

*На правах рукописи*



**Пунина Анна Александровна**

**Умеренное сосудистое когнитивное расстройство у пациентов с синдромом  
обструктивного апноэ сна: клинические особенности, подходы к лечению**

3.1.24. Неврология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Грибова Наталья Павловна**

**Официальные оппоненты:**

**Рачин Андрей Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, Академия Национальной ассоциации экспертов по коморбидной неврологии, кафедра клинической медицины, заведующий кафедрой

**Камчатнов Павел Рудольфович** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт нейронаук и нейротехнологий, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики профессор кафедры

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «18» ноября 2026 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

 **Толмачева Виолетта Александровна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Сосудистые когнитивные расстройства (СКР) занимают второе место среди причин деменции после болезни Альцгеймера. Число людей с деменцией в 2021 году оценивалось примерно в 57 млн [Jiménez-Ruizv A. et al., 2024]. На долю СКР приходится до 20–40% случаев деменции. [Rundek T. et al., 2022]. В связи с высокой распространенностью деменции, ключевое значение имеет изучение умеренного СКР как ранней стадии сосудисто-обусловленных когнитивных нарушений (КН) [Mok V. et al., 2024]. Оценки распространенности умеренного СКР существенно различаются в зависимости от диагностических критериев и изучаемых популяций [Liang S. et al., 2025]. СКР негативно сказывается на качестве жизни пациентов и их семей [Jiménez-Ruizv A. et al., 2024], ассоциировано с утратой самообслуживания и значительными социально-экономическими расходами. По оценкам ВОЗ, в 2019 году расходы на помощь пациентам с деменцией превысили 1,3 трлн долларов США [WHO, 2021].

В последние годы активно обсуждается роль коморбидных состояний, способных усиливать КН при СКР. К их числу относится синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – распространённое заболевание, сопровождающееся ночной гипоксемией и фрагментацией сна [Marchi N. et al., 2024]. Распространённость СОАС у взрослых 30–69 лет оценивается до 936 млн человек [Kandasamy G. et al., 2023]. У 11–71% пациентов с умеренным СКР выявляется сопутствующий СОАС [Mubashir T. et al., 2019]. Более чем у 50% пациентов со средней и тяжелой степенью СОАС отмечаются объективные КН [Schwerthöffer D. et al., 2024]. Таким образом, СКР и СОАС нередко наблюдаются одновременно.

СОАС относится к числу заболеваний, поддающихся эффективной терапии, эффективность которой в отношении КН активно исследуется [Ogbu I. et al., 2024]. Однако вклад СОАС в клиническую картину СКР остаётся недостаточно изученным. Комплексная оценка влияния СОАС на течение умеренного СКР с анализом нейропсихологического профиля и функционального статуса необходима для оптимизации лечебно-диагностической тактики у коморбидных пациентов. Изучение обратимости КН на фоне терапии и обоснование стратегии наблюдения и лечения сохраняют высокую научно-практическую значимость.

### **Степень разработанности темы исследования**

За последние годы расширились представления о клинической картине умеренного СКР. Наиболее часто описываются нарушения исполнительных функций и комплексного внимания при относительной сохранности памяти [Воробьева О.В. и соавт., 2022; Meguro K. et al., 2019]. Однако в некоторых исследованиях сообщается, что у пациентов с СКР преобладают нарушения памяти и языковых способностей [Rockwood K. et al., 2000], а в других – дефицит перцептивно-

моторных функций [Smid J. et al., 2022]. Разнородность результатов во многом связана с различиями диагностических критериев, применяемых для верификации СКР.

Критерии Международного общества сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств (International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders, VASCOG) определили диагностический стандарт СКР, основанный на сочетании нейропсихологического обследования, данных нейровизуализации и подтверждения сосудистой природы КН [Sachdev R. et al., 2014]. Этот подход отражен в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения России «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» 2024 года, где подчёркивается значимость выявления КН на додементной стадии с обязательным учётом сопутствующей патологии, включая СОАС [Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2024].

СОАС рассматривается как модифицируемый фактор, отягощающий течение СКР [Marchi N. et al., 2024]. В исследованиях продемонстрирована связь СОАС с нарушениями внимания [Leng Y. et al., 2017], когнитивной гибкости [Bubu O. et al., 2020] и скорости обработки информации [Vaessen T. et al., 2024]. Однако имеются противоречивые данные о том, что тяжесть СОАС не всегда коррелирует с выраженностью КН, особенно при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [Bubu O. et al., 2020].

Большинство исследований оценивают СКР и СОАС изолированно, рассматривая КН либо как проявление сосудистого процесса, либо как следствие дыхательных нарушений сна, что затрудняет оценку клинической картины при их сочетании. При оценке влияния дыхательных нарушений на КН у пациентов с СКР целесообразно анализировать отдельные когнитивные домены, а не только глобальный когнитивный статус, что позволяет точнее сопоставлять структуру дефицита с параметрами ночного дыхания. Для этого требуется комплексное нейропсихологическое тестирование, а не только скрининговые шкалы [Lal C. et al. 2017].

Современные исследования подтверждают, что немедикаментозные интервенции (когнитивные тренировки, физические упражнения и нейропсихологическая реабилитация) обладают высокой эффективностью в коррекции КН у лиц с СКР [Rosenberg A. et al., 2020; Liu W. et al., 2020]. Перспективным направлением реабилитации признаны стабилметрические тренировки с биологической обратной связью (БОС) [Котов С.В. и соавт., 2020].

У пациентов с сочетанием КН и СОАС ключевым методом коррекции дыхательных нарушений остаётся терапия положительным давлением в верхних дыхательных путях (ПАП-терапия), для которой в ряде исследований описаны улучшения отдельных когнитивных доменов. [Velescu D. et al, 2023; D'Rozario A. et al., 2022]. Вместе с тем, имеются данные, свидетельствующие об отсутствии позитивных эффектов ПАП-терапии на когнитивные функции Barbé F. et al. [Xu H. et al., 2025], и что её применение не сопровождается замедлением

прогрессирования КН [Skiba V. et al., 2020]. Таким образом, влияние дыхательных нарушений сна на характер КН и возможность их коррекции во многом не определены.

### **Цель и задачи исследования**

Цель исследования: выявить особенности нейропсихологического профиля у пациентов с умеренным СКР при наличии СОАС и оценить эффективность немедикаментозных методов коррекции КН у данной категории пациентов.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ нейропсихологических показателей у пациентов с умеренным СКР при наличии СОАС различной степени тяжести с выявлением наиболее уязвимых когнитивных доменов.

2. Оценить потенциальные взаимосвязи КН с параметрами кардиореспираторного мониторинга (КРМ) у пациентов с умеренным СКР при наличии СОАС.

3. Изучить эффективность АПАП-терапии в восстановлении когнитивных функций у пациентов с умеренным СКР при наличии СОАС.

4. Оценить эффективность когнитивно-моторной тренировки (КМТ, письмо недоминантной рукой) как немедикаментозного метода коррекции КН у пациентов с умеренным СКР при наличии СОАС средней и тяжелой степени.

5. Оценить эффективность стабилотренинга с БОС как немедикаментозного метода коррекции КН у пациентов с умеренным СКР при наличии СОАС средней и тяжелой степени.

### **Научная новизна**

1. Впервые у пациентов с умеренным СКР проведена комплексная оценка когнитивного профиля в зависимости от степени тяжести СОАС и показано, что тяжелый СОАС выступает модификатором умеренного СКР, усиливая дефицит комплексного внимания, социального познания, памяти, исполнительных функций и ассоциирован с более выраженными депрессивными симптомами.

2. Впервые выполнен сравнительный анализ вклада основных параметров КРМ в выраженность КН при умеренном СКР и установлено, что показатели ночной гипоксемии и фрагментации сна имеют более тесную связь с ключевыми когнитивными доменами, чем индекс апноэ/гипопноэ (АHI).

3. Впервые прослежена динамика когнитивных функций у пациентов с умеренным СКР и СОАС на фоне АПАП-терапии и показано, что основной когнитивный ответ формируется в первые 3 месяца лечения с последующей стабилизацией, а выраженность улучшений определяется уровнем приверженности к терапии.

4. Впервые оценена эффективность КМТ, основанной на письме недоминантной рукой, при умеренном СКР с учётом наличия и степени тяжести СОАС и показано, что при АHI < 15

events/h наблюдается более широкий спектр улучшений когнитивных функций, тогда как при  $\text{AHI} \geq 15$  events/h профиль когнитивного ответа существенно сужается.

5. Впервые показано, что стабилотренинг с БОС у пациентов с умеренным СКР способствует улучшению отдельных компонентов когнитивных функций. Установлено, что при  $\text{AHI} < 15$  events/h эффект вмешательства носил более широкий характер, тогда как при  $\text{AHI} \geq 15$  events/h и более выраженной гипоксемии профиль когнитивного ответа оставался ограниченным.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты исследования уточняют представления о роли СОАС как модифицирующего фактора течения умеренного СКР и демонстрируют, что вклад дыхательных нарушений во сне в когнитивный дефицит определяется не только степенью тяжести СОАС, но и параметрами ночной гипоксемии и фрагментации сна. Практическая значимость работы заключается в обосновании необходимости целенаправленного скрининга пациентов с умеренным СКР на наличие СОАС с изучением показателей ночной гипоксемии и фрагментации сна, что позволит более точно провести стратификацию риска когнитивного ухудшения и прогнозирование ответа на реабилитационные программы. Результаты исследования позволяют рекомендовать АПАП-терапию, КМТ на основе письма недоминантной рукой и стабилотренинг с БОС как значимые компоненты комплексного ведения пациентов с умеренным СКР и СОАС. Полученные данные могут быть использованы при разработке клинических алгоритмов и реабилитационных маршрутов в практике неврологов, сомнологов и специалистов по медицинской реабилитации.

### **Методология и методы исследования**

В исследование включены 135 пациентов в возрасте от 50 до 75 лет с умеренным СКР. На первом этапе всем пациентам проводилось расширенное нейропсихологическое тестирование с применением стандартизированных опросников и тестов, направленных на оценку выраженности КН в основных когнитивных доменах. Всем пациентам выполнялся КРМ ночного сна с последующей стратификацией по наличию и степени тяжести СОАС. В сформированных группах проводилось сравнение нейропсихологического профиля, а также анализ взаимосвязи выраженности КН с показателями КРМ.

На втором этапе исследования (интервенционном) оценивалась динамика когнитивного функционирования на фоне АПАП-терапии в течение 6 месяцев у пациентов с умеренным СКР и СОАС, имеющих показания к данному виду лечения. В двух самостоятельных подгруппах пациентов отдельно изучалась эффективность месячного курса КМТ, основанной на письме недоминантной рукой, и 14-дневного курса занятий на стабилметрической платформе с БОС. В каждом случае оценивались результативность соответствующей методики и вклад СОАС в эффективность вмешательства.

### **Личный вклад автора**

Автор лично осуществил постановку цели и задач диссертационного исследования, разработал план и дизайн работы, произвел отбор пациентов в соответствии с критериями включения и невключения. Проведено клиническое обследование пациентов, сбор жалоб, анамнеза и оценка сопутствующей соматической патологии, анкетирование с использованием валидированных опросников и выполнение инструментальных методов, включая КРМ, с последующим анализом результатов. Автор самостоятельно проводил занятия с пациентами в рамках стабилметрического тренинга с БОС и КМТ, основанной на письме недоминантной рукой, осуществлял маршрутизацию пациентов с СОАС для подбора ПАП-терапии, анализировал данные встроенных отчётов аппаратов АПАП, оценивал приверженность к лечению. Анализ, интерпретация и статистическая обработка данных, изложение полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, подготовка материалов к опубликованию выполнены автором лично.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. У пациентов с умеренным СКР наличие СОАС ассоциируется с менее благоприятным нейропсихологическим профилем. Тяжёлая степень СОАС сопровождается дополнительным снижением общего когнитивного статуса, более выраженным дефицитом компонентов комплексного внимания, исполнительных функций, обучения, памяти и социального познания, а также более выраженной депрессивной симптоматикой при менее выраженной тревоге. При лёгкой степени СОАС нейропсихологический профиль сопоставим с таковым у пациентов с умеренным СКР без СОАС, тогда как при средней степени – показатели занимают промежуточное положение без достоверных отличий как от лёгкой, так и от тяжёлой степени СОАС.

2. У пациентов с умеренным СКР и СОАС общий когнитивный статус, компоненты исполнительных функций, комплексного внимания, социального познания и памяти демонстрируют умеренные отрицательные корреляции с показателями %Time<90%, ODI, AHI, AAI. Общий когнитивный статус образует сильные положительные связи со SpO<sub>2</sub>mean, а лобные функции – сильные и отрицательные с T90>5min.

3. АПАП-терапия у пациентов с умеренным СКР и СОАС приводит к частичному, но клинически значимому восстановлению КН; к 1-му месяцу отмечается улучшение комплексного внимания, к 3-му месяцу – общего когнитивного статуса, памяти и исполнительных функций, к 6-му месяцу – лобных функций.

4. КМТ, основанная на письме недоминантной рукой, является эффективным методом немедикаментозной коррекции умеренного СКР вне зависимости от наличия СОАС. При СОАС средней и тяжёлой степени объём улучшения ограничивается уровнем ночной оксигенации. Более низкая оксигенация сопровождается меньшей выраженностью эффекта.

5. Стабилотренинг с БОС обеспечивает улучшение отдельных когнитивных доменов у пациентов с умеренным СКР как при наличии, так и при отсутствии СОАС. При СОАС средней и тяжелой степени эффект зависит от ночной гипоксемии и частоты пробуждений. Более выраженная гипоксемия и более частые пробуждения уменьшают потенциал когнитивного восстановления.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности.**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, пунктам п. 3 «Сосудистые заболевания нервной системы» и п. 12 «Неврология нарушений сна и бодрствования».

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным объемом выборки, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе цели и задачам. Сформулированные в научно-квалификационной работе положения, выводы и практические рекомендации соответствуют фактическим данным, наглядно представленным в таблицах.

Основные положения научной работы докладывались и обсуждались на всероссийских и международных конференциях:

1. XI Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века. Осенний марафон». Смоленск. 10–11 ноября 2023 г.

2. XVI Республиканская научно-практическая конференция с международным участием студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития современной медицины». Гомель, Республика Беларусь. 23–24 мая 2024 г.

3. Международная летняя школа «Неделя лидерства – 2024». Самарканд, Узбекистан. 12–18 августа 2024 г.

4. IV Научно-практическая конференция с международным участием «Медико-социальные аспекты охраны материнства и детства». Смоленск. 27–28 сентября 2024 г.

5. XIII Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (77-я научная студенческая конференция и 53-я конференция молодых ученых). Смоленск. 25–26 апреля 2025 г.

6. III Международный междисциплинарный конгресс «Коморбидная неврология 2025». Москва. 2–3 октября 2025 г.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите решением, принятым на межкафедральной конференции ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 10 февраля 2026 г.).

## **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в практику взрослого неврологического отделения и отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной и периферической нервной системы ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница»; в учебный процесс кафедры неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет».

## **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 12 печатных работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 3 иные публикации по теме диссертационного исследования; 3 публикации в материалах международных и всероссийских научных конференций.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 144 страницах машинописного текста, включая список литературы. Работа содержит 37 таблиц. Диссертационная работа содержит следующие структурные элементы: введение, обзор литературы по теме исследования, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также список литературы, включающий 314 источников: 52 отечественных источников и 262 зарубежных источника.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Обследованы 135 пациентов с подтвержденным диагнозом умеренного СКР. Исследование проведено на базе ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» и ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 2 от 09.09.2023, протокол № 2 от 19.09.2025).

**Критерии включения:** наличие подтвержденного диагноза умеренного СКР; возраст пациентов от 50 до 75 лет; наличие  $\geq 1$  фактора риска ССЗ; наличие по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ) признаков хронического сосудистого повреждения белого вещества головного мозга (ГМ), подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

**Критерии не включения:** деменция любой этиологии; КН, обусловленные другой этиологией; острые нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговые травмы, операции на ГМ в анамнезе; нейродегенеративные, демиелинизирующие, воспалительные заболевания центральной нервной системы и новообразования ГМ; приём лекарственных средств, угнетающих дыхательный центр, а также прием препаратов с антихолинергической активностью при общем индексе антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Cognitive Burden, ACB)  $\geq 3$  баллов; соматические заболевания в стадии обострения; наличие в анамнезе психических заболеваний, злоупотребления алкоголем или наркотической зависимости.

**Критерии исключения:** отказ пациента от дальнейшего участия на любом этапе исследования; обострение соматических заболеваний в ходе наблюдения; возникновение нового заболевания, потенциально способного повлиять на результаты исследования; начало приёма препаратов, приводящих к увеличению ACB  $\geq 3$  баллов.

Сосудистая этиология КН была определена согласно международным критериям VASCOG [Sachdev P. et al., 2014]. Выраженность КН оценивалась в соответствии с диагностическими критериями диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR), используемыми для постановки диагноза умеренного когнитивного расстройства [American Psychiatric Association, 2022].

### Нейропсихологическое тестирование

Все пациенты прошли стандартизированную батарею тестов, направленную на оценку когнитивных функций, психоэмоционального состояния и функциональной независимости. Подбор тестов осуществлялся в соответствии с классификацией когнитивных доменов по DSM-5 [Sachdev P. et al., 2014] и был ориентирован на охват всех основных областей. Перечень используемых тестов для оценки когнитивных функций и их клиническое назначение представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Перечень использованных тестов для оценки когнитивных функций с указанием оцениваемых параметров

| Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)                          |                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| MoCA, общий балл                                                                                             | Общие когнитивные функции                                                       |
| Батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB)                                                  |                                                                                 |
| FAB, общий балл                                                                                              | Компоненты исполнительных функций, комплексного внимания, языковых способностей |
| Тест свободного и ассоциированного селективного распознавания с непосредственным воспроизведением (FCSRT-IR) |                                                                                 |
| Общее количество воспроизведённых слов (Total Recall, TR)                                                    | Обучение и память (вербальная эпизодическая)                                    |

Продолжение Таблицы 1

|                                                                                         |                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Свободное воспроизведение (Free Recall, FR)                                             | Обучение и память (свободное воспроизведение)                                                                     |
| Отсроченное воспроизведение (Cued Recall, CR)                                           | Обучение и память (отсроченное воспроизведение)                                                                   |
| Индекс чувствительности к подсказке (Index of Sensitivity to Cueing, ISC)               | Обучение и память (воспроизведение с подсказкой)                                                                  |
| Тест прокладывания пути (Trail Making Test, TMT)                                        |                                                                                                                   |
| TMT-A, с                                                                                | Комплексное внимание (устойчивость внимания, скорость обработки информации)                                       |
| TMT-B, с                                                                                | Комплексное внимание (устойчивость внимания, скорость обработки информации)                                       |
| TMT B-A                                                                                 | Исполнительные функции (когнитивная гибкость, когнитивный контроль), комплексное внимание (переключение внимания) |
| Тест символьно-цифрового кодирования (Symbol Digit Modalities Test, SDMT)               |                                                                                                                   |
| SDMT, общий балл                                                                        | Комплексное внимание (избирательность, устойчивость внимания, скорость обработки информации)                      |
| Тест рисования часов (The Clock Drawing Test, CDT)                                      |                                                                                                                   |
| CDT, общий балл                                                                         | Перцептивно-моторные функции (зрительное восприятие, зрительно-конструктивный праксис)                            |
| Чтение психического статуса по глазам (Reading the Mind in the Eyes Test, RMET)         |                                                                                                                   |
| RMET, общий балл                                                                        | Социальное познание (распознавание эмоций, «теория разума»)                                                       |
| Опросник для оценки критичности к нарушениям» (Self-Awareness Deficits Interview, SADI) |                                                                                                                   |
| SADI, общий балл                                                                        | Социальное познание (когнитивный инсайт)                                                                          |

Для оценки когнитивно-моторной интеграции и распределения внимания (как компонента комплексного внимания) использовался тест «Встань и иди» (Timed Up and Go, TUG) с двойной когнитивной задачей (TUG Dual Task, TUGdt). Рассчитывалось относительное изменение времени выполнения теста в условиях двойной задачи (Dual-Task cost, DTC).

Эмоциональный статус оценивали по шкале депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) с регистрацией общего балла и субшкал BDI C-A (cognitive-affective, когнитивно-аффективная) и BDI S-P (somatic-performance, соматических проявлений депрессии). Тревожность определяли по шкале Спилбергера в адаптации Ю. Л. Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) с отдельной оценкой ситуативной (STAI-S) и личностной (STAI-T) тревожности. Функциональную активность оценивали по шкале инструментальной активности Лоутона (Instrumental Activities of Daily Living, IADL). Антихолинергическую когнитивную нагрузку лекарственной терапии рассчитывали по шкале ACB.

## **Диагностика синдрома обструктивного апноэ сна**

Диагностика СОАС включала анкетирование по опроснику SBQ (STOP-Bang Questionnaire) для оценки риска СОАС и шкале сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) для оценки дневной сонливости. Всем пациентам выполняли КРМ на приборе SomnoCheck Micro Cardio (Loewenstein Medical, Германия) с длительностью записи 8 ч. Анализ данных выполняли с помощью программного обеспечения SOMNOlab v2.19 (Weinmann, Германия). Диагноз СОАС устанавливали при АНІ  $\geq 5$  events/h согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению СОАС [Литвин А.Ю. и соавт., 2024]. Степень тяжести СОАС определяли по АНІ как лёгкую при 5–14 events/h, среднюю при 15–29 events/h и тяжёлую при  $\geq 30$  events/h [ICSD-3-TR, AASM, 2023].

Оценивали показатели КРМ: АНІ (events/h); ОDI (Oxygen Desaturation Index) – индекс десатурации (events/h); ОАНІ (Obstructive АНІ) - индекс обструктивных апноэ/гипопноэ (events/h); САНІ (Central АНІ) - индекс центральных апноэ/гипопноэ (events/h); MAD (Mean Apnea Duration) – средняя продолжительность апноэ (с); SpO<sub>2</sub>min (Minimum Oxygen Saturation) – минимальный уровень сатурации крови (%); SpO<sub>2</sub>mean (Mean Oxygen Saturation) – средний уровень сатурации крови (%); %Time <90% – процент времени с уровнем SpO<sub>2</sub><90% (%); T90>5min - процент времени записи, приходящийся на эпизоды с SpO<sub>2</sub><90% длительностью более 5 минут (%); HRmax/HRmin/HRmean (Heart Rate) – максимальная/минимальная/средняя частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин); ААІ (Autonomic Activation Index) – индекс автономной активации (events/h); ААІresp (Respiratory ААІ) – индекс автономной активации, связанный с респираторными событиями (events/h).

## **Другие методы обследования**

Всем пациентам выполняли сбор жалоб и анамнеза, анализ данных общеклинических обследований, неврологический осмотр и учет коморбидной патологии. Обязательным условием включения была нейровизуализация (МРТ или КТ ГМ) для подтверждения сосудистой природы КН и исключения иных причин КН.

## **Методы лечения**

В исследовании применялись два немедикаментозных подхода к лечению умеренного СКР – КМТ и стабилотренинг с БОС, эффективность которых сравнивалась у пациентов с различной выраженностью дыхательных нарушений. Кроме того, для лечения СОАС применялась АПАП-терапия, при которой изучалась обратимость КН. Эффективность каждого вмешательства оценивалась отдельно, с формированием независимых выборок пациентов.

КМТ представляла собой письмо недоминантной рукой в стандартных каллиграфических прописях. Правши выполняли задания левой рукой, левши – правой. Доминирующая рука определялась с использованием Эдинбургского опросника ведущей руки (Edinburgh Handedness

Inventory, ЕНІ). Пациентам давались рекомендации по технике выполнения заданий. Задания необходимо было выполнять в течение 30 минут каждый день в течение 1 месяца. Начинать следовало с упражнений для активации мелкой моторики, затем переходить к заполнению прописей. По окончании курса лечения пациенты предоставляли заполненные прописи для контроля соблюдения режима КМТ. Нейропсихологическое обследование проводилось до начала курса КМТ и после его завершения.

Тренировки на стабилотренажере с биологической обратной связью выполнялись ежедневно на стабилметрической платформе ST-150 (МЕРА, Россия) с функцией визуальной БОС и использованием программного обеспечения «Стандарт» (МЕРА, Россия). Курс продолжался 14 дней и проводился на кафедре неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии ФДПО на базе ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». Программа включала пять игровых модулей: «Сектор», «Мишень», «Мяч и стена», «Стрельба по тарелочкам», «Мелодия». Продолжительность занятия составляла 30 минут. Нейропсихологическое обследование проводилось до начала курса тренировок и после его завершения.

Всем пациентам с показаниями к ПАП-терапии было рекомендовано обращение в Центр респираторной медицины на базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1». Показания определялись по Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению СОАС [Литвин А.Ю. и соавт., 2024]. Подбор параметров и инициация ПАП-терапии выполнялись врачами-пульмонологами Центра, после чего лечение продолжалось в домашних условиях. ПАП-терапия проводилась с использованием автоматических аппаратов для респираторной поддержки (АПАП). Для оценки эффективности АПАП-терапии в анализ включались только пациенты с высокой приверженностью к АПАП, ранее не проходившие курсы КМТ или стабилотренинга с БОС. Эффективность ПАП-терапии оценивали по динамике нейропсихологических показателей и по изменениям параметров мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии (МКП) относительно исходного КРМ.

### **Статистическая обработка данных**

Анализ данных выполнялся непараметрическими статистическими методами. Количественные данные представляли как  $Me [Q1; Q3]$ . Межгрупповые сравнения проводили критерием Манна-Уитни (2 независимые группы) и Краскела-Уоллиса ( $> 2$  групп), апостериорные попарные сравнения – критерием Манна-Уитни. Для двух зависимых измерений применялся критерий Вилкоксона. Повторные зависимые измерения оценивались критерием Фридмана, мерой эффекта служил коэффициент конкорданции Кендалла  $W$ , апостериорные сравнения выполнялись критерием Вилкоксона. Категориальные переменные сравнивались с помощью  $\chi^2$  Пирсона, при ожидаемых частотах  $< 5$  применялся точный критерий Фишера. При парных сравнениях долей во времени использовался критерий Мак-Немары. Многомерные ассоциации

оценивали множественной линейной регрессией с робастными стандартными ошибками. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Диагностическую точность шкал в отношении бинарного исхода оценивали методом ROC-анализа с расчётом AUC и 95 % доверительного интервала. Оптимальные пороговые значения определяли по индексу Юдена с расчётом чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Ассоциации с вероятностью бинарного исхода оценивали логистической регрессией с представлением результатов как OR и 95 % доверительного интервала. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони. Статистическая значимость принималась при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Общая характеристика пациентов, включённых в исследование**

Исследуемая группа представлена 135 пациентами в возрасте 63 [57; 70] лет. Женщины составили 56,3 % выборки ( $n = 76$ ), мужчины – 43,7 % ( $n = 59$ ). Количество лет формального образования составило 11 [9,5; 14] лет. Избыточная масса тела отмечалась у 29,6 % пациентов ( $n = 40$ ), ожирение I степени – у 33,3 % ( $n = 45$ ), II степени – у 12,6 % ( $n = 17$ ), III степени – у 16,3 % ( $n = 22$ ), индекс массы тела (ИМТ) – 30,7 [29,0; 36,7] кг/м<sup>2</sup>. Артериальная гипертензия (АГ) диагностирована в 94,8 % ( $n = 128$ ) случаев; в структуре общей выборки целевые уровни артериального давления (АД) достигнуты у 75 пациентов (55,6 %), у остальных 60 (44,4 %) отмечалась неконтролируемая АГ. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречалась в 63,0 % случаев ( $n = 85$ ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) отмечена у 29,6 % ( $n = 42$ ) больных, бронхиальная астма (БА) – у 13,3 % ( $n = 18$ ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 18,5 % ( $n = 25$ ), фибрилляция предсердий (ФП) – у 12,6 % ( $n = 17$ ), хроническая болезнь почек (ХБП) со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) – у 25,2 % ( $n = 34$ ), дислипидемия – у 97,0 % ( $n = 131$ ). Другие ССЗ, включая пороки сердца и кардиомиопатии, зарегистрированы в 7,4 % случаев ( $n = 10$ ). Сахарный диабет (СД) отмечался у 28,9 % пациентов ( $n = 39$ ).

### **Сравнительный анализ нейропсихологических показателей у пациентов с умеренным СКР при различной степени тяжести СОАС**

Пациентов с умеренным СКР распределили по степени тяжести СОАС по АНІ после КРМ: контрольная группа – без СОАС ( $n = 43$ ; 32 %), группа 1 – с лёгкой степенью СОАС ( $n = 27$ ; 20 %), группа 2 – со средней ( $n = 30$ ; 22 %) и группа 3 – с тяжёлой ( $n = 35$ ; 26 %). Для апостериорных попарных сравнений применяли поправку Бонферрони, критический уровень  $p < 0,008$  ( $m = 6$ ). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, уровню образования, АСВ, распространённости АГ,

ИБС, ХСН, дислипидемии, ФП, БА, ХОБЛ и ХБП. Контрольная и 3 группа различались по распространенности неконтролируемой АГ ( $p < 0,008$ ). ИМТ был выше в группах 2 и 3 по сравнению с контролем, а также в группе 3 по сравнению с группой 1 (все  $p < 0,008$ ).

SBQ имел сильную прямую связь с АНГ ( $rs = 0,71$ ;  $p < 0,001$ ). Для выявления АНГ  $\geq 15$  events/h AUC составила 0,89 [95 % ДИ: 0,83–0,95]. Оптимальный порог по индексу Юдена соответствовал  $SBQ \geq 5$  баллов, при котором Se и Sp составили по 80,0 %. ESS коррелировала с АНГ ( $rs = 0,65$ ;  $p < 0,001$ ). Комбинация  $SBQ \geq 3$  и  $ESS \geq 10$  баллов характеризовалась высокой специфичностью (Sp = 98,6 %) при Se = 61,5 % для АНГ  $\geq 15$  events/h.

По данным КРМ респираторные параметры закономерно ухудшались по мере утяжеления СОАС. Межгрупповые различия выявлены для АНГ, ОАНГ, САНГ, ODI, MAD, SpO<sub>2</sub>mean, SpO<sub>2</sub>min, %Time <90% и T90>5 min (все  $p < 0,001$ ). АНГ, ОАНГ, САНГ, ODI, MAD, %Time <90% и T90>5 min возрастали от контроля к группе 3, тогда как SpO<sub>2</sub>mean и SpO<sub>2</sub>min снижались. После исключения пациентов с ФП (n = 17) различия по ААГ сохранялись за счёт ААГresp (оба  $p < 0,001$ ), максимальные значения отмечены в группе 3. HRmin была ниже в группе 3 ( $p < 0,001$ ).

Результаты сравнительного анализа нейропсихологического профиля пациентов с умеренным СКР в зависимости от наличия и степени тяжести СОАС представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Результаты нейропсихологического тестирования у пациентов с умеренным СКР в зависимости от наличия и степени тяжести СОАС

| Параметр  | Группы пациентов            |                   |                   |                   | Статистические данные |                                  |
|-----------|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|----------------------------------|
|           | Контрольная группа (n = 43) | Группа 1 (n = 27) | Группа 2 (n = 30) | Группа 3 (n = 35) | N                     | p                                |
| MoCa      | 24 [23; 25]                 | 24 [23; 25]       | 23 [22; 24]       | 21 [21; 23]       | 24,8                  | < 0,001 <sub>0-3, 1-3</sub>      |
| FAB       | 15 [13; 16]                 | 15 [13; 16]       | 14 [13; 15]       | 12 [12; 14]       | 19,1                  | < 0,001 <sub>0-3, 1-3</sub>      |
| TMT-A     | 67 [56; 74]                 | 65 [60; 77]       | 67 [58; 76]       | 69 [60; 78]       | 1,7                   | 0,646                            |
| TMT-B     | 149 [129; 169]              | 147 [136; 173]    | 165 [137; 184]    | 172 [159; 192]    | 14,1                  | 0,003 <sub>0-3, 1-3</sub>        |
| TMT B-A   | 82 [67; 96]                 | 81 [70; 98]       | 89 [79; 111]      | 99 [91; 114]      | 16,6                  | < 0,001 <sub>0-3, 1-3</sub>      |
| SDMT      | 39 [31; 47]                 | 41 [28; 47]       | 37 [30; 45]       | 29 [25; 35]       | 19,0                  | < 0,001 <sub>0-3, 1-3, 2-3</sub> |
| DTC       | 16,7 [10,0; 23,1]           | 16,7 [8,3; 20,0]  | 18,2 [7,7; 25,0]  | 26,7 [20,0; 33,3] | 22,7                  | < 0,001 <sub>0-3, 1-3, 2-3</sub> |
| FCSRT-TR  | 45 [42; 46]                 | 45 [44; 46]       | 44 [41; 45]       | 42 [39; 44]       | 16,1                  | 0,001 <sub>0-3, 1-3</sub>        |
| FCSRT-FR  | 28 [24; 32]                 | 29 [26; 32]       | 28 [24; 31]       | 24 [16; 27]       | 14,8                  | 0,002 <sub>0-3, 1-3</sub>        |
| FCSRT-CR  | 17 [14; 19]                 | 16 [14; 19]       | 17 [15; 18]       | 19 [17; 23]       | 10,6                  | 0,014 <sub>1-3</sub>             |
| FCSRT-ISC | 83 [75; 88]                 | 86 [79; 89]       | 77 [74; 85]       | 75 [72; 82]       | 15,8                  | 0,001 <sub>1-3</sub>             |
| CDT       | 9 [8; 10]                   | 9 [9; 10]         | 9 [9; 10]         | 9 [8; 10]         | 2,24                  | 0,523                            |

Продолжение Таблицы 2

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |             |             |             |             |      |                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|---------------------------------------|
| RMET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 24 [23; 27] | 24 [23; 26] | 23 [21; 25] | 21 [21; 25] | 18,3 | < 0,001 <sub>0-3, 1-3</sub>           |
| SADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 3 [2; 4]    | 3 [1; 4]    | 3 [2; 4]    | 3 [2; 4]    | 3,3  | 0,340                                 |
| STAI-S                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 51 [39; 58] | 48 [44; 61] | 40 [35; 44] | 34 [29; 42] | 32,4 | < 0,001 <sub>0-3, 0-2, 1-2, 1-3</sub> |
| STAI-T                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 37 [29; 43] | 34 [28; 39] | 35 [27; 48] | 36 [27; 47] | 1,28 | 0,734                                 |
| BDI total                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 14 [10; 18] | 15 [11; 18] | 19 [14; 21] | 21 [15; 24] | 20,3 | < 0,001 <sub>0-3, 1-3</sub>           |
| BDI C-A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 8 [6; 11]   | 6 [5; 9]    | 9 [7; 12]   | 10 [7; 12]  | 8,2  | 0,042                                 |
| BDI S-P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 6 [3; 8]    | 7 [6; 9]    | 8 [6; 12]   | 11 [7; 14]  | 25,3 | < 0,001 <sub>0-3, 1-3</sub>           |
| IADL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 8 [7; 8]    | 7 [7; 8]    | 8 [7; 8]    | 7 [6; 8]    | 3,4  | 0,335                                 |
| Примечание: для шкал MoCa, FAB, SDMT, FCSRT-TR, FCSRT-FR, FCSRT-CR, CDT, RMET, SADI, STAI-S, STAI-T, BDI total, BDI C-A, BDI S-P, IADL результат выражен в баллах; для DTC, FCSRT-ISC – в %; для TMT-A, TMT-B, TMT B-A – в секундах. Апостериорные попарные сравнения выполнялись с поправкой Бонферрони, критический уровень $p < 0,008$ ( $m = 6$ ) |             |             |             |             |      |                                       |

В множественной линейной регрессии (MoCA как зависимая переменная; референс АНІ < 5 events/h; ковариаты: возраст  $\geq 70$  лет, СД, ИБС, ХСН) независимыми предикторами более низких баллов по MoCA были: тяжёлая степень СОАС ( $\beta = -1,47$ ;  $p < 0,001$ ), возраст  $\geq 70$  лет ( $\beta = -1,02$ ;  $p < 0,001$ ) и СД ( $\beta = -0,88$ ;  $p = 0,002$ ). Для лёгкой и средней степени СОАС, ИБС и ХСН связь с MoCA не выявлена ( $p > 0,05$ ).

### Связь выраженности КН с параметрами КРМ

У 92 пациентов с умеренным СКР и СОАС выполнен корреляционный анализ между результатами по ключевым тестам, отражающим основные когнитивные домены (MoCA, FAB, FCSRT-TR, CDT, RMET) и параметрами КРМ, оценивающими частоту респираторных событий (АНІ, ODI), выраженность гипоксемии ( $SpO_2$ mean, %Time<90%, T90>5 min) и фрагментации сна (AAI). Критический уровень значимости составил  $p = 0,0017$  ( $m = 30$ ). AAI анализировался только у пациентов без ФП ( $n = 79$ ).

С увеличением АНІ и ODI выявлялось снижение баллов по MoCA и FAB, а также ухудшение результатов по FCSRT-TR и RMET. Корреляции имели преимущественно умеренную силу и были более выражены для ODI, чем для АНІ. Для MoCA (АНІ:  $rs = -0,54$ ,  $p < 0,001$ ; ODI:  $rs = -0,63$ ,  $p < 0,001$ ), для FAB (АНІ:  $rs = -0,48$ ,  $p < 0,001$ ; ODI:  $rs = -0,60$ ,  $p < 0,001$ ), для FCSRT-TR (АНІ:  $rs = -0,41$ ,  $p < 0,001$ ; ODI:  $rs = -0,44$ ,  $p < 0,001$ ), для RMET (АНІ:  $rs = -0,39$ ,  $p < 0,001$ ; ODI:  $rs = -0,44$ ,  $p < 0,001$ ). Для CDT статистически значимых корреляций с АНІ и ODI не получено.

Параметры гипоксемии демонстрировали наиболее тесные ассоциации с когнитивными результатами. Для  $SpO_2$ mean выявлены сильные прямые связи с баллами по MoCA ( $rs = 0,72$ ,  $p < 0,001$ ) и FAB ( $rs = 0,73$ ,  $p < 0,001$ ), а также умеренные связи с результатами по FCSRT-TR ( $rs = 0,42$ ,  $p < 0,001$ ), CDT ( $rs = 0,44$ ,  $p < 0,001$ ) и RMET ( $rs = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ). Длительность гипоксемии отрицательно коррелировала с баллами по MoCA и FAB. Для %Time<90% (MoCA:  $rs = -0,62$ ,  $p < 0,001$ ).

0,001; FAB:  $r_s = -0,66$ ,  $p < 0,001$ ) и для  $T90 > 5 \text{ min}$  (MoCA:  $r_s = -0,70$ ,  $p < 0,001$ ; FAB:  $r_s = -0,72$ ,  $p < 0,001$ ). Для RMET сохранялись умеренные отрицательные связи с  $\% \text{Time} < 90\%$  и  $T90 > 5 \text{ min}$  (в обоих случаях  $r_s = -0,44$ ,  $p < 0,001$ ). Для FCSRT-TR выявлены слабые, но статистически значимые отрицательные корреляции с  $\% \text{Time} < 90\%$  и  $T90 > 5 \text{ min}$  (в обоих случаях  $r_s = -0,37$ ,  $p < 0,001$ ). Для CDT значимой оставалась связь с  $T90 > 5 \text{ min}$  ( $r_s = -0,48$ ,  $p < 0,001$ ).

У пациентов с умеренным СКР и СОАС повышение ААІ ассоциировалось со снижением баллов по MoCA ( $r_s = -0,51$ ,  $p < 0,001$ ), FAB ( $r_s = -0,54$ ,  $p < 0,001$ ), а также ухудшением результатов по FCSRT-TR ( $r_s = -0,49$ ,  $p < 0,001$ ) и RMET ( $r_s = -0,49$ ,  $p < 0,001$ ). Для CDT статистически значимой корреляции с ААІ не выявлено.

### **Эффективность КМТ (письма недоминантной рукой) у пациентов с умеренным СКР и СОАС**

В анализ включены 36 пациентов с умеренным СКР, завершивших курс КМТ. Были сформированы 2 группы по АНІ: основная – с  $\text{АНІ} \geq 15 \text{ events/h}$  ( $n = 17$ ) и контрольная – с  $\text{АНІ} < 15 \text{ events/h}$  ( $n = 19$ ). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, образованию, основным сопутствующим заболеваниям и различались только по АНІ и  $\text{SpO}_2 \text{ mean}$ . В основной группе были пациенты со средней ( $n = 7$ ; 41,2 %) и тяжёлой ( $n = 10$ ; 58,8 %) степенью СОАС, в контрольной – с лёгкой ( $n = 12$ ; 63,2 %) и без СОАС ( $n = 7$ ; 36,8 %). По ЕНІ праворукость отмечена у 34 (94 %) пациентов, леворукость – у 2 (6 %, по одному в каждой группе), амбидекстрии не зафиксировано.

До начала КМТ в основной группе баллы по MoCA и FAB были ниже, а время выполнения TMT-A и TMT-B было больше, чем в контрольной (все  $p < 0,05$ ). Результаты по RMET были ниже, а по SADI – выше (оба  $p < 0,05$ ). По CDT и показателям FCSRT-TR, FCSRT-FR, FCSRT-CR межгрупповых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Результат по STAI-S был выше в контрольной группе, по STAI-T – в основной (оба  $p < 0,05$ ). Различия исходных когнитивных показателей и STAI-S трактовались как проявления состояния, ассоциированного с СОАС, а не как внешние смешивающие факторы. Связи исходного STAI-T с дельтами когнитивных показателей не выявлены, поэтому корректировка на STAI-T не выполнялась.

После КМТ в обеих группах отмечено улучшение по MoCA, сокращение времени TMT-A и TMT-B и снижение DTC (все  $p < 0,05$ ). В контрольной группе дополнительно выявлено улучшение по SDMT, увеличение FCSRT-FR при снижении FCSRT-CR и снижение BDI total (все  $p < 0,05$ ). Межгрупповой анализ дельт (после - до) показал более выраженное сокращение времени выполнения TMT-A и TMT-B, более выраженный прирост баллов по FCSRT-FR и снижение – по FCSRT-CR в контрольной группе (все  $p < 0,05$ ), при отсутствии различий по дельтам других шкал.

Для уточнения факторов, ограничивающих восстановление когнитивных функций после КМТ, проведён корреляционный анализ дельт когнитивных показателей с параметрами

гипоксемии ( $SpO_2\text{mean}$ ) и фрагментации сна (AAI). Включены тесты, по которым ранее выявлены межгрупповые различия дельт: FCSRT-FR и TMT-A. Показатели TMT-B исключены как дублирующие соответствующие домены, FCSRT-CR – из-за зависимости от FCSRT-FR по структуре методики. Критический уровень  $p < 0,013$  ( $m = 4$ ). Значимая ассоциация выявлена только между  $\Delta\text{FCSRT-FR}$  и  $SpO_2\text{mean}$  ( $r_s = 0,50$ ;  $p = 0,002$ ).

### **Эффективность стабилотренинга с БОС у пациентов с умеренным СКР и СОАС**

В анализ включены 40 пациентов с умеренным СКР, завершивших 14-дневный курс стабилотренинга с БОС. Сформированы 2 группы по АНН: основная – с  $АНН \geq 15 \text{ events/h}$  ( $n = 18$ ) и контрольная – с  $АНН < 15 \text{ events/h}$  ( $n = 22$ ). Группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам и по большинству исходных нейропсихологических показателей. Различия отмечены по АНН,  $SpO_2\text{mean}$  и ИМТ, а также по STAI-S, который был выше в контрольной группе ( $p = 0,042$ ) и рассматривался как характеристика исходного состояния, ассоциированного с СОАС. Сопоставимость когнитивных показателей на старте вероятно связана с распределением тяжести СОАС. В основной группе преобладали пациенты со средней степенью СОАС ( $n = 13$ ; 72,2 %), доля тяжелой степени составила 27,8 % ( $n = 5$ ). В контрольной группе преобладали лица без СОАС ( $n = 14$ ; 63,6 %), пациенты с легкой степенью составили 36,4 % ( $n = 8$ ).

После курса стабилотренинга с БОС в обеих группах отмечались улучшение результатов по TMT-A и TMT-B, увеличение баллов по SDMT и снижение DTC (все  $p < 0,05$ ). Достоверной динамики по MoCA, FAB, CDT и показателям памяти по FCSRT-IR не выявлено ( $p > 0,05$ ). В основной группе дополнительно отмечалось снижение показателя TMT B-A ( $p = 0,033$ ), в контрольной группе снижение BDI total ( $p = 0,031$ ).

Межгрупповой анализ дельт (после - до) выявил различия только по  $\Delta\text{TMT-A}$  и  $\Delta\text{SDMT}$ . В контрольной группе улучшение по TMT-A было более выраженным ( $p < 0,001$ ), как и прирост баллов по SDMT ( $p = 0,008$ ). По остальным показателям различий не получено ( $p > 0,05$ ).

Для оценки факторов, ассоциированных с выраженностью эффекта, выполнен корреляционный анализ  $\Delta\text{TMT-A}$  и  $\Delta\text{SDMT}$  с параметрами  $SpO_2\text{mean}$  и AAI. Критический уровень  $p < 0,013$  ( $m = 4$ ). Более высокая  $SpO_2\text{mean}$  ассоциировалась с большим приростом SDMT ( $r_s = 0,66$ ,  $p < 0,001$ ) и более выраженным улучшением по TMT-A ( $r_s = -0,39$ ,  $p = 0,012$ ). Более высокий AAI ассоциировался с меньшим улучшением по TMT-A ( $r_s = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ), при отсутствии связи с  $\Delta\text{SDMT}$  ( $p = 0,071$ ).

### **Влияние АПАП-терапии на когнитивные функции при умеренном СКР и СОАС**

В анализ включены 26 пациентов с умеренным СКР и СОАС, завершивших 6-месячное наблюдение при высокой приверженности АПАП. Легкая степень СОАС отмечалась у 1 пациента

(3,8 %), средняя – у 7 (26,9 %), тяжёлая – у 18 (69,3 %). Критерием приверженности служило использование АПАП  $\geq 4$  ч не менее чем в 70 % ночей [Paz Y Mar, H. et al., 2022]. За 6 месяцев время использования аппарата составила 6,3 [5,4; 6,8] ч/ночь, доля ночей  $\geq 4$  ч составила 87,5 [77; 94] %, среднее терапевтическое давление 9,7 [8,4; 11,8] см вод. ст.

Первичной конечной точкой контрольной МКП являлась оценка через 6 месяцев. На фоне терапии отмечено снижение АНП с 47,5 [24,2; 68,3] до 3,9 [2,6; 5,1] events/h и ODI с 41,6 [21,1; 70,3] до 4,5 [2,2; 5,5] events/h (все  $p < 0,001$ ). SpO<sub>2</sub>mean увеличивалась с 88 [85; 93] до 94 [93; 95] %, SpO<sub>2</sub>min с 60 [52; 70] до 84 [77; 87] % (оба  $p < 0,001$ ). Баллы по ESS снижались на протяжении наблюдения, общий эффект во времени был значимым ( $p < 0,001$ ;  $W = 0,60$ ). Доля пациентов с неконтролируемой АГ уменьшилась с 57,7 % ( $n = 15$ ) до 30,8 % ( $n = 8$ ) ( $p = 0,016$ ). ИМТ снижался ( $p = 0,038$ ).

Нейропсихологический профиль оценивали исходно и повторно через 1, 3 и 6 месяцев от инициации АПАП-терапии. Критический уровень  $p < 0,008$  ( $m = 6$ ). Через 1 месяц отмечались изменения относительно исходного уровня по: TMT-A, TMT-B, SDMT, BDI total, BDI C-A, BDI S-P ( $p < 0,008$ ). Через 3 месяца отмечались изменения относительно исходного уровня по: MoCA, TMT-B, TMT B-A, SDMT, TUGdt, DTC, FCSRT-TR, FCSRT-FR, FCSRT-ISC, RMET, BDI total, BDI C-A, BDI S-P, IADL ( $p < 0,008$ ). Через 6 месяцев отмечались изменения относительно исходного уровня по: MoCA, FAB, TMT-A, TMT-B, TMT B-A, SDMT, TUGdt, DTC, FCSRT-TR, FCSRT-FR, FCSRT-ISC, RMET, BDI total, BDI C-A, BDI S-P, IADL ( $p < 0,008$ ).

Более высокая приверженность к АПАП ассоциировалась с большей выраженностью улучшений.  $\Delta$ TMT B-A через 6 месяцев отрицательно коррелировала с долей ночей использования  $\geq 4$  ч ( $r_s = -0,46$ ;  $p = 0,017$ ) и со средним временем использования за ночь ( $r_s = -0,48$ ;  $p = 0,013$ ). Прирост по SDMT положительно коррелировал с числом ночей использования  $> 4$  ч ( $r_s = 0,44$ ;  $p = 0,023$ ). На 3-м месяце прирост FCSRT-TR коррелировал с долей ночей использования  $\geq 4$  ч ( $r_s = 0,48$ ;  $p = 0,013$ ) и со средним временем использования за ночь ( $r_s = 0,44$ ;  $p = 0,024$ ). Увеличение возраста ассоциировалось с менее выраженной динамикой FCSRT-TR и FCSRT-FR ( $r_s = -0,65$ ;  $p < 0,001$  и  $r_s = -0,46$ ;  $p = 0,018$ ).

Для оценки достижения к 6-му месяцу уровня когнитивных показателей, сопоставимого с пациентами с умеренным СКР без СОАС, выполнено межгрупповое сравнение пациентов на фоне АПАП-терапии через 6 месяцев ( $n = 26$ ) с группой без СОАС ( $n = 43$ ). В анализ включены тесты, по которым ранее были выявлены межгрупповые различия между пациентами с умеренным СКР и СОАС и пациентами без СОАС, а также отмечалась динамика на фоне АПАП, MoCA, FAB, TMT B-A, RMET, SDMT, DTC, FCSRT-IR (TR, FR) и BDI total. До инициации терапии подвыборка с СОАС имела худшие результаты по всем выбранным тестам ( $p < 0,05$ ). Через 6 месяцев различий с контрольной группой не выявлено по DTC, SDMT, RMET, FCSRT-

TR, FCSRT-FR и BDI total (все  $p > 0,05$ ), тогда как различия сохранялись по MoCA, FAB и TMT B-A ( $p = 0,009$ ,  $p = 0,036$  и  $p = 0,004$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В выполненной работе уточнена клиническая характеристика умеренного СКР при коморбидном СОАС. Исследование показало, что СОАС следует рассматривать как фактор, модифицирующий течение умеренного СКР и усиливающий выраженность КН в ряде ключевых когнитивных доменов. Наиболее неблагоприятный нейропсихологический профиль формируется при тяжёлом СОАС. Он включает дополнительное снижение общего когнитивного статуса и более выраженный дефицит комплексного внимания, исполнительных функций, эпизодической памяти, социального познания и когнитивно-моторной интеграции. Эмоционально-аффективные особенности характеризуются большей выраженностью депрессивной симптоматики при менее выраженной тревоге. При лёгком СОАС нейропсихологический профиль сохраняет сопоставимость с вариантом умеренного СКР без СОАС, а при СОАС средней степени занимает промежуточное положение.

Проведённый анализ параметров КРМ показал, что вклад дыхательных нарушений сна в когнитивный дефицит определяется не только частотой респираторных событий. Наибольшее клиническое значение имеют показатели ночной гипоксемии и фрагментации сна, которые демонстрируют более тесные связи с выраженностью нарушений общего когнитивного статуса, лобных функций, комплексного внимания, памяти и социального познания. Полученные данные обосновывают необходимость расширенной интерпретации результатов КРМ у пациентов с умеренным СКР и СОАС с приоритетным учётом характеристик оксигенации и структуры сна при стратификации риска когнитивного ухудшения и при прогнозировании реабилитационного ответа.

Показано, что АПАП-терапия у пациентов с умеренным СКР и СОАС ассоциируется с уменьшением дневной сонливости, улучшением эмоционального состояния и функциональной активности и сопровождается частичным, но клинически значимым восстановлением когнитивных функций. Основной когнитивный ответ формируется на ранних этапах лечения и далее стабилизируется. Выраженность улучшений определяется приверженностью к терапии, что подчёркивает необходимость систематического контроля эффективности и мероприятий по поддержанию комплаентности.

Установлено, что КМТ на основе письма недоминантной рукой и стабилотренинг с БОС являются эффективными компонентами немедикаментозной коррекции умеренного СКР. При клинически значимом СОАС профиль когнитивного ответа сужается, а его выраженность зависит

от параметров ночной оксигенации и фрагментации сна. Практическая значимость работы заключается в обосновании целенаправленного скрининга СОАС у пациентов с умеренным СКР с использованием SBQ и ESS, верификации нарушений дыхания во сне методами КРМ, раннего назначения АПАП-терапии по показаниям и включения КМТ и стабилотренинга с БОС в индивидуализированные реабилитационные программы.

## ВЫВОДЫ

1. При лёгкой степени СОАС нейропсихологический профиль у пациентов с умеренным СКР был сопоставим с профилем пациентов с умеренным СКР без СОАС. СОАС средней степени ассоциировался со снижением уровня тревожности на 22,5 % при сопоставимом когнитивном статусе с пациентами с умеренным СКР без СОАС. СОАС тяжёлой степени характеризовался снижением общего когнитивного статуса с уменьшением суммарного балла по МоСА на 1,5 балла по сравнению с пациентами с умеренным СКР без СОАС, а также более выраженным дефицитом основных компонентов комплексного внимания, исполнительных функций, обучения и памяти, социального познания и когнитивно-моторной интеграции, а также снижением ситуативной тревожности на 33,3 % и увеличением выраженности депрессивных симптомов на 50 %.

2. У пациентов с умеренным СКР и СОАС когнитивные нарушения ассоциируются не только с ростом АНІ, но в большей степени с параметрами, отражающими глубину и длительность ночной гипоксемии и степень фрагментации сна. Наиболее выраженные ассоциации формировали показатели гипоксемии. Сильные связи выявлены для  $SpO_2\text{mean}$  с МоСА и FAB ( $r_s = 0,72$  и  $r_s = 0,73$ ), а также для  $T90 > 5$  мин с МоСА и FAB, ( $r_s = -0,70$  и  $r_s = -0,72$ ).

3. На фоне 6-месячной АПАП-терапии у пациентов с умеренным СКР и СОАС снижалась дневная сонливость на 75,0 % и выраженность депрессивных симптомов на 40,5 %. Функциональная активность повышалась на 14,3 %, общий когнитивный статус по МоСА улучшался на 4,8 %. К 1-му месяцу улучшались компоненты комплексного внимания, к 3-му месяцу расширение эффекта затрагивало общий когнитивный статус, исполнительные функции, память и социальное познание, к 6-му месяцу отмечался частичный регресс лобной дисфункции. Через 6 месяцев показатели памяти, комплексного внимания и социального познания становились сопоставимыми с группой без СОАС, при сохранении более выраженного глобального дефицита и дефицита исполнительных функций. Эффект ассоциировался с приверженностью терапии.

4. У пациентов с умеренным СКР при АНІ  $< 15$  events/h КМТ на основе письма недоминантной рукой сопровождалась улучшением общего когнитивного статуса, компонентов комплексного внимания, эпизодической памяти, когнитивно-моторной интеграции и

уменьшением выраженности депрессивных симптомов. При  $\text{AHI} \geq 15 \text{ events/h}$  профиль ответа был более узким. Выраженность улучшений компонентов комплексного внимания была ниже в 1,4–1,7 раза, эпизодической памяти – в 5 раз. Динамика эпизодической памяти демонстрировала умеренную положительную связь со  $\text{SpO}_2\text{mean}$  ( $r_s = 0,50$ ), что указывало на большую выраженность улучшений при более высокой средней ночной сатурации.

5. 14-дневный курс тренировок на стабилотренинге с БОС у пациентов с умеренным СКР сопровождался улучшением компонентов комплексного внимания и когнитивно-моторной интеграции. При  $\text{AHI} < 15 \text{ events/h}$  дополнительно отмечалось уменьшение выраженности депрессивных симптомов. При  $\text{AHI} \geq 15 \text{ events/h}$  выраженность улучшений компонентов комплексного внимания была ниже в 1,8. Эффект от тренировок уменьшался при снижении  $\text{SpO}_2\text{mean}$  и росте AAI.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с умеренным СКР необходимо проводить стратификацию риска СОАС с использованием SBQ и ESS. При результате  $\text{SBQ} \geq 5$  баллов или  $\text{SBQ} \geq 3$  баллов при  $\text{ESS} \geq 10$  баллов необходимо направлять пациентов на КРМ. В анализ КРМ должен включаться не только AHI, но и ODI, показатели ночной оксигенации и AAI для стратификации риска КН.

2. Нейропсихологическое обследование пациентов с умеренным СКР и СОАС целесообразно ориентировать на методики, чувствительные к нарушениям комплексного внимания, исполнительных функций, социального познания эпизодической памяти и выполнению двойной задачи. Интерпретация депрессивных и тревожных симптомов должна учитывать перекрытие с соматическими проявлениями СОАС.

3. В оценку риска когнитивного ухудшения и прогноза реабилитационного ответа у пациентов с умеренным СКР и СОАС следует рутинно включать показатели ночной гипоксемии и фрагментации сна. Низкие значения  $\text{SpO}_2$  и высокий AAI должны рассматриваться как маркеры более выраженного когнитивного дефицита и сниженного потенциала к восстановлению.

4. АПАП-терапию у пациентов с умеренным СКР и СОАС следует рассматривать как обязательный элемент ведения этих пациентов. Её необходимо назначать на ранних этапах после верификации диагноза с регулярной оценкой эффективности и целенаправленной работой по поддержанию высокой приверженности к лечению.

5. КМТ, основанную на письме недоминантной рукой, и стабилотренинг с БОС целесообразно включать в программы немедикаментозной реабилитации умеренного СКР. У пациентов с умеренным СКР и СОАС перед проведением когнитивной реабилитации

рекомендуется эффективное лечение СОАС для устранения ночной гипоксемии и фрагментации сна.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пунина, А. А. Влияние ночной гипоксии и частых ночных пробуждений на выраженность тревожного и депрессивного расстройства у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями / А. А. Пунина // Проблемы и перспективы развития современной медицины. Сборник научных статей XVI Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых. Гомель, 22-23 мая 2024 года. – 2024. – Т. 5. – С. 166-169.

2. Пунина, А. А. Изменения когнитивных и эмоциональных нарушений после трехмесячной СИПАП-терапии у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией и синдромом обструктивного апноэ сна / А. А. Пунина, Н. П. Грибова // Давиденковские чтения. Материалы XXVI Всероссийского конгресса с международным участием. Санкт-Петербург, 19-20 сентября 2024 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2024. – С. 275-277.

3. Пунина, А. А. Психопатология эмоциональной сферы у пациентов с хронической ишемией головного мозга и синдромом обструктивного апноэ сна / А. А. Пунина, Н. П. Грибова // *Ульяновский медико-биологический журнал*. – 2024. – № 2. – С. 47-57. – DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-47-57.

4. Пунина, А. А. Роль интермиттирующей ночной гипоксии в развитии когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга / А. А. Пунина, Н. П. Грибова // *РМЖ*. – 2024. – № 4. – С. 18-22.

5. Пунина, А. А. Влияние синдрома обструктивного апноэ сна на вегетативную нервную систему у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией / А. А. Пунина, Н. П. Грибова // Смоленский медицинский альманах. – 2024. – № 3. – С. 79-82. – DOI: 10.37903/SMA.2024.3.20.

6. Пунина, А. А. Влияние синдрома обструктивного апноэ сна на эффективность когнитивно-моторной тренировки у пациентов с умеренным сосудистым когнитивным расстройством. Проспективное сравнительное исследование / А. А. Пунина, Н. П. Грибова // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2025. – Т. 10. – № 4. – С. 48-59. – DOI: 10.29413/ABS.2025-10.4.5. [Scopus]

7. Пунина, А. А. Обструктивное апноэ сна как отягощающий фактор когнитивных нарушений при сосудистом когнитивном расстройстве / А. А. Пунина, Н. П. Грибова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2025. – Т. 125. – № 11. – С. 151-156. – DOI: 10.17116/jnevro2025125111151. [Scopus]

8. Пунина, А. А. Влияние синдрома обструктивного апноэ сна на постуральную устойчивость у больных хронической ишемией головного мозга / А. А. Пунина, Н. П. Грибова // **Саратовский научно-медицинский журнал.** – 2025. – Т. 21. – № 2. – С. 173-179. – DOI: 10.15275/ssmj2102173.

9. Пунина, А. А. Показатели функции равновесия у пациентов с умеренным сосудистым когнитивным расстройством и синдромом обструктивного апноэ сна до и после произвольной задержки дыхания / А. А. Пунина, Н. П. Грибова // **РМЖ.** – 2025. – № 4. – С. 3-7. – DOI: 10.32364/2225-2282-2025-4-1.

10. Пунина, А. А. Респираторные предикторы когнитивной дисфункции при умеренном сосудистом когнитивном расстройстве и синдроме обструктивного апноэ сна / А. А. Пунина // **Коморбидная неврология.** – 2025. – Т. 2. – № 4. – С. 86-87.

11. Профилактика когнитивных нарушений у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна / А. А. Пунина, Н. П. Грибова, М. А. Пунина, С.Д. Егоричева // **Вестник Смоленской государственной медицинской академии.** – 2025. – Т. 24. – № 2. – С. 122-130. – DOI: 10.37903/vsgma.2025.2.16.

12. Пунина, А. А. Эффективность стабилотренинга при сосудистом когнитивном расстройстве и синдроме обструктивного апноэ сна / А. А. Пунина, Н. Н. Грибова // **Давиденковские чтения: материалы XXVII Всероссийского конгресса с международным участием (Санкт-Петербург, 18-19 сентября 2025 года).** – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2025. – С. 235-237.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

**АПАП** – терапия положительным давлением в верхних дыхательных путях в автоматическом режиме

**БОС** – биологическая обратная связь

**КМТ** – когнитивно-моторная тренировка

**КН** – когнитивные нарушения

**КРМ** – кардиореспираторный мониторинг

**МКП** – мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия

**СКР** – сосудистое когнитивное расстройство

**СОАС** – синдром обструктивного апноэ сна

**ССЗ** – сердечно-сосудистые заболевания