження були співставні між собою. У подальшому фіксували і опрацьовували середні значення ($rSO_2, \%$) ураженої півкулі (табл. 3).

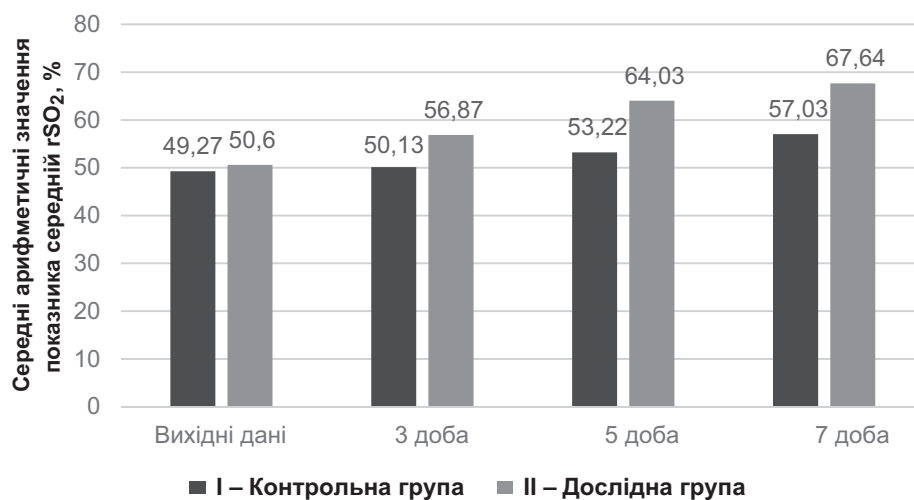
Початкові значення знижені порівняно з показниками норми значення $rSO_2, \%$ у хворих обох груп спостереження свідчать про гіпоксично-ішемічні явища в зоні дослідження головного мозку. Подібні зміни спостерігали у своїх хворих Collette S.L. та співавт. (2022) [15]. Порівнюючи динаміку змін $rSO_2, \%$ у хворих I групи, не дивлячись на деякі коливання, встановлено, що статистично вірогідних змін протягом 1-ї і 3-ї доби ($p=0,57$), 3-ї і 5-ї доби ($p=0,109$) та 5-ї і 7-ї доби ($p=0,056$) не спостерігалося, оскільки у хворих утримувалося спричинене СОАС диспноє.

Лише на 7-му добу спостереження було зафіксовано статистично значуще підвищення $rSO_2, \%$ на $15,6\%$ порівняно з початковими значеннями до позначки $57,03 \pm 7,01\%$ ($p < 0,001$), яке, на нашу думку, стало наслідком активізації хворого під впливом реабілітаційних заходів та позитивним перебігом інсульту. Натомість зміни $rSO_2, \%$ у хворих II групи, яким на тлі традиційного лікування інсульту проводили СРАР-підтримку в нічний час, виявилися динамічними і статистично вірогідними: контрольований показник на 3-тю добу спостереження зріс на $12,2\%$ ($p < 0,001$), на 5-ту добу – на $26,5\%$ ($p < 0,001$), а на 7-му добу – на $33,6\%$ ($p < 0,001$) порівняно з початковими значеннями.

Під час статистичної перевірки гіпотез можна стверджувати, що застосування СРАР-терапії у пацієнтів з розладами дихання позитивно вплинуло на показник $rSO_2, \%$ між 1-ю і 3-ю, 3-ю і 5-ю, 5-ю і 7-ю добами та 1-ю і 7-ю добами. У ході порівняння значень церебральної оксиметрії між групами встановлено, що застосування респіраторної підтримки у хворих дослідної групи в нічний час сприяло прогресивному і статистично вірогідному поліпшенню церебральної оксигенації вже з 3-ї доби лікування і до завершення спостереження. Водночас контрольований показник у хворих контрольованої групи лише на 7-му добу спостереження незначно підвищився, що переконливо свідчить про ефективність респіраторної підтримки та її визначальний позитивний вплив на церебральну оксигенацію.

Оцінюючи рівні середньодобових значень глюкози крові та коефіцієнта варіації глюкози на етапах дослідження, стан пацієнтів I та II груп на початковому етапі не відрізнявся між собою за медіаною контрольованих значень, тобто учасники дослідження до початку застосування респіраторної підтримки, як додаткового методу терапевтичного лікувального впливу, перебували в однакових умовах.

На початковому етапі дослідження середньодобові значення глюкози у хворих обох груп були співставні між собою, мали незначну тенденцію до підвищення і становили $8,25$ [5,2–10,6] ммоль/л у хворих I групи і $7,60$ [5,2–9,2] ммоль/л у хворих II групи (табл. 4).

Рис. 2. Динаміка змін середнього $rSO_2, \%$ у групах порівняння на етапах дослідження

Середньодобові значення та варіабельність глюкози (U-критерій Манна-Уїтні) на етапах дослідження у групах порівняння

Показник	Моніторинг	I (контрольна) група (традиційне лікування)	II (дослідна) група (традиційне лікування + СРАР)	p
Середньодобові значення глюкози, ммоль/л Me [Q1-Q3]	Початкові дані	8,25 [5,2-10,6]	7,60 [5,2-9,2]	0,40
	3-тя доба	7,25 [6,2-8,2]	6,20 [4,9-8,1]	0,15
	Початкові дані – 3-тя доба	p=0,11	p=0,007*	
	5-та доба	6,34 [5,2-6,9]	6,00 [4,7-6,4]	0,29
	3–5-та доба	p=0,01*	p=0,47	
	7-ма доба	6,20 [4,8-7,7]	5,95 [4,8-6,7]	0,48
	5–7-ма доба	p=0,69	p=0,60	
	Початкові дані – 7-ма доба	p=0,02*	p=0,007*	
CV глюкози, % Me [Q1-Q3]	Початкові дані	17,0 [15,4-18,9]	16,2 [14,6-18,1]	0,26
	3-тя доба	16,25 [14,5-17,8]	11,9 [9,5-13,5]	<0,001**
	Початкові дані – 3-тя доба	p=0,07	p<0,001*	
	5-та доба	16,0 [14,2-17,2]	7,95 [6,6-9,5]	<0,001**
	3–5-та доба	p=0,54	p<0,001*	
	7-ма доба	15,3 [13,5-17,2]	8,5 [7,5-8,9]	<0,001**
	5–7-ма доба	p=0,25	p=0,93	
	Початкові дані – 7-ма доба	p=0,18	p<0,001*	

Примітки: * – статистично значущі зміни між групами порівняння; ** – статистично значущі зміни порівняно з початковими даними.

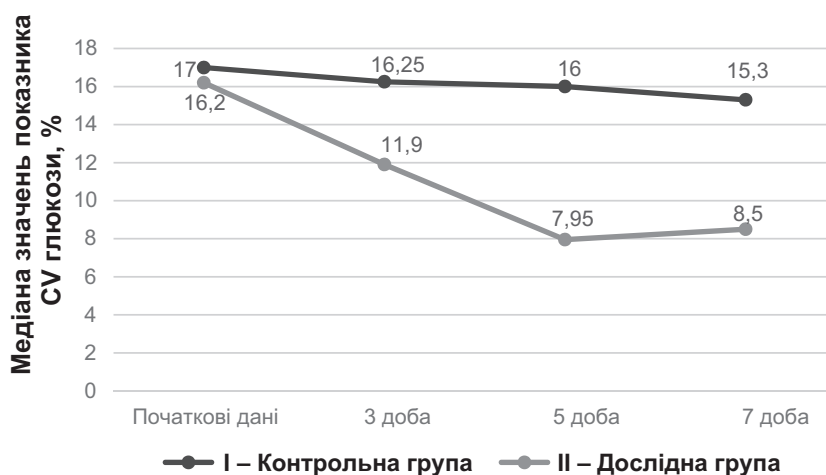


Рис. 3. Динаміка показника CV % глюкози для хворих I (контрольної) та II (дослідної) груп

Водночас коефіцієнт варіації глюкози був патологічно підвищеним і становив 17,0% [15,4–18,9] у хворих I групи і 16,2% [14,6–18,1] у пацієнтів II групи.

Наприкінці 3-ї доби лікування середньодобові значення глюкози у хворих I групи становили 7,25 [6,2–8,2] ммоль/л і 6,20 [4,9–8,1] ммоль/л у хворих II групи. Коефіцієнт варіації глюкози дорівнював 16,25% [14,5–17,8] у хворих I групи і 11,9% [9,5–13,5] у хворих II групи (див. рис. 3). На 5-ту добу спостереження середньодобові значення глюкози у хворих I групи становили 6,20 [5,2–6,9] ммоль/л і 6,00 [4,7–6,4] ммоль/л у хворих II групи. Коефіцієнт варіації глюкози дорівнював 16,0% [14,2–17,2] у хворих I групи і 7,95% [6,6–9,5] у хворих II групи.

Через 7 днів безперервного моніторингу глікемічного статусу було встановлено, що середньодобові значення глюкози у хворих I групи становили 6,20 [4,8–7,7] ммоль/л і 5,95 [4,8–6,7] ммоль/л у хворих II групи. Статистично вірогідне зменшення контрольованого показника у хворих I групи відбулось на 24,8% ($p<0,05$) щодо початкових значень, а у хворих II групи – на 21,7% ($p<0,004$).

Коефіцієнт варіації глюкози дорівнював 15,3% [13,5–17,2] у хворих I групи і 8,5% [7,5–8,9] у пацієнтів II групи. Варіабельність глюкози у хворих I групи статистично вірогідно не змінилася ($p<0,18$) порівняно з початковими даними, натомість у хворих II групи

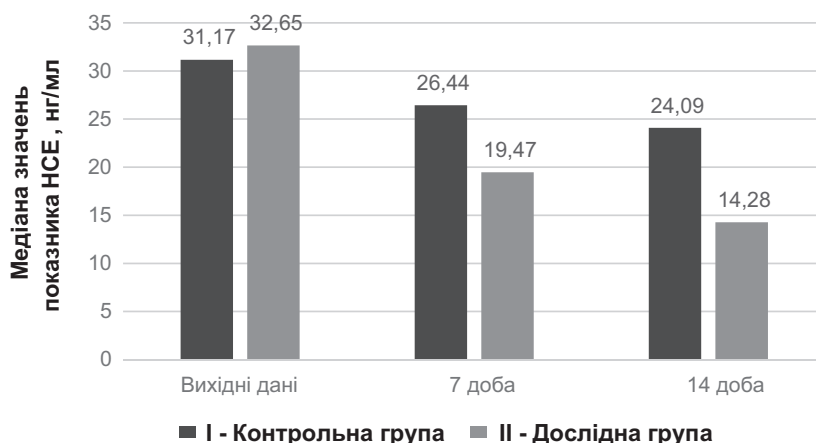


Рис. 4. Динаміка показника НСЕ для хворих I (контрольної) та II (дослідної) груп

контрольований показник статистично вірогідно знизився на 47,5% ($p < 0,001$). Це свідчить про ефективне усунення стресових чинників – гіпоксемії, гіперкапнії і опосередкованої катехоламінемії, які у хворих з ішемічним інсультом і СОАС через механізм контрінсулярного впливу дестабілізують глікемічний профіль [24–26].

Оцінюючи динаміку змін показника сироваткової НСЕ на етапах дослідження, стан пацієнтів I та II груп на початковому етапі не відрізнявся за медіаною контрольованих значень, тобто учасники дослідження до початку застосування респіраторної підтримки як додаткового методу терапевтичного лікувального впливу перебували в однакових умовах. Медіана вмісту сироваткової НСЕ у крові здорових осіб становила 8,37 [5,23–12,95] нг/мл.

Первинні значення медіани сироваткового рівня НСЕ у хворих I та II групи коливались у межах патологічних значень і становили 31,17 [28,54–38,41] нг/мл та 32,65 [28,71–43,65] нг/мл відповідно, тобто групи на початку дослідження були співставні між собою ($p = 0,71$). Патологічно підвищені порівняно з показниками норми рівні НСЕ у хворих обох груп спостереження свідчать про більш чи менш виражене ішемічне пошкодження нейронів головного мозку. С. М. Стаднік, О. В. Сайко та О. І. Думченко (2020) у своїх пацієнтів зафіксували дещо вищі початкові середні показники НСЕ – на рівні $46,2 \pm 8,7$ нг/мл [16]. Розбіжності даних пояснюються тим, що дослідники включили у дослідну когорту хворих з важким перебігом інсульту. Через 7 діб інтенсивної терапії у хворих I групи рівень НСЕ статистично вірогідно зменшився на 15,2%,

а на 14-ту добу – на 22,7% ($p < 0,001$) до рівня 24,09 [22,36–28,48] нг/мл порівняно з початковими даними (табл. 5).

У хворих II групи, яким базове лікування доповнювали СРАР-терапією, рівень НСЕ статистично вірогідно знизився на 40,4% ($p < 0,001$) вже на 7-му добу терапії, а на 14-ту добу – на 56,3% ($p < 0,001$) до рівня 14,28 [12,49–16,22] нг/мл порівняно з вихідними значеннями (рис. 4). Встановлені зміни свідчать про недостатній вплив базового лікування пацієнтів з інсультом у частині ефективного усунення субклінічної гіпоксії та помірно вираженої гіперкапнії. Натомість, доповнення схеми базового лікування сеансами СРАР-терапії під час нічного сну ефективно усуває прояви синдрому обструктивного апное уві сні, передусім – гіпоксемію та гіперкапнію, що позитивно впливає на перебіг інсульту загалом та на динаміку змін НСЕ зокрема.

Порівнюючи середні показники НСЕ наприкінці 14-ї доби лікування між групами спостереження, встановлено що вони відрізняються між собою в 1,7 раза (на 40,7%; $p < 0,001$), що додатково свідчить про ефективність доповнення СРАР-підтримкою базового комплексу лікування та реабілітації. У результаті проведеного дослідження переконливо встановлено патологічно підвищений рівень сироваткової НСЕ в дебюті ішемічного інсульту, який у процесі лікування мав тенденцію до нормалізації.

Схожі висновки роблять також С. М. Стаднік, О. В. Сайко та О. І. Думченко (2020), які окрім цього встановили прямий кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем НСЕ та тяжкістю неврологічного

Таблиця 5

Показники середнього рівня НСЕ на етапах дослідження у групах порівняння (U-критерій Манна-Уїтні)

Показник	Моніторинг	I (контрольна) група (традиційне лікування)	II (дослідна) група (традиційне лікування + СРАР)	p
НСЕ, нг/мл (Me [Q1-Q3])	Початкові дані	31,17 [28,54–38,41]	32,65 [28,71–43,65]	0,71
	7-ма доба	26,44 [24,15–33,44] * $p < 0,001$	19,47 [17,46–21,15] * $p < 0,001$	$< 0,001^{**}$
	14-та доба	24,09 [22,36–28,48] * $p < 0,001$	14,28 [12,49–16,22] * $p < 0,001$	$< 0,001^{**}$

Примітки: * – статистично значущі зміни порівняно з початковими даними; ** – статистично значущі зміни між групами порівняння.

дефіциту, рівнем функціональної активності та інвалідизації і вираженістю когнітивних розладів [16]. Отже, доведено, що базова терапія ішемічного інсульту у хворих із супутнім СОАС недостатньо впливає на нормалізацію вмісту НСЕ. Доповнення комплексу базової терапії та реабілітації ішемічного інсульту сеансами СРАР-підтримки під час нічного сну позитивним чином впливає на перебіг СОАС та нормалізацію вмісту НСЕ – маркера ішемії нейронів [12].

Механізм позитивного впливу СРАР-терапії на вміст НСЕ у пацієнтів з ішемічним інсультом та супутнім СОАС пов'язаний, на нашу думку, з відновленням адекватної спонтанної вентиляції з ліквідацією багаточисельних епізодів апное та гіпопное і як наслідок – гіпоксемії та гіперкапнії. Усунення вищезазначених чинників створює сприятливі умови для оптимізації церебральної перфузії, а відтак – зменшення проявів ішемії.

ВИСНОВКИ

1. Стандартизована медикаментозна терапія та рання реабілітація хворих на ішемічний інсульт не впливає на перебіг і тяжкість супутнього синдрому обструктивного апное уві сні і потребує доповнення методами неінвазивної респіраторної підтримки. На тлі застосування СРАР-терапії зафіксовано позитивну динаміку у плані корекції синдрому обструктивного апное уві сні: стійку тенденцію чи нормалізацію сомнологічних показників, вентиляції, оксигенації, припинення хропіння.

2. Застосування СРАР-терапії сприяє зростанню показника церебральної оксиметрії (rSO₂) на 3-тю добу спостереження – на 12,2% відносно початкових значень, на 5-ту добу – на 26,5%, на 7-му добу – на 33,6% до 67,64±3,02% – межі фізіологічних значень.

3. Застосування СРАР-терапії сприяє стабільному підтриманню нормальних середньодобових показників глюкози. Коефіцієнт варіацій глюкози на тлі застосування неінвазивної респіраторної підтримки статистично вірогідно зменшується до межі фізіологічних коливань.

4. Доповнення базового комплексу лікування та реабілітації пацієнтів з ішемічним інсультом та супутнім СОАС неінвазивною респіраторною підтримкою (СРАР-терапією) забезпечує статистично вірогідне зниження рівня сироваткової НСЕ на 40,4% на 7-му добу і на 56,3% на 14-ту добу спостереження до субнормального рівня – 14,28 нг/мл.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Подяка. Автори висловлюють вдячність колективу центру цереброваскулярної патології (завідувачка – Хлібейчук Г.І.) Івано-Франківської обласної клінічної лікарні за безвідмовне співробітництво та допомогу при виконанні дослідження.

Відомості про авторів

Білас Олег Юрійович – асистент, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (067) 680-11-76. *E-mail:* Bilas_Ol@ifnmu.edu.ua
ORCID: 0009-0007-1548-5644

Тітов Іван Іванович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 673-56-76. *E-mail:* ititov@ifnmu.edu.ua
ORCID: 0000-0003-1137-158X

Information about authors

Bilas Oleh Yu. – MD, Assistant of Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (067) 680-11-76. *E-mail:* Bilas_Ol@ifnmu.edu.ua
ORCID: 0009-0007-1548-5644

Titov Ivan I. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050)673-56-76. *E-mail:* ititov@ifnmu.edu.ua
ORCID: 0000-0003-1137-158X

ПОСИЛАННЯ

- Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke.* 2022;17(1):18-29. doi: 10.1177/17474930211065917.
- Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145(8):e153-639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052.
- Putala J. Ischemic Stroke in Young Adults. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2020;26(2):386-414. doi: 10.1212/CON.0000000000000833.
- Brainin M, Feigin VL, Norrving B, Martins SCO, Hankey GJ, Hachinski V et al. Global prevention of stroke and dementia: the WSO Declaration. *Lancet Neurol.* 2020;19(6):487-88. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30141-1.
- Kolmos M, Christoffersen L, Kruse C. Recurrent Ischemic Stroke – A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(8):105935. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105935.
- Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(5):720-8. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964783.
- Mitra AK, Bhuiyan AR, Jones EA. Association and Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Diseases.* 2021;9(4):88. doi: 10.3390/diseases9040088.
- Shah AJ, Quek E, Alqahtani JS, Hurst JR, Mandal S. Cardiovascular outcomes in patients with COPD-OSA overlap syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2022;63:101627. doi: 10.1016/j.smrv.2022.101627.
- Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med.* 2019;86(9):2-9. doi: 10.3949/ccjm.86.s1.02.
- Kirsch DB. Obstructive Sleep Apnea. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2020;26(4):908-28. doi: 10.1212/CON.0000000000000885.
- Galushko OA. Diagnosis and treatment of breathing disorders during sleep

- in patients with acute stroke. *Family Med.* 2017;74(6):25-8. doi: 10.30841/2307-5112.6(74).2017.127111.
12. Galushko OA. Obstructive sleep apnea syndrome in acute stroke patients: diagnosis and tactics of respiratory support. *Pain, Analgesia Intensive Care.* 2017;81(4):54-60. doi: 10.25284/2519-2078.4(81).2017.119307.
13. Glantz SA. *Primer of Biostatistics.* 7th ed. New York : The McGraw-Hill Publishing Co.; 2012. 459 p.
14. Kwon H, Kim K, Jo YH, Park MJ, Ko SB, Kim TJ, et al. Early Detection of Cerebral Infarction With Middle Cerebral Artery Occlusion With Functional Near-Infrared Spectroscopy: A Pilot Study. *Front Neurol.* 2018;9:898. doi: 10.3389/fneur.2018.00898.
15. Collette SL, Venema AM, Eleveld N, Absalom AR, Scheeren TW, Verhoeve S, et al. Near-infrared spectroscopy monitoring during endovascular treatment for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2022;7(4):384-92. doi: 10.1177/23969873221107824.
16. Stadnik SM, Saiko OV, Dumchenko OI. Neuron-specific enolase as a marker of cerebral tissue in patients with ischemic stroke. *Emergency Med.* 2020;16(6):66-71. doi: 10.22141/2224-0586.16.6.2020.216512.
17. 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.
18. Mohamed B, Yarlagadda K, Self Z, Simon A, Rigueiro F, Sohoili M, et al. Obstructive Sleep Apnea and Stroke: Determining the Mechanisms Behind their Association and Treatment Options. *Transl Stroke Res.* 2024;15(2):239-332. doi: 10.1007/s12975-023-01123-x.
19. Menon D, Sukumaran S, Varma R, Radhakrishnan A. Impact of obstructive sleep apnea on neurological recovery after ischemic stroke: A prospective study. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(5):419-26. doi: 10.1111/ane.12740.
20. Baillieux S, Dekkers M, Brill AK, Schmidt MH, Detante O, Pépin JL, et al. Sleep apnoea and ischaemic stroke: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol.* 2022;21(1):78-88. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00321-5.
21. Dominguez-Mayoral A, Gutiérrez C, Sánchez-Gómez J, Pérez-Sánchez S, Fouz N, Guerrero-Zamora P, et al. Benefits in quality of life following an obstructive sleep apnea screening and treatment program in patients with acute ischemic stroke. *Rev Neurol.* 2023;76(4):117-25. doi: 10.33588/rn.7604.2022359.
22. Landry SA, Beatty C, Thomson LDJ, Wong AM, Edwards BA, Hamilton GS, et al. A review of supine position related obstructive sleep apnea: Classification, epidemiology, pathogenesis and treatment. *Sleep Med Rev.* 2023;72:101847. doi: 10.1016/j.smrv.2023.101847.
23. Ali J, Cody J, Maldonado Y, Ramakrishna H. Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) for Cerebral and Tissue Oximetry: Analysis of Evolving Applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36(8):2758-66. doi: 10.1053/j.jvca.2021.07.015.
24. Hui P, Zhao L, Xie Y, Wei X, Ma W, Wang J, et al. Nocturnal Hypoxemia Causes Hyperglycemia in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med Sci.* 2016;351(2):160-8. doi: 10.1016/j.amjms.2015.12.002.
25. Byun JI, Cha KS, Jun JE, Kim TJ, Jung KY, Jeong IK, et al. Dynamic changes in nocturnal blood glucose levels are associated with sleep-related features in patients with obstructive sleep apnea. *Sci Rep.* 2020;10(1):17877. doi: 10.1038/s41598-020-74908-x.
26. Kurosawa H, Saisho Y, Fukunaga K, Haraguchi M, Yamasawa W, Kurihara I, et al. Association between severity of obstructive sleep apnea and glycosylated hemoglobin level in Japanese individuals with and without diabetes. *Endocr J.* 2018;65(1):121-7. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0356.
27. Hasan TF, Hasan H, Kelley RE. Overview of Acute Ischemic Stroke Evaluation and Management. *Biomedicine.* 2021;9(10):1486. doi: 10.3390/biomedicine9101486.

Стаття надійшла до редакції 10.04.2024. – Дата першого рішення 15.05.2024. – Стаття подана до друку 21.05.2024