

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И. М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Спектор Екатерина Дмитриевна

**Синдром периодических движений конечностей во сне у больных с
церебральной микроангиопатией: клинико-нейрофизиологическое
исследование**

3.1.24. Неврология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Полуэктв Михаил Гурьевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Общие положения	11
1.2 Патофизиологические механизмы ПДК	13
1.3 Методы оценки ПДК и критерии диагностики СПДК.....	16
1.4 Вегетативная дисфункция, ассоциированная с ПДК.....	19
1.5 ПДК и ЭЭГ-активации.....	21
1.6 Церебральная микроангиопатия	23
1.7 Когнитивная дисфункция, ЦМА и ПДК	27
1.8 Методы лечения ПДК	31
1.9 Резюме	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ....	34
2.1 Методы клинического обследования	34
2.2 Валидация актиграфа SOMNOwatch™ для регистрации ПДК (I этап исследования).....	37
2.3 Исследование ночного сна	39
2.4 Нейропсихологические методы обследования	40
2.5 Нейровизуализационные методы обследования	43
2.6 Статистический анализ данных	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
3.1 Валидация использованного в работе способа оценки периодических движений конечностей во сне.....	49
3.2 Клиническая характеристика групп основного этапа исследования.....	52
3.3 Субъективная оценка качества ночного сна.....	57
3.4 Результаты нейропсихологического тестирования	58
3.5 Результаты нейровизуализационного исследования.....	65
3.6 Результаты динамической оценки нейровизуализационной картины	69
3.7 Результаты динамической оценки нейропсихологического статуса	76

3.8 Оценка вероятности развития ОНМК по ишемическому типу при наличии СПДК	79
3.9 Электрофизиологическая характеристика групп.....	81
3.10 Оценка разработанного автором опросника для оценки вероятного СПДК ..	85
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	98
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК СОКРАЩАЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	122
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Опросник для скрининга наличия СПДК, разработанный автором	122
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Тест связи цифр (ТМТ-А)	123
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Тест связи цифр и букв (ТМТ-В)	124
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Тест символьно-числового кодирования.....	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Значение цереброваскулярных болезней как медико-социальной проблемы растет с каждым годом, чему в большой степени способствует старение населения и увеличение в популяции числа лиц с факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Цереброваскулярные заболевания являются ведущей причиной когнитивных нарушений и деменции в развитых странах. Кроме того, по данным Всемирной организации здравоохранения, цереброваскулярные заболевания занимают второе место в мире среди причин смертности. В связи с неуклонным ростом числа больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга и высоким социальным бременем последствий ОНМК коррекция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также выявление новых звеньев их патогенеза и точек приложения профилактического лечения, представляется важной задачей современной неврологии.

Исследования последних лет продемонстрировали влияние нарушений сна на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний; достоверно установлена и наиболее изучена в этом отношении роль синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [38, 80]. Тем не менее, влияние на течение сердечно-сосудистой патологии других нарушений сна, в частности, синдрома периодических движений конечностей во сне (ПДК), изучено неполно, хотя имеются данные, свидетельствующие об их ассоциации с вегетативной дисфункцией в виде повышения тонуса симпатического отдела, что влечет за собой увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления во время сна [125]. Существование такой ассоциации позволяет ожидать, что наличие ПДК может выступать фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, либо выступать предиктором их более неблагоприятного течения. Обсервационных исследований, уточняющих связь ПДК с прогрессированием сердечно-сосудистой

патологии, не проводилось. Между тем установление роли периодических движений конечностей как предиктора прогрессирования заболевания повлечет за собой изучение механизмов этой связи. Выявление патогенетических звеньев, в свою очередь, позволит сформировать новые терапевтические подходы в отношении пациентов с цереброваскулярной патологией.

Цель исследования

Установление клинико-диагностического и прогностического значения синдрома периодических движений конечностей при церебральной микроангиопатии.

Задачи исследования

1. Оценить прирост пораженного объема белого вещества за период наблюдения в зависимости от наличия и интенсивности периодических движений конечностей во сне.
2. Определить характер влияния периодических движений конечностей на прогрессирование когнитивной дисфункции за период наблюдения.
3. Определить характер влияния периодических движений конечностей на качество ночного сна и дневного функционирования.
4. Разработать инструмент клинического скрининга для оценки вероятного наличия периодических движений конечностей во сне.
5. Провести оценку эффективности метода актиграфии для выявления периодических движений конечностей во сне.
6. Определить наиболее важные электрофизиологические характеристики периодической двигательной активности во сне.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка прогрессирования церебральной микроангиопатии у пациентов с периодическими движениями конечностей во сне с использованием как нейровизуализационных методов обследования, так и расширенного нейропсихологического протокола, оценивающего все домены когнитивных нарушений.

Впервые проанализировано влияние ПДК на качество ночного сна у пациентов, не обращающихся за медицинской помощью по поводу нарушений сна. В настоящем исследовании принимали участие пациенты с изолированными, т.е. не связанными с другими нарушениями сна, периодическими движениями ног во сне, что позволило оценить влияние данного двигательного расстройства на качество сна и уровень дневной сонливости.

Впервые произведен анализ индекса периодичности как более надежного способа оценки периодических движений конечностей во сне и сформулировано суждение о патологическом уровне этого индекса.

Автором разработан диагностический инструмент в виде опросника, позволяющий во время клинического интервью предположить наличие значимого количества периодических движений конечностей во сне.

Проведена валидация актиграфического метода оценки двигательной активности с целью выявления наличия периодических движений ног во сне. Используемый прибор SOMNOwatch ранее не применялся для определения периодических движений ног во сне.

Личный вклад автора

Непосредственно автору принадлежит ключевая роль в разработке дизайна исследования, выполнении разработанного протокола, постановке цели и задач, обоснования выводов и практических рекомендаций. Автором самостоятельно проведен осмотр, клиническая беседа, оценка неврологического статуса пациентов, нейропсихологическое тестирование, оценка магнитно-резонансных томограмм и

определение соответствия критериям включения, невключения и исключения. Автором проведены статистическая и аналитическая обработка данных. Подготовлены статьи с последующей публикацией в рецензируемых научных изданиях.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе исследования результаты способствуют углублению понимания роли периодических движений конечностей во сне. Была обнаружена ассоциация периодических движений ног с ускорением развития нейровизуализационных изменений, характерных для церебральной микроангиопатии. Полученные данные позволяют говорить о негативном влиянии ПДК на развитие проявлений церебральной микроангиопатии, что представляется теоретически значимым в условиях отсутствия единого мнения в отношении статуса ПДК как патологического состояния.

Практическая значимость работы складывается из разработки опросника, для скрининга ПДК и подтверждения возможности достаточно точной диагностики ПДК с помощью актиграфии – метода более экономичного и простого в выполнении в сравнении с ночной полисомнографией.

Методология и методы исследования

Исследование состояло из 2-х этапов. На I (предварительном) этапе осуществлялась валидация использовавшегося в работе метода регистрации движений конечностей во сне (актиграфия с использованием прибора SOMNOwatch™). Исследование проводилось в условиях отделения медицины сна. Объектом исследования на I этапе являлись 28 человек от 20 до 82 лет с различными заболеваниями сомнологического профиля. Проводилась параллельная запись актиграфического и электромиографического (в рамках полисомнографии) сигнала с нижних конечностей во время сна.

Объектом исследования на II (основном) этапе явились 50 пациентов с диагнозом церебральной микроангиопатии возрастом от 60 до 74 лет. Обследование пациентов проводилось в условиях стационара. Проводилась общеклиническая беседа для уточнения анамнеза заболевания и общего анамнеза, а также для выявления симптомов синдрома беспокойных ног. Проводились оценка неврологического статуса и нейропсихологическое тестирование. Оценка параметров ночного сна производилась с помощью ночной актиграфии (валидированным на I этапе исследования способом) в сочетании с кардиореспираторным мониторингом для исключения синдрома обструктивного апноэ сна. Нейровизуализационное обследование проводилось с помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга с последующей оценкой полученных данных с помощью валидированных шкал и автоматизированных программ.

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие сопутствующего синдрома периодических движений конечностей во сне у пациентов с церебральной микроангиопатией сопровождается дополнительным нарастанием объема лейкоареоза в среднем на 0,65 мл в год. Степень выраженности этих изменений зависит от интенсивности периодической двигательной активности во сне.
2. Использование опросника для выявления СПДК позволяет с высокой вероятностью (75%) обнаружить это состояние до проведения инструментального обследования.
3. Использование индекса периодичности движений позволяет разделять больных СПДК на более гомогенные с электрофизиологической точки зрения группы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленная диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, а также области исследования, согласно пункту 12 паспорта научной специальности «Нервные болезни» (Неврология нарушений сна и бодрствования).

Степень достоверности и апробация результатов

Работа апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) 27.09.2023 г. Протокол №2. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на XII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сомнологии» (11–12 ноября 2020 года, Москва), X Всероссийской научно-практической конференции "Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний нервной системы" (20-22 мая 2021 года Саратов).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них:

- научных работ, отражающих основные результаты диссертации 4: в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России), – 4 статьи, они же в журналах, включенных в базы данных Scopus, Web of Science;
- публикация протокола исследования – 1 статья в журнале, включенном в базы данных Scopus, Web of Science.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты внедрены в практику работы Отделения медицины сна Клиники нервных болезней имени А. Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 125 страницах текста, состоит из введения, 4 глав – обзора литературы, материалов и методов исследования, полученных результатов, обсуждения результатов; заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Список литературы содержит 165 источника литературы: 15 отечественных и 150 иностранных источника. В работу вошли 22 таблицы, 18 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общие положения

Периодические движения конечностей (ПДК) во сне – это повторяющиеся, стереотипные движения, возникающие преимущественно на протяжении медленноволнового сна, которые обычно наблюдаются в ногах (реже – в руках) и включают тыльное сгибание больших пальцев стопы, иногда с веерообразным разведением остальных пальцев или сгибанием всей конечности [12]. Периодические движения конечностей могут приводить к нарушению ночного сна либо чувству неосвежающего сна наутро, и в этой ситуации состояние правомерно называть синдромом периодических движений конечностей (СПДК) [12, 124, 142], подчеркивая патологический характер двигательного феномена. В некоторых случаях подобная двигательная активность может встречаться и в состоянии бодрствования, что носит название периодических движений конечностей бодрствования [60].

ПДК были впервые описаны E. Lugaresi в 1965 г. под названием «ночной миоклонус» как характерная полисомнографическая черта пациентов с синдромом беспокойных ног (СБН) [110]. В 1980 году R. Coleman ввел использующийся в настоящее время термин «периодические движения конечностей во сне» и впервые описал их полисомнографические критерии [37], которые затем были модифицированы и утверждены Американской ассоциацией нарушений сна в 1993 г. [115]

Распространенность ПДК в общей популяции составляет 6%, при этом чаще всего это состояние остается недиагностированным, поскольку не имеет заметных для пациента клинических проявлений [12, 98]. Частота встречаемости заболевания увеличивается с возрастом: если среди лиц в возрасте от 30 до 50 лет распространенность синдрома составляет около 5%, то после 60 лет она достигает 34% [12]. ПДК встречаются у 85% пациентов с синдромом беспокойных ног и даже в отсутствии СБН данное расстройство ассоциировано с генетическими факторами

риска СБН, что предполагает общие патогенетические механизмы, лежащие в основе [56, 142]. ПДК также часто встречается у пациентов с нарколепсией (до 75%) и при расстройстве поведения в фазе быстрого сна (70%), в связи с чем жалобы на дневную сонливость у пациента с ПДК требуют исключения других ее причин [142]. ПДК могут быть также ассоциированы с эпизодами нарушений дыхания во сне [142]. Кроме того, описана повышенная распространенность ПДК при заболеваниях, не связанных с расстройством сна, таких как алкогольная зависимость [103], застойная хроническая сердечная недостаточность [57], синдром Туретта [102], сирингомиелия [107], мультисистемная атрофия и болезнь Паркинсона [133].

На сегодняшний день вопрос о клиническом значении ПДК остается открытым, существующие литературные данные об этом вопросе во многом противоречивы и требуют дальнейших исследований в этом направлении, однако превалирует представление о том, что ПДК оказывают влияние на тонус вегетативной нервной системы во время сна [29, 32, 59, 123, 125], что, вероятно, может приводить к долгосрочным последствиям. Влияние ПДК на качество ночного сна дискуссионно, и более вероятно, что ПДК сами по себе не влияют на качество ночного сна, о чем свидетельствуют результаты крупного наблюдательного исследования, проведенного Leary et al. и включившего 1084 испытуемых [106]. В то же время отмечается частая ассоциация данного синдрома с клинически значимыми состояниями (например, синдромом обструктивного апноэ сна или синдромом беспокойных ног), и в этой связи остается неясным, насколько существенный вклад вносит сама по себе периодическая двигательная активность.

В крупном исследовании (1344 испытуемых), проведенном Choi et al., показано, что ПДК с индексом более 15 движений в час вне ассоциации с инсомнией, СБН и/или СОАС являются независимым предиктором смерти от любых причин [105]. Ассоциация сохранялась даже при нивелировании различий в архитектуре сна (при формировании групп, сопоставимых по показателю эффективности сна), что исключает более общую причину – фрагментацию сна – в качестве механизма выявленной закономерности [105]. В других работах было продемонстрировано,

что ПДК ассоциированы с увеличением смертности среди пациентов с уменьшенной фракцией выброса левого желудочка [64], среди пациентов с систолической сердечной недостаточностью [116] и терминальной хронической почечной недостаточностью, являясь независимым предиктором смерти [112], а также увеличивают риск развития артериальной гипертензии [52]. Существуют отдельные работы, касающиеся связи ПДК и цереброваскулярной патологии, тем не менее, данная тема изучена на сегодняшний день недостаточно полно [24, 38, 66].

1.2 Патофизиологические механизмы ПДК

С патофизиологической точки зрения периодические движения конечностей рассматриваются как родственное синдрому беспокойных ног состояние с тех пор, когда E. Lugaresi и соавт. в 1965 г. выявили, что большинство пациентов с СБН имеют периодические движения конечностей во время сна [60, 110]. Синдром беспокойных ног определяется как сенсомоторное расстройство, характеризующееся непреодолимым желанием совершать движения, которое может сопровождаться неприятными ощущениями, появляющимися в состоянии покоя, чаще в ногах, в вечернее и ночное время, и вынуждающее больного совершать облегчающие движения, приводящие к нарушению сна [12].

Будучи часто ассоциируемыми, эти состояния все же не рассматриваются на сегодняшний день как два проявления одного неврологического процесса, и каждое из них может иметь место в отсутствии другого [60]. Считается, что общим патогенетическим механизмом СБН и СПДК, является недостаточность нисходящих дофаминергических влияний, в пользу чего свидетельствует регресс проявлений и того, и другого состояния при проведении терапии препаратами леводопы и агонистами дофаминовых рецепторов [118]. В то же время исследования последних лет, в том числе с использованием фармакологических препаратов, позволяют говорить о том, что ПДК в большей степени, чем СБН находятся под дофаминергическим контролем, так как симптомы СБН

редуцируются как назначением дофаминергических, так и недофаминергических средств в отличие от ПДК, регресс которых может быть достигнут только при назначении дофаминомиметиков [42, 56].

Предполагается, что периодические движения конечностей возникают в результате нарушения нисходящего тормозного контроля, приводящего к растормаживанию двигательного сегментарного аппарата спинного мозга [118]. Нисходящий тормозной контроль является, по-видимому, дофаминергическим и реализуется путем воздействия на D3-дофаминовые рецепторы преганглионарных нейронов боковых рогов спинного мозга [49]. Данное представление служит объяснением эффекта агонистов дофаминовых рецепторов.

Результаты исследований с использованием транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) парными стимулами свидетельствуют против коркового происхождения ПДК: так, показано, что у пациентов с СБН и ПДК при нормальных показателях возбудимости моторной коры снижено интракортикальное торможение и увеличена интракортикальная фасилитация, причем изменения в большей степени затрагивали моторную иннервацию той конечности, которая больше беспокоила пациента в отношении сенсомоторных симптомов СБН и предъявляла большее количество ПДК [88]. Полученные данные позволяют предположить наличие супраспинальных подкорковых источников происхождения как ПДК, так и ассоциированной с ними корковой активации, наблюдаемой на ЭЭГ при проведении полисомнографии [118].

Представляют интерес описанные единичные случаи возникновения ПДК после получения травмы спинного мозга выше поясничного уровня [41, 146]: существование данного феномена говорит в пользу предполагаемого механизма, заключающегося в нарушении нисходящего тормозного контроля работы мотонейронов сегментарного аппарата [118].

Говоря о возможной локализации патологического процесса в ЦНС, кандидатами на ведущую роль в патогенезе СБН и, возможно, ПДК выступают нисходящие диэнцефально-спинальные дофаминергические пути, источниками которых служат группы нейронов (A11), расположенных в каудальном отделе

таламуса и перивентрикулярном сером веществе среднего мозга в составе ретикулярной формации ствола головного мозга [12, 118]. Эта система регулирует прохождение сенсорной импульсации через спинной мозг и, возможно, сегментарные механизмы двигательного контроля [12]. Другая дофаминергическая проекция направлена в супрахиазмальные ядра и гипоталамус, отвечающие за циркадианные ритмы; кроме того, данная система имеет проекции в задние рога спинного мозга, промежуточно-латеральные тракты, модулирующие сенсорное восприятие [12]. В исследовании на крысах показано присутствие дофаминергических терминалей нейрональной группы A11 в задних рогах спинного мозга и их близкое расположение к двигательным нейронам переднего рога [36]. Остается неясным, почему в одних случаях дисфункция этой системы вызывает только ПДК, в других – симптоматику СБН.

Из патогенетической концепции, подразумевающей нарушение нисходящего торможения спинальных мотонейронов в качестве главного патогенетического звена, следует, что возбудимость мотонейронов сегментарного аппарата спинного мозга будет разной у лиц с СПДК и здоровых людей. Данная гипотеза была подвергнута проверке путем оценки Н-рефлекса в ходе электронейромиографического исследования (ЭНМГ) у лиц с СПДК в сравнении со здоровыми испытуемыми. Различий в латентности М-ответа, Н-рефлекса, а также в соотношении амплитуд Н/М между группами обнаружено не было, что говорит о нормальной проводимости сегментарной дуги [118]. Однако при оценке кривой восстановления Н-рефлекса после подачи двух последовательных стимулов (приводящими в зависимости от длительности разделяющего их интервала либо к феномену торможения, либо к фасилитации) было обнаружено, что у лиц с ПДК в меньшей степени выражено торможение и в большей – фасилитация по сравнению с контрольной группой, что также позволяет сделать предположение о повышенной возбудимости мотонейронов на уровне сегментарного аппарата спинного мозга при наличии ПДК во сне [118].

Семейный характер части случаев синдрома беспокойных ног дал толчок к поискам генетических причин данного синдрома и, как следствие, ПДК. Работы

последних лет показали значимые генетические факторы развития СБН и СПДК [97]. В качестве вероятных маркеров СБН были идентифицированы однонуклеотидные полиморфизмы в локусах rs2300478 в гене MEIS1, rs3923809 в гене BTBD9, rs1975197 в гене PTPRD, rs12593813 в гене MAP2K5/SKOR1, rs6747972 в межгенном пространстве 2-й хромосомы (предположительно, это отдаленный регулятор гена MEIS1) и rs3104767 в гене TOX3/BC034767 [97, 155]. Была подтверждена аналогичная ассоциация СПДК с теми же самыми вариантами генов, за исключением rs6747972, который, как предполагается, является регулятором для гена MEIS1 [97]. В другом исследовании установлена ассоциация предрасположенности к ПДК (без СБН) с определенными вариантами гена BTBD9 [77].

1.3 Методы оценки ПДК и критерии диагностики СПДК

До недавнего времени золотым стандартом и единственным доступным методом диагностики ПДК являлась полисомнография, в ходе которой происходит запись электромиограммы (ЭМГ) с передних большеберцовых мышц, и таким образом регистрируется двигательную активность в ногах во время сна [18]. После появления метода актиграфии, основанном на регистрации двигательной активности с помощью акселерометров – датчиков, измеряющих проекцию суммы всех сил, приложенных к его корпусу, за исключением гравитации [35], были проанализированы ее диагностические возможности [109], а также разработана методика регистрации и сделан вывод о применимости актиграфии с целью диагностики ПДК [89]. Имеющиеся на данный момент ограничения метода заключаются в отсутствии возможности объединять данные, полученные с каждой конечности [109], и невозможности предоставить информацию о контексте движения (его связь с дыхательными событиями, фазой сна и т.д.) [60].

Критерии отнесения двигательного паттерна во время сна к периодическим движениям конечностей определены Американской ассоциацией нарушений сна. При проведении ночной полисомнографии наличие ПДК устанавливается при

соответствии следующим критериям: (1) движения по данным ЭМГ имеют продолжительность от 0,5 до 5 секунд; (2) амплитуда ЭМГ при движении должна увеличиваться более чем на 25% исходной; (3) интервал между движениями составляет не менее 5 и не более 90 секунд и не прерывается движением длительностью более 10 секунд; (4) необходимое количество движений в каждой серии – не менее 4 [115, 121, 164]. Началом движения считается увеличение сигнала ЭМГ на 8 мВ и более по сравнению с сигналом покоя, а окончанием – уменьшение сигнала до уровня, на 2 мВ превышающего сигнал покоя, длящегося не менее 0,5 секунд (при меньшей длительности движение рассматривается как одиночное с несколькими периодами) [152].

В случае использования актиграфического метода регистрации ПДК движением считается любой сигнал, отличный от изолинии, а критерии отнесения движения к ПДК на основании длительности движений, разделяющих их интервалов и количества движений в серии идентичны критериям, озвученным выше [89].

Критерии синдрома периодических движений конечностей во сне как нозологической формы складываются из критериев собственно периодических движений конечностей на основе нейрофизиологических данных и диагностических критериев СПДК [142]. Диагноз СПДК, согласно Международной классификации нарушений сна 3-го пересмотра, правомочен при наличии соответствующих указанным критериям ПДК движений ног, возникающих с частотой более 15 движений в 1 час сна (для детей – более 5 движений в час сна), влекущих за собой нарушение ночного сна и/или дневного функционирования, которое не может быть объяснено другими нарушениями сна или соматическим или неврологическим заболеванием [124, 142]. В русскоязычной литературе имеется терминологическая неоднозначность в отношении понятия «синдром периодических движений конечностей», связанная с тем, что данным термином обозначают как нозологическую форму (анг. “periodic limb movements disorder”, PLMD), диагностические критерии для которой описаны выше, так и наличие патологического индекса ПДК (более 15 движений в час) без соответствия

критериям заболевания (анг. “periodic limb movements syndrome”, PLMS). Далее в настоящей работе термин СПДК будет использоваться в значении PLMS, если иное не оговорено отдельно.

Индекс периодических движений конечностей (ИПДК) является стандартным оцениваемым показателем. ИПДК – это количество ПДК в час сна с обеих конечностей, который вычисляется как количество движений, соответствующих критериям ПДК, разделенное на время сна в часах; при этом одновременно возникающее в двух конечностях движение (при разделяющем их интервале менее 0,5 секунд) засчитывается как одно [152]. Однако клиническая ценность данного показателя по мнению некоторых исследователей спорна в связи с его высокой изменчивостью от одной ночи к другой [71, 92] и необходимостью проводить исследование на протяжении как минимум двух последовательных ночей для получения объективной картины [98]. В качестве более стабильных показателей предлагаются к использованию индекс периодичности, оценку междвигательных интервалов и длительности ПДК [71, 90, 92, 121].

Длительность ПДК оценивается как промежуток времени между началом и окончанием каждой серии ПДК и оценивается в терминах средних значений и стандартного отклонения, точно так же, как и междвигательные интервалы, представляющие собой промежуток времени между началом одного и началом следующего движения, соответствующих критериям ПДК [152].

Индекс периодичности вычисляется как количество серий из 3 и более последовательных междвигательных интервалов, разделенных промежутком времени от 10 до 90 секунд, разделенное на общее количество интервалов между движениями ног во время сна [90, 92].

Согласно рекомендациям Международной группы по изучению синдрома беспокойных ног, регистрируемые при полисомнографии показатели ПДК складываются из обязательных, рекомендуемых и дополнительных. К обязательным относятся индекс ПДК (ПДК/ч), индекс ПДК с пробуждениями (ПДК с пробуждениями/ч), индекс ПДК бодрствования (оцениваемый во время нахождения пациента в постели до начала сна, ПДК-Б/ч). К рекомендуемым

показателям относятся вычисляемые отдельно для фазы быстрого сна (ФБС) и для фазы медленного сна (ФМС) индексы ПДК, длительность (средняя, стандартное отклонение) ПДК во время бодрствования, ФБС, ФМС, междвигательный интервал (промежуток между началом одного и началом последующего движения в серии ПДК) отдельно для бодрствования, ФБС, ФМС (среднее значение, стандартное отклонение). Дополнительные показатели – это оценка ПДК отдельно для каждой стадии сна (длительность, междвигательный интервал) и оценка изолированных движений ног, не соответствующих критериям ПДК (количество движений в 1 час сна) [152].

1.4 Вегетативная дисфункция, ассоциированная с ПДК

В настоящее время имеются данные о том, что ПДК (не только сна, но и бодрствования) сопровождаются транзиторным повышением частоты сердечных сокращений [21, 100, 119, 125, 163] и артериального давления [29, 56, 108, 119], выраженность подъема которого коррелирует с ИПДК [101]. Сопровождающее ПДК изменение вариабельности сердечного ритма указывает на повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы [32], однако по данным некоторых авторов изменение вариабельности ритма, наоборот, предшествует ПДК [123]. Наблюдающееся у пациентов с СБН ночное повышение артериального давления коррелирует с выраженностью ПДК [127]. Выраженность названных провоцируемых изменений увеличивается, когда ПДК возникают одновременно с двух сторон и сопровождаются пробуждениями [29, 46, 119] и в значительно большей степени отмечается у пациентов с СБН, чем у здоровых лиц с ПДК [29, 49, 56]. При этом базальный симпатический тонус не изменен ни у пациентов с СБН, ни у здоровых лиц с ПДК. Иными словами, изменения существуют ровно в тот момент времени, в который происходит двигательная активность; это подтверждается отсутствием значимой разницы при сравнении вариабельности сердечного ритма здоровых лиц и людей с ПДК при выключении из анализа фрагментов, сопровождающихся ПДК, а также 30-секундных участков,

предшествующих им и последующих за ними [25]. Имеются данные, показывающие, что фазические изменения симпатического тонуса, сопровождающие эпизоды ПДК, нивелируются назначением агонистов дофаминовых рецепторов и, соответственно, сокращением индекса ПДК [49], что говорит в пользу связанности этих событий.

Существует подтвержденное рядом работ представление, что регулярное повышение симпатического тонуса во сне у пациентов с ПДК, приводящее к эпизодам подъема артериального давления и частоты сердечных сокращений, является фактором риска и фактором прогрессирования для кардиологических и цереброваскулярных заболеваний [10, 13, 14, 38, 66, 80, 101, 139, 140]. Например, показана положительная ассоциация ПДК во сне с риском возникновения сердечно-сосудистых событий и/или смерти вследствие сердечно-сосудистых событий [13, 38, 66], риском развития фибрилляции предсердий у пожилых лиц [77], с гипертрофией левого желудочка и риском фатальных кардиоваскулярных событий [54].

Изучение связи ПДК с морфологическими маркерами церебральной микроангиопатии осуществлялось только с помощью одномоментных исследований, выявляющих ассоциацию степени нейровизуализационных изменений с индексом ПДК [14]. Проспективных обсервационных исследований, выявляющих роль ПДК как предиктора прогрессирования ЦМА, не проводилось. Результаты одномоментных исследований, в свою очередь, противоречивы. В частности, Kang et al. в популяционном исследовании, включившем 60 человек, выявили наличие связи индекса ПДК с основными нейровизуализационными проявлениями ЦМА [24]. Boulos et al. было показано, что у пациентов, впервые перенесших малый инсульт или ТИА, имеется положительная ассоциация между индексом ПДК и объемом гиперинтенсивного белого вещества [99], однако данная работа характеризуется малым размером выборки. В то же время Del Brutto et al. в более крупном исследовании с участием 146 испытуемых показали отсутствие ассоциации ПДК с МР-маркерами заболевания [74].

1.5 ПДК и ЭЭГ-активации

Периодические движения конечностей во сне часто сопровождаются реакциями ЭЭГ-активации, или микропробуждениями, - отличающимися от фоновой ЭЭГ периодами ЭЭГ-активности в диапазоне альфа-, тета- или частоты более 16 Гц, не являющимися «сонными веретенами», продолжительностью не менее 3 секунд при условии предшествовавшего стабильного сна продолжительностью не менее 10 секунд согласно критериям Американской ассоциации нарушений сна от 2017 г. [12, 18] Возникающие в фазу быстрого сна ЭЭГ-активации для их определения должны сопровождаться повышением мышечного тонуса [12, 18].

ПДК во сне, возникающие совместно с корковыми пробуждениями, оцениваются с помощью индекса ПДК с пробуждениями – аналогичного индексу ПДК показателя, учитывающего только те периодические движения конечностей, которые ассоциированы с ЭЭГ-активациями. Пробуждения считаются ассоциированными с ПДК, если промежуток времени между окончанием одного события и началом другого составляет менее 0,5 секунд, вне зависимости от того, какое событие было первым [47, 56, 152]. При проведении исследования, учитывавшего более широкий временной диапазон между ПДК и пробуждениями – 10 секунд, было обнаружено что 98,4% пар событий разделяет промежуток равный или менее 0,5 секунд, что служит подтверждением текущих критериев [22].

Внимание к ассоциации этих двух событий обусловлено представлением о большей клинической значимости тех ПДК, которые сопровождаются ЭЭГ-активацией [46, 69, 129]. В частности, показано, что ПДК с пробуждениями увеличивают риск развития нестабильной желудочковой тахикардии (в то время как ПДК без пробуждений такого влияния не оказывают) [69], чаще сопровождаются повышением артериального давления [129] и в большей степени способствуют укорочению R-R интервала на ЭКГ по сравнению с ПДК без пробуждений [46], а также ассоциированы с худшим качеством сна [76]. С другой стороны, с использованием автоматизированного анализа ЭЭГ было показано, что все ПДК приводят к увеличению амплитуды ЭЭГ во всех частотных диапазонах,

которое не всегда различимы в явном виде ЭЭГ-активаций [46, 94, 128]. В то же время имеются данные, что не только периодические, но и изолированные движения конечностей во сне способны оказывать аналогичный эффект на фоновую электрическую активность мозга и на тонус вегетативной нервной системы [58].

Однако известно, что и ПДК, и ЭЭГ-активации по отдельности способны вызывать повышение тонуса симпатической нервной системы с закономерными последствиями в виде повышения ЧСС, артериального давления, частоты аритмий [69]. Наличие причинно-следственной связи этих событий на данный момент дискуссионно. Во многих исследованиях продемонстрировано, что только около 1/3 ПДК ассоциированы с ЭЭГ-пробуждениями [48, 51, 56, 63], и также около 1/3 ЭЭГ-пробуждений ассоциированы с ПДК [48, 51, 56]. Таким образом, ПДК и ЭЭГ-пробуждения по большей части возникают независимо друг от друга. Более того, даже при совместном возникновении ПДК предшествует пробуждению равновероятно противоположной ситуации, что делает неправомерным заявление о какой-либо причинно-следственной связи [56]. Замечено, что имеется большая представленность сочетания ПДК с ЭЭГ-активациями в ФМС-1 и ФМС-2, и большая представленность изолированных ПДК в ФБС и медленноволновом сне [43].

Об отсутствии прямой связи между ПДК и пробуждениями косвенно свидетельствует тот факт, что эти два состояния могут быть фармакологически диссоциированы: в исследовании на пациентах с СБН было показано, что одни фармакологические агенты подавляют ПДК, другие – пробуждения [42]. Показано, назначение дофаминергических средств (прамипексола) значительно уменьшает индекс ПДК, в то время как применение бензодиазепинов (клоназепам) редуцирует корковые пробуждения, причем обе группы препаратов демонстрируют эффективность в отношении сенсорных симптомов СБН [42]. Описан клинический случай пациента с повреждением спинного мозга на уровне шейного отдела, у которого регистрировались ПДК, диссоциированные с ЭЭГ-активациями и

вегетативными событиями, что также свидетельствует против их причинно-следственной связи [41].

1.6 Церебральная микроангиопатия

Термин «церебральная микроангиопатия» (ЦМА), или болезнь малых сосудов головного мозга (анг. “cerebral small vessel disease”), используется для описания клинических (включая когнитивные нарушения и деменцию), нейровизуализационных и морфологических проявлений, обусловленных поражением перфорирующих церебральных артериол, а также капилляров и венул (малых сосудов, имеющих диаметр от сотен микронов до 1 мм), которое приводит к повреждению белого вещества и ядер головного мозга [6, 11]. При отсутствии адекватного лечения течение ЦМА характеризуется прогрессированием от изолированных легких либо умеренных когнитивных расстройств на начальных стадиях до диффузного церебрального поражения с пирамидными, координаторными, чувствительными нарушениями и расстройством высших корковых функций, достигающими в развернутой стадии заболевания степени деменции [6, 11]. Ранее для обозначения прогрессирующего диффузного поражения мозга, обусловленного нарастающим ухудшением кровоснабжения мозговой ткани употреблялся термин «дисциркуляторная энцефалопатия», который, однако, представляет собой более широкое понятие, так как включает в себя развитие энцефалопатии вследствие большего количества причин [6].

ЦМА признана ведущей причиной сосудистых когнитивных нарушений и деменции [39, 75, 93, 113, 156], кроме того, она ассоциирована с повышенным риском развития инфаркта головного мозга и внутримозгового кровоизлияния [39, 75]. Основными факторами риска прогрессирования церебральной микроангиопатии, а также развития транзиторной ишемической атаки и ишемического инсульта, являются пожилой и старческий возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, атеросклероз церебральных и прецеребральных артерий, курение, заболевания сердца (мерцательная аритмия,

инфаркт миокарда, аневризма левого желудочка, искусственный клапан сердца, ревматическое поражение клапанов сердца, миокардиопатии, бактериальный эндокардит) [7, 8, 9].

Классификация ЦМА включает в себя 5 подтипов: артериолосклеротическая, церебральная амилоидная ангиопатия (наследственная и спорадическая), наследственные формы болезни малых сосудов (CADASIL, MELAS, болезнь Фабри), иммунологически опосредованные формы (системные васкулиты, коллагенозы), другие формы (например, постлучевая ангиопатия) [93, 95]. Наиболее частыми формами ЦМА являются артериолосклероз, связанный с артериальной гипертензией, и церебральная амилоидная ангиопатия [93, 95].

Общепринятых критериев диагностики церебральной микроангиопатии как клинического состояния на сегодняшний день нет. В отечественной классификации цереброваскулярных заболеваний для диффузного поражения головного мозга вследствие хронической сосудистой патологии чаще применяется термин "Дисциркуляторная энцефалопатия" (ДЭ), и поскольку в термине содержится указание на клиническую составляющую патологического процесса ("энцефалопатия"), то диагностические критерии для ДЭ подразумевают объективно выявляемые нарушения, в первую очередь в когнитивной сфере [3]. Напротив, термин "Церебральная микроангиопатия" отсылает к патогенетическим аспектам заболевания, и может быть применен к доклиническим стадиям заболевания, характеризующимся только субъективными нарушениями. Нейровизуализационные эквиваленты морфологических проявлений ЦМА систематизированы в качестве диагностических МР-критериев STRIVE (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging), включающих в себя гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), недавние малые субкортикальные инфаркты и лакуны, микрокровоизлияния, расширенные периваскулярные пространства [24, 75, 93].

Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ, ранее применявшийся термин – «лейкоареоз») – это зоны повышенной интенсивности МР-сигнала на изображениях, взвешенных по T2 и по протонной плотности и в режиме FLAIR [6,

93]. ГИБВ имеет вид одиночных и сливных очагов в перивентрикулярных, субкортикальных и глубинных зонах белого вещества. Морфологической основой данных изменений являются глиоз, разрежение, потеря миелина, атрофия нейрона, неполный инфаркт (частичный некроз) [6, 93, 114, 159].

Лакуны – это округлые или овоидной формы полости, заполненные жидкостью, имеющие размеры от 3 до 15 мм в аксиальном диаметре, соответствующее ранее произошедшему острому малому глубинному инфаркту мозга в бассейне одной перфорирующей артерии [6, 68, 93]. Микрокровоизлияния определяются как зоны округлой формы диаметром до 5 мм, реже до 10 мм, гипоинтенсивного сигнала в МР-последовательностях «градиентное эхо», чувствительным к парамагнетикам, и соответствуют в большинстве случаев скоплениям гемосидерина в макрофагах [6, 45, 93]. Периваскулярные пространства (пространства Вирхова-Робена) – это расширения вокруг сосудов, заполненные ликвором, которые при МР-исследовании представляют собой гиперинтенсивные в T2-ВИ и FLAIR режимах МРТ пятнистые и линейные образования округлой и формы малых (до 3 мм) размеров в базальных ганглиях и семиовальном центре [6, 24, 68, 93].

В настоящее время не существует единого «золотого» стандарта оценки прогрессирования нейровизуализационных проявлений ЦМА. Существуют шкалы, оценивающие распространенность изменений в текущий момент времени (Fazekas, Age-Related White Matter Changes (ARWMC) Scale, Scheltens Scale), шкалы, ориентированные на фиксацию изменений во времени – «динамические шкалы» (Rotterdam Progression Scale и шкала Schmidt et al.), а также волнометрия гиперинтенсивного белого вещества [117]. Автоматизированная волнометрия наиболее предпочтительна, так как обеспечивает наиболее точной и объективной информацией; среди имеющихся шкал в наибольшей степени коррелируют с волнометрией их динамические варианты [117].

Показано, что предикторами прогрессирования гиперинтенсивности белого вещества являются в первую очередь исходная выраженность лейкоареоза [114, 162], а также пол, возраст и курение [114]. Средний объем гиперинтенсивности белого вещества в исследовании МР-томограмм пожилых (65-84 лет) людей,

самостоятельных в быту, имеющих оценку по шкале Fazekas I-III, составляет в среднем 24,6 мл [117]. Скорость прогрессирования, исследованная среди лиц с ЦМА, варьирует от 0,54 мл/год до 2,2 мл/год [75, 114, 117]. Инцидентность новых лакун в популяции пациентов с ЦМА варьирует от 2,3%/год до 6,2%/год, причем возникновение новых лакун и нарастание объема лейкоареоза способствует более быстрому прогрессированию когнитивной дисфункции [67, 75, 85]. Предикторами появления новых лакун являются исходная выраженность лейкоареоза, исходное наличие лакун, наличие фибрилляции предсердий, атеросклероза каротидных артерий, а также артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия [117]. Возникновение новых лакун главным образом происходит на границе зоны лейкоареоза и неизмененного белого вещества, либо с частичным перекрытием гиперинтенсивного белого вещества, что позволяет предполагать большую уязвимость этих участков по отношению к ишемии [68].

Частота развития новых микрокровоизлияний среди пациентов с ЦМА составляет 2,2% в год [75], главными ее предикторами являются возраст, гипертоническая болезнь, курение, исходное наличие микрокровоизлияний [65], а также наличие изоформы E4 аполипопротеина и церебральной амилоидной ангиопатии [72, 75]. Характер предрасполагающих факторов определяет преимущественную локализацию микрокровоизлияний: так, очаги в глубоких отделах белого вещества характерны для классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как субкортикальные микрокровоизлияния в долях больших полушарий головного мозга ассоциированы с церебральной амилоидной ангиопатией, фактором риска которой считается наличие изоформы E4 аполипопротеина [72].

Какие-либо из перечисленных характеристик ЦМА можно обнаружить у большинства лиц старше 60 лет, и при незначительной выраженности они могут не иметь заметных клинических проявлений [11]. Долгое время считалось, что ЦМА имеет неуклонно прогрессирующее течение, характеризующееся появлением новых элементов с течением времени, однако этот подход был пересмотрен с появлением данных о возможном сокращении объема гиперинтенсивности белого

вещества [44, 75, 159, 160, 161] и числа лакун [33, 75, 84] и микрокровоизлияний [45, 65, 75] с течением времени. При этом процессы прогрессирования ГИБВ в целом преобладают над ее регрессом, в связи с чем подавляющее большинство исследований, ориентируясь на разницу в степени поражения белого вещества на протяжении длительного временного интервала, фиксирует итоговое нарастание тяжести поражения. С другой стороны, наблюдаемая редукция пораженного белого вещества может объясняться неточностью исходной оценки объема поражения, то есть методологическими ограничениями. Также следует помнить, что повышение сигнала в T2-ВИ и FLAIR режимах МРТ не означает необратимого поражения миелина или аксонов нейронов и может незначительно варьировать в зависимости от водно-электролитного состояния [159]. Кроме того, имеются ограниченные данные о редукции лакун и микрокровоизлияний у пациентов с ЦМА [75]. В качестве предполагаемых объяснений предлагаются сокращение размера элементов ниже разрешающей способности МР-томографа с отсутствием их распознавания при повторных исследованиях, оценка лакун как расширенных периваскулярных пространств, наличие артефактов [75]. Иными словами, предполагается не истинный регресс очагов поражения головного мозга, а скорее технические ограничения, приводящие к видимости регресса.

1.7 Когнитивная дисфункция, ЦМА и ПДК

Снижение когнитивных функций и деменция являются важной медико-социальной проблемой в развитых странах. Поражение головного мозга вследствие сердечно-сосудистой патологии традиционно рассматривается как вторая по частоте причина деменции после болезни Альцгеймера, вместе с тем в последние годы все больше говорится о роли сосудистого фактора и в прогрессировании процесса нейродегенерации [120]. Установлено, что наиболее ранним и надежным критерием хронического сосудистого поражения головного мозга у пациентов с гипертонической болезнью являются когнитивные расстройства [4].

На сегодняшний день выделяется шесть когнитивных доменов: управляющие функции, память, внимание и скорость обработки информации, речь, перцептивно-моторные навыки и социальные когниции [131]. В исследовании комплексно оценивались регуляторные функции (способность к планированию деятельности в соответствии с общей целью, осуществление контроля этапов деятельности, переключение между задачами и подавление импульсов, избирательность и контроль внимания, когнитивная гибкость, рабочая память), внимание и скорость обработки информации, речь (беглость, способность к поиску слов, понимание грамматических структур и синтаксиса, называние объектов, понимание обращенной речи) и перцептивно-моторные навыки (зрительно-пространственные функции, зрительное восприятие).

Под сосудистым когнитивным нарушением понимают когнитивный дефицит, сформировавшийся вторично по отношению к какому-либо цереброваскулярному заболеванию [120]. Раньше и выраженнее остальных функций при сосудистых когнитивных нарушениях страдают управляющие функции, внимание и скорость обработки информации. Сосудистая деменция – это тяжелое инвалидизирующее когнитивное расстройство, развившееся на фоне цереброваскулярного заболевания [93]. Ранее считалось, что главным образом крупные инфаркты ответственны за развитие когнитивного дефицита: было показано, что инфаркты объемом более 100 мл ассоциированы с постинсультными когнитивными нарушениями [30]. Однако последующие исследования продемонстрировали аналогичный эффект даже от малых инфарктов (менее 15 мл) в случае их возникновения на фоне уже существующего лейкоареоза, что стало причиной фокуса внимания на роли гиперинтенсивности белого вещества [87]. Также известно, что накопление «немых» инфарктов, связанных с поражением малых артерий глубоких отделов головного мозга, в большой степени способствует развитию когнитивных нарушений [130]. Таким образом, можно говорить о ключевой роли ЦМА в развитии когнитивных нарушений сосудистого генеза.

Одномоментные исследования указывают на ассоциативную связь выраженности когнитивных нарушений с маркерами ЦМА [34, 55, 85, 145]. Однако

соотношение прогрессирования когнитивного дефицита со временем с изменением МР-картины изучено недостаточно полно. В частности, показано, что прогрессирование перивентрикулярной ГИБВ и появление новых лакун ассоциировано с угнетением когнитивных функций в регуляторной сфере, при этом ассоциация когнитивного снижения с прогрессированием субкортикальной ГИБВ, появлением новых микрокровоизлияний менее вероятна [85].

Когнитивный дефицит при ЦМА развивается по подкорковому подтипу: в наибольшей степени страдают управляющие функции, внимание, беглость речи, переключение между задачами и смена деятельности [120]. Большая часть пациентов с церебральной микроангиопатией имеет умеренный когнитивный дефект, и в клинической картине обычно преобладают снижение активности и повышенная инертность когнитивных процессов, связанная с нарушением нейродинамики и регуляции произвольной деятельности, что может отражать недостаточность подкорково-лобных связей [15]. На прогрессирование доумеренного когнитивного снижения оказывает влияние коморбидная сердечно-сосудистая патология [1, 2]. Когнитивным нарушениям сопутствуют такие неврологические и нейропсихологические симптомы, как снижение фона настроения, недержание аффекта, дисфагия, дизартрия (в комплексе псевдобульбарного синдрома), недержание мочи и нарушение походки (астазия-абазия, семенящая походка), которые также снижают функциональные возможности и ведут к потере самостоятельности [95].

Связь когнитивных функций с нарушениями сна и в целом с циркадианным ритмом, согласно существующим данным, представляется двунаправленной, что вероятно обусловлено нейроанатомическими причинами. Цикл сон-бодрствование регулируется сложным взаимодействием множества регионов мозга, в частности, ядер ствола, гипоталамуса, таламуса, и нейротрансмиттерных систем, некоторые из которых также вовлечены в осуществлении когнитивных функций [165]. Вероятно, вследствие такой общности структур, нарушения сна часто встречаются при болезни Альцгеймера и других заболеваниях с деменцией, а также при когнитивных нарушениях сосудистого генеза, не достигающих степени деменции

[111]. Нарушения сна при болезни Альцгеймера в виде спутанности и беспокойства, нарастающих к концу дня и продолжающихся в течение ночи, связывают с нейродегенеративным процессом в области супрахиазмальных ядер гипоталамуса - главного пейсмекера цикла сон-бодрствование, и холинергических нейронов базального ядра Мейнерта [135, 137, 165]. В свою очередь, нарушение поведения в фазе быстрого сна (ФБС), характерное для деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона, связано с поражением структур ствола мозга, которые пока не идентифицированы [135, 165]. Таким образом, повышенная распространенность нарушений сна среди пациентов с когнитивными нарушениями хорошо изучена, однако существуют также немногочисленные исследования, свидетельствующие об обратной взаимосвязи нарушений сна с повышением риска когнитивных нарушений и деменции. Показано, что низкая эффективность и повышенная латентность сна по данным актиграфии и дневной сон на протяжении 2 и более часов ассоциированы с повышенным риском снижения когнитивных функций [132, 165]. Также было выявлено, что увеличение фрагментации сна связано с повышенным отложением бета-амилоида у когнитивно сохранных взрослых лиц, а удовлетворительное качество сна снижает заболеваемость болезнью Альцгеймера и плотность нейрофибриллярных отложений у лиц с аллелем ApoE ε4 [82, 136, 165]. Можно предположить, что дефицит сна способствует увеличению риска развития и прогрессирования когнитивных нарушений, однако объективные данные о связи длительности сна с повышенным риском когнитивных нарушений противоречивы, а ограничения исследований, в которых они получены, связаны с отсутствием повторных объективных измерений длительности сна [165].

Механизмы, лежащие в основе когнитивных нарушений при расстройствах сна различного характера, складываются из роли сна в консолидации памяти [143], функционирования лимфатической системы [149] и повышенного отложения бета-амилоида в условиях дефицита сна [82, 104, 136, 165]. С другой стороны, депрессия, которая сопутствует нарушениям сна, может быть посредником в их связи с когнитивными нарушениями [31, 70].

Связь ПДК с когнитивным статусом малоизучена. Существуют единичные работы, оценивающие влияние периодических движений конечностей во сне на когнитивную функцию. В частности, в популяции пожилых мужчин без деменции было выявлено, что больший индекс ИПДК ассоциирован с большим когнитивным снижением, особенно в регуляторной сфере [104], также показана положительная ассоциация величины индекса ПДК со степенью нарушения регуляторных когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона [134].

1.8 Методы лечения ПДК

Вопрос о необходимости терапии ПДК в настоящее время все еще является открытым и ответ на него зависит от окончательного установления клинической роли ПДК как в отношении влияния на качество сна, так и в более глобальном отношении – на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и на риск сердечно-сосудистых событий.

По одним данным, ПДК, вероятно, сами по себе не нарушают качество сна [61, 63, 78], не связаны с дневной сонливостью [91], и, скорее всего, не ответственны за жалобы инсомнического характера [96]. Другими исследователями выявлено, что индекс ПДК в популяции лиц среднего возраста при прочих равных условиях оказывает влияние на субъективное качество сна [50, 62] и коррелирует с выраженностью фрагментации сна [26].

Эффективными в отношении терапии СПДК как нозологической формы являются препараты, используемые для лечения СБН – дофаминергические средства (препараты леводопы, прамипексол, ропинирол), поскольку их применение не только уменьшает проявления СБН, но и снижает индекс ПДК и вызванную ими фрагментацию сна [23]. Однако отсутствуют исследования, изучающие влияние этих препаратов на течение изолированного СПДК [142], кроме того, описан случай развития СБН при терапии ПДК у пациента без СБН препаратом леводопы [122]. В то же время показано, что не все пациенты с СПДК чувствительны к дофаминергической терапии, при этом у чувствительных к

лечению пациентов периодические движения возникают с менее регулярным интервалом и в меньшей степени ассоциированы с пробуждениями [76], что могло бы быть маркером для решения вопроса о назначении терапии. Кроме того, известно, что прием некоторых психотропных препаратов, таких как литий, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и венлафаксин приводит к увеличению индекса ПДК [98], что позволяет выделить лекарственно-индуцированные ПДК, которые, вероятно, не следует рассматривать как терапевтическую мишень.

При рассмотрении вопроса фармакологической коррекции ПДК не в последнюю очередь подразумевается коррекция с помощью терапии неблагоприятных изменений функционирования сердечно-сосудистых изменений, сопровождающих ПДК. Однако при известном эффекте дофаминергической терапии в отношении собственно двигательного феномена, крайне слабо исследовано влияние терапии на ассоциированные с ПДК вегетативные феномены: так, показано, что назначение ротиголина приводит к значительной редукции связанных с ПДК эпизодам повышения артериального давления [129]. Вместе с тем установления факта, что вместе с индексом ПДК в ходе лечения уменьшается частота вегетативных эпизодов, недостаточно для принятия решения о необходимости терапии периодической двигательной активности с целью первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Для этого должны быть проведены исследования с более «жесткими» конечными точками – заболеваемостью сердечно-сосудистой патологией, поражением органов-мишеней, частотой развития сердечно-сосудистых событий.

1.9 Резюме

На сегодняшний день наличие периодических движений конечностей во сне с индексом 15 движений в час и более многими авторами рассматривается как неблагоприятный в отношении функционирования вегетативной нервной системы

феномен, необходимость терапии которого должна быть рассмотрена в последующих исследованиях.

Резюмируя существующие на сегодняшний день представления о природе церебральной микроангиопатии, связи прогрессирования ее нейровизуализационных проявлений с нарастанием когнитивной дисфункции, а также предположения о влиянии периодических движений конечностей на тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы, выражающееся в транзиторном повышении артериального давления и частоты сердечного ритма во время сна, можно предполагать влияние периодических движений конечностей во сне на течение церебральной микроангиопатии, и, следовательно, на нарастание когнитивного дефицита, связанного с прогрессирующим поражением малых сосудов головного мозга.

Данная связь предполагает новые потенциальные терапевтические мишени для решения проблемы прогрессирования церебральной микроангиопатии и снижения темпов нарастания когнитивного дефицита. Тем не менее, существующий объем информации недостаточен для окончательного ответа на этот вопрос, и даже при установленной ассоциации периодических движений конечностей во сне и вегетативных нарушений неясно, имеет ли место быть причинно-следственная связь или возникновение этих событий сопряжено во времени потому, что они являются следствиями общей причины.

Таким образом, в отношении ПДК не существует сформировавшегося единого клинического и терапевтического подхода и дальнейшие исследования в этом направлении должны включать в себя уточнение влияния медикаментозной редукции ПДК на два аспекта: на качество сна и на связанные с ПДК изменения тонуса вегетативной нервной системы. Противоположные позиции разных исследователей данного вопроса в отношении клинического значения ПДК и необходимости их фармакологической коррекции подчеркивают необходимость дальнейшей исследовательской деятельности в этом направлении.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Методы клинического обследования

Работа выполнена на базе Клиники нервных болезней имени А. Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, а также на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» с 2019 по 2022 год.

I этап исследования выполнялся на базе Отделения медицины сна Клиники нервных болезней имени А. Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3. Клиническая часть работы, исследование ночного сна и нейропсихологическое обследование на II этапе исследования осуществлялись в 1-м, 2-м и 3-м неврологических отделениях Клиники нервных болезней имени А. Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3 и в 1-м неврологическом отделении «ГБУЗ ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ». Нейровизуализационное обследование II этапа проводилось в отделении лучевой диагностики Клиники нервных болезней имени А. Я. Кожевникова. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (протокол №15-19 от 25.11.2019 года). Перед включением в исследование всем пациентам в доступной форме была предоставлена информация о предстоящем обследовании и всеми участниками было подписана форма информированного согласия. Исследование проводилось у лиц, находящихся на стационарном лечении в Клинике нервных болезней имени А. Я. Кожевникова и в ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ.

Критериями включения в I этап исследования являлись возраст старше 18 лет и наличие показания к выполнению полисомнографического исследования. У всех включенных в I этап исследования анализировались клинико-демографические данные (возраст, пол, предварительный сомнологический диагноз).

Критериями включения во II этап исследования являлись:

- возраст от 60 до 75 лет;
- диагноз «Церебральная микроангиопатия»:
 - 1) наличие диагностированной гипертонической болезни на протяжении как минимум 3 лет;
 - 2) наличие нейровизуализационных эквивалентов морфологических изменений, характерных для ЦМА, согласно критериям STRIVE;
 - 3) жалобы на нарушения когнитивных функций, эмоционально-волевой регуляции и/или ходьбы, которые могли бы быть обусловлены ЦМА;
- способность к выполнению процедур исследования, свободное владение русским языком.

У всех больных, включенных во II этап исследования, были проанализированы анамнестические данные, в том числе наличие перенесенных заболеваний центральной нервной системы (острые нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговые травмы, инфекционные заболевания ЦНС, объемные образования ЦНС в анамнезе или в момент исследования) и наличие соматической патологии, способной влиять на когнитивную функцию (сниженная функция щитовидной железы, дефицит витамина B12, ВИЧ-инфекция, сифилис, аутоиммунные заболевания и системные заболевания соединительной ткани).

Оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний включала в себя измерение артериального давления пациента на протяжении стационарного лечения, вычисление индекса массы тела, исследование уровня гликемии и общего холестерина натощак, сбор сведений о длительности и течении артериальной гипертензии, цифрах артериального давления, к которым пациент адаптирован на момент беседы, о наличии сахарного диабета, ишемической болезни сердца и нарушения ритма сердца, стаже курения (в том числе при отказе от курения на

момент исследования). Со всеми пациентами была проведена образовательная беседа о рекомендуемых путях коррекции модифицируемых факторов риска с учетом индивидуальных особенностей в соответствии с клиническими рекомендациями по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Критериями невключения во II этап исследование являлись:

- острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
- объемное образование головного мозга в анамнезе или на момент исследования;
- черепно-мозговая травма в анамнезе;
- соматическая патология, способная оказать влияние на когнитивную функцию (сниженная функция щитовидной железы, дефицит витамина B12, ВИЧ-инфекция, сифилис, аутоиммунные заболевания и системные заболевания соединительной ткани);
- Прием на момент исследования препаратов из группы нейролептиков, бензодиазепинов, антидепрессантов.

Субъективная оценка качества сна осуществлялась при помощи валидированных русскоязычных вариантов Питтсбургского опросника оценки качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) [153], Эпвортской шкалы сонливости (Epworth Sleepiness Scale, ESS) [43], шкалы тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) [150]. Отдельно оценивалось наличие жалоб на чувство неосвежающего сна, длительности засыпания, общая удовлетворенность качеством ночного сна. Питтсбургский опросник состоит из 7 компонентов, оценивающих различные аспекты качества сна, каждый из которых имеет шкалу от 0 до 3 баллов, таким образом, суммарная градация шкалы составляет от 0 до 21 баллов, где больший балл отражает большую степень нарушений. Эпвотская шкала сонливости оценивает субъективную степень сонливости по 3-балльной шкале (от 0 до 3) в 8 различных жизненных ситуациях, таким образом градация шкалы составляет от 0 до 24 баллов, где больший балл отражает большую степень сонливости. Шкала тяжести инсомнии представляет собой опросник,

оценивающий субъективное восприятие ночных и дневных симптомов инсомнии, состоит из 7 вопросов, имеющих градацию ответов от 0 до 4, и имеет градацию суммарного балла от 0 до 24 баллов, где больший балл отражает большую тяжесть синдрома. Также автором был разработан и применен в исследовании собственный опросник (см. Приложение А), включающий 6 закрытых вопросов, касающихся субъективного восприятия избыточной двигательной активности, и имеющий градацию от 0 до 6 баллов.

Проводился скрининг наличия депрессивного синдрома с помощью валидированной русскоязычной версии гериатрической шкалы депрессии [40] и скрининг злоупотребления алкоголем с помощью валидированного русскоязычного варианта теста AUDIT [53]. Оценивалось наличие соответствия диагностическим критериям наличия синдрома беспокойных ног, принятым Международной группой по изучению синдрома беспокойных ног [158].

Критериями исключения из II этапа исследования являлись:

- Синдром обструктивного апноэ сна (см. 2.2);
- Когнитивные нарушения, достигающие степени деменции (см. 2.3);
- Синдром беспокойных ног;
- Подозрение на наличие депрессивного синдрома.

2.2 Валидация актиграфа SOMNOwatch™ для регистрации ПДК (I этап исследования)

С целью установления соответствия данных, получаемых с помощью актиграфа SOMNOwatch™, данным ночной полисомнографии, являющейся на сегодняшний день «золотым стандартом» исследований ночного сна, испытуемым, включенным в I этап исследования, проводилась одновременная регистрация ПДК с помощью актиграфа SOMNOwatch™ и с помощью электромиографии в рамках ночной полисомнографии.

Ночная полисомнография (SOMNOscreen™, SOMNOmedics GmbH, Germany) проводилась по стандартному протоколу, включавшему регистрацию

электроэнцефалограммы в 4 монополярных отведениях (C3A2, C4A1, O1A2, O2A1), электроокулограммы с двух сторон, электромиограммы с подбородочной и правой и левой малоберцовых мышц, электрокардиограммы, движений грудной клетки и живота, потока воздуха через носовую канюлю и сатурацию кислородом артериальной крови. Одновременно с проведением ночной полисомнографии осуществлялась актиграфия с правой нижней конечности с помощью прибора SOMNOwatch™. Анализ полученных данных производился вручную квалифицированным сомнологом с использованием программного обеспечения “DOMINO® Light 4.0” (SOMNOmedics GmbH, Germany).

Эпохи полисомнографической и актиграфической записей длительностью 5 минут сопоставлялись вручную с оценкой соответствия электромиографического и актиграфического сигналов, соответствующих критериям периодических движений конечности [28]. Сигнал, полученный одновременно с двух измерительных приборов, считался истинно положительным. Сигнал, зарегистрированный в ходе электромиографической записи, но не зарегистрированный актиграфом, считался ложноотрицательным. При регистрации движения конечности актиграфом в отсутствие соответствующих изменений на электромиограмме сигнал расценивался как ложноположительный. Отсутствие движений конечностей, зарегистрированных обоими способами, расценивалось как истинно отрицательный результат. Указанные величины были использованы для вычисления точности, чувствительности и специфичности актиграфии с использованием прибора SOMNOwatch™. Также с целью оценки корреляционной связи вычислялись индексы периодических движений конечностей отдельно по данным актиграфии и по данным полисомнографии для конечности, на которой был закреплен актиграф.

2.3 Исследование ночного сна

С целью определения параметров ночного сна всем испытуемым, включенным во II этап исследования, были проведены ночная актиграфия и кардиореспираторный мониторинг. Ночная актиграфия, представляющая собой двустороннюю регистрацию движений нижних конечностей, проводилась с помощью актиграфов SOMNOwatch™, которые валидированы для регистрации двигательной активности во время ночного сна [19, 27]. Принцип действия прибора основан на акселерометрии, что позволяет проводить детекцию движения при движении в различных плоскостях. Полученные с каждой конечности данные были проанализированы отдельно с использованием программного обеспечения “DOMINO® Light 4.0” (SOMNOmedics GmbH, Germany).

В результате обработки актиграфических записей были вычислены следующие показатели: общее количество движений конечностей (ДК), количество движений ног в 1 час сна – индекс движений ног (ИДК), индекс периодических движений конечностей (ИПДК), индекс периодичности (ИП), индекс короткоинтервальных движений конечностей (ИКДК).

Движения длительностью более 0,5 секунд, не связанные с переменной положения тела расценивались как ДК. Движения, длительность которых не превышала 10 секунд, отмечались как «кандидаты ДК» в соответствии с пересмотренными рекомендациями Международной группы по изучению синдрома беспокойных ног от 2016 г. [164, с. 2]. ПДК определялись как серия из 4 и более «кандидатов ДК», не прерываемых движениями длительностью более 10 секунд [115, 164]. Индекс движений конечностей вычислялся как общее число ДК, разделенное на количество часов сна, а индекс периодических движений конечностей – соответственно, как общее число ПДК, разделенное на количество часов сна [92]. Количество междвигательных интервалов длительностью от 10 до 90 секунд, разделенное на общее количество междвигательных интервалов, составляет индекс периодичности, который может принимать значения от 0 до 1 [90]. Количество парных движений конечностей от 0,5 до 10 секунд, не состоящих

в серии ПДК и разделенных интервалом менее 10 секунд, также учитывалось в виде индекса таких движений, то есть их количества, разделенного на время сна в часах [50].

Формирование групп исследования производилось на основании ИПДК. Пациенты с ИПДК ≥ 15 движений в час определялись в основную группу, пациенты с ИПДК < 15 движений в час – в группу сравнения.

Кардиореспираторный мониторинг проводился с целью исключения синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна. Для регистрации параметров дыхания использовался портативный прибор Model Somnocheck Micro (Loewenstein Medical, Weinmann Medical Technology, Hamburg, Germany). Корпус прибора фиксировался на запястье пациента в течение ночного сна, регистрируемыми параметрами были воздушный поток через носовую канюлю, сатурация крови кислородом, пульсовая волна, храп. Анализ данных осуществлялся в ручном режиме для вычисления индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ). Пациенты, имеющие ИАГ более 5 эпизодов в час сна, были исключены из исследования как подозрительные в отношении СОАС ($n = 6$). Исключенным пациентам были даны рекомендации в отношении дальнейшего обследования.

2.4 Нейропсихологические методы обследования

Нейропсихологическое обследование было проведено всем включенным во II этап исследования пациентам в первый день и повторно через $15,4 \pm 3,5$ месяцев наблюдения ($15,2 \pm 3,4$ месяцев в основной группе и $15,5 \pm 3,6$ в группе сравнения).

Для глобальной оценки когнитивных функций использовался валидированный русскоязычный вариант Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) [81, 151]. Разделы данной шкалы оценивают внимание и управляющие функции, зрительно-пространственные функции и речь. Общий балл по шкале MoCA варьирует от 0 до 30, где больший балл отражает большую сохранность когнитивных функций. Являясь глобальной оценкой, шкала не позволяет проводить тонкой дифференциальной оценки

различных доменов и субдоменов когнитивного статуса пациента, однако позволяет вынести общее суждение о выраженности когнитивных расстройств. Согласно градации, предложенной авторами шкалы [81], пациенты расценивались как имеющие субъективный когнитивный дефицит при результате более 25 баллов, как имеющие легкое когнитивное расстройство (англ. *mild cognitive impairment*) – при результате от 18 до 25 баллов, как имеющие умеренное когнитивное расстройство (англ. *moderate cognitive impairment*) – при результате от 10 до 17 баллов. Пациенты со грубыми когнитивными нарушениями (результат МоСА менее 10 баллов) были исключены из исследования (n = 2).

Для оценки управляющих функций применялась батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB) [147, 148], имеющая градацию от 0 до 18 баллов. Более высокий балл по шкале FAB является показателем большей сохранности регуляторных функций. Также для оценки этого домена использовались тест связи цифр (Trail Making Test, часть А (ТМТ-А)) и тест связи цифр и букв (Trail Making Test, часть В (ТМТ-В)) [154], результатом которых является время, требующееся для завершения теста. В тесте ТМТ-А (см. приложение 2) задействован в большей степени домен внимания, в то время как в тест ТМТ-В (см. приложение 3) предъявляет большие требования к когнитивной гибкости и способности к переключению между задачами. В связи с этим был оценен также показатель отношения времени выполнения теста ТМТ-В ко времени выполнения теста ТМТ-А (В/А соотношение), как предлагают Llinàs-Reglà J. и соавт. [154]. Показатель В/А соотношения более 3 указывает на преимущественное поражение по дизрегуляторному типу.

Внимание, скорость обработки информации и, в меньшей степени, управляющие функции оценивались с помощью теста символично-числового кодирования, который является субтестом Шкалы интеллекта Векслера [73, 138]. Испытуемый получал инструкцию заполнить бланк в соответствии с предоставленным ключом «символ-числовое значение» (см. приложение 4). Результатом теста являлось количество заполненных ячеек за 90 секунд.

Для оценки речевой памяти применялся тест запоминания 12 слов, для выполнения которого пациенту предъявлялся список несобственных существительных («диван», «блюдец», «тигр», «пиджак», «яблоко», «вертолет», «рябина», «река», «палец», «гроза», «теннис», «флейта»), который нужно было прочесть. Затем в случайном порядке пациенту предъявлялись категории существительных из списка (например, «фрукт» для слова «яблоко»), которым нужно было найти соответствие, после чего список изымался и пациенту предлагалось назвать как можно больше слов. Количество названных слов фиксировалось как «непосредственное воспроизведение без подсказок», затем предъявлялись категориальные подсказки, и количество воспроизведенных с их помощью слов фиксировалось как «непосредственное воспроизведение с подсказками». После интерферирующего тестирования (тесты ТМТ-А и ТМТ-В) вновь требовалось воспроизвести как можно больше слов из списка («отсроченное воспроизведение без подсказок»), для невоспроизведенных слов предъявлялись категориальные подсказки («отсроченное воспроизведение с подсказками»). Общий балл теста 12 слов представляет собой общую сумму непосредственно и отсрочено воспроизведенных слов с и без подсказок (от 0 до 24 баллов).

Оценка зрительной памяти проводилась с помощью теста зрительной ретенции Бентона [141], в ходе которого проводится оценка запоминания 10 рисунков, составленных из геометрических фигур. Изображение каждого рисунка пациент рассматривает в течение 10 секунд, после чего предъявляется 4 варианта похожих рисунков, один из которых идентичен предъявленному ранее. Общий балл теста Бентона складывается из количества правильно выбранных изображений и составляет от 0 до 10.

Речевая функция исследовалась с помощью оценки семантической и фонетической речевой активности. Семантическая речевая активность представляет собой название слов, относящихся к определенной семантической категории (в настоящем исследовании всем испытуемым предлагалась категория «животные»). Для оценки фонетической речевой активности (входит в состав теста МоСА) пациента просят называть несобственные существительные,

начинающиеся на определенную букву алфавита (в настоящем исследовании предлагалось называть слова, начинающиеся на букву «Л»). Результатами обоих тестов является количество слов, названных за 1 минуту. Снижение семантической и фонетической речевой активности отражает заинтересованность различных отделов головного мозга. Так, при подкорково-лобной дисфункции страдает называние фонетически опосредуемых ассоциаций, в то время как снижение семантической речевой активности является одним из наиболее ранних признаков дисфункции височно-лимбической системы [5].

2.5 Нейровизуализационные методы обследования

Всем испытуемым была выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга в день включения в исследование и через $15,4 \pm 3,5$ месяцев наблюдения ($15,2 \pm 3,4$ месяцев в основной группе и $15,5 \pm 3,6$ в группе сравнения). Обследование выполнялось на аппарате МР-сканер Magnetom Skyra, Siemens, Germany, 3 Тл. Протокол нейровизуализационного исследования включал в себя режимы T2, T2 FLAIR, SWI, DWI в аксиальной проекции и T1 во фронтальной проекции. Толщина срезов составляла 5 мм с промежутком между срезами 1 мм, размер матрицы составлял 192x256 пикселей.

Оценивалось состояние головного мозга, его объем и структура, наличие очагов острого ишемического повреждения, объемных образований и сосудистых новообразований, патологических очагов иного характера (демиелинизирующего, инфекционного и др.), а также гиперинтенсивности белого вещества, микрокровоизлияний, расширенных периваскулярных пространств, лейкоареоза.

Все МР-последовательности были проанализированы с помощью программного обеспечения volBrain, которое находится в открытом доступе [157] и представляет собой инструмент для автоматического вычисления объема головного мозга, объемов серого и белого вещества и цереброспинальной жидкости, объема гиперинтенсивного белого вещества отдельно для следующих зон: юстакортикальной, глубинных отделов больших полушарий,

перивентрикулярной, инфратенториальной. Полученные по завершении периода наблюдения величины сравнивались с аналогичными исходными величинами у каждого испытуемого. В качестве анализируемых параметров оценивались абсолютный прирост каждого показателя и его прирост в процентах (%) от исходной величины.

Для оценки степени выраженности проявлений церебральной микроангиопатии использовались шкалы Fazekas [83], Scheltens [17] и шкала церебральной микроангиопатии, предложенная J. Staals и соавт. [144], результаты которых в конце периода наблюдения сравнивались с результатами в момент включения испытуемых в виде вычисления так же абсолютного и относительного (в процентах) прироста балла по каждой шкале. Кроме того, по результатам МРТ головного мозга, выполненной в конце периода наблюдения, оценивался уровень прогрессирования заболевания с помощью шкалы динамической оценки Rotterdam, предложенной N.D. Prins и соавт. [79].

Шкала Fazekas имеет диапазон оценки от 0 до 3 баллов, где больший балл отражает большую степень поражения белого вещества больших полушарий головного мозга. Очаги гиперинтенсивного белого вещества оцениваются по шкале от 0 до 3, где 0 соответствует отсутствию изменений, 1, 2 и 3 – легкой (точечные очаги), средней (сливные очаги) или тяжелой (выраженные сливные участки) степени поражения соответственно [83].

Шкала Scheltens является более детализированной по сравнению со шкалой Fazekas, и диапазон ее оценки составляет от 0 до 84 баллов. Производится оценка по 6-балльной шкале каждой из 13 субкортикальных и инфратенториальных зон (фронтальная, париетальная, темпоральная, окципитальная, хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, таламус, внутренняя капсула, мозжечок, средний мозг, мост, продолговатый мозг). Каждая из 3 перивентрикулярных зон (лейкоареоз вокруг передних и задних рогов, а также латеральных поверхностей боковых желудочков) в свою очередь оценивается по 2-балльной шкале [17]. Более высокий балл отражает большую распространенность гиперинтенсивности белого вещества.

Шкала церебральной микроангиопатии [144] учитывает, в отличие от названных выше шкал, другие маркеры ЦМА помимо гиперинтенсивности белого вещества, а именно расширение периваскулярных пространств, микрокровоизлияния и лакунарные инфаркты. Шкала имеет диапазон оценок от 0 до 4, итоговый результат складывается из наличия хотя бы одного лакунарного инфаркта (1 балл), хотя бы одного микрокровоизлияния (1 балл), наличия расширенных периваскулярных пространств (1 балл) и очагов гиперинтенсивного белого вещества (1 балл).

Шкала динамической оценки Rotterdam [79] оценивает изменения нейровизуализационной картины и требует сопоставления двух магнитно-резонансных томограмм головного мозга. Изменения гиперинтенсивности белого вещества могут характеризоваться как уменьшение объема (-1 балл), отсутствие изменений (0 баллов) и увеличение объема (+1 балл). Данное изменение оценивается отдельно для трех перивентрикулярных зон (лейкоареоз вокруг передних и задних рогов, а также латеральных поверхностей боковых желудочков) и четырех субкортикальных (фронтальная, париетальная, темпоральная и окципитальная), таким образом, диапазон оценок шкалы составляет от -7 до +7 баллов.

Схема включения пациентов на II этапе работы и дальнейшего прохождения ими процедур исследования изображена на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Блок-схема включения в исследование (II этап) и дальнейшего обследования пациентов

2.6 Статистический анализ данных

Статистический анализ и визуализация данных производились с помощью программного обеспечения R, версия 4.0.3, среда программирования «RStudio». Использовались базовый пакет R, а также дополнительные пакеты «stats», «psych», «effsize», «tidyr», «ggplot2», «extrafont», «cowplot», «ROCR», «pvclust», «dplyr», «car».

Описательные статистики в выборке для количественных переменных представлялись в виде простого среднего арифметического и стандартного отклонения для нормально распределенных данных, и медианы и 25-го и 75-го перцентилей для данных с распределением, отличающегося от нормального.

Описательные статистики для номинативных переменных были представлены в виде частот встречаемости и долей в группе. Проверка распределения на нормальность производилась с помощью критерия Шапиро-Уилка.

С целью валидации авторского опросника на I этапе исследования, представляющего собой бинарный классификатор наличия синдрома периодических движений конечностей, были вычислены чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата исследуемого метода, а также выполнен ROC-анализ с вычислением площади под кривой. Для установления согласованности измерений ИПДК, полученного с помощью актиграфии и вычисляемого в рамках полисомнографического исследования, проводился корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона, сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни и построение диаграммы Блэнда-Альтмана. Также были вычислены чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата актиграфического метода диагностики ПДК с помощью прибора SOMNOwatch™.

Первичной конечной точкой II (основного) этапа исследования являлся прирост объема гиперинтенсивного белого вещества, измеряемый как разница объемов в день второго и первого визитов. Нулевая гипотеза (H_0) формулировалась как отсутствие влияния периодических движений конечностей на степень прироста объема гиперинтенсивного белого вещества. Альтернативная гипотеза (H_1) формулировалась как наличие такого влияния. Для оценки роли периодических движений конечностей в прогрессировании ЦМА была построена модель множественной линейной регрессии, в которой был учтен исходный объем гиперинтенсивного белого вещества. Сравнение альтернативных моделей производилось с помощью дисперсионного анализа.

Вторичными конечными точками являлись прирост балла по шкалам Fazekas, Scheltens, шкалы ЦМА, балл по шкале Rotterdam, изменение результата выполнения нейропсихологического тестирования (отдельно для каждого теста),

развитие ОНМК по ишемическому типу (ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки), появление новых бессимптомных лакунарных инфарктов и микрокровоизлияний. Для вторичных конечных точек, являющихся количественными переменными, также была построена модель множественной линейной регрессии. Для оценки влияния ПДК на развитие ОНМК по ишемическому типу была построена модель логистической регрессии. Доли пациентов в группах, у которых появились новые лакуны, микрокровоизлияния, сопоставлялись с помощью точного критерия Фишера.

Промежуточный анализ включал одномоментное сравнение групп по исследуемым количественным параметрам и проводился с помощью U-критерия Манна-Уитни ввиду малой численности групп. Оценка динамического изменения регистрируемых параметров в объединенной группе производилась с помощью t-критерия для связанных выборок.

Для выявления связи нарушений сна с наличием ПДК, а также связи ИПДК и результатов нейропсихологического тестирования с зональным распределением ГИБВ использовался корреляционный анализ с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена ввиду рангового характера переменных, отражающих результаты по шкалам.

Во всех вышеописанных сравнениях нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами отклонялась при значении $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании вышеописанных критериев включения, невключения и исключения в исследование было включено 28 человек (14 мужчин, 50%; 14 женщин, 50%) для проведения I этапа (валидации метода оценки ПДК) и 50 больных с диагнозом «Церебральная микроангиопатия» (20 мужчин, 40%; 30 женщин, 60%) для проведения II (основного) этапа исследования. По результатам ночной актиграфии на основании индекса периодических движений конечностей во сне было сформировано 2 группы пациентов: основная (ИПДК ≥ 15 движений в час) – 26 человек; группа сравнения (ИПДК < 15 движений в час) – 24 человек.

3.1 Валидация использованного в работе способа оценки периодических движений конечностей во сне

Исследуемая в рамках валидации прибора выборка состояла из 28 человек (14 (50%) мужчин) с различными заболеваниями сомнологического профиля (синдром обструктивного апноэ сна – 11 человек (39,3%), синдром беспокойных ног – 7 человек (25%), храп – 3 человека (10,7%) инсомния – 3 человека (10,7%), парасомния – 2 человека (7,1%), миоклонус сна – 1 человек (3,6%), панические атаки во время сна – 1 человек (3,6%)). Средний возраст испытуемых составил $47,9 \pm 18,1$ лет (от 20 до 82 лет). Средний ИПДК, полученный при полисомнографии, составил $13,8 \pm 24,2$ движений в час, средний ИПДК по данным актиграфии – $12,8 \pm 20,9$ движений в час ($p = 0,33$).

Индексы ПДК, полученные разными методами измерения продемонстрировали высокую согласованность и сильную линейную связь (Рисунок 2), что выражается высоким коэффициентом корреляции Пирсона (0,98, 95% ДИ 0,95-0,99, $p < 0,0001$).

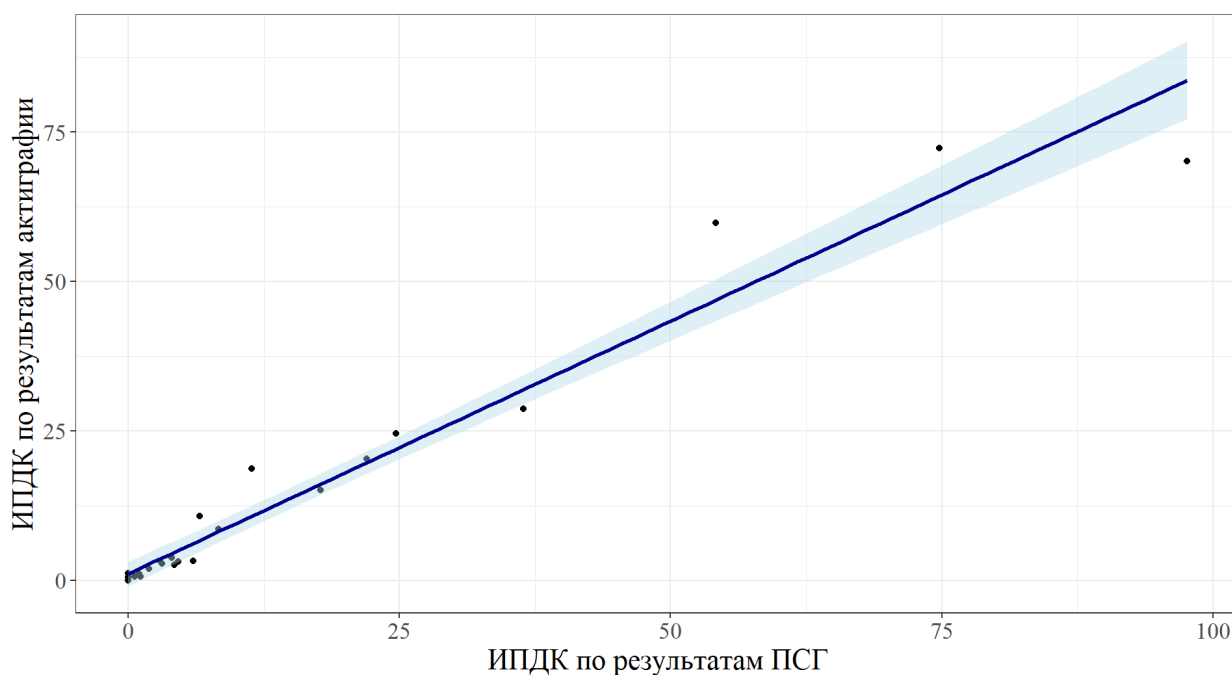


Рисунок 2 – Линейная связь результатов измерения индексов ПДК, полученных с помощью полисомнографии и актиграфии. По оси x – ИПДК, полученный с помощью полисомнографии, движений в 1 час сна. По оси y - ИПДК, полученный с помощью актиграфии, движений в 1 час сна

График Бланда-Альтмана (Рисунок 3) представляет собой изображение зависимости погрешности метода относительно стандарта (ось y, разница показаний двух методов методов) от величины интересующего показателя (ось x, среднее значение ИПДК). Значение ИПДК, регистрируемое с помощью актиграфии, в среднем на $1,05 \pm 5,8$ движения меньше, чем регистрируемое с помощью полисомнографии (черная горизонтальная линия на графике). При этом величина погрешности увеличивается с увеличением значения ИПДК. Таким образом, актиграфический метод в среднем несколько занижает показатель ИПДК по сравнению с «золотым стандартом», и степень расхождения тем больше, чем больше величина индекса. Подавляющее большинство разностей показателей (27 из 28, 96,4%) лежит в пределах $\pm 1,96$ стандартных отклонений (красная пунктирная линия) в диапазоне от -10,3 до 12,4, что соответствует свойству стандартного распределения.

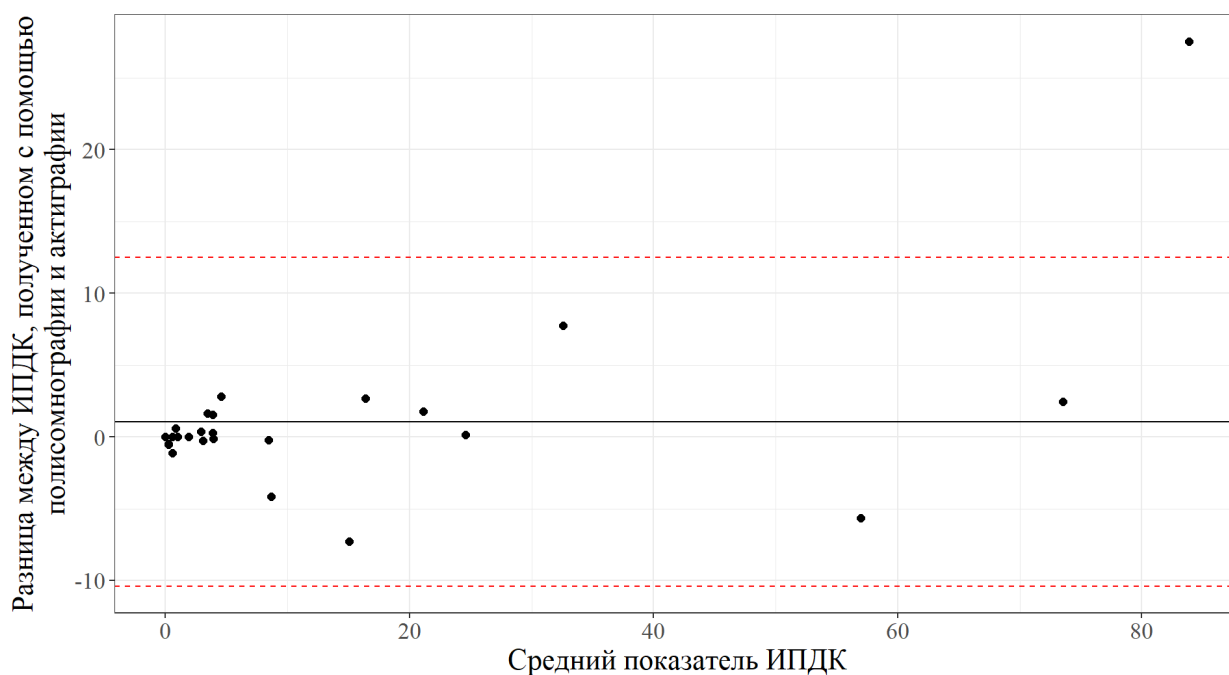


Рисунок 3 – График Бланда-Альтмана. По оси x – усредненные значения ИПДК, полученного с помощью полисомнографии и актиграфии. По оси y – разница между ИПДК, измеренном двумя способами

Для определения чувствительности и специфичности актиграфии были вычислены суммарные показатели истинно положительных, истинно отрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных результатов (Таблица 1).

Таблица 1 – Матрица сопряженности исходов в зависимости от результатов актиграфии. ПДК – периодическое движение конечности (единичное в серии), ИП – истинно положительный результат, ЛО – ложноотрицательный результат, ЛП – ложноположительный результат, ИО – истинно отрицательный результат

	ПДК зарегистрировано	ПДК не зарегистрировано	Сумма
ПДК имеется	2080 (ИП)	320 (ЛО)	2400
ПДК отсутствует	187 (ЛП)	2234 (ИО)	2421
Сумма	2267	2554	4821

На основании таблицы сопряженности были рассчитаны чувствительность (1) и специфичность (2), прогностическая ценность положительного результата, ПЦПР (3) и прогностическая ценность отрицательного результата, ПЦОР (4) актиграфии.

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП+ЛО}} = \frac{2080}{2400} = 86,7\% \quad (1)$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО + ЛП}} = \frac{2234}{2421} = 92,3\% \quad (2)$$

$$\text{ПЦПР} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП+ЛП}} = \frac{2080}{2267} = 91,8\% \quad (3)$$

$$\text{ПЦОР} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО+ЛО}} = \frac{2234}{2554} = 87,5\% \quad (4)$$

Полученные результаты свидетельствуют о том, что актиграфия с использованием прибора SOMNOwatchTM обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении регистрации периодических движений ног во сне и может применяться с этой целью в популяции взрослых пациентов с различными заболеваниями сомнологического профиля.

3.2 Клиническая характеристика групп основного этапа исследования

На момент включения пациенты проходили стационарное лечение с основными диагнозами: «Дорсопатия, М50-54» (n = 15, 30%), «Церебральная микроангиопатия, I67.8» (n = 14, 28%), «Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, Н81.1» (n = 9, 18%), «Гипертоническая болезнь, I10» (n = 4, 8%), «Болезнь Меньера, Н81.0» (n = 2, 4%), «Нейропатия лицевого нерва, G51.0» (n = 2, 4%), «Вестибулярный нейронит, Н81.2» (n = 2, 4%), «Атипичная лицевая боль, G50.1» (n = 1, 2%), «Миастения, G70» (n = 1, 2%).

Основные сведения о включенных во II этап исследования пациентах приведены в Таблице 2. Характеристика количественных показателей приведена в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения.

Таблица 2 – Общая характеристика выборки включенных в исследование пациентов. М (sd) – среднее значение и стандартное отклонение

	Основная группа	Группа сравнения	Значение Р
n	26	24	-
Пол (М:Ж)	12:14	8:16	0,16
Возраст, лет, М (sd)	67,1 (5,3)	66,1 (4,1)	0,61
Индекс массы тела, кг/м ² , М (sd)	25,9 (3,2)	26,4 (3,9)	0,79
Значение привычного систолического АД, мм рт. ст., М (sd)	133,7 (13,7)	128 (10,45)	0,14
Наличие постоянной или пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, n (%)	2 (7,7%)	0 (0%)	0,51
Наличие сахарного диабета, n (%)	1 (3,8%)	2 (8,3%)	0,94
Уровень гликемии натощак, ммоль/л, М (sd)	6 (1,3)	6,3 (1,7)	0,66
Уровень общего холестерина натощак, ммоль/л, М (sd)	5,8 (1,3)	5,4 (1,4)	0,38
Наличие ИБС, n (%)	12 (46,2%)	8 (33,3%)	0,45
Наличие атеросклероза сонных артерий, n (%)	11 (42,3%)	7 (29,2%)	0,45
Злоупотребление алкоголем, n (%)	3 (11,5%)	0 (0%)	0,26
Продолжающие курить, n (%)	4 (15,4%)	6 (25%)	0,62
Перенесенная новая коронавирусная инфекция за период наблюдения, n (%)	14 (53,8%)	13 (54,2%)	0,999

Включенные в исследование пациенты оценивались на предмет наличия и степени выраженности основных факторов риска прогрессирования цереброваскулярной патологии: гипертонической болезни, сахарного диабета (1 и 2 тип), фибрилляции предсердий (постоянная и пароксизмальная формы), ожирения, нарушений липидного обмена, атеросклероза сонных артерий, злоупотребления алкоголем, табакокурения, перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Все пациенты в исследуемой выборке имели гипертоническую болезнь и получали антигипертензивную терапию, в большинстве случаев с достижением целевых значений артериального давления. У 3 пациентов (11,5%) из основной группы и у 1 пациента (4,2%) из группы сравнения среднее систолическое артериальное давление превышало 140 мм рт. ст., однако не достигало 150 мм рт. ст. Различия групп по частоте достижения целевых значений АД были незначимы ($p = 0,6$).

Сахарным диабетом 2 типа страдали 2 человека из группы сравнения и 1 человек из основной группы. Каждый пациент получал сахароснижающую терапию. Из них у двух пациентов, одного из основной группы и одной пациентки из группы сравнения, цифры гликемии при включении в исследование превышали целевые значения, составляя 10,4 и 8,6 ммоль/л соответственно. У другой пациентки из группы сравнения гликемия натощак составляла 7,4 ммоль/л.

Фибрилляция предсердий (пароксизмальная форма) имела у 2 человек из основной группы, оба получали антикоагулянтную терапию (дабигатран и апиксабан). Разница встречаемости в группах не была статистически значимой. Значения уровня общего холестерина, частота встречаемости атеросклероза сонных артерий, табакокурения, злоупотребления алкоголем, а также наличие перенесенной за время наблюдения новой коронавирусной инфекции не различались в группах.

При оценке неврологического статуса грубого неврологического дефицита в исследуемой выборке выявлено не было. У 1 пациента основной группы (3,8%, мужчина 67 лет) и у 1 пациента группы сравнения (4,2%, мужчина 73 лет) имела

псевдобульбарная симптоматика в виде рефлексов орального автоматизма в первом случае, в виде рефлексов орального автоматизма и насильственного плача во втором случае. Нарушения ходьбы по типу лобной диспраксии ходьбы легкой выраженности имелись у 3 (6%) пациентов: у 2 (7,6%) человек основной группы (мужчины 67 и 65 лет) и у 1 пациента в группе сравнения (4,2%, мужчина 73 лет). Различия долей пациентов с псевдобульбарной симптоматикой и нарушениями ходьбы были статистически незначимы ($p = 0,99$, $p = 0,99$). Тазовых нарушений в исследуемой выборке не было. Пациенты с аффективными нарушениями в виде наличия депрессивного синдрома исключались из исследования. Значения результата по гериатрической шкале депрессии не различались между группами ($p = 0,42$), и составляли $3,9 \pm 2,8$ балла в основной группе и $3,2 \pm 1,9$ балла в группе сравнения.

За период наблюдения из исследования выбыло 6 человек, из них 5 входило в основную группу, 1 – в группу сравнения. У 1 пациента основной группы (мужчина 74 лет) развился ишемический инсульт в бассейне вертебро-базилярной артериальной системы с развитием грубого неврологического дефицита. Одна пациентка 67 лет из основной группы отказалась от дальнейшего участия в исследовании в связи с тяжелым течением сопутствующей соматической патологии. 2 пациента из основной группы (мужчины 61 и 71 лет) и 1 пациент группы сравнения (мужчина 66 лет) не были доступны для связи по номеру телефону, предоставленному ими в день включения в исследование. Одна пациентка основной группы (72 года) отказалась от дальнейшего участия без объяснения причин. При анализе той части выборки, которая завершила исследование ($n = 44$), сопоставимость групп по обсужденным выше факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний сохранялась (Таблица 3).

Таблица 3 – Общая характеристика выборки пациентов за исключением выбывших из исследования. М (sd) – среднее значение и стандартное отклонение

	Основная группа	Группа сравнения	Значение Р
n	21	23	-
Пол (М:Ж)	9:12	7:16	0,58
Возраст, лет, М (sd)	66,6 (5,4)	66,1 (4,3)	0,92
Индекс массы тела, кг/м ² , М (sd)	26 (3,5)	26,5 (4)	0,84
Значение привычного систолического АД, мм рт. ст., М (sd)	135 (13,3)	128,4 (10,7)	0,097
Наличие постоянной или пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0,99
Наличие сахарного диабета, n (%)	1 (4,8%)	1 (4,3%)	0,99
Уровень гликемии натощак, ммоль/л, М (sd)	6,1 (1,3)	6 (1,2)	0,89
Уровень общего холестерина натощак, ммоль/л, М (sd)	5,8 (1,3)	5,4 (1,5)	0,47
Наличие ИБС, n (%)	9 (42,9%)	8 (34,8%)	0,81
Наличие атеросклероза сонных артерий, n (%)	8 (38,1%)	6 (26,1%)	0,59
Злоупотребление алкоголем, n (%)	3 (14,3%)	0 (0%)	0,2
Продолжающие курить, n (%)	3 (14,3%)	6 (26,1%)	0,55
Перенесенная новая коронавирусная инфекция за период наблюдения, n (%)	12 (57,1%)	13 (56,5%)	0,999

3.3 Субъективная оценка качества ночного сна

Среднее время засыпания, согласно самоотчету пациентов, в основной группе составило $25,2 \pm 30$ минут, в группе сравнения – $25,7 \pm 35,2$ минуты ($p = 0,71$). Жалобы на чувство неосвежающего сна при активном расспросе предъявляли 12 пациентов с СПДК (46,2%) и 10 пациентов без СПДК (41,7%), данные различия не являются значимыми ($p = 0,97$). Количество часов сна за ночь также не отличалось в группах ($p = 0,89$), и составило $7,2 \pm 1,3$ часа и $7,1 \pm 1,1$ часа в основной группе и группе сравнения соответственно. Оценки качества сна в 2-х группах приведены в Таблице 4. Анализ частот встречаемости оценок не выявил статистически значимых различий ($p = 0,25$).

Таблица 4 – Представленность оценок качества ночного сна в группах исследования

Оценка качества сна	Основная группа (n = 26)	Группа сравнения (n = 24)
«Очень хорошее»	7 (26,9%)	7 (29,1%)
«Скорее хорошее»	11 (42,3%)	15 (62,5%)
«Скорее плохое»	4 (15,4%)	1 (4,2%)
«Очень плохое»	4 (15,4%)	1 (4,2%)

Сравнение результатов шкал, оценивающих качество ночного сна и дневного функционирования, не выявило достоверных различий между группами (Таблица 5). Статистически значимой корреляционной связи индекса периодических движений конечностей и результата каждого из использованных опросников получено не было: для общего балла Питтсбургского опросника оценки качества сна ($p = 0,84$), в том числе для каждого из семи его компонентов ($p = 0,75$, $p = 0,75$, $p = 0,71$, $p = 0,97$, $p = 0,74$, $p = 0,76$, $p = 0,74$ соответственно для 1-7 компонентов опросника), для шкалы тяжести инсомнии ($p = 0,91$), и для Эпвортской шкалы сонливости ($p = 0,69$).

Таблица 5 – Сравнение качества сна и дневного функционирования в группах

	Основная группа (n = 26)	Группа сравнения (n = 24)	Значение p
Питтсбургский индекс качества сна, M (sd)	6,1 (4)	5 (3,5)	0,42
Индекс тяжести инсомнии, M (sd)	5,5 (3,5)	4,5 (3)	0,39
Эпвортская шкала сонливости, балл, M (sd)	2,8 (2,3)	3,5 (3,2)	0,54

Полученные результаты свидетельствуют, что повышенный индекс ПДК, принятый за ИПДК ≥ 15 движений в час сна, не оказывает значимого влияния на субъективные характеристики качества сна, а именно: общую удовлетворенность ночным сном (1-й компонент PSQI, шкала тяжести инсомнии), латентность сна (2-й компонент PSQI, шкала тяжести инсомнии), эффективность сна (3-й компонент PSQI), выраженность интрасомнических нарушений (шкала тяжести инсомнии, 4-й компонент PSQI), склонность к использованию гипнотиков (5-й компонент PSQI), дневное функционирование (Эпвортская шкала сонливости, 6-й компонент PSQI). Также можно заключить, что существующие на данный момент шкалы и опросники для оценки сомнологического статуса не позволяют заподозрить у пациента наличие ПДК.

3.4 Результаты нейропсихологического обследования

Все включенные в исследование пациенты при активном расспросе предъявляли жалобы на снижение когнитивных функций: ухудшение памяти (забывчивость, снижение способности к запоминанию новой информации и освоению новых навыков), нарушение концентрации внимания, сложность переключения между задачами, снижение толерантности к интерферирующим воздействиям при выполнении той или иной задачи. В результате нейропсихологического обследования было выявлено, что у 17 пациентов (34%) результаты тестирования не выходили за рамки возрастной нормы, то есть данные испытуемые имели только

субъективные жалобы на снижение когнитивных функций. Объективно выявляемый когнитивный дефицит имели 33 пациента (66%), из них 21 человек принадлежал основной группе (80,8% от численности группы) и 12 человек – группе сравнения (50% от численности группы). Доля пациентов с объективным снижением когнитивных функций была статистически значимо выше в основной группе ($p = 0,046$), что учитывалось при дальнейшем анализе. Среди пациентов с объективно выявляемыми когнитивными нарушениями 28 человек (56%) имело легкое когнитивное расстройство, 5 человек (10%) – умеренное когнитивное расстройство. Пациенты с грубыми когнитивными нарушениями были исключены из исследования ($n = 2$). Представленность различных степеней тяжести когнитивного дефицита отличалась в группах исследования только на уровне статистической тенденции ($p = 0,052$), с большей представленностью легких форм в группе сравнения (Таблица 6, Рисунок 4).

Таблица 6 – Структура групп исследования по представленности когнитивных расстройств различной степени выраженности

	Основная группа (n = 26)	Группа сравнения (n = 24)
Субъективные когнитивные нарушения, n (%)	5 (19,2%)	12 (50%)
Легкое когнитивное расстройство, n (%)	17 (65,4%)	11 (45,8%)
Умеренное когнитивное расстройство, n (%)	4 (15,4%)	1 (4,2%)

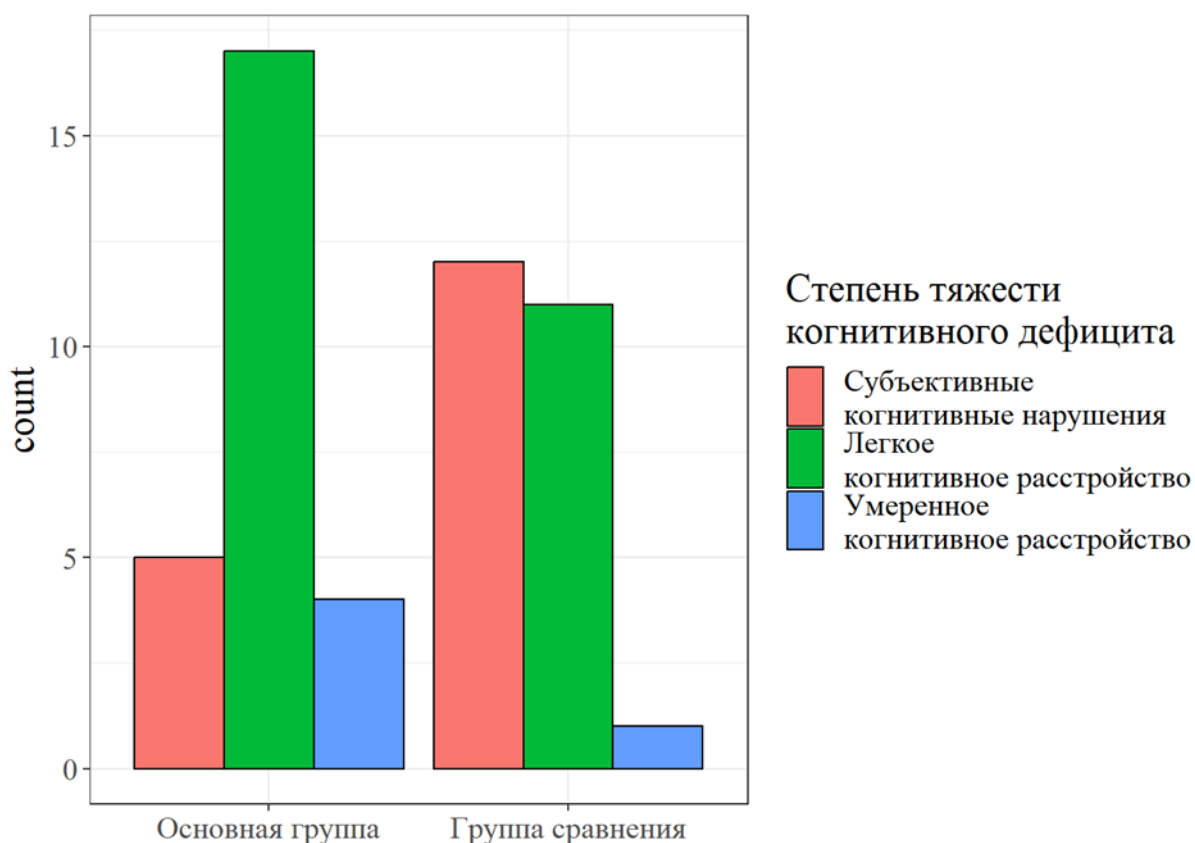


Рисунок 4 – Структура групп исследования по представленности когнитивных расстройств различной степени выраженности

При отдельном анализе различных доменов когнитивного статуса наиболее часто выявлялись нарушения внимания ($n = 27, 54\%$) и снижение беглости речи ($n = 27, 54\%$), нарушения управляющих функций ($n = 24, 48\%$), зрительно-пространственные нарушения ($n = 20, 40\%$), мнестические расстройства ($n = 16, 32\%$). При этом в основной группе статистически значимо чаще встречались нарушения управляющих функций, нарушения в других доменах когнитивной сферы наблюдались в группах с сопоставимой частотой (Таблица 7).

Результаты тестирования по отдельным шкалам в группах исследования изложены в Таблице 8. Пациенты с ПДК имели более низкие показатели батареи тестов лобной дисфункции ($p = 0,032$). Межгрупповые различия в выполнении других тестов, входящих в протокол нейропсихологического тестирования, были незначимы.

Таблица 7 – Представленность нарушений в различных доменах когнитивной сферы в группах исследования

Домен	Основная группа (n = 26)	Группа сравнения (n = 24)	Значение p
Внимание	17 (65,4%)	10 (41,7%)	0,16
Речь	17 (65,4%)	10 (41,7%)	0,16
Управляющие функции	17 (65,4%)	7 (29,2%)	0,022
Зрительно-пространственные функции	14 (53,8%)	6 (25%)	0,073
Память	11 (42,3%)	5 (20,8%)	0,186

Таблица 8 – Результаты нейропсихологического тестирования в группах исследования в момент включения

Шкала	Основная группа (n = 26)	Группа сравнения (n = 24)	Значение p
Монреальская шкала оценки когнитивных функций, балл, M (sd)	22,1 (4,1)	24,1 (3,6)	0,054
Батарея тестов лобной дисфункции, балл, M (sd)	15,6 (2,1)	16,6 (2,2)	0,032
Тест зрительной ретенции Бентона, балл, M (sd)	7 (1,4)	7,6 (1,6)	0,14
Тест запоминания 12 слов, непосредственное воспроизведение, количество слов, M (sd)	8,7 (1,6)	7 (2,3)	0,34
Тест запоминания 12 слов, отсроченное воспроизведение, количество слов, M (sd)	7 (2,7)	7,7 (2,3)	0,27

Продолжение Таблицы 8

Тест запоминания 12 слов, общий балл, количество слов, М (sd)	22,1 (2,6)	22,8 (1,5)	0,62
Время выполнения теста ТМТ-А в секундах, М (sd)	58,2 (27,4)	58,2 (34,5)	0,68
Время выполнения теста ТМТ-В в секундах, М (sd)	138,4 (56,1)	137,7 (54,9)	0,99
Соотношение времени ТМТ-В/ТМТ-А, М (sd)	2,8 (0,8)	2,9 (0,8)	0,9
Тест называния фонетически опосредованных ассоциаций, слов в минуту, М (sd)	9,9 (4,3)	10 (4,2)	0,77
Тест называния семантически опосредованных ассоциаций, слов в минуту, М (sd)	18,2 (7,2)	16,5 (5,2)	0,86
Тест символьно-числового кодирования, балл, М (sd)	24 (13,1)	30,3 (10,6)	0,08

Использованные методы оценки когнитивного статуса включенных в исследование пациентов также были проанализированы на предмет способности зафиксировать изменения, произошедшие в течение одного года наблюдения.

Было проведено сравнение результатов каждого из тестов в день включения в исследование с аналогичным показателем по прошествии периода наблюдения, по этой причине анализу подлежала подвыборка, состоящая из явившихся на второй визит пациенты ($n = 44$). В отношении шкалы MoCA ($p = 0,12$), батареи тестов лобной дисфункции ($p = 0,86$), теста зрительной ретенции Бентона ($p = 0,6$), непосредственного воспроизведения в тесте 12 слов ($p = 0,71$) и отсроченного воспроизведения в этом же тесте ($p = 0,09$), тестов ТМТ-А ($p = 0,57$) и ТМТ-В ($p =$

0,89), а также соотношения В/А ($p = 0,29$), тесте названия семантически ($p = 0,72$) опосредуемых ассоциаций не получено статистически достоверных различий. Из этого следует, что вышеперечисленные инструменты оценки нейропсихологического профиля не зафиксировали изменения в когнитивном статусе пациентов, произошедшие за время наблюдения. Напротив, тест названия фонетически опосредуемых ассоциаций ($p = 0,005$) и тест символично-числового кодирования ($p = 0,002$) оказались достаточно чувствительными в отношении выявления незначительных изменений в когнитивном статусе. Результаты динамической оценки нейропсихологического статуса приведены в Таблице 9; изменения показателей шкал, продемонстрировавших статистически значимое изменение, проиллюстрированы Рисунком 5.

Таблица 9 – Описательные статистики для результатов нейропсихологического тестирования в день первого и второго визита. ТМТ-А – тест связи цифр, ТМТ-В – тест связи цифр и букв, М – среднее значение, sd – стандартное отклонение, t – значение t-статистики, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для разницы средних значений

Тест	Результат в день включения в исследование	Результат в день повторного визита	t, 95% ДИ	Значение p
Монреальская шкала оценки когнитивных функций, балл, М (sd)	25,1 (4)	24,9 (4,7)	1,58, -0,11 – 0,88	0,12
Батарея тестов лобной дисфункции, балл, М (sd)	16,1 (2,2)	16,2 (2,3)	0,17, -0,24 – 0,29	0,86
Тест зрительной ретенции Бентона, балл, М (sd)	7,6 (1,7)	7,3 (1,6)	-2,04, -0,71 – 0,01	0,05
Тест запоминания 12 слов, непосредственное воспроизведение, количество слов, М (sd)	7,8 (2,1)	7,9 (3,1)	-0,37, -0,6 – 0,88	0,71

Продолжение Таблицы 9

Тест	Результат в день включения в исследование	Результат в день повторного визита	t, 95% ДИ	Значение p
Тест запоминания 12 слов, отсроченное воспроизведение, количество слов, M (sd)	7,4 (2,5)	8,3 (3,4)	-1,5, -1,33 – 0,19	0,14
Время выполнения теста ТМТ-А в секундах, M (sd)	59 (32,8)	58,2 (30,9)	0,58, -4,1 – 2,23	0,57
Время выполнения теста ТМТ-В в секундах, M (sd)	138 (54,8)	131,9 (57,5)	0,14, -7,61 – 8,72	0,89
Соотношение времени ТМТ-В/ТМТ-А, M (sd)	2,8 (0,8)	2,6 (0,9)	1,08, -0,13 – 0,45	0,29
Тест называния фонетически опосредованных ассоциаций, слов в минуту, M (sd)	10,9 (4,4)	9,9 (4,2)	-2,92, 0,37-2,04	0,005
Тест называния семантически опосредованных ассоциаций, слов в минуту, M (sd)	17,4 (6,3)	17,1 (6,5)	0,35, -0,95 – 1,36	0,72
Тест символично-числового кодирования, балл, M (sd)	27 (12,3)	25,7 (13,6)	3,32, 0,98-4,02	0,002

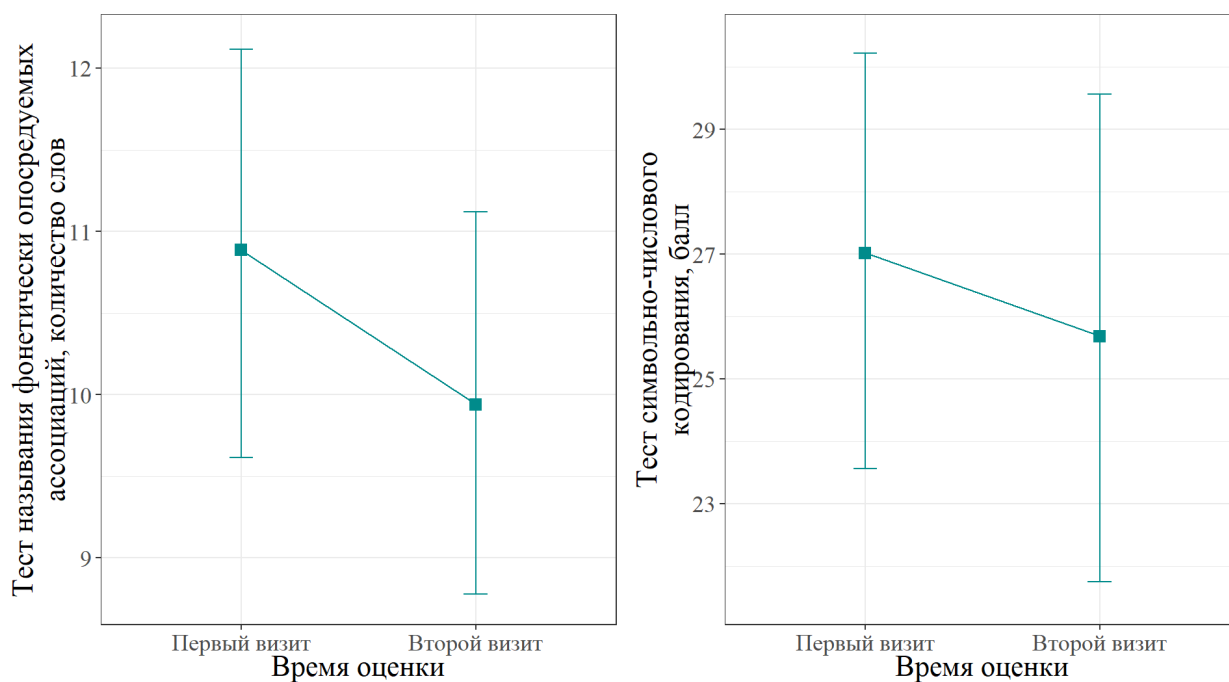


Рисунок 5 – Динамика результатов прохождения тестов называния фонетически опосредуемых ассоциаций (слева) и символьно-числового кодирования (справа)

Можно заключить, что течение легких форм церебральной микроангиопатии при достаточной медикаментозной коррекции сопровождается очень медленным ухудшением в когнитивной сфере, и за период наблюдения, равный 15 месяцам, с помощью большинства используемых шкал невозможно выявить нарастание дефицита. Способы тестирования, с помощью которых удалось зафиксировать изменение во времени, в дальнейшем анализе были использованы в качестве конечных точек для оценки вклада ПДК в прогрессирование ухудшения в когнитивной сфере. Такими инструментами были тест называния фонетически опосредуемых ассоциаций и тест символьно-числового кодирования.

3.5 Результаты нейровизуализационного исследования

Магнитно-резонансные томограммы всех включенных в исследование пациентов характеризовались наличием гиперинтенсивного белого вещества от легкой (единичные точки, незначительное вовлечение перивентрикулярных зон) до умеренной выраженности. У 13 (26%) пациентов имелись расширенные

периваскулярные пространства в области базальных ганглиев, у 4 (8%) пациентов – бессимптомные лакунарные инфаркты, у 2 (4%) человек – микрокровоизлияния. Описательные статистики для оценки МР-томограмм с помощью одномоментных шкал в группах исследования приведены в Таблице 10. Выраженность нейровизуализационных изменений у пациентов основной группы была сопоставима с изменениями в группе сравнения.

Таблица 10 – Описательные статистики для результатов шкал оценки МР-томограмм при включении в исследование

Способ оценки	Основная группа (n = 26)	Группа сравнения (n = 24)	Значение p
Объем ГИБВ, мл, M (sd)	5,1 (7,1)	4,4 (7,1)	0,3
Шкала Fazekas, M (sd)	1,4 (0,6)	1,3 (0,6)	0,37
Шкала Scheltens, балл, M (sd)	5,2 (5,7)	4,5 (5,3)	0,34
Шкала ЦМА, балл, M (sd)	1,4 (0,8)	1,3 (0,6)	0,77

С учетом короткого срока наблюдения пациентов ожидалось, что изменение результата будет отмечаться не по каждой из использованных шкал. По этой причине до основного анализа (оценки вклада ПДК в динамику изменений) на объединенной выборке пациентов (без разделения на группы) оценивалась способность использованных шкал к выявлению отрицательной динамики заболевания за короткий промежуток времени. В анализ были включены пациенты, явившиеся на второй визит (n = 44). Было выявлено, что показатель общего объема гиперинтенсивного белого вещества (p = 0,002), балл по шкале Scheltens (p < 0,0001), а также балл по шкале церебральной микроангиопатии (p = 0,013) измеренные в день первого визита и в конце периода наблюдения, статистически значимо увеличиваются (Таблица 11). Таким образом, данные способы измерения проявили высокую чувствительность к выявлению нейровизуализационных изменений, накапливающихся в течение малого периода наблюдения. Динамика изменений при каждом из достоверных способов оценки продемонстрирована на

Рисунке 6. При использовании шкалы Fazekas результат значимо не менялся ($p = 0,08$).

Таблица 11 – Описательные статистики методов измерения нейровизуализационных проявлений ЦМА, показавших достоверно отличающиеся результаты в ходе динамической оценки. М – среднее значение, sd – стандартное отклонение, t – значение t-статистики, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для разницы средних значений

Метод измерения	Результат в день включения в исследование	Результат в день повторного визита	t, 95% ДИ	Значение P
Абсолютные значения ГИБВ, мл, М (sd)	4,8 (7)	5,4 (8,5)	-3,18, 0,28-1,24	0,003
Шкала Scheltes, балл, М (sd)	4,9 (5,5)	6,2 (6,4)	-5,42, 0,74-1,63	<0,0001
Шкала церебральной микроангиопатии, балл, М (sd)	1,4 (0,7)	1,5 (0,8)	-2,6, 0,03-0,25	0,013

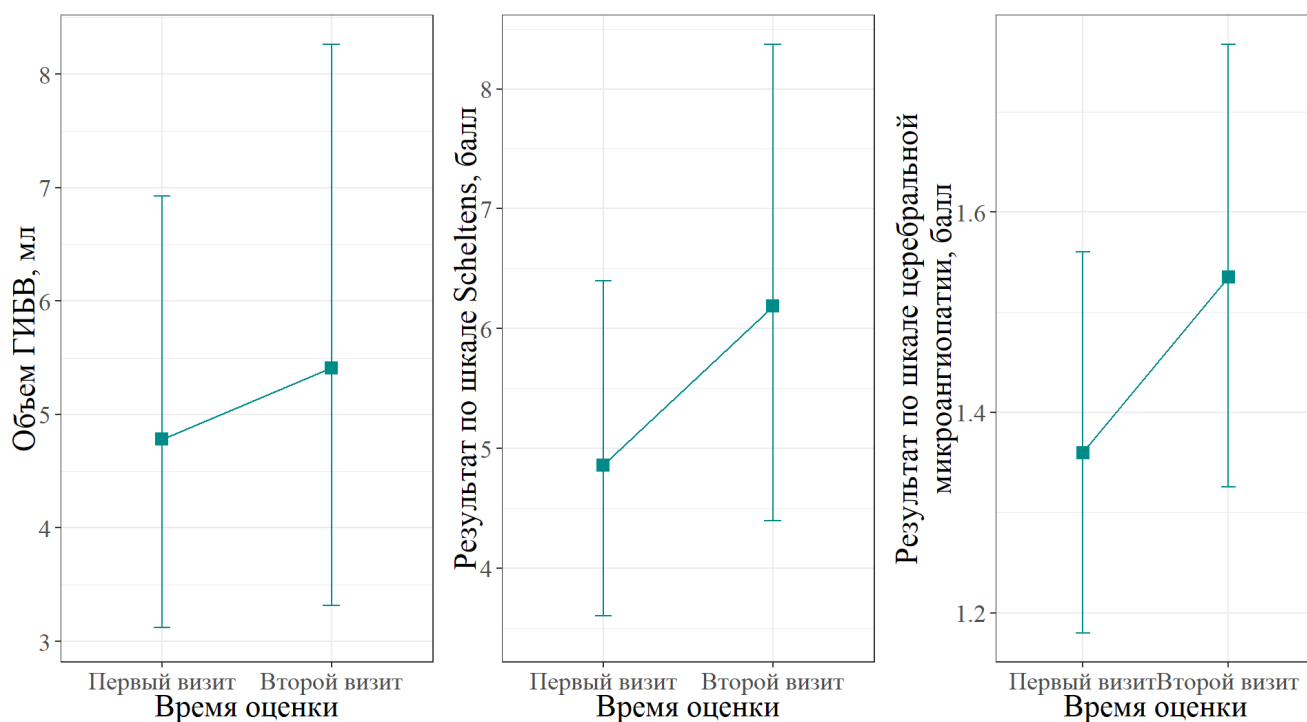


Рисунок 6 – Динамика патологических изменений в белом веществе головного мозга, оцененная с помощью волюметрии, шкалы Scheltens и шкалы церебральной микроангиопатии (первый, второй и третий график соответственно). Точкой обозначено среднее значение, отрезок ограничивает 95% доверительный интервал для среднего значения

Обращает на себя внимание, что изменение по шкале церебральной микроангиопатии хоть и является статистически значимым, однако крайне мало и составляет в среднем 0,1 балл, в то время как при реальном использовании шкала не имеет дробных значений результата. Поэтому данный результат целесообразно считать клинически незначимым и не включать в дальнейший анализ. Изменение по шкале Scheltens составило в среднем 1,3 балла, однако с учетом большого диапазона значений по данной шкале – от 0 до 84 баллов – фиксация такого изменения также не представляется существенной с клинической точки зрения. Исходя из этих соображений, из нейровизуализационных параметров в последующем анализе в качестве конечной точки использовалось только абсолютное значение гиперинтенсивного белого вещества в миллилитрах.

3.6 Результаты динамической оценки нейровизуализационной картины

При анализе влияния синдрома периодических движений конечностей во сне на течение церебральной микроангиопатии учитывались только результаты вычисления объема ГИБВ с помощью программного обеспечения VolBrain, поскольку лишь этот метод оценки продемонстрировал статистически и клинически значимую динамику изменения показателей в течение периода наблюдения (см. 3.5). Вместе с тем объем ГИБВ выступает первичной конечной точкой исследования. Для оценки зависимости темпов прироста ГИБВ от ПДК было построено две модели линейной регрессии. Данный метод подразумевает оценку влияния величины одной или более независимых переменных на изменение зависимой переменной. В текущем анализе независимыми переменными выступали ПДК (либо в виде ИПДК – в одной модели, либо в виде СПДК – в другой модели) и ковариата – значение зависимой переменной в день первого визита. Зависимой переменной являлся объем лейкоареоза в конце периода наблюдения. Такой способ анализа позволяет ответить на вопрос, как изменяется итоговый объем лейкоареоза при изменении ИПДК (первая модель) либо при наличии СПДК (вторая модель) при условии равного исходного объема пораженного белого вещества. Поправки на факторы риска ССЗ в модель не закладывались, поскольку группы исследования были по ним сопоставимы (см. 3.2), и сопоставимость сохранялась после выбывания части больных из исследования. В Таблице 12 представлены параметры регрессионной модели для ИПДК, из которых следует, что связь ИПДК и прироста ГИБВ является статистически значимой. Полученные значения коэффициентов уравнения линейной регрессии означают, что при условии исходно равных значениях объема ГИБВ прирост значения ИПДК на 1 движение в час приводит к приросту ГИБВ дополнительно на 0,02 мл в год (или прирост на 10 движений в час – на 0,2 мл в год и т.д.).

Таблица 12 – Параметры линейной регрессионной модели для зависимости прироста объема гиперинтенсивного белого вещества от индекса периодических движений конечностей

Параметр уравнения линейной регрессии	Значение коэффициента	95% ДИ для коэффициента	Значение p
Свободный член уравнения (intercept)	0,04	-0,37 – 0,45	0,87
ГИБВ в момент первого визита	1,17	1,13 – 1,21	<0,0001
ИПДК	0,02	0,004 – 0,03	0,048

Связь между индексом ПДК и темпами прироста пораженного объема белого вещества у пациентов с церебральной микроангиопатией проиллюстрирована Рисунком 7.

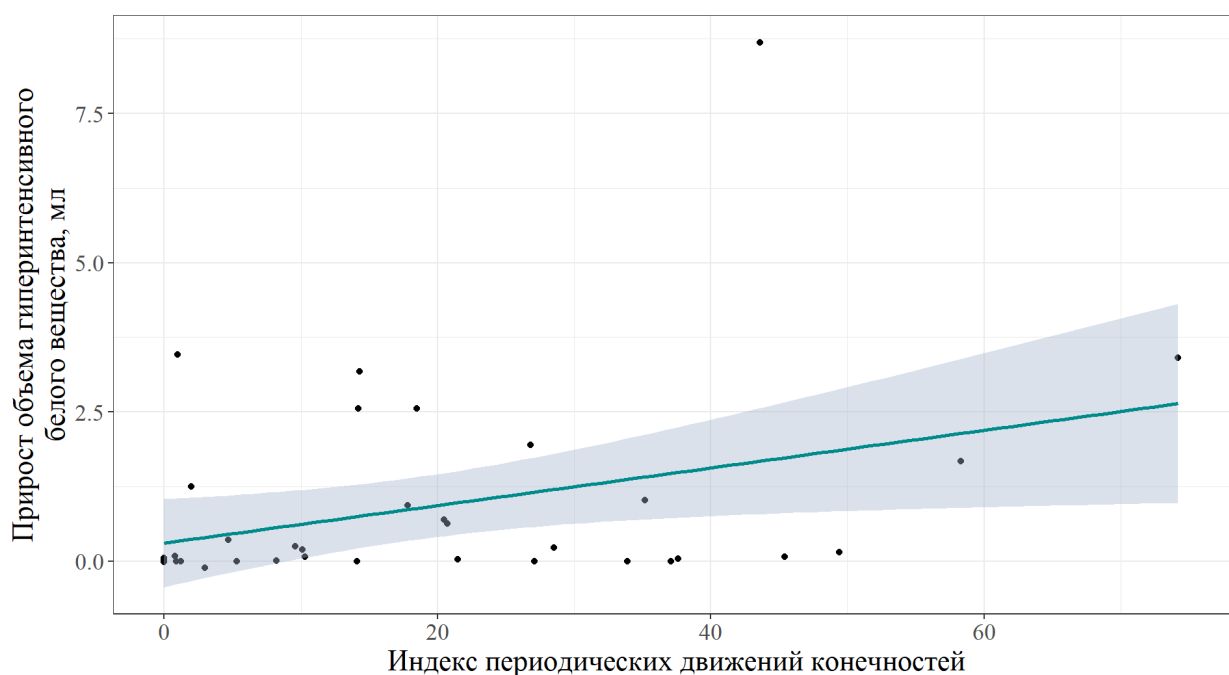


Рисунок 7 – Зависимость прироста объема гиперинтенсивности белого вещества головного мозга в мл в течение периода наблюдения от индекса периодических движений конечностей

В то же время величина коэффициента (0,02) является достаточно незначительной и указывает на среднее изменение величины ГИБВ при изменении ИПДК на 1, ничего не говоря о том, как влияет клинический факт наличия ПДК (то есть ИПДК ≥ 15 движений в час) на динамику ГИБВ. По этой причине была построена еще одна регрессионная модель, в которой вместо ИПДК независимой переменной выступала группа пациентов – основная или группа сравнения. Параметры этой модели представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Параметры линейной регрессионной модели для зависимости прироста объема гиперинтенсивного белого вещества от наличия синдрома ПДК

Параметр уравнения линейной регрессии	Значение коэффициента	95% ДИ для коэффициента	Значение p
Свободный член уравнения (intercept)	0,04	0 – 0,08	0,85
ГИБВ в момент первого визита	1,18	1,14 – 1,22	<0,0001
Наличие синдрома ПДК	0,65	0,06 – 1,24	0,03

Исходя из оценок, полученных при построении второй модели, можно утверждать, что наличие СПДК дополнительно приводит к приросту гиперинтенсивного белого вещества на 0,65 мл в год при поправке на исходный объем ГИБВ и сопоставимом влиянии общеизвестных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Оценки прироста ГИБВ в двух группах представлены в Таблице 14 и проиллюстрированы Рисунком 8.

Таблица 14 – Описательные статистики для изменения объема ГИБВ в группах исследования. М – среднее значение, sd – стандартное отклонение

	Объем ГИБВ в день первого визита, мл, М (sd)	Объем ГИБВ в день второго визита, мл, М (sd)	Прирост ГИБВ за время наблюдения, мл, М (sd)
Основная группа	3,65 (7,59)	4,7 (10,01)	1,3 (2,16)
Группа сравнения	2,53 (7,26)	3,14 (8,26)	0,54 (1,1)

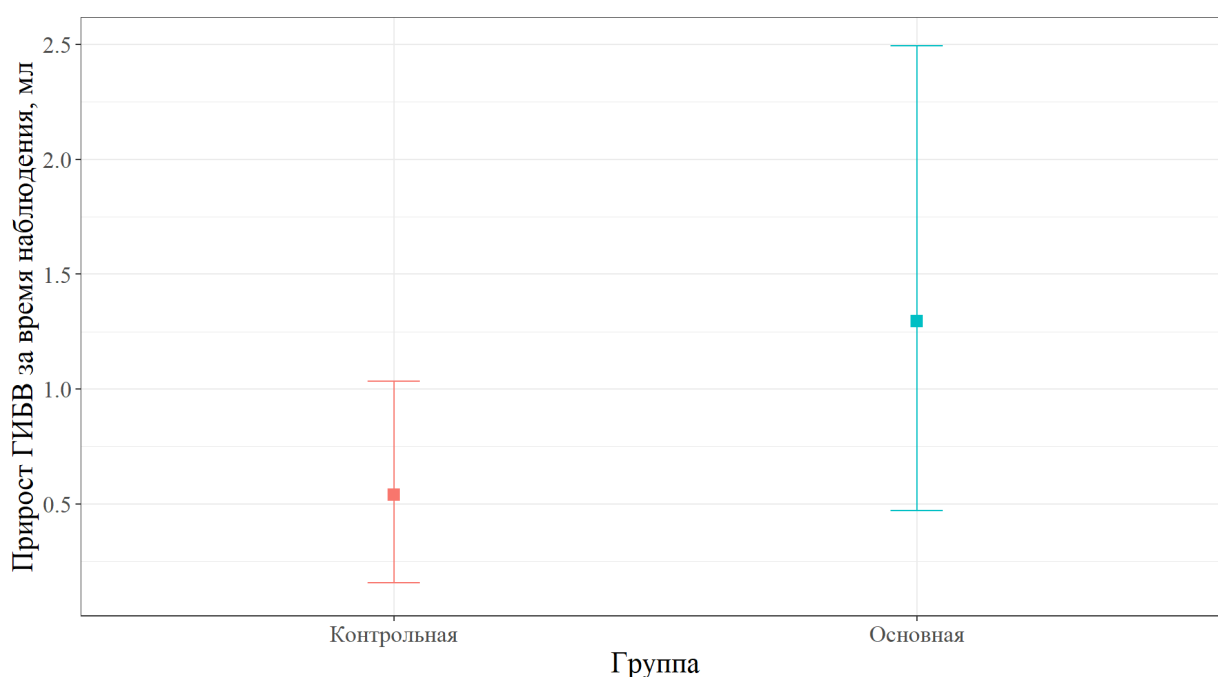


Рисунок 8 – Показатели прироста ГИБВ в основной группе и группе сравнения. Точкой обозначено среднее значение, отрезок ограничивает 95% доверительный интервал для среднего значения

Сравнение качества полученных регрессионных моделей показало сопоставимый показатель “adjusted R²”, который отражает процент дисперсии, объясненной моделью. Для модели, включающей ИПДК он оказался равен 98,91%, для модели с включением группы исследования (или факта наличия ИПДК ≥ 15) – 98,92%. При сравнении моделей не было выявлено статистически значимых различий ($p = 0,44$). В связи с этим можно считать, что оба фактора – ИПДК как количественный показатель и СПДК как состояние, характеризующееся повышенным ИПДК – могут в одинаковой мере хорошо служить предикторами более выраженного прогрессирования повреждения мозга при ЦМА.

Оценка частоты возникновения новых лакун (Таблица 15) и микрокровоизлияний (Таблица 16) в ткани головного мозга в двух группах испытуемых не продемонстрировала статистически значимой разницы ($\chi^2 < 0,001$, $p = 0,999$ для лакун, $\chi^2 = 0,002$, $p = 0,97$ для микрокровоизлияний).

Таблица 15 – Частота появления новых лакун за период наблюдения в группах исследования. Данные представлены в виде абсолютных значений и частот в группе

	Появление новых лакун за время наблюдения, n (%)	Отсутствие появления новых лакун за время наблюдения, n (%)
Основная группа (n = 21)	2 (9,5%)	19 (90,5%)
Группа сравнения (n = 23)	3 (13%)	20 (87%)
Объединенная выборка (n = 44)	5 (11,4%)	39 (88,6%)

Таблица 16 – Частота появления новых микрокровоизлияний за период наблюдения в группах исследования. Данные представлены в виде абсолютных значений и частот в группе

	Появление новых микрокровоизлияний за время наблюдения, n (%)	Отсутствие появления новых микрокровоизлияний за время наблюдения, n (%)
Основная группа (n = 21)	0 (0%)	21 (100%)
Группа сравнения (n = 23)	1 (4,3%)	22 (95,7%)
Объединенная выборка (n = 44)	1 (2,3%)	43 (97,7%)

При сравнении оценок по шкале динамики МР-изменений Rotterdam в двух группах обнаружены статистически значимые различия ($p = 0,04$): среднее значение и стандартное отклонение составляют 2,18 (1,29) и 1,24 (1,58) в основной группе и группе сравнения соответственно. Значения, которые может принимать результат данной шкалы варьируют от -7 до +7 баллов. В исследуемой выборке минимальное значение по шкале Rotterdam составило 0 баллов, что соответствует отсутствию изменений, а максимальное – 5 баллов. Структура групп по представленности различных результатов шкалы изображена на Рисунке 9. Из рисунка видно, что в группе сравнения преобладают пациенты с отсутствием изменений на МРТ в течение периода наблюдения, которые в целом преобладают во всей исследуемой выборке (Рисунок 10), что представляется закономерным с учетом относительно короткого периода наблюдения. В основной группе, напротив, большая часть испытуемых имеет незначительный прирост объема ГИБВ (2-3 балла) за время наблюдения. Исходя из оценок по шкале Rotterdam может быть сделан вывод о более частом прогрессировании заболевания у лиц с периодическими движениями конечностей во сне в сравнении с пациентами без СПДК, в которой чаще за короткий период наблюдения в настоящем исследовании какой-либо динамики не отмечалось.

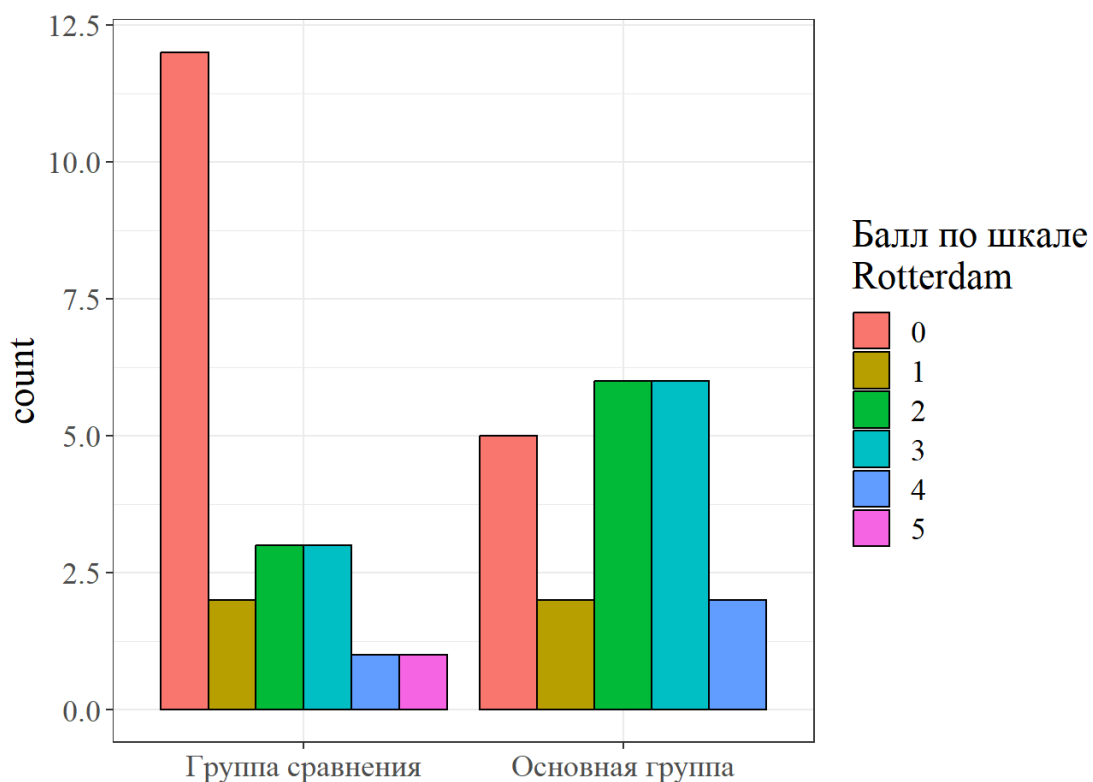


Рисунок 9 – Структура групп исследования по представленности результатов по шкале Rotterdam. По оси x – группы исследования, по оси y – количество наблюдений

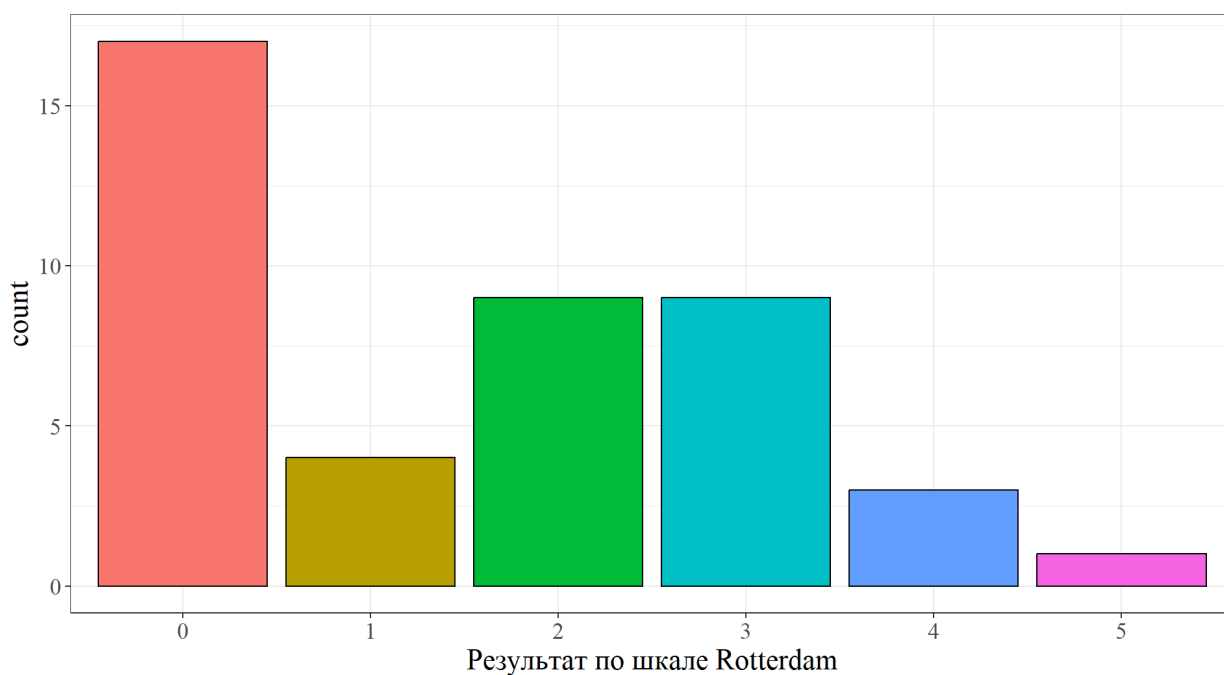


Рисунок 10 – Результаты по шкале Rotterdam в исследуемой выборке. По оси x – значения результата, по оси y – количество наблюдений

Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что периодические движения конечностей во сне, как в виде синдрома, так и в виде электрофизиологического феномена, сопровождаются бóльшим нарастанием объема лейкоареоза при сопоставимых факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний.

3.7 Результаты динамической оценки нейропсихологического статуса

При анализе влияния синдрома периодических движений конечностей во сне на динамику когнитивного статуса при церебральной микроангиопатии в качестве конечных точек были использованы результаты тестов называния фонетически опосредуемых ассоциаций и символично-числового кодирования, так как результаты только этих тестов изменились значительно за время наблюдения (см. 3.4). Для каждого из тестов была построена модель линейной регрессии, в которой зависимой переменной выступал результат теста в день второго визита, независимой переменной – величина ИПДК, ковариатой – результат теста в день первого визита. Статистически значимого влияния ИПДК на изменение результатов каждого из тестов получено не было. Параметры регрессионной модели приведены в Таблицах 17 и 18.

Таблица 17 – Параметры линейной регрессионной модели для зависимости результата теста называния фонетически опосредованных ассоциаций от индекса ПДК

Параметр уравнения линейной регрессии	Значение коэффициента	95% ДИ для коэффициента	Значение p
Свободный член уравнения (intercept)	2,59	0,16 – 5,02	0,04
Исходный результат теста называния фонетически опосредованных ассоциаций	0,88	0,66 – 1,1	<0,0001
ИПДК	-0,005	-0,05 – 0,04	0,85

Таблица 18 – Параметры линейной регрессионной модели для зависимости результата теста символьно-числового кодирования от индекса ПДК

Параметр уравнения линейной регрессии	Значение коэффициента	95% ДИ для коэффициента	Значение p
Свободный член уравнения (intercept)	-3,68	-8,42 – 1,06	0,14
Исходный результат теста символьно-числового кодирования	1,05	0,91 – 1,19	<0,0001
ИПДК	-0,006	-0,1 – 0,09	0,9

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ПДК влияют на нарастание пораженного белого вещества, но при этом не оказывают влияние на ухудшение в когнитивном статусе, которое непосредственно связано с церебральным поражением. Для объяснения этого факта была выдвинута гипотеза, что наличие ПДК способствует приросту ГИБВ в зонах отличных от тех, с которыми в большей степени ассоциировано нарастание когнитивной дисфункции. С помощью

программного обеспечения VolBrain были вычислены отдельно объемы ГИБВ юкстакортикальной, перивентрикулярной локализации и глубоких отделов (Рисунок 11). Проведенный корреляционный анализ показал, что ИПДК имеют статистически значимую положительную корреляционную связь с объемом ГИБВ в области глубоких отделов ($\rho = 0,42$, 95% ДИ 0,24-0,58, $p < 0.0001$), но не с объемом в перивентрикулярной области ($p = 0,3$). Связь с ГИБВ юкстакортикальной области хоть и была статистически значимой ($p = 0,02$), однако характеризовалась малым коэффициентом корреляции ($\rho = 0,24$, 95% ДИ 0,04-0,42), то есть с клинической точки зрения является скорее незначимой.

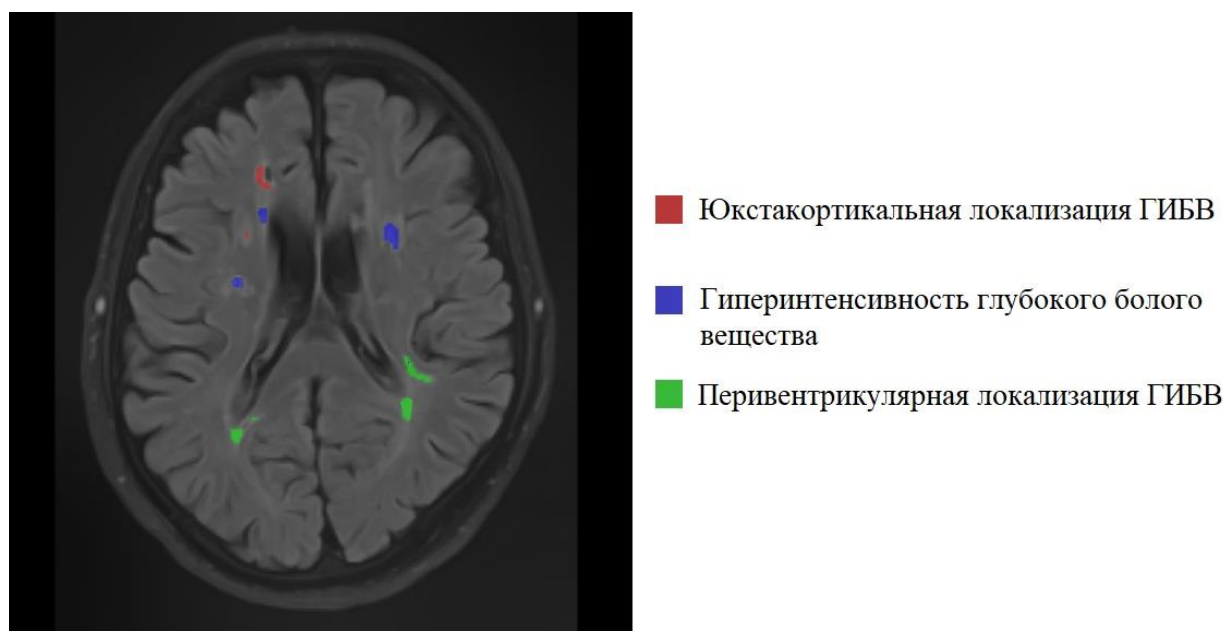


Рисунок 11 – Пример среза МРТ головного мозга, обработанный с помощью программного обеспечения VolBrain. Цветовые индикаторы означают зональную принадлежность очагов гиперинтенсивного белого вещества

Напротив, результат теста фонетической речевой активности имел статистически значимую и выраженную отрицательную корреляционную связь с объемами ГИБВ юкстакортикальной ($\rho = -0,51$, 95%ДИ $-(0,34-0,65)$, $p < 0,0001$) и перивентрикулярной области ($\rho = -0,47$, 95%ДИ $-(0,29-0,62)$, $p < 0.0001$), но не с ГИБВ глубоких отделов ($p = 0,05$). Результаты теста символично-числового кодирования также были отрицательно связаны с объемами ГИБВ

юкстакортикальной ($\rho = -0,37$, 95%ДИ $-(0,18-0,53)$, $p = 0.0003$) и перивентрикулярной области ($\rho = -0,52$, 95%ДИ $-(0,36-0,666)$, $p < 0,0001$), при этом связи с ГИБВ глубинных отделов не было ($p = 0,12$).

Обнаруженные взаимосвязи демонстрируют, что существует тенденция прироста ГИБВ в глубинных отделах головного мозга под влиянием ПДК, но не в других зонах. В то же время наиболее ассоциированными с когнитивной дисфункцией регионами, согласно полученным данным, являлись перивентрикулярная и юкстакортикальная зоны, поражение белого вещества которых не ассоциированы с ПДК.

3.8 Оценка вероятности развития ОНМК по ишемическому типу при наличии СПДК

Был произведен анализ данных проспективного наблюдения с оценкой наступления вторичной конечной точки в виде развития ОНМК по ишемическому типу за время наблюдения. В анализ были включены в том числе не явившиеся на 2-й визит пациенты ($n = 6$), информация о которых была получена с помощью единой информационно-аналитической медицинской системы (ЕМИАС) г. Москвы. Информация о наступлении ОНМК за время наблюдения приведена в Таблице 19.

Таблица 19 – Частота развития ОНМК по ишемическому типу в группах исследования. Данные представлены в виде абсолютных значений и долей в группе

Событие	Основная группа ($n = 26$)	Группа сравнения ($n = 24$)
Транзиторная ишемическая атака, n (%)	2 (7,7%)	0 (0%)
Ишемический инсульт, n (%)	1 (3,8%)	0 (0%)

У одного пациента (мужчина 74 лет) в основной группе за период наблюдения развилось острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, кардиоэмболический подтип. Данный пациент страдал гипертонической болезнью и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и нерегулярно принимал назначенную антикоагулянтную терапию (дабигатран). У 2-х пациентов из основной группы, женщины 72 лет и мужчины 66 лет, за период наблюдения возник эпизод транзиторной ишемической атаки в виде моторной афазии и левосторонней гемипарезии соответственно. Оба пациента с ТИА имели гипертоническую болезнь с удовлетворительной медикаментозной коррекцией и достижением целевых значений артериального давления. Пациентка с развившейся ТИА также страдала мерцательной аритмией, однако регулярно принимала антикоагулянтную терапию (апиксабан). В свою очередь пациент, перенесший ТИА, имел сахарный диабет 2 типа и получал метформин, однако, вероятно, контроль гликемии удовлетворительным не был, поскольку на момент включения в исследование уровень гликемии составлял 10,4 ммоль/л.

С учетом данных клинических сведений, влияние ПДК на риск развития ОНМК производилось с поправкой на возраст, наличие фибрилляции предсердий и на уровень гликемии. Для анализа был использован метод множественной логистической регрессии, где в качестве зависимой переменной выступала вероятность интересующего события (ОНМК по ишемическому типу – суммарно ишемический инсульт и ТИА), а в качестве независимых – индекс ПДК, возраст, уровень гликемии, наличие фибрилляции предсердий.

В результате проведенного анализа не было установлено значимого влияния ПДК на риск развития ОНМК ($p = 0,48$). Несмотря на то, что оцениваемое событие имело место только в основной группе, клинический анализ случаев с развитием ОНМК выявляет очевидные причины в виде неудовлетворительного контроля имеющихся факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в 2-х из 3-х случаев (нерегулярный прием антикоагулянтной терапии и отсутствие достижения целевых

значений уровня гликемии). Принимая во внимание эти особенности, сделать заключение о роли ПДК не представляется возможным в данном исследовании.

3.9 Электрофизиологическая характеристика групп

Несмотря на то, что формирование групп происходило на основании ИПДК – общепринятой величины, характеризующей синдром периодических движений конечностей во сне – другие характеристики двигательной активности во время сна также оценивались (Таблица 20).

Таблица 20 – Показатели двигательной активности во время сна в исследуемой выборке. ДК – общее количество движений конечностей, ИДК – индекс движений ног, ИП – индекс периодичности, ИКДК – индекс короткоинтервальных движений конечностей. М (sd) – среднее значение, стандартное отклонение

	Основная группа	Группа сравнения	Значение Р
ДК, М (sd)	223,3 (103,3)	82 (61)	< 0,0001
ИДК, М (sd)	41,2 (20,4)	15,9 (11,9)	< 0,0001
ИП, М (sd)	0,7 (0,1)	0,3 (0,3)	< 0,0001
ИКДК, М (sd)	2 (1,9)	1,6 (1,1)	0,9

Общее количество движений конечностей, выраженное показателями ДК и ИДК, значительно различается в двух группах, что представляется ожидаемым, с учетом принципа формирования групп. ИКДК рассматриваются рядом авторов как самостоятельный маркер сердечно-сосудистого риска [126], однако в настоящем исследовании ПДК не ассоциируются с более высоким индексом короткоинтервальных движений.

Немалый исследовательский интерес представляет взаимоотношение ИПДК и индекса периодичности. Некоторые исследователи полагают, что ИП являются более стабильным показателем по сравнению с ИПДК, который значительно варьирует от ночи к ночи [71]. Однако принятой величины, характеризующий ИП как патологический, в настоящее время не существует, поэтому невозможно было

бы сформировать группы исследования на основании этого показателя. В исследуемой выборке значение ИП варьирует от 0,47 до 0,89 в основной группе и от 0 до 0,77 – в группе сравнения. Таким образом, имеется широкая область пересечения значений ИП (от 0,47 до 0,77) при разделении групп на основании ИПДК, не позволяющая делать предположение о величине ИП, которая могла бы служить точкой отсечения (Рисунок 12).

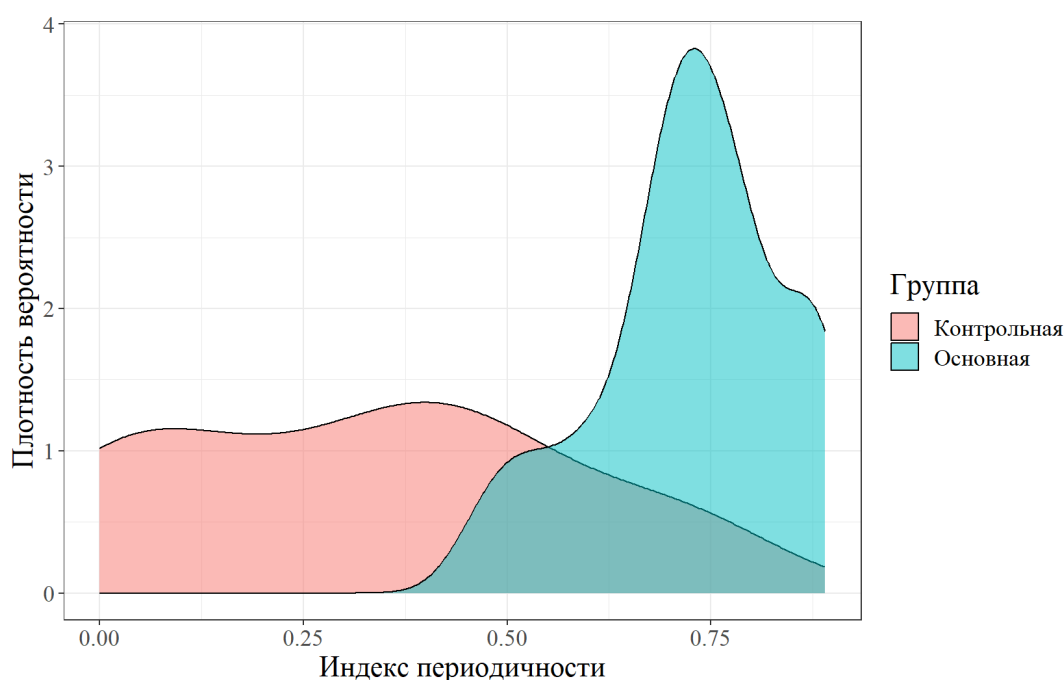


Рисунок 12 – Распределение значений индекса периодичности в двух группах

По этой причине был проведен кластерный анализ на основании величин ИПДК и ИП и оценено соответствие полученных кластеров реально сформированным группам (Рисунок 13). Согласно приведенным результатам, у четырех испытуемых теоретическая групповая принадлежность не соответствует эмпирической (все они отнесены к группе сравнения, но находятся в кластере основной, см. Рисунок 13). У пациентов группы сравнения, оказавшихся в кластере основной, имеются пограничные значения ИПДК (от 10,1 до 14,3 движений в 1 час сна), таким образом, при иных обстоятельствах (с учетом нестабильности показателя ИПДК) они могли бы быть отнесены к другой группе. Исследование разброса значений индекса периодичности в двух кластерах показало минимальное пересечение двух

диапазонов значений: в кластере с преобладанием основной группы значения варьировали от 0,47 до 0,89, в кластере, состоящем из пациентов группы сравнения – от 0 до 0,49.

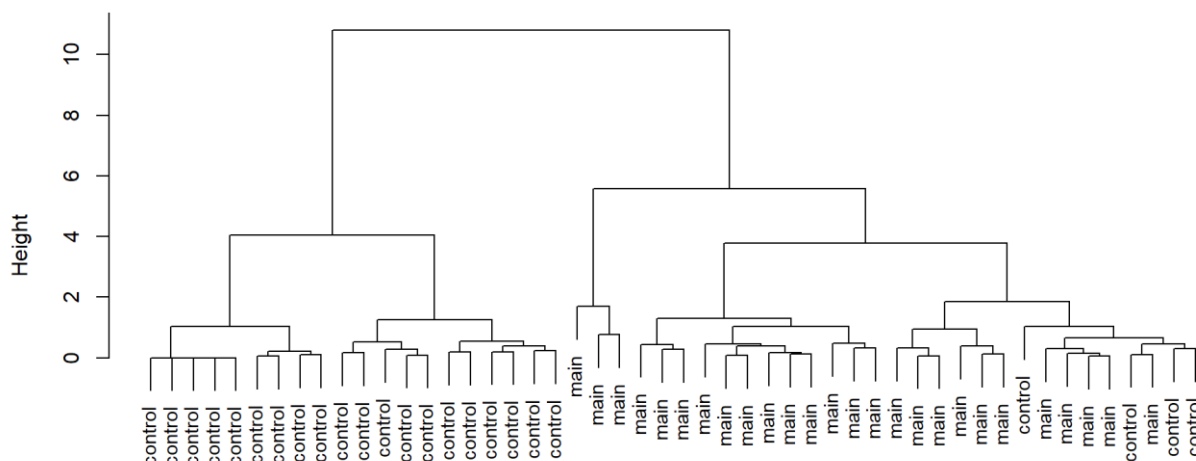


Рисунок 13 – Дендрограмма, представляющая результаты иерархической кластеризации испытуемых на основании показателей ИПДК и ИП. Принадлежность к группам: main – основная, control – группа сравнения

При оценке диаграмм рассеяния (Рисунок 14), построенных в системе координат с осями в виде обоих индексов – периодичности и периодических движений конечностей – выявляется неоптимальное разделение на группы с использованием ИПДК (график слева, черная вертикальная линия соответствует общепринятой точке отсечения в виде $\text{ИПДК} \geq 15$ движений в час), так как такая группировка не отвечает реальной геометрической близости точек. График справа показывает, как могли бы быть разделены испытуемые альтернативным образом с достижением большей электрофизиологической гомогенности. На графике видно, что для такого разделения больше подходит горизонтальная линия, то есть точка отсечения в виде индекса периодичности двигательной активности, а не ИПДК.

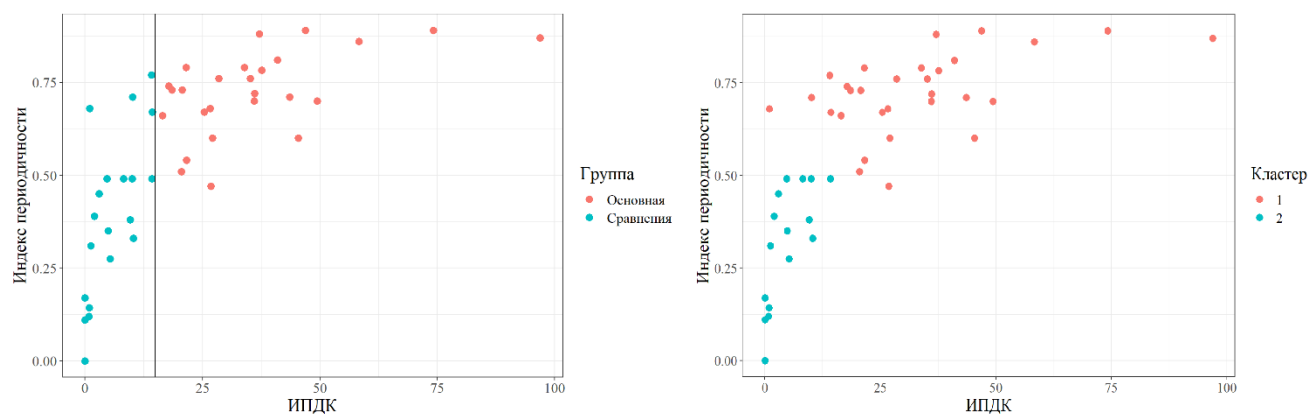


Рисунок 14 – Способы разделения испытуемых на основании ИПДК и с помощью кластерного анализа, включающего показатели ИПДК и индекса периодичности

Исходя из полученных данных, можно заключить, что значение индекса периодичности двигательной активности, равное 0,5 может служить критерием разделения периодической двигательной активности во сне на нормальную и патологическую, и использование данного показателя лучше отвечает задачам разделения групп на более гомогенные в электрофизиологическом отношении.

3.10 Оценка разработанного автором опросника для оценки вероятного СПДК

Разработанный автором опросник (Приложение А) состоит из 6 закрытых вопросов (т.е. вопросов, подразумевающих ответы «да» или «нет»), на положительный ответ каждого из которых присваивается 1 балл. Таким образом, диапазон возможных значений результата опросника составляет от 0 до 6 баллов.

По результатам корреляционного анализа была выявлена статистически значимая положительная связь результата предложенного опросника и величины ИПДК ($\rho = 0,31$, $p = 0,03$). Дальнейший анализ включал оценку диагностической способности опросника с помощью построения модели логистической регрессии и ROC-анализа. В уравнении логистической регрессии (5) было получено статистически значимое значение коэффициента $\beta_1 = 0,56$ (стандартная ошибка 0,21, 95% ДИ 0,14 – 0,97, $p = 0,008$).

$$y_i = -0.85 + 0,56x_i \quad (5)$$

В результате расчетов получено следующее выражение (6) для определения вероятности наличия ИПДК $\geq 15/ч$, где x_i – результат опросника в баллах.

$$\pi_i = \frac{e^{-0,85 + 0,56x_i}}{1 + e^{-0,85 + 0,56x_i}} \quad (6)$$

Отношение шансов при увеличении результата опросника на 1 балл равно $e^{\beta_1} \approx 1.75$. Иными словами, при увеличении результата опросника на 1 балл шанс наличия ПДК увеличивается на 75%.

С целью выбора значения оптимального порогового значения результата опросника, выше которого может быть заподозрено наличие ПДК, а также для анализа качества полученного классификатора был выполнен ROC-анализ и построена ROC-кривая (Рисунок 15). Площадь под кривой (area under the curve, AUC) составила 0,732, что соответствует хорошему качеству модели.

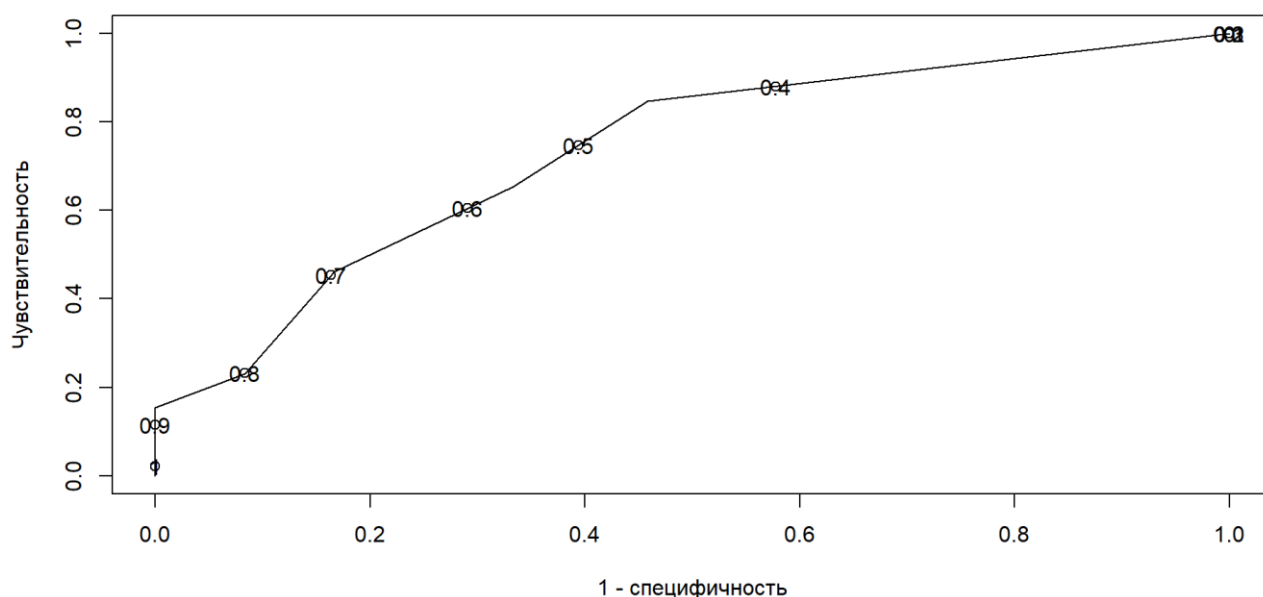


Рисунок 15 – ROC-кривая, оценивающая опросник, разработанный автором. По оси x – доля ложных положительных классификаций, вычисляемая также как 1 – специфичность; по оси y – чувствительность, измеряемая в долях от 1. Нумерация по ходу кривой означает различные варианты точек отсечения, измеряемые в долях от максимального балла по опроснику

Согласно полученной ROC кривой, наиболее оптимальным пороговым значением для опросника, максимально приближенным к левому верхнему углу графического поля, следует считать величину 0,55, или $6 \cdot 0,55 = 3,3$ балла. Поскольку результат опросника не может быть дробным значением, точкой отсечения избран результат 3 балла.

Согласно формуле (6), вероятность ИПДК $\geq 15/ч$ при результате опросника 3 балла вычисляется следующим образом (7):

$$\pi_i = \frac{e^{-0,85 + 0,56 \cdot 3}}{1 + e^{-0,85 + 0,56 \cdot 3}} \approx 0,7 \quad (7)$$

Для вычисления точных значений чувствительности, специфичности и точности опросника для выбранной точки отсечения была построена таблица сопряженности (Таблица 21), резюмирующая общее количество истинно положительных, ложноположительных, истинно отрицательных и ложноотрицательных

результатов. На основании названных величин производились дальнейшие расчеты.

Таблица 21 – Матрица сопряженности исходов в зависимости от результатов опросника. ИП – истинно положительный результат, ЛО – ложноотрицательный результат, ЛП – ложноположительный результат, ИО – истинно отрицательный результат

	Результат ≥ 3 баллов	Результат < 3 баллов	Сумма
ИПДК $\geq 15/ч$	12 (ИП)	14 (ЛО)	26
ИПДК $< 15/ч$	4 (ЛП)	20 (ИО)	24
Сумма	16	34	50

На основании таблицы сопряженности были рассчитаны чувствительность (8), специфичность (9), ПЦПР (10) и ПЦОР (11) предложенного опросника.

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} = \frac{12}{26} = 46,1\% \quad (8)$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛП}} = \frac{20}{24} = 83,3\% \quad (9)$$

$$\text{ПЦПР} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛП}} = \frac{12}{16} = 75\% \quad (10)$$

$$\text{ПЦОР} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛО}} = \frac{20}{34} = 58,8\% \quad (11)$$

Исходя из полученных характеристик опросника можно заключить, что предложенный инструмент для оценки пациентов на предмет наличия индекса периодических движений конечностей во сне, превышающего 15 движений в час, обладает высокой специфичностью при умеренной чувствительности и прогностической ценности положительного результата при невысокой прогностической ценности отрицательного результата. Учитывая, что оцениваемая патология не является опасным состоянием, требующим безотлагательных мероприятий, частый пропуск патологии (умеренная чувствительность для достижения высокой специфичности) является более предпочтительным, чем гипердиагностика в условиях высокой чувствительности и низкой специфичности.

Предложенный опросник может быть использован как скрининговый инструмент в рамках клинической оценки пациентов сомнологического профиля.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование, выполненное в рамках настоящей работы, затрагивает четыре группы проблем. Во-первых, в соответствии с заявленной целью, изучен вопрос связи периодических движений ног во сне с нарастанием объема нейровизуализационных изменений в белом веществе головного мозга и вызванной ими когнитивной дисфункции. Во-вторых, в работе проанализированы электрофизиологические аспекты изучаемого двигательного феномена вне связи с церебральной микроангиопатией. В-третьих, получены результаты, касающиеся течения церебральной микроангиопатии самой по себе, благодаря которым можно составить представления о темпах увеличения представленности маркеров ЦМА и о динамике снижения различных доменов когнитивной функции в условиях медикаментозной коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. И, наконец, в-четвертых, предложены новые способы клинического скрининга и инструментальной диагностики периодических движений конечностей во сне.

В ходе исследования установлено, что наличие синдрома периодических движений ног во сне сопровождается несколько более быстрым нарастанием объема пораженного белого вещества, и это влияние тем выраженнее, чем больше величина индекса периодических движений конечностей, то есть чем больше степень периодической двигательной активности. Так, единичное увеличение индекса ПДК приводит в среднем к дополнительному приросту гиперинтенсивности белого вещества на 0,02 мл (или на 0,2 мл при увеличении ИПДК на 10 движений в час), а наличие синдрома ПДК – к дополнительному приросту на 0,65 мл. Чтобы оценить, насколько этот вклад является существенным, можно сравнить его со средними темпами прироста лейкоареоза за год, которые были получены в крупном исследовании, проведенном А. Gouw и соавт. [114] Согласно результатам этой работы, в смешанной выборке пациентов с различной степенью тяжести церебральной микроангиопатии и коррекцией факторов риска ССЗ годовой прирост гиперинтенсивного белого вещества составляет $1,9 \pm 1,8$ мл/год. Дополнительный прирост зоны гиперинтенсивности, определенный нами,

составил бы 34% от этого значения, что позволяет оценить влияние СПДК показатель как умеренное.

В то же время влияние наличия СПДК на появление новых лакун обнаружено не было, что представляется несколько противоречивым с учетом того факта, что и гиперинтенсивность белого вещества, и лакунарные инфаркты имеют общие этиологию и патогенетические звенья. Это может быть объяснено недостаточно высокой мощностью исследования применительно именно к анализу частоты развития лакунарных инфарктов, поскольку инцидентность лакун является достаточно низкой (от 2,3% до 6,2% в год согласно данным А. Gouw и соавт.[114]), а поэтому требует большей величины выборки для обнаружения разницы в частоте встречаемости.

Литературных данных, оценивающих, какая степень увеличения объема лейкоареоза ассоциирована с клинически значимым влиянием на когнитивную функцию, нет. Косвенно об объеме поражения мозговой ткани, который влечет за собой изменение в нейропсихологической сфере, свидетельствуют результаты А. Burns и соавт., показавших, что только крупные инфаркты объемом более 100 мл ассоциированы с постинсультными когнитивными нарушениями [30]. Безусловно, имеет значение зональная принадлежность пораженной ткани, и в данном исследовании учета локализации инфаркта не проводилось, из-за чего, вероятно, было вынесено суждение о влиянии исключительно крупных очаговых поражений на когнитивный статус. В то же время тот факт, что в настоящей работе не было обнаружено связи ПДК с ухудшением когнитивного статуса при наличии такой связи с непосредственным поражением ткани мозга, позволяет предполагать, что та величина прироста гиперинтенсивного белого вещества, которую дополнительно привносит наличие синдрома периодических движений конечностей во сне (0,65 мл), является недостаточной, чтобы изменить степень когнитивной дисфункции. Однако сопоставить эту величину с другими эмпирическими данными ввиду отсутствия освещения данного вопроса в литературе не представляется возможным.

Вопрос влияния локализации поражения белого вещества на когнитивную сферу также был рассмотрен в настоящей работе. Показано, что результаты нейропсихологических тестов, оценивающих управляющие функции, имеют сильную отрицательную корреляционную связь с объемом гиперинтенсивного белого вещества в перивентрикулярной и юкстакортикальных зонах, что согласуется с имеющимися литературными данными. В свою очередь, ПДК слабо связаны с объемом гиперинтенсивного белого вещества именно в этих зонах, но, в свою очередь, достаточно сильно ассоциированы с объемом ГИБВ глубоких отделов. Причины этого явления могли бы служить предметом для последующих исследований, и в рамках данной работы такое расхождение может объяснять отсутствие установленного влияния ПДК на темпы снижения когнитивных функций при церебральной микроангиопатии. Помимо этого факта, ПДК весьма незначительно оказывают влияние на суммарный рост объема ГИБВ, в силу чего существующий прирост не сказывается в краткосрочной перспективе на изменения в когнитивном статусе.

Другим возможным объяснением отсутствия связи снижения когнитивных функций с наличием периодических движений в данном исследовании может служить короткий срок наблюдения. Y. Leng и соавт. показали, что периодические движения конечностей ассоциированы с более быстрым нарастанием когнитивных нарушений по дизрегуляторному типу, однако данное исследование отличалось дизайном от настоящего: группу ПДК составляли пациенты с ИПДК более 30 движений в час, срок наблюдения составлял от 3 до 4 лет [104]. Учитывая, что в настоящей работе показано не только качественное (в виде СПДК), но и количественное (в виде индекса движений) влияние периодических движений ног во сне на прирост гиперинтенсивного белого вещества, можно говорить о еще большем приросте ГИБВ при индексе ПДК, превышающем 30 движений в час. Кроме того, при более длительном сроке наблюдения групп исследования суммарный прирост ГИБВ также оказался бы больше, а значит потенциальное влияние на нарастание когнитивной дисфункции было бы более вероятным. Исходя из этого, мы предполагаем, что при ином дизайне исследования,

подразумеваемом бóльший период наблюдения, нам удалось бы получить результаты, совпадающие с результатами Y. Leng и соавт., однако при использовании настоящего дизайна совпадения выводов достичь не удалось.

Недостатком настоящей работы, касающемся исследования течения церебральной микроангиопатии, является неполная оценка заболевания. Из существующих МР-маркеров ЦМА (гиперинтенсивность белого вещества, лакунарные инфаркты, недавние малые субкортикальные инфаркты, микрокровоизлияния, расширенные периваскулярные пространства [24, 75, 93]) изучению подлежали только ГИБВ, лакунарные инфаркты и микрокровоизлияния. Наличие ОНМК в анамнезе являлось одним из критериев исключения, по этой причине данного МР-феномена в выборке не наблюдалось. Расширенные периваскулярные пространства учитываются в шкале церебральной микроангиопатии, которая была применена, но не оценивалась ввиду отсутствия статистически значимой динамики за время наблюдения. Отдельно этот МР-маркер не рассматривался ввиду отсутствия инструментов для количественной оценки расширенных периваскулярных пространств. Также не оценивались такие клинические проявления церебральной микроангиопатии, как нарушения в эмоционально-волевой сфере, скорость ходьбы и тазовые нарушения. Исследуемая выборка была представлена относительно молодыми (60-75 лет) пациентами с негрубыми изменениями в ткани головного мозга (средний объем ГИБВ составлял $4,8 \pm 7$ мл). Нарушение тазовых функций и изменение походки более характерны для далеко зашедших стадий ЦМА, и оценивать их в выборке пациентов с легкой выраженностью заболевания представляется нецелесообразным.

Выраженность когнитивных нарушений в исследуемой выборке варьировала от субъективных до умеренных со значительным преобладанием легких форм (субъективные и легкие когнитивные нарушения), что делает ее не в полной мере репрезентативной по отношению к общей популяции больных с церебральной микроангиопатией.

Еще одним ограничением работы является малый срок наблюдения, недостаточный для оценки тех конечных точек, по которым получены

отрицательные результаты. Учитывая смещение выборки в сторону начальных стадий ЦМА, которые сами по себе характеризуются медленным прогрессированием, а также с учетом приверженности исследуемых пациентов профилактической терапии, более длительный срок наблюдения позволил бы более отчетливо выявить изменение соответствующих показателей.

Метод актиграфии, который использовался для выявления ПДК, несмотря на высокую чувствительность и специфичность, имеет ряд ограничений по сравнению с полисомнографией. К ним относится прежде всего отсутствие информации о контексте движения: ассоциировано ли оно с дыхательными событиями или ЭЭГ-активациями, в какой стадии сна возникло. Также метод актиграфии не позволяет вынести суждение о структуре сна и степени ее нарушения. В настоящем исследовании установлено, что распространенность субъективных нарушений сна у пациентов с СПДК такая же, как в общей популяции. Однако дать объективную характеристику качеству сна при использовании актиграфии не представляется возможным.

Выявленная предикторная роль наличия ПДК в отношении увеличения объема гиперинтенсивного белого вещества согласуется с существующим на сегодняшний день представлением о повышении тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы у пациентов с периодическими движениями ног. В то же время говорить о ПДК как об источнике вегетативного дисбаланса не вполне корректно – таких данных пока не получено, и исследователи проблемы больше склоняются к рассмотрению ПДК как феномена, возникающего одновременно с вегетативными изменениями и имеющего с ними, вероятно, один источник. По этой причине обсуждать обнаруженные эффекты ПДК в терминах причинно-следственной связи преждевременно. Тем не менее, прямое измерение колебаний симпатического тонуса в рутинной клинической практике дорого и трудоемко, а диагностика ассоциированной с ними двигательной активности не представляет затруднений, поэтому использование ПДК как прогностического фактора представляется вполне рациональным.

Общепринятым способом количественной оценки периодических движений является индекс ПДК, который подвергается критике в связи с высокой вариабельностью от ночи к ночи. В настоящей работе была произведена оценка индекса периодичности – показателя, который показал бóльшую стабильность при повторных исследованиях ночного сна. Было показано, что использование индекса периодичности лучше отвечает задачам классификации и более оптимально разделяет пациентов на группы сравнения, позволяя достичь большей гомогенности по электрофизиологическим параметрам внутри группы. Предложенное пороговое значение позволило осуществить разделение на группы несколько иным образом, чем это было сделано на основании ИПДК, при этом изменили свою групповую принадлежность (попали из группы сравнения в основную и наоборот) те испытуемые, ИПДК которых имел пограничное значение, а значит можно было бы ожидать, что при осуществлении записи в другую ночь они бы могли действительно попасть в другую группу. В то же время уточнение конкретной величины индекса периодичности, которую можно было бы считать патологической – предмет для дальнейших исследований, и установление этой величины при существующей численности выборки не представляется корректным. По этой причине дальнейший анализ опирался на разделение групп консервативным способом – на основании индекса периодических движений конечностей.

Часть полученных результатов, не связанная с ПДК, касается получения сведений о течении церебральной микроангиопатии самой по себе. Большинство проведенных исследований, оценивающих темпы прогрессирования заболевания, согласно систематическому обзору и E. van Leijsen соавт., предусматривали длительные сроки наблюдения – от 2 до 11 лет [75]. Причины выбора большой длительности наблюдения заключаются в медленном нарастании нейровизуализационных изменений, особенно при удовлетворительной первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время, вывод о ежегодном приросте лейкоареоза или частоте развития других маркеров осуществляется путем деления суммарного нарастания на количество лет

наблюдения. Весьма вероятно, что заболевание может прогрессировать неравномерно, и в этой связи информация о среднем уровне прогрессирования ЦМА за короткий промежуток времени является ценной. Кроме того, во многих работах, представленных в данном обзоре, используются шкалы, дающих более грубые оценки по сравнению с волюметрией, примененной в настоящем исследовании.

Полученный в настоящем исследовании средний годовой объем прироста ГИБВ ($0,8 \pm 1,6$ в объединенной выборке) соответствует результатам, полученным в других исследованиях с сопоставимым сроком наблюдения (от 0,54 мл/год до 2,2 мл/год [75, 114, 117]). Следует отметить, что объем прироста ГИБВ определяется, помимо прочего, исходным объемом ГИБВ, и малый объем прироста в той выборке, которая была нами исследована, объясняется в первую очередь тем, что в ней преобладали пациенты с легкими формами ЦМА.

Частота развития новых лакун суммарно во всей выборке составила 11,4%, что значительно превышает частоту, полученную в крупном исследовании A. Gouw и соавт. (2,3-6,2% в год) [114]. Такая значительная разница может быть объяснена тем, что настоящая работа проводилась во время пандемии новой коронавирусной инфекции, и более половины (54%) исследуемых перенесли за время наблюдения COVID-19, который нередко сопровождается цереброваскулярными осложнениями, в том числе бессимптомными [86].

С учетом обширного протокола нейропсихологического исследования, включавшего оценку всех когнитивных доменов, ценность также представляет информация о том, какие из многочисленных шкал продемонстрировали динамику во времени, потому что такая информация позволила бы клиницисту правильно выбирать инструменты для динамической оценки когнитивного статуса пациента с ЦМА в краткосрочной перспективе. Тест называния фонетически опосредуемых ассоциаций и тест символично-числового кодирования в большей степени чувствительны к когнитивной дисфункции по дизрегуляторному типу, который характерен для пациентов с ЦМА, и изменение результатов по этим шкалам во времени согласуется с существующими теоретическими представлениями. Среди

примененных нейропсихологических инструментов были также другие, оценивающие домен управляющих функций (батарея тестов лобной дисфункции, ТМТ-А, ТМТ-В, отчасти МоСА), однако они, вероятно, производят более грубые оценки и не способны уловить незначительные изменения, произошедшие за короткий отрезок времени.

В настоящей работе предложен также способ оценки вероятного наличия патологически повышенного индекса ПДК – короткий опросник, который может быть применен в ходе клинического интервью. Данный опросник имеет небольшую чувствительность (46,1%), однако изменение порогового результата опросника повлекло бы за собой снижение специфичности, которая при существующей точке отсечения достаточно высока (83,3%). Такой выбор обусловлен отсутствием потенциальной опасности состояния и необходимости принимать экстренные меры. В этой связи гипердиагностика, которой соответствует высокая чувствительность и низкая специфичность, была бы нерациональна и возможно влекла бы за собой избыточные диагностические меры. В условиях неопределенного клинического значения состояния скрининговый инструмент должен скорее обладать высокой специфичностью, чтобы позволять лечащему врачу в ходе клинической беседы быстро убедиться в вероятном отсутствии синдрома.

Использованный в работе способ диагностики ПДК – актиграфия – является более дешевым и комфортным для пациента инструментом исследования по сравнению с «золотым стандартом» - ночной полисомнографией. Между тем, актиграфический способ исследования имеет и ряд ограничений, которые также являются недостатками настоящего исследования. Актиграфия не позволяет исследовать феномен ПДК в полном объеме, а именно оценивать связь движения с ЭЭГ-активациями, дыхательными событиями, а также не позволяет сопоставлять записи с обеих конечностей, что может приводить к переоценке количества движений. В то же время работа подразумевала этап валидации использованного метода, что представляется ценным для дальнейшей клинической практики, поскольку использованная методология показала высокую степень

согласованности с данными ночной полисомнографии, а также высокую чувствительность и специфичность (86,7% и 92,3% соответственно). Таким образом, несмотря на ограничения актиграфического метода оценки ПДК, использованный способ диагностики сопоставим с «золотым стандартом».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования было выявлено, что избыточное количество периодических движений конечностей во сне как в форме клинического синдрома, так и в виде электрофизиологического феномена сопровождается ускорением нарастания объема гиперинтенсивного белого вещества у пациентов с церебральной микроангиопатией. Эти дополнительные морфологические изменения не сопровождаются усугублением нарушений когнитивных функций.

Обнаружен специфический характер поражения белого вещества при СПДК, заключающийся в преимущественном поражении глубоких отделов белого вещества больших полушарий головного мозга, не затрагивающий зоны перивентрикулярной и юкстакортикальной локализации. Этим фактом, а также незначительным приростом объема поражения белого вещества в абсолютных единицах, может объясняться отсутствие влияния СПДК на скорость прогрессирования когнитивных нарушений при церебральной микроангиопатии.

В рамках выполнения поставленных задач решены несколько методологических вопросов, позволяющих облегчить диагностику СПДК в клинической практике. Предложен опросник, позволяющий с высокой вероятностью исключить наличие СПДК на основании клинических данных без проведения полиграфического исследования. Проведена валидация актиграфии для определения наличия ПДК во сне. Преимущество этого метода диагностики перед «золотым стандартом» исследования сна – ночной полисомнографией – заключается в значительно меньшей трудоемкости процедуры и большем удобстве во время ее проведения для пациента. Также была проведена оценка нового показателя двигательной активности – индекса периодичности, использование которого позволяет достичь большей гомогенности характеристик этой активности и отличается большей надежностью по сравнению с обычно используемым индексом ПДК.

ВЫВОДЫ

1. Наличие СПДК у пациентов с церебральной микроангиопатией сопровождается дополнительным нарастанием объема лейкоареоза в среднем на 0,65 мл в год. Данные изменения в большей степени затрагивают белое вещество глубинных отделов больших полушарий, и степень их выраженности зависит от интенсивности периодической двигательной активности во сне. СПДК не влияет на вероятность появления бессимптомных лакунарных инфарктов, микрокровоизлияний и риск развития ОНМК.
2. Скорость прогрессирования нарушений когнитивных функций не связана с наличием и выраженностью СПДК.
3. Наличие СПДК не сопровождается ухудшением субъективного качества сна и дневного функционирования при церебральной микроангиопатии.
4. Использование опросника для выявления СПДК позволяет с высокой (75%) вероятностью обнаружить это состояние на этапе клинического интервью.
5. Актиграфия обладает высокой чувствительностью (86,7%) и специфичностью (92,3%) в отношении регистрации периодических движений ног во сне и может применяться с этой целью в популяции взрослых пациентов.
6. Использование индекса периодичности движений позволяет разделять больных СПДК на более гомогенные с электрофизиологической точки зрения группы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Опросник для выявления СПДК может использоваться в рамках оценки факторов риска прогрессирования церебральной микроангиопатии.
2. При суммарном значении результата опросника, составляющем 3 и более баллов, следует подтверждать диагноз СПДК посредством полисомнографического исследования.
3. Для оценки двигательной активности во сне наряду с полисомнографией возможно применение метода актиграфии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества головного мозга

ДК – движения конечностей

ЕМИАС – Единая медицинская информационно-аналитическая система г. Москвы

ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ сна

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИДК – индекс движений конечностей

ИКДК – индекс короткоинтервальных движений конечностей

ИП – индекс периодичности

ИПДК – индекс периодических движений конечностей

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПДК – периодические движения конечностей

СБН – синдром беспокойных ног

СОАС – синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна

СПДК – синдром периодических движений конечностей

ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция

ФБС – фаза быстрого сна

ФМС – фаза медленного сна

ФМС-1 – 1 стадия фазы медленного сна

ФМС-2 – 2 стадия фазы медленного сна

ЦНС – центральная нервная система

ЦМА – церебральная микроангиопатия

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиография

ЭЭГ - электроэнцефалография

АpoE – аполипопротеин E

AUC – area under the curve, площадь под кривой

AUDIT – Alcohol Use Disorders Identification Test – тест на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя

DWI – Diffusion weighted imaging – диффузионно-взвешенное изображение, режим МРТ

ESS – Epworth Sleepiness Scale – Эпвортская шкала сонливости

FAB – Frontal Assessment Battery – батарея тестов лобной дисфункции

FLAIR – Fluid attenuation inversion recovery – режим МРТ с ослабленным сигналом от жидкости

ISI – Insomnia Severity Index – индекс тяжести инсомнии

MoCA – Montreal Cognitive Assessment – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index – Питтсбургский индекс качества сна

SWI – Susceptibility Weighted Imaging – изображение, взвешенное по неоднородности магнитного поля, режим МРТ

TMT-A – Trail Making Test, часть А – тест связи цифр

TMT-B – Trail Making Test, часть В – тест связи цифр и букв

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на лёгкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте / Н. Н. Яхно, Н. Н. Коберская, В. В. Захаров [и др.] // Неврологический Журнал. – 2018. – Т. 23. – № 6. – С. 309-315.
2. Влияние сердечно-сосудистых факторов риска на доумеренное когнитивное снижение в среднем и пожилом возрасте / Н. Н. Коберская, Н. Н. Яхно, В. Н. Гридин, Д. С. Смирнов // Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика. – 2021. – Т. 13. – № 1. – С. 13-17.
3. Калашникова, Л. А. Актуальные проблемы патологии головного мозга при церебральной микроангиопатии / Л. А. Калашникова, Т. С. Гулевская, Л. А. Добрынина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – № 2. – С. 90.
4. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией / Ю. А. Старчина, В. А. Парфенов, И. Е. Чазова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108. – № 4. – С. 27-33.
5. Левин, О. С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции / О. С. Левин. – МЕДпресс-информ. – Москва, 2014. – 184 с. – ISBN 948-5-98322-856-6.
6. МРТ в оценке прогрессирования микроангиопатии / Е. В. Гнедовская, Л. А. Добрынина, М. В. Кротенкова, А. Н. Сергеева // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т. 12. – № 1. – С. 61-68.
7. Парфенов, В. А. Дисциркуляторная энцефалопатия: дифференциальный диагноз и лечение / В. А. Парфенов // Клиницист. – 2008. – Т. 3. – Дисциркуляторная Энцефалопатия. – № 1. - С. 38-44.
8. Парфенов, В. А. Транзиторная ишемическая атака и гипертонический криз / В. А. Парфенов, С. К. Рагимов, Т. Г. Фатеева // Клиническая Геронтология. – 2009. – Т. 15. – № 10-11. – С. 3-12.

9. Парфенов, В. А. Факторы риска повторного ишемического инсульта и его профилактика / В. А. Парфенов // Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика. – 2010. – № 3. – С. 40-46.
10. Периодические движения конечностей во сне и прогрессирование церебральной микроангиопатии: проспективное когортное исследование / Е. Д. Спектор, Н. Н. Коберская, Е. В. Шашкова, М. Г. Полуэктов. – 2023. – Т. 123. – № 5. – С. 69-75.
11. Практическая кардионеврология / З. А. Суслина, А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина, [и др.]. – Москва : ИМА-ПРЕСС, 2010. – 304 с. – ISBN 978-5-90435-6.
12. Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А. М. Вейна и Я. И. Левина. 2-е издание, дополненное и переработанное. / М. Г. Полуэктов, В. М. Ковальзон, И. М. Завалко, [и др.]; ред. М. Г. Полуэктов. – Москва : Медконгресс, 2020. – 660 с. – ISBN 978-5-604-32172-0.
13. Спектор, Е. Д. Риск развития ишемического инсульта у пациентов с периодическими движениями конечностей во сне: результаты одного года наблюдения. / Е. Д. Спектор, К. А. Магомедова, М. Г. Полуэктов. – 2021. – Т. 21. – № 5. – С. 522-529.
14. Спектор, Е. Д. Периодические движения конечностей во сне и клинкоморфологические проявления церебральной микроангиопатии / Е. Д. Спектор, М. Г. Полуэктов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2021. – Т. 121. – № 4-2. – С. 75-79.
15. Яхно, Н. Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров, А. Б. Локшина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 105. – № 2. – С. 13-17.
16. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep / H. Stefansson, D. B. Rye, A. Hicks [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 357. – № 7. – P. 639-647.

17. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging / P. Scheltens, F. Barkhof, D. Leys [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 1993. – Vol. 114. – № 1. – P. 7-12.
18. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4) / R. B. Berry, R. Brooks, C. Gamaldo [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*. – 2017. – Vol. 13. – № 5. – P. 665-666.
19. AASM standards of practice compliant validation of actigraphic sleep analysis from SOMNOWatch™ versus polysomnographic sleep diagnostics shows high conformity also among subjects with sleep disordered breathing / R. Dick, T. Penzel, I. Fietze [et al.] // *Physiological measurement*. – 2010. – Vol. 31. – P. 1623-33.
20. ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / Arnett Donna K., Blumenthal Roger S., Albert Michelle A. [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140. – ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. – № 11. – P. e596-e646.
21. Age and gender effects on heart rate activation associated with periodic leg movements in patients with restless legs syndrome / N. Gosselin, P. Lanfranchi, M. Michaud [et al.] // *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. – 2003. – Vol. 114. – № 11. – P. 2188-2195.
22. An Evidence-based Analysis of the Association between Periodic Leg Movements during Sleep and Arousals in Restless Legs Syndrome / R. Ferri, F. Rundo, M. Zucconi [et al.] // *Sleep*. – 2015.
23. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder / W. A. Hening, R. P. Allen, C. J. Earley [et al.] // *Sleep*. – 2004. – Vol. 27. – № 3. – P. 560-583.
24. Association between periodic limb movements during sleep and cerebral small vessel disease / M. K. Kang, D. L. Koo, J. H. Shin [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2018. – Vol. 51. – P. 47-52.

25. Basal cardiac autonomic tone is normal in patients with periodic leg movements during sleep / J.-A. Palma, M. Alegre, M. Valencia [et al.] // *Journal of Neural Transmission*. – 2014. – Vol. 121. – № 4. – P. 385-390.
26. Bastuji, H. Sleep/wake abnormalities in patients with periodic leg movements during sleep: factor analysis on data from 24-h ambulatory polygraphy / H. Bastuji, L. García-Larrea // *Journal of Sleep Research*. – 1999. – Vol. 8. – Sleep/wake abnormalities in patients with periodic leg movements during sleep. – № 3. – P. 217-223.
27. Benes, H. Validation of the new actigraphy system SOMNOWatch® for the measurement of periodic leg movements / H. Benes, G. Kuechler, R. Kohen. – 2007.
28. Berry, R. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. – American Academy of Sleep Medicine. / R. Berry, R. Brooks, C. Gamaldo. – 2018.
29. Blood pressure changes associated with periodic leg movements during sleep in healthy subjects / M.-H. Pennestri, J. Montplaisir, L. Fradette [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2013. – Vol. 14. – № 6. – P. 555-561.
30. Burns, A. Observations on the brains of demented old people. / A. Burns, B. E. Tomlinson, D. M. Mann // *Observations on the brains of demented old people*. – 1997. – Vol. 12. – № 8. – P. 785-90.
31. Byers, A. L. Depression and risk of developing dementia / A. L. Byers, K. Yaffe // *Nature Reviews. Neurology*. – 2011. – Vol. 7. – № 6. – P. 323-331.
32. Cardiovascular variability during periodic leg movements: a spectral analysis approach / E. Sforza, V. Pichot, J. C. Barthelemy [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2005. – Vol. 116. – Cardiovascular variability during periodic leg movements. – № 5. – P. 1096-1104.
33. Cavitation of deep lacunar infarcts in patients with first-ever lacunar stroke: a 2-year follow-up study with MR / C. M. J. Loos, J. Staals, J. M. Wardlaw, R. J. van Oostenbrugge // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – Cavitation of deep lacunar infarcts in patients with first-ever lacunar stroke. – № 8. – P. 2245-2247.

34. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study / J. C. de Groot, F. E. de Leeuw, M. Oudkerk [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2000. – Vol. 47. – Cerebral white matter lesions and cognitive function. – № 2. – P. 145-151.
35. Classification of basic daily movements using a triaxial accelerometer / M. J. Mathie, B. G. Celler, N. H. Lovell, A. C. F. Coster // *Medical & Biological Engineering & Computing*. – 2004. – Vol. 42. – № 5. – P. 679-687.
36. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome / W. G. Ondo, Y. He, S. Rajasekaran, W. D. Le // *Movement Disorders*. – 2000. – Vol. 15. – Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats. – № 1. – P. 154-158.
37. Coleman, R. M. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders / R. M. Coleman, C. P. Pollak, E. D. Weitzman // *Annals of Neurology*. – 1980. – Vol. 8. – Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus). – № 4. – P. 416-421.
38. Culebras, A. Sleep Stroke and Poststroke / A. Culebras // *Sleep, Stroke and Poststroke*. – 2012. – № 30. – P. 1275-1284.
39. Debette, S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis / S. Debette, H. S. Markus // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2010. – Vol. 341. – The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging. – P. c3666.
40. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report / J. A. Yesavage, T. L. Brink, T. L. Rose [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 1982. – Vol. 17. – Development and validation of a geriatric depression screening scale. – № 1. – P. 37-49.
41. Disconnection between Periodic Leg Movements and Cortical Arousals in Spinal Cord Injury / A. V. Salminen, M. Manconi, V. Rimpilä [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2013.

42. Dissociation of periodic leg movements from arousals in restless legs syndrome / M. Manconi, R. Ferri, M. Zucconi [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2012. – Vol. 71. – № 6. – P. 834-844.
43. Doneh, B. Epworth Sleepiness Scale / B. Doneh // *Occupational Medicine (Oxford, England)*. – 2015. – Vol. 65. – № 6. – P. 508.
44. Dynamic Progression of White Matter Hyperintensities in Alzheimer's Disease and Normal Aging: Results from the Sunnybrook Dementia Study / J. Ramirez, A. A. McNeely, C. Berezuk [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2016. – Vol. 8. – Dynamic Progression of White Matter Hyperintensities in Alzheimer's Disease and Normal Aging. – P. 62.
45. Dynamic temporal change of cerebral microbleeds: long-term follow-up MRI study / S.-H. Lee, S.-T. Lee, B. J. Kim [et al.] // *PloS One*. – 2011. – Vol. 6. – Dynamic temporal change of cerebral microbleeds. – № 10. – P. e25930.
46. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep : Support for a hierarchy of arousal responses / E. Sforza, A. Nicolas, G. Lavigne [et al.] // *Neurology*. – 1999. – Vol. 52. – EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep. – № 4. – P. 786-786.
47. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association // *Sleep*. – 1992. – Vol. 15. – EEG arousals. – № 2. – P. 173-184.
48. EEG mapping, psychometric, and polysomnographic studies in restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD) patients as compared with normal controls / B. Saletu, P. Anderer, M. Saletu [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2002. – Vol. 3 Suppl. – P. S35-42.
49. Effects of acute dopamine-agonist treatment in restless legs syndrome on heart rate variability during sleep / M. Manconi, R. Ferri, M. Zucconi [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2011. – Vol. 12. – № 1. – P. 47-55.
50. Effects of periodic leg movements during sleep in middle-aged subjects without sleep complaints / J. Carrier, S. Frenette, J. Montplaisir [et al.] // *Movement Disorders*:

Official Journal of the Movement Disorder Society. – 2005. – Vol. 20. – № 9. – P. 1127-1132.

51. Eiseensehr, I. Different sleep characteristics in restless legs syndrome and periodic limb movement disorder / I. Eiseensehr, B. L. Ehrenberg, S. Noachtar // *Sleep Medicine*. – 2003. – Vol. 4. – № 2. – P. 147-152.

52. Espinar-Sierra, J. Periodic leg movements in sleep in essential hypertension / J. Espinar-Sierra, A. Vela-Bueno, M. Luque-Otero // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 1997. – Vol. 51. – № 3. – P. 103-107.

53. Facilitating Screening and Brief Interventions in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis of the AUDIT as an Indicator of Alcohol Use Disorders / S. Lange, K. Shield, M. Monteiro, J. Rehm // *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. – 2019. – Vol. 43. – Facilitating Screening and Brief Interventions in Primary Care. – № 10. – P. 2028-2037.

54. Frequent periodic leg movement during sleep is associated with left ventricular hypertrophy and adverse cardiovascular outcomes / M. Mirza, W.-K. Shen, A. Sofi [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2013. – Vol. 26. – № 7. – P. 783-790.

55. Frontal and temporal microbleeds are related to cognitive function: the Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Cohort (RUN DMC) Study / A. G. W. van Norden, H. A. C. van den Berg, K. F. de Laat [et al.] // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – Frontal and temporal microbleeds are related to cognitive function. – № 12. – P. 3382-3386.

56. Fulda, S. The Role of Periodic Limb Movements During Sleep in Restless Legs Syndrome / S. Fulda // *Sleep Medicine Clinics*. – 2015. – Vol. 10. – № 3. – P. 241-248.

57. Hanly, P. J. Periodic limb movements during sleep in patients with congestive heart failure / P. J. Hanly, N. Zuberi-Khokhar // *Chest*. – 1996. – Vol. 109. – № 6. – P. 1497-1502.

58. Heart rate and spectral EEG changes accompanying periodic and non-periodic leg movements during sleep / R. Ferri, M. Zucconi, F. Rundo [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2007. – Vol. 118. – № 2. – P. 438-448.

59. Heart rate variability in restless legs syndrome and periodic limb movements of Sleep / D. A. Barone, M. R. Ebben, M. DeGrazia [et al.] // *Sleep Science*. – 2017. – Vol. 10. – № 2. – P. 80-86.
60. Hening, W. The clinical neurophysiology of the restless legs syndrome and periodic limb movements. Part I: diagnosis, assessment, and characterization / W. Hening // *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. – 2004. – Vol. 115. – The clinical neurophysiology of the restless legs syndrome and periodic limb movements. Part I. – № 9. – P. 1965-1974.
61. Hilbert, J. Can periodic limb movement disorder be diagnosed without polysomnography? A case-control study / J. Hilbert, V. Mohsenin // *Sleep Medicine*. – 2003. – Vol. 4. – Can periodic limb movement disorder be diagnosed without polysomnography? – № 1. – P. 35-41.
62. Högl, B. Periodic limb movements are associated with disturbed sleep. Pro / B. Högl // *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. – 2007. – Vol. 3. – № 1. – P. 12-14.
63. Hornyak, M. Do periodic leg movements influence patients' perception of sleep quality? / M. Hornyak, D. Riemann, U. Voderholzer // *Sleep Medicine*. – 2004. – Vol. 5. – № 6. – P. 597-600.
64. Impact on Clinical Outcomes of Periodic Leg Movements During Sleep in Hospitalized Patients Following Acute Decompensated Heart Failure / S. Yatsu, T. Kasai, S. Suda [et al.] // *Circulation Journal*. – 2017. – Vol. 81. – № 4. – P. 495-500.
65. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study / M. M. F. Poels, M. A. Ikram, A. van der Lugt [et al.] // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – Incidence of cerebral microbleeds in the general population. – № 3. – P. 656-661.
66. Incident Cardiovascular Events and Death in Individuals With Restless Legs Syndrome or Periodic Limb Movements in Sleep: A Systematic Review / T. Kendzerska, M. Kamra, B. J. Murray, M. I. Boulos // *Sleep*. – 2017. – Vol. 40. – № 3.
67. Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study / H. Jokinen, A. A. Gouw, S. Madureira [et al.] // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76. – Incident lacunes influence cognitive decline. – № 22. – P. 1872-1878.

68. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease / M. Duering, E. Csanadi, B. Gesierich [et al.] // *Brain: A Journal of Neurology*. – 2013. – Vol. 136. – Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities. – № Pt 9. – P. 2717-2726.
69. Individual periodic limb movements with arousal are temporally associated with nonsustained ventricular tachycardia: a case-crossover analysis / A. M. May, R. D. May, J. Bena [et al.] // *Sleep*. – 2019. – Vol. 42. – Individual periodic limb movements with arousal are temporally associated with nonsustained ventricular tachycardia. – № 11. – P. zsz165.
70. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies / C. Baglioni, G. Battagliese, B. Feige [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2011. – Vol. 135. – Insomnia as a predictor of depression. – № 1-3. – P. 10-19.
71. Inter-movement interval as a primary stable measure of periodic limb movements of sleep / P. Skeba, K. Hiranniramol, C. J. Earley, R. P. Allen // *Sleep Medicine*. – 2016. – Vol. 17. – P. 138-143.
72. Investigating the origin and evolution of cerebral small vessel disease: The RUN DMC – InTENse study / A. ter Telgte, K. Wiegertjes, A. M. Tuladhar [et al.] // *European Stroke Journal*. – 2018. – Vol. 3. – Investigating the origin and evolution of cerebral small vessel disease. – № 4. – P. 369-378.
73. Kaufman, A. S. Test Review: Wechsler, D. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised. New York: Psychological Corporation, 1981 / A. S. Kaufman // *Journal of Psychoeducational Assessment*. – 1983. – Vol. 1. – Test Review. – № 3. – P. 309-313.
74. Lack of Association between Periodic Limb Movements during Sleep and Neuroimaging Signatures of Cerebral Small Vessel Disease in Stroke-Free Community-Dwelling Older Adults. The Atahualpa Project / O. H. Del Brutto, R. M. Mera, V. J. Del Brutto, P. R. Castillo // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*. – 2020. – Vol. 29. – № 2. – P. 104497.

75. Leijssen, E. M. C. van. Disease progression and regression in sporadic small vessel disease—insights from neuroimaging / E. M. C. van Leijssen, F.-E. de Leeuw, A. M. Tuladhar // *Clinical Science*. – 2017. – Vol. 131. – № 12. – P. 1191-1206.
76. Leissner, L. Periodic limb movements in sleep: to treat or not to treat? / L. Leissner, M. Sandelin // *Sleep Medicine*. – 2002. – Vol. 3. – Periodic limb movements in sleep. – P. S27-S30.
77. Longitudinal Relationships of Periodic Limb Movements During Sleep and Incident Atrial Fibrillation / A. M. May, T. Blackwell, K. L. Stone [et al.] // *Longitudinal Relationships of Periodic Limb Movements During Sleep and Incident Atrial Fibrillation*. – 2017. – Vol. 25. – P. 78-86.
78. Mahowald, M. W. Periodic limb movements are NOT associated with disturbed sleep. Con / M. W. Mahowald // *Journal of clinical sleep medicine*. – 2007. – Vol. 3. – № 1. – P. 15-17.
79. Measuring progression of cerebral white matter lesions on MRI: Visual rating and volumetrics / N. D. Prins, E. C. W. van Straaten, E. J. van Dijk [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. – Measuring progression of cerebral white matter lesions on MRI. – № 9. – P. 1533-1539.
80. Mims, K. N. Sleep and Stroke / K. N. Mims, D. Kirsch // *Sleep Medicine Clinics*. – 2016. – Vol. 11. – № 1. – P. 39-51.
81. MoCA Test. – URL: <https://www.mocatest.org> (date accessed: 16.08.2020). – Text : electronic.
82. Modification of the relationship of the apolipoprotein E ϵ 4 allele to the risk of Alzheimer disease and neurofibrillary tangle density by sleep / A. S. P. Lim, L. Yu, M. Kowgier [et al.] // *JAMA neurology*. – 2013. – Vol. 70. – № 12. – P. 1544-1551.
83. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / F. Fazekas, J. Chawluk, A. Alavi [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 1987. – Vol. 149. – № 2. – P. 351-356.
84. MRI Characteristics of the Evolution of Supratentorial Recent Small Subcortical Infarcts / S. Okazaki, E. Hornberger, M. Griebel [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 118.

85. MRI progression of cerebral small vessel disease and cognitive decline in patients with hypertension: / R. Uiterwijk, J. Staals, M. Huijts [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2017. – Vol. 35. – MRI progression of cerebral small vessel disease and cognitive decline in patients with hypertension. – № 6. – P. 1263-1270.
86. Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review / R. P. Munhoz, J. L. Pedroso, F. A. Nascimento [et al.] // *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*. – 2020. – Vol. 78. – Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection. – № 5. – P. 290-300.
87. Neuropathological substrates of dementia and depression in vascular dementia, with a particular focus on cases with small infarct volumes / C. Ballard, I. McKeith, J. O'Brien [et al.] // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 2000. – Vol. 11. – № 2. – P. 59-65.
88. Neurophysiological study of corticomotor pathways in restless legs syndrome / R. Quatralé, M. Manconi, E. Gastaldo [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2003. – Vol. 114. – № 9. – P. 1638-1645.
89. New Actigraphic Assessment Method for Periodic Leg Movements (PLM) / J. Kazenwadel, Th. Pollmacher, C. Trenkwalder [et al.] // *Sleep*. – 1995. – Vol. 18. – № 8. – P. 689-697.
90. New approaches to the study of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome / R. Ferri, M. Zucconi, M. Manconi [et al.] // *Sleep*. – 2006. – Vol. 29. – № 6. – P. 759-769.
91. Nicolas, A. Is excessive daytime sleepiness with periodic leg movements during sleep a specific diagnostic category? / A. Nicolas, P. Lespérance, J. Montplaisir // *European Neurology*. – 1998. – Vol. 40. – № 1. – P. 22-26.
92. Night-to-night variability of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: Comparison between the periodicity index and the PLMS index / R. Ferri, S. Fulda, M. Manconi [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2013. – Vol. 14. – № 3. – P. 293-296.
93. Novel imaging techniques in cerebral small vessel diseases and vascular cognitive impairment / G. Banerjee, D. Wilson, H. R. Jäger, D. J. Werring // *Biochimica et*

Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. – 2016. – Vol. 1862. – № 5. – P. 926-938.

94. Oscillatory cortical changes during periodic limb movements / J. Iriarte, E. Urrestarazu, M. Alegre [et al.] // Oscillatory Cortical Changes During Periodic Limb Movements. – 2004. – Vol. 27. – № 8.

95. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges / L. Pantoni // The Lancet. Neurology. – 2010. – Vol. 9. – Cerebral small vessel disease. – № 7. – P. 689-701.

96. Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment / J. Montplaisir, M. Michaud, R. Denesle, A. Gosselin // Sleep Medicine. – 2000. – Vol. 1. – № 2. – P. 163-167.

97. Periodic leg movements during sleep are associated with polymorphisms in BTBD9, TOX3/BC034767, MEIS1, MAP2K5/SKOR1, and PTPRD. / H. Moore, J. Winkelmann, L. Lin [et al.] // Sleep. – 2014. – Vol. 37. – № 9.

98. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: Prevalence, clinical significance and treatment / M. Hornyak, B. Feige, D. Riemann, U. Voderholzer // Sleep Medicine Reviews. – 2006. – Vol. 10. – № 3. – P. 169-177.

99. Periodic Limb Movements and White Matter Hyperintensities in First-Ever Minor Stroke or High-Risk Transient Ischemic Attack / M. I. Boulos, B. J. Murray, R. T. Muir [et al.] // Sleep. – 2016. – Vol. 40. – № 3.

100. Periodic limb movements both in non-REM and REM sleep: relationships between cerebral and autonomic activities / M. Allena, C. Campus, E. Morrone [et al.] // Clinical Neurophysiology. – 2009. – Vol. 120. – № 7. – P. 1282-1290.

101. Periodic Limb Movements During Sleep and Prevalent Hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / B. B. Koo, S. Sillau, D. A. Dean [et al.] // Hypertension. – 2015. – Vol. 65. – № 1. – P. 70-77.

102. Periodic limb movements during sleep are a frequent finding in patients with Gilles de la Tourette's syndrome / U. Voderholzer, N. Müller, C. Haag [et al.] // Journal of Neurology. – 1997. – Vol. 244. – № 8. – P. 521-526.

103. Periodic limb movements during sleep in alcohol dependent patients / H. Gann, B. Feige, S. Fasihi [et al.] // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 2002. – Vol. 252. – № 3. – P. 124-129.
104. Periodic Limb Movements in Sleep are Associated with Greater Cognitive Decline in Older Men without Dementia / Y. Leng, T. Blackwell, K. L. Stone [et al.] // *Sleep*. – 2016. – Vol. 39. – № 10. – P. 1807-1810.
105. Periodic Limb Movements in Sleep is Associated with Increased Mortality / J.-W. Choi, J. S. Song, Y. J. Lee, D.-U. Jeong // *Psychiatry Investigation*. – 2017. – Vol. 14. – № 5. – P. 669.
106. Periodic limb movements in sleep: Prevalence and associated sleepiness in the Wisconsin Sleep Cohort / E. B. Leary, H. E. Moore, L. D. Schneider [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2018. – Vol. 129. – Periodic limb movements in sleep. – № 11. – P. 2306-2314.
107. Periodic limb movements in syringomyelia and syringobulbia / M. Nogués, A. Cammarota, R. Leiguarda [et al.] // *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. – 2000. – Vol. 15. – № 1. – P. 113-119.
108. Periodic movements of the legs during sleep associated with rises in systemic blood pressure / N. J. Ali, R. J. Davies, J. A. Fleetham, J. R. Stradling // *Sleep*. – 1991. – Vol. 14. – № 2. – P. 163-165.
109. Plante, D. T. Leg actigraphy to quantify periodic limb movements of sleep: A systematic review and meta-analysis / D. T. Plante // *Sleep Medicine Reviews*. – 2014. – Vol. 18. – Leg actigraphy to quantify periodic limb movements of sleep. – № 5. – P. 425-434.
110. Polygraphic data on motor phenomena in the restless legs syndrome / E. Lugaresi, G. Coccagna, C. A. Tassinari, C. Ambrosetto // *Rivista Di Neurologia*. – 1965. – Vol. 35. – № 6. – P. 550-561.
111. Polysomnographic abnormalities in patients with vascular cognitive impairment-no dementia / B. Jiang, C. Ding, G. Yao [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2013. – Vol. 14. – № 11. – P. 1071-1075.

112. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders / R. L. Benz, M. R. Pressman, E. T. Hovick, D. D. Peterson // *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*. – 2000. – Vol. 35. – № 6. – P. 1052-1060.
113. Prins, N. D. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update / N. D. Prins, P. Scheltens // *Nature Reviews. Neurology*. – 2015. – Vol. 11. – White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia. – № 3. – P. 157-165.
114. Progression of White Matter Hyperintensities and Incidence of New Lacunes Over a 3-Year Period: The Leukoaraiosis and Disability Study / A. A. Gouw, W. M. van der Flier, F. Fazekas [et al.] // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – Progression of White Matter Hyperintensities and Incidence of New Lacunes Over a 3-Year Period. – № 5. – P. 1414-1420.
115. Recording and scoring leg movements. The Atlas Task Force // *Sleep*. – 1993. – Vol. 16. – № 8. – P. 748-759.
116. Relation of periodic leg movements during sleep and mortality in patients with systolic heart failure / D. Yumino, H. Wang, J. S. Floras [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 107. – № 3. – P. 447-451.
117. Reliability and Sensitivity of Visual Scales versus Volumetry for Evaluating White Matter Hyperintensity Progression / A. A. Gouw, W. M. van der Flier, E. C. W. van Straaten [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2008. – Vol. 25. – № 3. – P. 247-253.
118. Rijsman, R. M. Abnormal H-reflexes in periodic limb movement disorder; impact on understanding the pathophysiology of the disorder / R. M. Rijsman, C. J. Stam, A. W. de Weerd // *Clinical Neurophysiology*. – 2005. – Vol. 116. – № 1. – P. 204-210.
119. Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness / F. Siddiqui, J. Strus, X. Ming [et al.] // *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. – 2007. – Vol. 118. – № 9. – P. 1923-1930.
120. Roh, J. H. Recent Updates on Subcortical Ischemic Vascular Dementia / J. H. Roh, J.-H. Lee // *Journal of Stroke*. – 2014. – Vol. 16. – № 1. – P. 18.

121. Rye, D. B. What Should We Be Measuring? Defining the “P” in PLMS / D. B. Rye // *Sleep*. – 2006. – Vol. 29. – № 6. – P. 2.
122. Santamaria, J. Development of restless legs syndrome after dopaminergic treatment in a patient with periodic leg movements in sleep / J. Santamaria, A. Iranzo, E. Tolosa // *Sleep Medicine*. – 2003. – Vol. 4. – № 2. – P. 153-155.
123. Sasai, T. Change in heart rate variability precedes the occurrence of periodic leg movements during sleep: an observational study / T. Sasai, M. Matsuura, Y. Inoue // *BMC neurology*. – 2013. – Vol. 13. – Change in heart rate variability precedes the occurrence of periodic leg movements during sleep. – P. 139.
124. Sateia, M. J. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition / M. J. Sateia // *Chest*. – 2014. – Vol. 146. – № 5. – P. 1387-1394.
125. Sforza. Determinants of Nocturnal Cardiovascular Variability and Heart Rate Arousal Response in Restless Legs Syndrome (RLS)/Periodic Limb Movements (PLMS) / Sforza, Roche, Pichot // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8. – № 10. – P. 1619.
126. Short-interval leg movements during sleep entail greater cardiac activation than periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome patients / R. Ferri, F. Rundo, A. Silvani [et al.] // *Journal of sleep research*. – 2017. – Vol. 26. – № 5. – P. 602-605.
127. Sieminski, M. Higher nocturnal systolic blood pressure in patients with restless legs syndrome compared with patients with insomnia / M. Sieminski, K. Chwojnicki, M. Partinen // *Sleep Medicine*. – 2017. – Vol. 32. – P. 229-233.
128. Sieminski, M. Periodic limb movements in sleep are followed by increases in EEG activity, blood pressure, and heart rate during sleep / M. Sieminski, J. Pyrzowski, M. Partinen // *Sleep and Breathing*. – 2017. – Vol. 21. – № 2. – P. 497-503.
129. Significant association between systolic and diastolic blood pressure elevations and periodic limb movements in patients with idiopathic restless legs syndrome / W. Cassel, K. Kesper, A. Bauer [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2016. – Vol. 17. – P. 109-120.

130. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline / S. E. Vermeer, N. D. Prins, T. den Heijer [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 348. – № 13. – P. 1215-1222.
131. Simpson, J. R. DSM-5 and Neurocognitive Disorders / J. R. Simpson // *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law*. – 2014. – Vol. 42. – № 2. – P. 159-164.
132. Sleep and executive function in older women: the moderating effect of physical activity / M. J. Lambiase, K. P. Gabriel, L. H. Kuller, K. A. Matthews // *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2014. – Vol. 69. – Sleep and executive function in older women. – № 9. – P. 1170-1176.
133. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy / T. C. Wetter, V. Collado-Seidel, T. Pollmächer [et al.] // *Sleep*. – 2000. – Vol. 23. – № 3. – P. 361-367.
134. Sleep correlates of trait executive function and memory in Parkinson's disease / M. K. Scullin, J. A. Fairley, L. M. Trotti [et al.] // *Journal of Parkinson's Disease*. – 2015. – Vol. 5. – № 1. – P. 49-54.
135. Sleep disorders in aging and dementia / S. Bombois, P. Derambure, F. Pasquier, C. Monaca // *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. – 2010. – Vol. 14. – № 3. – P. 212-217.
136. Sleep quality and preclinical Alzheimer disease / S. Ju. Yo-El, J. S. McLeland, C. D. Toedebusch [et al.] // *JAMA neurology*. – 2013. – Vol. 70. – № 5. – P. 587-593.
137. Sleep-wake disturbances in common neurodegenerative diseases: a closer look at selected aspects of the neural circuitry / G. Zhong, S. L. Naismith, N. L. Rogers, S. J. G. Lewis // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2011. – Vol. 307. – Sleep-wake disturbances in common neurodegenerative diseases. – № 1-2. – P. 9-14.
138. Smith, A. Symbol Digits Modalities Test: Manual / A. Smith. – Los Angeles Western Psychological Services. – California, USA, 1982.
139. Spektor, E. Periodic Limb Movements Syndrome in Patients With Cerebral Small Vessel Disease: Protocol for a Prospective Observational Study / E. Spektor, I. Fietze, M.

- G. Poluektov // *Frontiers in Neurology*. – 2021. – Vol. 12. – Periodic Limb Movements Syndrome in Patients With Cerebral Small Vessel Disease. – P. 1612.
140. Spektor, E. D. Periodic Limb Movements during Sleep and the Clinical-Morphological Signs of Cerebral Microangiopathy / E. D. Spektor, M. G. Poluektov // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2022. – Vol. 52. – P. 326-329.
141. Spreen, O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. / O. Spreen, E. Strauss, Sherman. – USA : Oxford University Press, 1998.
142. Stefani, A. Diagnostic Criteria, Differential Diagnosis, and Treatment of Minor Motor Activity and Less Well-Known Movement Disorders of Sleep / A. Stefani, B. Högl // *Current Treatment Options in Neurology*. – 2019. – Vol. 21. – № 1. – P. 1.
143. Stickgold, R. Sleep-dependent memory consolidation / R. Stickgold // *Nature*. – 2005. – Vol. 437. – № 7063. – P. 1272-1278.
144. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden / J. Staals, S. D. J. Makin, F. N. Doubal [et al.] // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83. – № 14. – P. 1228-1234.
145. Subcortical lacunes are associated with executive dysfunction in cognitively normal elderly / C. L. Carey, J. H. Kramer, S. A. Josephson [et al.] // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – № 2. – P. 397-402.
146. Telles, S. C. L. Periodic limb movements during sleep and restless legs syndrome in patients with ASIA A spinal cord injury / S. C. L. Telles, R. C. Alves, G. Chadi // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2011. – Vol. 303. – № 1-2. – P. 119-123.
147. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan, B. Pillon // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55. – The FAB. – № 11. – P. 1621-1626.
148. The frontal assessment battery in clinical practice: a systematic review: Clinical practice of the FAB / M. Hurtado-Pomares, M. Carmen Terol-Cantero, A. Sánchez-Pérez [et al.] // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2018. – Vol. 33. – The frontal assessment battery in clinical practice. – № 2. – P. 237-251.

149. The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: A Review / H. Benveniste, X. Liu, S. Koundal [et al.] // *Gerontology*. – 2019. – Vol. 65. – The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging. – № 2. – P. 106-119.
150. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response / C. M. Morin, G. Belleville, L. Bélanger, H. Ivers // *Sleep*. – 2011. – Vol. 34. – The Insomnia Severity Index. – № 5. – P. 601-608.
151. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bédirian [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – Vol. 53. – The Montreal Cognitive Assessment, MoCA. – № 4. – P. 695-699.
152. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) / M. Zucconi, R. Ferri, R. Allen [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2006. – Vol. 7. – № 2. – P. 175-183.
153. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research / D. J. Buysse, C. F. Reynolds, T. H. Monk [et al.] // *Psychiatry Research*. – 1989. – Vol. 28. – The Pittsburgh Sleep Quality Index. – № 2. – P. 193-213.
154. The Trail Making Test / J. Llinàs-Reglà, J. Vilalta-Franch, S. López-Pousa [et al.] // *Assessment*. – 2017. – Vol. 24. – № 2. – P. 183-196.
155. Variants in the neuronal nitric oxide synthase (nNOS, NOS1) gene are associated with restless legs syndrome / J. Winkelmann, P. Lichtner, B. Schormair [et al.] // *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. – 2008. – Vol. 23. – № 3. – P. 350-358.
156. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association / P. B. Gorelick, A. Scuteri, S. E. Black [et al.] // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – Vascular contributions to cognitive impairment and dementia. – № 9. – P. 2672-2713.
157. VolBrain. Automated MRI Brain Volumetry System. – URL: <https://www.volbrain.upv.es/> (date accessed: 16.08.2020). – Text : electronic.

158. Walters, A. S. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group / A. S. Walters // *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. – 1995. – Vol. 10. – № 5. – P. 634-642.
159. Wardlaw, J. M. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment / J. M. Wardlaw, M. C. Valdés Hernández, S. Muñoz-Maniega // *Journal of the American Heart Association*. – 2015. – Vol. 4. – What are white matter hyperintensities made of? – № 6. – P. 001140.
160. White matter hyperintensities and their penumbra lie along a continuum of injury in the aging brain / P. Maillard, E. Fletcher, S. N. Lockhart [et al.] // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45. – № 6. – P. 1721-1726.
161. White matter hyperintensity in ischemic stroke patients: it may regress over time / A.-H. Cho, H.-R. Kim, W. Kim, D. W. Yang // *Journal of Stroke*. – 2015. – Vol. 17. – White matter hyperintensity in ischemic stroke patients. – № 1. – P. 60-66.
162. White Matter Lesion Progression in LADIS: Frequency, Clinical Effects, and Sample Size Calculations / R. Schmidt, A. Berghold, H. Jokinen [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – White Matter Lesion Progression in LADIS. – № 10. – P. 2643-2647.
163. Winkelman, J. W. The evoked heart rate response to periodic leg movements of sleep / J. W. Winkelman // *Sleep*. – 1999. – Vol. 22. – № 5. – P. 575-580.
164. World Association of Sleep Medicine (WASM) 2016 standards for recording and scoring leg movements in polysomnograms developed by a joint task force from the International and the European Restless Legs Syndrome Study Groups (IRLSSG and EURLSSG) / R. Ferri, S. Fulda, R. P. Allen [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2016. – Vol. 26. – P. 86-95.
165. Yaffe, K. Connections between sleep and cognition in older adults / K. Yaffe, C. M. Falvey, T. Hoang // *The Lancet Neurology*. – 2014. – Vol. 13. – № 10. – P. 1017-1028.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Опросник для скрининга наличия СПДК, разработанный автором

Таблица А.1 – Опросник для скрининга наличия СПДК, разработанный автором

		Верно	Неверно
1	Я иногда просыпаюсь из-за подергивания ног и/или рук во время сна.		
2	Окружающие замечали у меня во время сна подергивания ног и/или рук.		
3	Моя постель обычно сбита и неряшлива наутро.		
4	У меня нет чувства освежающего сна утром.		
5	Мой сон беспокойный и поверхностный.		
6	Я часто просыпаюсь на протяжении сна.		

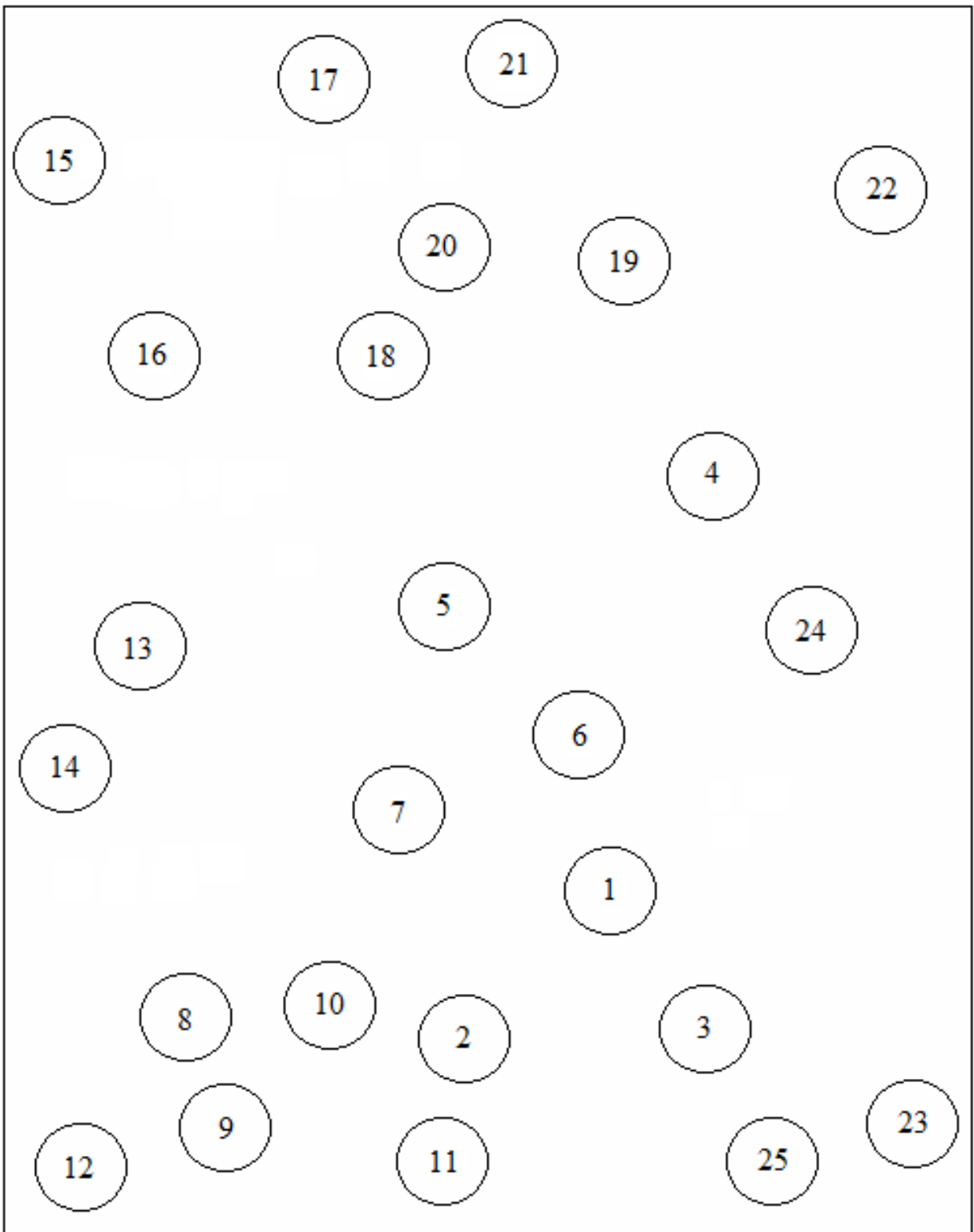
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Тест связи цифр (ТМТ-А)

Рисунок Б.1 – Стимульный материал для теста связи цифр (ТМТ-А)

ПРИЛОЖЕНИЕ В. Тест связи цифр и букв (ТМТ-В)

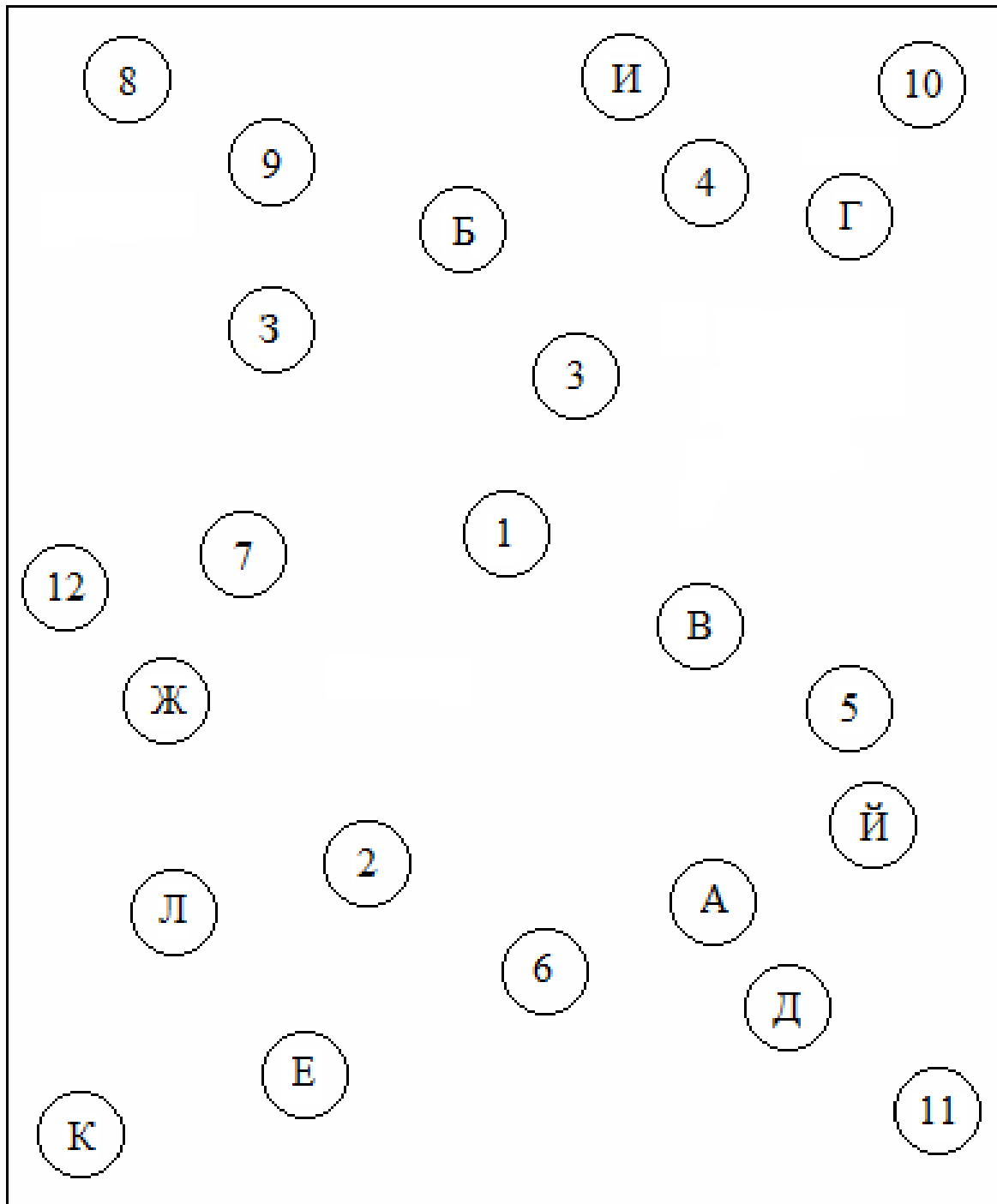


Рисунок В.1 – Стимульный материал для теста связи цифр и букв (ТМТ-В)

ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Тест символьно-числового кодирования

KEY								
(÷	Г	Г	Г	>	+)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(Г	÷	(Г	>	÷	Г	(>	÷	(>	(÷

Г	>	(÷	Г	>	Г	(÷	>	÷	Г	Г)

Г	Г	+)	(Г	+	Г)	Г	÷	÷	Г	Г	+

÷	Г	Г	(>	Г	(Г	>	+	÷)	Г	>	Г

÷	Г)	Г	>	+	Г	Г	÷	Г	+	÷	÷)	(

>	÷	+	÷	Г	>	Г	÷	(+	÷	Г	>)	Г

÷)	+	÷	Г	+)	Г	(÷	÷	(Г	Г	>

Г	÷	(>	Г	÷	(>	÷	+	Г	Г)	÷

Рисунок Г.1 – Стимульный материал для теста символьно-числового кодирования