

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СМОЛЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*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

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Грибова Наталья Павловна

Смоленск – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1. Сосудистое когнитивное расстройство .....	12
1.1.1. Определение, классификация и диагностические критерии сосудистого когнитивного расстройтва .....	12
1.1.2. Этиологические факторы сосудистого когнитивного расстройства .....	15
1.1.3. Патогенез сосудистого когнитивного расстройства .....	18
1.2. Нейропсихологический профиль пациентов с умеренным сосудистым когнитивным расстройством.....	19
1.2.1. Подходы к нейропсихологической оценке когнитивных функций при умеренном сосудистом когнитивном расстройстве .....	19
1.2.2. Структура когнитивного дефицита при умеренном сосудистом когнитивном расстройстве .....	26
1.3. Синдром обструктивного апноэ сна как отягощающий фактор сосудистого когнитивного расстройства .....	30
1.3.1. Определение и диагностические критерии синдрома обструктивного апноэ сна. Распространённость синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с цереброваскулярной патологией .....	30
1.3.2. Влияние синдрома обструктивного апноэ сна на когнитивные функции при умеренном сосудистом когнитивном расстройстве: клинические и патогенетические аспекты .....	33
1.4. Немедикаментозные подходы к коррекции когнитивных нарушений при сосудистом когнитивном расстройстве при наличии синдрома обструктивного апноэ сна .....	37
1.4.1. Когнитивная реабилитация при умеренном сосудистом когнитивном расстройстве: когнитивно-моторные тренировки как метод активации нейропластичности.....	37
1.4.2. Терапия положительным давлением в верхних дыхательных путях и её влияние на когнитивные функции у пациентов с сосудистым когнитивным расстройством и синдромом обструктивного апноэ сна .....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1. Формирование исследуемой выборки.....	44
2.2. Клиническая характеристика обследованных больных .....	45
2.3. Методы обследования.....	45
2.4. Методы лечения .....	50
2.5. Статистическая обработка данных.....	53

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
3.1. Сравнительный анализ нейропсихологических показателей у пациентов с умеренным сосудистым когнитивным расстройством при различной степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна .....	55
3.1.1. Характеристика исследуемых групп .....	55
3.1.2. Оценка общего когнитивного статуса .....	60
3.1.3. Оценка исполнительных функций и комплексного внимания .....	61
3.1.4. Оценка памяти .....	65
3.1.5. Оценка перцептивно-моторных функций .....	66
3.1.6. Оценка социального познания .....	67
3.1.7. Оценка эмоционально-аффективных симптомов и функциональной активности.....	67
3.2. Связь выраженности когнитивных нарушений с параметрами кардиореспираторного мониторирования.....	69
3.3. Эффективность когнитивно-моторной тренировки (письмо недоминантной рукой) у пациентов с умеренным сосудистым когнитивным расстройством и синдромом обструктивного апноэ сна .....	73
3.4. Эффективность стабилотренинга с биологической обратной связью у пациентов с умеренным сосудистым когнитивным расстройством и синдромом обструктивного апноэ сна.....	80
3.5. Эффективность терапии положительным давлением в дыхательных путях у пациентов с умеренным сосудистым когнитивным расстройством и синдромом обструктивного апноэ сна... ..	87
3.5.1. Влияние терапии положительным давлением в верхних дыхательных путях на когнитивные функции.....	87
3.5.2. Сравнительная оценка нейропсихологического профиля после терапии положительным давлением в дыхательных путях и при исходном отсутствии синдрома обструктивного апноэ сна.....	92
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	95
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	116

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Сосудистые когнитивные расстройства (СКР) занимают второе место среди причин деменции, уступая лишь болезни Альцгеймера. По оценкам на 2021 год, общее число людей, страдающих деменцией во всём мире, составляло около 57 миллионов [1]. В структуре общей когнитивной патологии на долю СКР приходится до 20–40 % случаев деменции [2]. На фоне столь высокой глобальной распространённости деменции особую значимость приобретает изучение сосудистых форм когнитивных нарушений (КН), включая умеренное СКР, представляющее ранний этап сосудисто-обусловленного когнитивного дефицита [3]. Распространённость умеренного СКР остаётся предметом дискуссии, поскольку приведённые в литературе оценки существенно различаются в зависимости от диагностических критериев и характеристик изучаемых популяций [4]. СКР приводит к снижению повседневной активности, инвалидизации и негативно сказывается на качестве жизни пациентов и их семей [1]. В долгосрочной перспективе СКР ассоциировано с утратой самообслуживания и значительными социально-экономическими расходами. По оценкам ВОЗ, в 2019 году глобальные расходы на помощь пациентам с деменцией превысили 1,3 трлн долларов США [5], что подчёркивает высокую нагрузку на систему здравоохранения.

В последние годы активно обсуждается роль коморбидных состояний, способных усиливать когнитивный дефицит при СКР. К их числу относится синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – распространённое заболевание, сопровождающееся ночной гипоксемией, фрагментацией сна и нарушением вегетативной регуляции [6].

По данным эпидемиологических исследований глобальная численность взрослых с СОАС достигает 936 миллионов человек в возрасте 30–69 лет [7]. Приблизительно у 11–71 % пациентов с умеренным СКР выявляется сопутствующий СОАС [8]. Более чем у половины пациентов со средней и тяжелой степенью СОАС, в свою очередь, отмечаются объективные КН [9]. Таким образом, СКР и СОАС нередко наблюдаются одновременно.

СОАС относится к числу модифицируемых состояний, поддающихся эффективной терапии, эффективность которой в отношении когнитивного функционирования активно исследуется [10]. Однако вклад СОАС в клиническую картину СКР остаётся недостаточно изученным. Вопрос о том, какие именно когнитивные домены наиболее чувствительны к гипоксическим эффектам СОАС при уже имеющемся сосудистом поражении головного мозга (ГМ), остаётся открытым.

Таким образом, комплексное исследование влияния СОАС на течение умеренного СКР, включающее анализ когнитивного профиля, аффективных нарушений и функционального статуса, необходимо для совершенствования диагностических и лечебных подходов у коморбидных пациентов. Изучение обратимости выявленных изменений на фоне терапии и выбор обоснованной тактики наблюдения и лечения таких пациентов имеет высокую научную и практическую значимость.

### **Степень разработанности темы исследования**

За последние годы значительно расширились представления о клинической картине СКР, в том числе, на додементной стадии. В ряде исследований показано, что умеренное СКР отличается нарушением исполнительных функций и комплексного внимания при относительной сохранности памяти [11, 12]. Однако нейропсихологический профиль этих пациентов остается предметом дискуссии. В некоторых исследованиях сообщается, что у пациентов с СКР могут преобладать нарушения памяти и языковых способностей [13], а в других – более выраженный дефицит перцептивно-моторных функций [14]. Такая вариабельность данных во многом обусловлена различиями в диагностических критериях, используемых для определения СКР.

Ключевым шагом к систематизации диагностического подхода стало принятие критериев VASCOG, подчеркивающих необходимость комплексной оценки нейропсихологического статуса, данных нейровизуализации, и верификации сосудистого генеза КН [15]. Современный диагностический подход к СКР был адаптирован в российской клинической практике. В клинических рекомендациях Минздрава России «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» от 2024 года подчёркивается значимость выявления КН на додементной стадии с обязательным учётом сопутствующей патологии, включая СОАС [16].

СОАС рассматривается как модифицируемый фактор, отягощающий течение СКР [6]. В различных исследованиях продемонстрирована связь СОАС с нарушениями внимания [17], когнитивной гибкости [18] и снижением скорости обработки информации [19]. Также отмечена зависимость выраженности КН от среднего значения сатурации в течение ночи ( $SpO_2$ mean), времени сна, проведенного с сатурацией ниже 90 % (%Time<90%), индекса автономной активации (AAI) [20, 21] и степени выраженности дневной сонливости [22]. Имеются противоречивые данные о том, что тяжесть СОАС не всегда коррелирует с выраженностью КН, особенно при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [18].

Следует отметить, что большинство существующих 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 особый интерес представляет анализ отдельных когнитивных доменов, а не только глобальных когнитивных функций, что позволяет более точно выявить паттерны КН, ассоциированные с параметрами ночного дыхания. Эта задача может быть решена с помощью комплексного нейропсихологического тестирования, а не только скрининговых шкал оценки КН [23].

Важной научно-практической задачей является оценка возможной обратимости КН. Современные исследования подтверждают, что немедикаментозные интервенции, направленные на активацию нейропластичности, обладают высокой эффективностью в коррекции КН у лиц с СКР. В их числе – когнитивные тренировки, физические упражнения и методы нейропсихологической реабилитации [24, 25]. Наряду с этим, перспективным направлением комплексной реабилитации признаны стабилметрические тренировки с биологической обратной связью (БОС), обеспечивающие сенсомоторную стимуляцию лобно-подкорковых связей, участвующих в регуляции равновесия, исполнительных функций и внимания [26].

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, включая элементы комплексного внимания и исполнительных функций [27, 28]. Вместе с тем, имеются данные, свидетельствующие об отсутствии значимых позитивных эффектов ПАП-терапии на когнитивные функции Barbé F. et al. [29], и что её применение не сопровождается замедлением прогрессирования КН [30].

Таким образом, сочетание СКР и СОАС остаётся недостаточно изученным [31], а влияние дыхательных нарушений сна на характер КН и возможность их коррекции во многом не определены. Уточнение нейропсихологического профиля у таких пациентов и оценка эффективности немедикаментозных вмешательств, включая ПАП-терапию и когнитивные тренировки, представляет важную задачу для оптимизации ведения коморбидных пациентов.

### **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 АHI  $\geq$  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 АHI < 15 events/h эффект вмешательства носил более широкий характер, тогда как при АHI  $\geq$  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 (описательном) 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 ПАП-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 анализ 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 отчетов 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. Тяжелая 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 тяжелой степени объем 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.).

### **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.

### **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».

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Сосудистое когнитивное расстройство

#### 1.1.1. Определение, классификация и диагностические критерии сосудистого когнитивного расстройства

Когнитивные расстройства (КР) характеризуются ухудшением высших психических функций таких как, внимание, память, речь, восприятие, праксис, гнозис и исполнительные функции. КР может быть как субъективным (по ощущениям пациента), так и объективно выявленным в результате нейропсихологического тестирования. КР отражается на профессиональной деятельности, социальных, бытовых навыках и самообслуживании [32].

Базовая классификация КР изложена в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам, 5-е издание, текстовая редакция (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision, DSM-5-TR), где выделяются два уровня КН – большое и малое нейрокогнитивное расстройство. Согласно DSM-5-TR, малое нейрокогнитивное расстройство устанавливается при КН в одном или нескольких доменах по сравнению с исходным уровнем. Нарушения подтверждаются жалобами пациента и результатами нейропсихологического тестирования с результатами на 1–2 стандартных отклонения ниже возрастной нормы. При этом сохраняется самообслуживание, но выполнение привычных задач требует больше усилий или использования компенсаторных стратегий. Большое нейрокогнитивное расстройство характеризуется выраженным снижением когнитивных функций в одном или нескольких доменах, подтверждённым жалобами и результатами нейропсихологического тестирования более чем на два стандартных отклонения ниже нормы. Нарушения приводят к утрате повседневной самостоятельности и к необходимости посторонней помощи [33].

В отечественной практике терминология DSM-5-TR была адаптирована в клинических рекомендациях Минздрава РФ «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» от 2024, согласно которым большое нейрокогнитивное расстройство соответствует деменции, а малое – УКР [16]. СКР представляет собой форму КН, обусловленных острым или хроническим цереброваскулярным заболеванием (ЦВЗ) [34]. В англоязычной литературе для обозначения данной патологии принят термин vascular cognitive impairment (VCI) [35].

Ключевые международные рекомендации, включая Американскую кардиологическую ассоциацию и Американскую ассоциацию по инсульту (AHA/ASA), экспертную группу VASCOG (Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Working Group) и участников

Консенсусного исследования VICCCS (Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study), предложили различные, но взаимодополняющие классификационные и диагностические подходы к СКР. Все они исходят из единой концепции стратификации СКР по степени выраженности КН, в рамках которой выделяются две основные клинические формы: умеренное СКР и сосудистая деменция (СоД) [15, 36, 37].

Вместе с тем, в современной литературе сохраняется значительная терминологическая неоднородность в обозначении сосудистых КН на додементной стадии. Наряду с термином малое нейрокогнитивное расстройство (DSM-5-TR), применяются и менее унифицированные обозначения, такие как «vascular cognitive impairment – no dementia» (VCIND) [37] и «mild cognitive impairment» (MCI) [39]. Использование этих терминов как синонимов приводит к затруднениям в систематизации научных данных и искажает эпидемиологические оценки КН.

Диагностические критерии СКР были системно сформулированы международной группой экспертов VASCOG в 2014 году. Диагноз СКР, согласно VASCOG, устанавливается двухэтапно. Сначала определяется наличие нейрокогнитивного расстройства (в соответствии с классификацией DSM-5-TR), затем подтверждается его сосудистая этиология на основании клинической картины, нейровизуализационных данных и исключения альтернативных причин КН [15]. В валидационном исследовании Sachdev et al. показано, что критерии VASCOG обладают более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с другими диагностическими критериями, что подчёркивает их практическую применимость и диагностическую надёжность [40].

Дополнительный вклад внёс проект VICCCS, в рамках которого была предложена патогенетическая классификация СоД, включающая четыре основные формы: постинсультную, подкорковую ишемическую, мультиинфарктную и смешанную [37]. Эта классификация преимущественно используется в исследовательской среде и дополняет диагностическую модель VASCOG.

Критерии VASCOG были интегрированы в действующие клинические рекомендации Министерства Здравоохранения РФ «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» от 2024 года, где сохранена двухэтапная структура диагностики СКР с первичным установлением нейрокогнитивного расстройства по DSM-5 и последующим подтверждением его сосудистой природы [16].

Подтверждение сосудистой природы КН по критериям VASCOG основывается на совокупности клинических и нейровизуализационных признаков [15, 32]:

А. Клинические признаки (один или более):

1. Возникновение КН по времени связано с одним или более эпизодами острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), КН сохраняются > 3 месяцев.

Подтверждением служат:

а) Указание на ОНМК в медицинской документации;

б) Выявление очаговой неврологической симптоматики в соответствии с локализацией очага ОНМК. При отсутствии ОНМК в анамнезе – выраженные нарушения внимания, скорости обработки информации и лобных управляющих функций.

2. Дополнительные признаки (один или более):

а) Ранние нарушения походки (мелкие шажки, «намагниченная» походка, апраксия ходьбы, неустойчивость, падения);

б) Ранние расстройства мочеиспускания (императивные позывы, недержание);

с) Эмоционально-личностные изменения (абулия, депрессия, недержание аффекта).

В. Нейровизуализационные признаки ЦВЗ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ГМ (одно из следующего):

1) Один инфаркт в бассейне крупной артерии – для умеренного СКР;

2) Два или более крупноочаговых инфаркта – для СоД;

3) Инфаркт большого объёма или стратегической локализации (таламус, подкорковые ганглии);

4) Более двух лакунарных инфарктов (кроме ствола мозга); 1–2 лакуны – при сочетании с выраженной лейкоэнцефалопатией;

5) Диффузные изменения белого вещества (лейкоэнцефалопатия);

6) Стратегически расположенное или множественные внутримозговые кровоизлияния;

7) Комбинация вышеуказанных изменений.

С. Исключающие критерии:

1) Клинические признаки, характерные для нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви и др.);

2) Отсутствие очаговых сосудистых изменений при МСКТ или МРТ ГМ или их минимальная выраженность;

3) Наличие альтернативных причин КН, включая опухоли, энцефалиты, большое депрессивное расстройство, метаболические или токсические энцефалопатии и др., подтверждённые клинико-лабораторными данными.

Несмотря на разработку диагностических критериев СКР, включая нейровизуализационные признаки, остаётся ряд нерешённых вопросов. В частности, отсутствуют чётко определённые пороговые значения сосудистой нагрузки, позволяющие достоверно отличить СКР от возрастных изменений ГМ. Нейровизуализационные маркеры ЦВЗ, применяемые при оценке МРТ (STRIVE criteria [41], Total SVD Score [42], Fazekas scale [43]), имеют ограничения при оценке клинической значимости, поскольку клинические проявления не

линейно соотносятся с количественными баллами и зависят от локализации поражения [44]. Кроме того, сосудистые изменения нередко выявляются и у когнитивно-интактных лиц, что затрудняет установление причинно-следственной связи между структурными изменениями и когнитивным статусом [45].

Таким образом, несмотря на наличие валидированных критериев, диагностика СКР остаётся затруднённой из-за терминологической разнородности, отсутствия чётких порогов сосудистой нагрузки и ограниченной специфичности нейровизуализационных маркеров. Это подчёркивает необходимость дальнейшей стандартизации диагностических подходов.

### **1.1.2. Этиологические факторы сосудистого когнитивного расстройства**

Развитие СКР определяется сложным взаимодействием сосудистых, метаболических, наследственных и поведенческих факторов риска, включающих модифицируемые и немодифицируемые компоненты [46]. По данным Комиссии The Lancet по деменции, до 40 % случаев деменции потенциально можно предотвратить путем управления модифицируемыми факторами риска [47].

Пожилой возраст является значимым немодифицируемым фактором риска [2]. В систематическом обзоре Nader Salari et al., охватившем более 287 000 человек в возрасте старше 60 лет, распространённость УКР, в том числе, сосудистой этиологии, составила 23,7 % [48]. Также установлено, что риск возникновения СоД в возрасте старше 65 лет удваивается каждые 5,3 года [49].

Вопрос о влиянии пола на риск развития СКР остаётся предметом дискуссий. В ряде исследований мужской пол рассматривается как дополнительный фактор риска [11, 50], тогда как в других работах указывается на более высокую уязвимость женщин [48, 51]. В исследовании Exalto LG et al. распространённость СКР у мужчин и женщин была сопоставимой, однако выявлены различия в патогенетических формах заболевания. У мужчин преобладали признаки поражения крупных мозговых сосудов, в то время как у женщин – мелких, что может отражать различие в патогенетических механизмах СКР в зависимости от пола [52].

Наибольший клинический интерес представляют модифицируемые факторы, вклад которых в развитие СКР доказан в многочисленных исследованиях. Ключевую роль играют ЦВЗ, прежде всего, болезнь малых сосудов (БМС) и последствия ОНМК, которые формируют морфологическую основу как умеренных СКР, так и СоД [53]. Эти состояния, в свою очередь, обусловлены действием модифицируемых факторов риска, среди которых наиболее значимыми являются артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), дислипидемия, атеросклероз, СОАС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [32].

БМС признана одним из основных этиологических субстратов СКР. БМС обусловлена поражением мелких перфорирующих артерий, артериол, капилляров и венул ГМ, преимущественно ишемического характера. Она ассоциирована с четвертью всех ишемических ОНМК и до 20 % всех случаев СоД. [54]. В российской клинической практике аналогичное БМС состояние обозначается как "хроническая ишемия головного мозга" или «дисциркуляторная энцефалопатия» [55]. В современных международных классификациях БМС рассматривается как самостоятельная нозологическая форма с характерным нейровизуализационным и клиническим профилем [43, 56]. К типичным МР-признакам БМС относят лакунарные инфаркты диаметром до 20 мм, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), микрокровоизлияния, расширение периваскулярных пространств и субкортикальную атрофию [41]. Согласно метаанализу W. Guo и J. Shi, увеличение объема ГИБВ ассоциировано с повышением риска умеренного СКР на 35 % и СоД – на 49 % [57]. В отдельном проспективном исследовании в когорте пожилых пациентов также была выявлена ассоциация между атрофией миндалевидного тела при БМС и КН [58]. Долговременное наблюдение пациентов с АГ и БМС показало, что именно прогрессирование ГИБВ, а не его исходный объем, связано с ухудшением когнитивных функций, что подчёркивает прогностическое значение динамики нейровизуализационных изменений [59].

Тем не менее, роль БМС как этиологического фактора СКР остаётся недостаточно изученной. Согласно систематическому обзору Tap L. et al., сосудистые изменения, выявляемые при визуализации, могут сопровождаться как тяжёлыми КН, так и отсутствием симптоматики, что указывает на роль когнитивного резерва и индивидуальных компенсаторных механизмов [60]. Постинсультные КН занимают важное место в структуре СКР. Эпидемиологические данные о частоте постинсультных КН варьируют в зависимости от критериев включения, методов оценки КН и сроков наблюдения. Согласно данным недавних метаанализов, в первый год после ОНМК распространённость умеренных СКР составляет 38 % [61] и СоД – 18,4 % [62]. В то же время, по данным более позднего систематического обзора, КН в течение первого года после инсульта выявляются почти у 60 % пациентов [63]. В проспективном четырёхлетнем наблюдении КН сохранялись или прогрессировали у 80 % пациентов, а СоД развилась у 40 % уже в течение первого года после ОНМК [64]. Наиболее значимые предикторы поинсультных КН были проанализированы в исследовании Autenew T.M. et al., где к числу факторов, ассоциированных с развитием СКР, относились возраст  $\geq 45$  лет, низкий уровень образования, плохое функциональное восстановление и ОНМК в левой гемисфере ГМ [65].

Таким образом, цереброваскулярные повреждения формируют анатомическую основу КН при СКР, однако их развитие определяется системными метаболическими и сердечно-сосудистыми факторами риска. Установлено, что АГ в среднем возрасте повышает риск возникновения КН на 19–55 %, а приём антигипертензивных препаратов снижает риск развития

СоД на 21 % [66]. КН часто выявляются у больных ИБС с ХСН [67], а при наличии острого коронарного синдрома в анамнезе вероятность развития СоД повышается в 5 раз [68]. Вклад СД 2 типа в развитие СКР подтвержден метаанализом Zhao Y. et al., согласно которому длительность заболевания и уровень гликированного гемоглобина  $> 9\%$  связаны с более чем трёхкратным повышением риска КН, а при стаже СД 8–9 лет риск возрастает в 2,5 раза [69].

Также самостоятельным этиологическим фактором риска СКР и БМС всё чаще рассматривается синдром обструктивного апноэ сна, однако результаты исследований в этой области остаются неоднородными и в ряде случаев противоречивыми. Так, в проспективном исследовании ARIC, охватывающем 15-летний период наблюдения, не удалось выявить достоверной связи между СОАС и прогрессирующим когнитивным снижением [70]. Вместе с тем, более поздние работы показывают противоположные результаты. В исследовании Гераскиной Л.А. и соавт. КН у больных с ЦВЗ при наличии центрального или обструктивного типа ночного апноэ были обнаружены у 52 % пациентов [71], что указывает на высокую распространённость КН в этой популяции. В исследовании Shuan Ke et al. было установлено, что СОАС ассоциирован с большей выраженностью ГИБВ и более выраженными КН [72]. При этом, в работе Ramos, Alberto R. et al. не было выявлено связи между КН и дневной сонливостью, характерной для СОАС, тогда как продолжительный сон  $> 9$  часов ассоциировался с когнитивным снижением [73]. В то же время Elwood P.C. et al. показали, что дневная сонливость может являться прогностическим маркером развития СоД [74].

Нарушения липидного обмена также вносят существенный вклад в формирование СКР. Доказано, что при дислипидемии с повышенным уровнем общего холестерина риск КН возрастает на 59 % [75], тогда как регулярный приём статинов ассоциирован с более высокими показателями памяти и исполнительных функций, особенно у пациентов старше 65 лет [76]. Утолщение комплекса «интима-медиа» сонных артерий как маркера субклинического атеросклероза достоверно связывают с КН [77], что подчёркивает значение даже доклинического поражения брахиоцефальных артерий (БЦА) для формирования когнитивного дефицита.

Вместе с тем, важную роль в формировании СКР играют поведенческие и социальные факторы. Низкая физическая и познавательная активность, хронический стресс, социальная изоляция, несбалансированное питание, курение и злоупотребление алкоголем значительно повышают риск возникновения СКР, особенно при наличии сопутствующих ССЗ [78].

### 1.1.3. Патогенез сосудистого когнитивного расстройства

Современная концепция патогенеза СКР предполагает, что независимо от характера первичного сосудистого повреждения (макроангиопатия при ОНМК, микроангиопатия при БМС, гипоксемия при СОАС или системные метаболические изменения), ключевую роль играет нарушение нейрососудистого сопряжения (НСС) – механизма, обеспечивающего увеличение регионарного мозгового кровотока в ответ на нейрональную активность [79, 80]. Анатомо-функциональной основой НСС служит нейрососудистая единица (НСЕ), включающая нейроны, глиальные элементы и эндотелий капилляров [81]. В исследовании Liu M. et al. показано, что у пациентов с БМС снижение индекса НСС коррелировало с выраженностью КН и объемом ГИБВ [82]. Сходные данные были получены и в работе Li, Hui et al., что подтверждает ключевую роль нарушения НСС в патогенезе СКР [83].

Хроническая гипоперфузия приводит к несоответствию между метаболическими потребностями нейронов и их обеспечением кислородом и глюкозой вследствие нарушения вазорегуляции. Это приводит к снижению эффективности НСС и нарушению устойчивости синаптической передачи. НСЕ утрачивает способность к регуляции локального мозгового кровотока, в результате чего нарушается адекватный гемодинамический ответ на когнитивную нагрузку [79]. Формируется энергетический дефицит, сопровождающийся окислительным стрессом, глутамат-индуцированной эксайтотоксичностью, митохондриальной дисфункцией и активацией апоптоза нейронов и глии, что поддерживает хроническое нейровоспаление и прогрессирующее поражение мозговой ткани [84].

Под действием провоспалительных цитокинов происходит деградация компонентов базальной мембраны, разрушение контактов между эндотелиоцитами и активация матриксных металлопротеиназ, что ведет к утрате избирательной проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Это позволяет проникать в мозговую паренхиму крупным молекулам (фибриноген, альбумин), а также циркулирующим иммунным клеткам, активируя астроглию и микроглию. Повышенная проницаемость ГЭБ способствует отёку, дополнительному повреждению нейрональных структур и усугублению воспаления [85, 86]

Персистирующее нейровоспаление приводит к повреждению олигодендроцитов, нарушению процессов ремиелинизации и развитию аксональной дегенерации [87]. Эти патологические изменения лежат в основе прогрессирующей деструкции белого вещества ГМ, которая при нейровизуализации характеризуется ГИБВ, появлением лакунарных инфарктов и микрокровоизлияний [88]. Деструкция белого вещества сопровождается повреждением проекционных и ассоциативных проводящих трактов, нарушающих функциональную связанность между кортикальными и подкорковыми структурами [89]. Эти изменения приводят

к феномену нейрональной дисконнекции, в результате чего страдают интегративные когнитивные функции [90]. Наиболее уязвимыми оказываются структуры, обладающие высокой метаболической активностью и вовлечённые в регуляцию когнитивных процессов. К ним относятся гиппокамп, префронтальная кора, поясная извилина, а также базальные ядра, которые обеспечивают модуляцию активности лобных и медиотемпоральных отделов [91]. Повреждение этих зон и связанных с ними нейротрансмиттерных систем определяет характерный когнитивный профиль пациентов с СКР, включающий нарушения комплексного внимания и исполнительных функций [92]. В случае же ОНМК к КН, связанным с БМС, присоединяются КН, напрямую связанные с локализацией и объемом очага инфаркта [93].

Таким образом, при обзоре литературы установлено, что СКР имеет сложную многофакторную патогенетическую основу и охватывает широкий спектр структурных и метаболических изменений в ГМ. Вместе с тем, выраженность нейровизуализационных изменений не всегда соответствует выраженности КН, что подчёркивает значение когнитивного резерва и индивидуальных компенсаторных механизмов, а также указывает на сохраняющуюся неоднозначность во взаимосвязи между морфологическим субстратом и клиническими проявлениями. В этих условиях решающую роль приобретает тщательное клиническое обследование, поскольку постановка диагноза СКР основывается преимущественно на клинико-нейропсихологической оценке [32].

## **1.2. Нейропсихологический профиль пациентов с умеренным сосудистым когнитивным расстройством**

### **1.2.1. Подходы к нейропсихологической оценке когнитивных функций при умеренном сосудистом когнитивном расстройстве**

Под нейропсихологическим профилем понимается комплексная характеристика когнитивных функций пациента, основанная на сочетании количественной оценки (балльных показателей) и качественного анализа (паттернов ошибок, особенностей стратегии и динамики выполнения заданий). Нейропсихологический профиль отражает степень выраженности КН, их распределение по отдельным доменам, а также связь когнитивных изменений с клиническими, поведенческими и эмоциональными особенностями пациента [94].

Когнитивные домены, в свою очередь, представляют собой относительно независимые функциональные системы, обеспечивающие выполнение определённых форм познавательной деятельности. К числу базовых когнитивных доменов, относят: комплексное внимание, исполнительные функции, обучение и память, языковые способности, перцептивно-моторные

функции и социальное познание [95]. Структура когнитивных доменов и их компоненты представлены в таблице 1. При её составлении использована классификация DSM-5 в изложении Sachdev PS et al. [95], а также русскоязычные обзоры по КР, в которых применяется сопоставимая терминология [96, 97]. На основе сопоставления этих источников в таблице 1 приведены когнитивные домены DSM-5 и их компоненты с адаптированной русскоязычной терминологией.

Таблица 1 – Когнитивные домены согласно классификации DSM-5 и их компоненты с краткой характеристикой (адаптировано по Sachdev PS et al., 2014, Pilipovich AA, Vorobeva OV, 2020; Усюкина М.В., Лаврущик М.В., Корнилова С.В., 2022)

Компоненты когнитивного домена	Краткая характеристика
<b>Комплексное внимание</b>	
Устойчивость внимания	Способность длительно поддерживать направленное внимание на задаче
Распределение внимания	Способность одновременно выполнять несколько задач, перераспределяя ресурсы внимания
Избирательность внимания	Способность направлять внимание на значимые стимулы при одновременном подавлении нерелевантной информации
Скорость обработки информации	Темп анализа и реагирования на внешние стимулы
<b>Исполнительные функции</b>	
Планирование	Постановка цели и построение последовательности действий для её достижения
Принятие решений	Выбор стратегии действия
Рабочая память	Способность удерживать информацию, необходимую для выполнения текущей задачи.
Контроль ошибок	Мониторинг собственной деятельности, выявление и коррекция допущенных ошибок
Когнитивный контроль	Регуляция поведения согласно текущей задаче
Когнитивная гибкость	Переключение между задачами, правилами и стратегиями в ответ на изменение условий
<b>Обучение и память</b>	
Свободное воспроизведение	Произвольное извлечение усвоенного материала без подсказок
Отсроченное воспроизведение	Воспроизведение усвоенного материала после временного интервала
Воспроизведение с подсказкой	Извлечение усвоенного материала при наличии подсказок
Семантическая и автобиографическая память	Общие знания о мире и память событий собственной жизни

Продолжение Таблицы 1

Имплицитное обучение	Процесс приобретения знаний и навыков без осознанного обучения
Языковые способности	
Называние предметов	Соотнесение предмета с соответствующим словесным обозначением
Беглость речи	Серийная генерация слов по заданному критерию в ограниченное время.
Грамматика и синтаксис	Построение грамматически и синтаксически правильных высказываний
Понимание речи	Адекватное восприятие и интерпретация обращённой речи
Подбор слов	Способность своевременно актуализировать нужные слова в устной речи
Перцептивно-моторные функции	
Зрительное восприятие	Анализ и интерпретация зрительных стимулов
Зрительно-конструктивный праксис	Способность конструировать и воспроизводить по образцу сложные пространственные фигуры
Перцептивно-моторная координация	Способность интегрировать сенсорную информацию с двигательными программами
Социальное познание	
Распознавание эмоций	Идентификация эмоциональных состояний других людей по внешним признакам
Когнитивный инсайт	Критическое осознание выраженности и последствий собственной болезни
«Теория разума»	Понимание ментального состояния других людей и интерпретация их поведения

Наиболее надёжным и широко используемым методом диагностики КН является нейропсихологическое тестирование, включающее как скрининговые шкалы, так и специализированные тесты, направленные на оценку отдельных когнитивных доменов [98]. Высокая чувствительность и воспроизводимость делает этот метод ключевым инструментом диагностики как в клинической практике, так и в научных исследованиях [98, 99].

Оценка нейропсихологического профиля при умеренном СКР предполагает обязательное предварительное проведение скрининговых тестов, позволяющих оценить общее когнитивное функционирование [100]. Наиболее часто применяются Мини-экзамен психического состояния (Mini-Mental State Examination, MMSE) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA). По данным систематического обзора Ghafar et al. MoCA демонстрирует более высокую дискриминационную способность ( $AUC = 0,87-0,93$ ) и лучшую

внутреннюю согласованность (Cronbach's  $\alpha = 0,88$ ) в сравнении с MMSE при тестировании пациентов с умеренным СКР [101]. Эти выводы согласуются с результатами исследования YanHong Dong et al., в котором у 32 % пациентов после ОНМК с нормальными показателями MMSE выявлялось умеренное СКР по шкале MoCA [102]. Особенностью MoCA является то, что она позволяет оценивать компоненты перцептивно-моторных, исполнительных функций, памяти, внимания, языковых способностей, а также ориентировку во времени и пространстве [103]. Благодаря такой структуре MoCA рассматривается как более информативный и предпочтительный инструмент для скрининга умеренного СКР.

Однако для достоверной диагностики требуется дифференцированная оценка отдельных когнитивных доменов, поскольку СКР может проявляться изолированными нарушениями, не отражающимися в скрининговых баллах. [104]. Эффективность комплексного подхода продемонстрирована в исследовании Chen N.Y.C. и соавт., где сочетание MoCA с тестом символично-цифрового кодирования (Symbol Digit Modalities Test, SDMT) позволило повысить чувствительность диагностики КН с 66,0 % до 85,0 % у пациентов с ССЗ [105].

Так, в MoCA входит задание рисования часов, обеспечивающее первичную оценку перцептивно-моторных функций. Поскольку в DSM-5-TR перцептивно-моторные функции выделяются в самостоятельный домен, в ряде работ для их более детальной характеристики применяется отдельный тест рисования часов (Clock Drawing Test, CDT) с количественной 10-балльной оценкой, валидность которого продемонстрирована в исследовании Dong F. et al. у пациентов с умеренным СКР [106]. CDT в компактном формате предъявляет требования к зрительно-конструктивному праксису и зрительному восприятию, что делает его рабочим инструментом для оценки перцептивно-моторных функций [107].

С учётом характерного для СКР преимущественного дефицита исполнительных функций и внимания [11, 12] при обследовании этих пациентов необходимо делать акцент на методиках, чувствительных к указанным когнитивным доменам. В DSM-5 внимание рассматривается как «комплексное внимание», и также как исполнительные функции являются многокомпонентным доменом [95] (таблица 1). С учётом структуры этих доменов ни один изолированный нейропсихологический тест не позволяет полноценно охватить весь спектр входящих в них процессов [108]. В этих условиях особую значимость приобретает использование нескольких специализированных тестов, обеспечивающих углублённую оценку различных компонентов исполнительных функций и комплексного внимания.

Одним из таких инструментов является батарея оценки лобных функций (Frontal Assessment Battery, FAB). FAB оценивает рабочую память, планирование, принятие решений, когнитивный контроль, когнитивную гибкость, беглость речи, комплексное внимание и с диагностической точностью 89,1 % позволяет диагностировать дисфункцию лобных долей [109].

В проспективном исследовании Hsu Y.H. et al. показано, что у пациентов с умеренным СКР показатели субтеста беглости речи были ниже, чем при болезни Альцгеймера. Этот субтест позволял отличить СКР от болезни Альцгеймера с чувствительностью 85 % и диагностической эффективностью 73,2 %, а результаты FAB отрицательно коррелировали с выраженностью ГИБВ, преимущественно в префронтальной области и области базальных ядер [110].

При оценке комплексного внимания и исполнительных функций у пациентов с умеренным СКР также широко применяются SDMT, тест прослеживания пути (Trail Making Test, TMT), тесты с двойной когнитивной задачей. Их высокая чувствительность к выявлению нарушений отдельных компонентов этих когнитивных доменов у пациентов с умеренным СКР на фоне БМС была подтверждена в исследовании VMCI-Tuscany [111]. SDMT в первую очередь оценивает скорость обработки информации, а также устойчивость, избирательность внимания и рабочую память, поскольку выполнение задания основано на быстрой визуальной идентификации символов и немедленном моторном ответе при их соотнесении с соответствующими цифрами [112]. В свою очередь, TMT, включающий части А и В, позволяет измерить не только скорость обработки информации, но и устойчивость внимания. Дополнительно, расчёт индекса TMT В–А даёт возможность оценить способность к переключению внимания, когнитивную гибкость и когнитивный контроль. Использование разности TMT В–А позволяет нивелировать влияние базовой психомоторной скорости и зрительно-моторных навыков, избирательно отражая процессы исполнительного контроля. Согласно данным Tsiakiri A. et al., данный показатель обладает диагностической значимостью при умеренном СКР [113].

В дополнение к этим методикам для оценки распределения внимания и когнитивно-моторной интеграции используются тесты с двойной когнитивной задачей. Одним из простых в выполнении тестов является тест «Встань и иди» (Timed Up and Go, TUG) с двойной когнитивной задачей (TUGdt), представляющий собой модификацию стандартного TUG-теста, который рекомендуется проводить для определения риска падений у пациентов с КН [114]. Добавление когнитивной нагрузки в формате TUGdt позволяет одновременно оценивать постуральную устойчивость и когнитивные функции, что показано в исследовании UDDGait, где показатели TUGdt эффективно дифференцировали пациентов с деменцией, УКР и субъективными КН и тем самым отражали интеграцию когнитивных и моторных процессов [115].

Отдельного внимания заслуживает методика оценки обучения и памяти. При СКР необходимы чувствительные методики, поскольку субъективные жалобы на ухудшение памяти нередко расходятся с объективными результатами нейропсихологического обследования [116]. В этом контексте особую диагностическую ценность представляет тест свободного и ассоциированного селективного воспроизведения (Free and Cued Selective Reminding Test – Immediate Recall, FCSRT-IR), включающий оценку свободного воспроизведения (FCSRT-FR),

воспроизведения с подсказкой (FCSRT-CR) и индекса чувствительности к подсказкам (Index of Sensitivity of Cueing, FCSRT-ISC). Тест разработан для оценки процесса усвоения нового словесного материала и компонентов эпизодической памяти с возможностью дифференцировать нарушения запоминания, хранения и извлечения информации [117]. Диагностическая эффективность FCSRT-IR при умеренном СКР подтверждается рядом современных исследований [118, 119]. В исследовании Крупенина П.М. и соавт., включавшем пациентов с установленным умеренным СКР на фоне БМС, наибольшую диагностическую точность среди нейропсихологических и нейровизуализационных показателей продемонстрировал показатель FCSRT-CR (AUC = 73,8 %) [120]. Данный тест, в том числе, помогает провести дифференциальный диагноз с болезнью Альцгеймера. Установлено, что значения FCSRT-ISC менее 71 % указывает на гиппокампальный характер нарушения памяти, характерный для болезни Альцгеймера [121]. Это имеет принципиальное значение для разграничения сосудистого и нейродегенеративного генеза КН.

Современная модель структуры КР по DSM-5 включает также домен социального познания [95]. В исследовании эмпатии у пациентов с умеренным СКР L. Arnaud и соавт. показали, что, несмотря на закрепление социального познания в DSM-5, этот домен остаётся редко оцениваемым в рутинной неврологической практике, а стандартные скрининговые шкалы преимущественно фокусируются на памяти, внимании и исполнительных функциях [122]. Однако его нарушения убедительно продемонстрированы в ряде исследований при СКР [123, 124].

Для оценки когнитивного инсайта может использоваться «опросник оценки критичности к нарушениям» (Self-Awareness Deficits Interview, SADI), для которого опубликована валидация русскоязычной версии у неврологических больных [125]. Применимость SADI в популяции пациентов с ЦВЗ подтверждается включением этого инструмента в протоколы исследований у пациентов после ОНМК, где он используется для оценки критичности к собственному заболеванию [126]. В качестве инструмента для оценки способности интерпретировать психическое состояние другого человека по области глаз применим тест «Чтение психического статуса по глазам» (Reading the Mind in the Eyes Test, RMET) [127]. Информативность RMET подтверждена в исследовании Lee S и соавт, где RMET демонстрирует ассоциации с показателями общего когнитивного статуса у пожилых людей [128]. Совместное применение RMET и SADI обеспечивает комплексную оценку составляющих социального познания.

Наряду с КН СКР нередко сопровождается эмоциональными нарушениями, обусловленными как органическим поражением структур, вовлеченных в регуляцию аффекта, так и сопутствующими психоэмоциональными расстройствами [129]. Эти состояния способны усиливать субъективную выраженность КН и оказывать влияние на результаты тестирования

[130], что обосновывает включение в нейропсихологический профиль специализированных шкал. В рутинной неврологической практике для скрининга тревожных и депрессивных расстройств часто используется госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), но она является малоинформативной при наличии КН [131]. Одной из применяемых в данной категории пациентов является шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) [132]. Преимуществом BDI перед другими шкалами является возможность дифференцированной оценки когнитивно-аффективных (BDI, C-A) и соматических (BDI, S-P) депрессивных симптомов при высокой внутренней согласованности шкалы, составляющей около 0,9 [133]. В исследовании Vassilaki M. и соавт. была выявлена корреляция между тяжестью депрессивных симптомов по BDI и выраженностью ГИБВ у больных с умеренным СКР [134], что может указывать на депрессию не как сопутствующее расстройство, а как одно из проявлений ЦВЗ.

Шкала тревожности Спилбергера – Ханина (State–Trait Anxiety Inventory, STAI) занимает особое место среди инструментов оценки уровня тревожности благодаря своей конструктивной специфике. Её отличием от большинства других шкал является способность разделить ситуационную (реактивную) тревожность (STAI-S) и личностную тревожность (STAI-T) [135]. STAI активно применяется в неврологической практике для оценки наличия тревожных симптомов у пациентов с КН и ЦВЗ [136, 137].

Для комплексной клинической оценки состояния пациента с умеренным СКР важна оценка способности к выполнению повседневных задач, требующих когнитивного участия. Одной из наиболее часто применяемых шкал является Шкала оценки инструментальной повседневной активности (Instrumental Activities of Daily Living, IADL) [138]. Хотя она не предназначена для прямой оценки КН, выполнение входящих в неё задач (управление финансами, использование телефона, приём медикаментов, приготовление пищи и др.) зависит от сохранности внимания, памяти, исполнительных функций, что позволяет использовать её как косвенный индикатор выраженности КН [139]. Значимость IADL подчеркнута в международном консенсусе VICCS: 96 % экспертов признали, что её оценка должна проводиться в обязательном порядке, поскольку снижение способности к самообслуживанию в IADL рассматривается как диагностический порог между умеренным СКР и СоД [37].

При интерпретации результатов нейропсихологического тестирования необходимо учитывать факторы, способные существенно влиять на когнитивный профиль пациента и снижать диагностическую точность отдельных тестов. К ним относится уровень образования, связанный с когнитивным резервом. У пациентов с низким уровнем образования возрастает риск ложноположительных результатов скрининга КН [140]. В частности, в шкале MoCA для

компенсации данного эффекта разработчиками предложена корректировка: пациентам с менее чем 12 годами образования рекомендуется добавлять один балл к итоговому результату [141].

Существенное влияние на выраженность КН оказывает антихолинергическая лекарственная нагрузка. Учитывая полиморбидность и частую медикаментозную перегрузку, пациенты с СКР нередко получают комбинации препаратов, обладающих центральной холинолитической активностью, что может существенно усиливать выраженность КН. Согласно Методическим рекомендациям «Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста» (2024 г.), для количественной оценки антихолинергического влияния лекарственной терапии рекомендуется использовать шкалу антихолинергической нагрузки АСВ (Anticholinergic Cognitive Burden Scale, АСВ). Суммарное значение АСВ  $\geq 3$  указывает на выраженную холинолитическую нагрузку, требует учёта при интерпретации результатов нейропсихологического тестирования и пересмотра проводимой фармакотерапии [142].

Таким образом, при умеренном СКР наибольшую диагностическую ценность представляет комплексная нейропсихологическая оценка с использованием расширенных тестов, позволяющих дифференцировать нарушения в отдельных когнитивных доменах. Скрининговые шкалы, такие как MoCA, полезны для первичной оценки, но недостаточны для уточнения структуры дефицита. Включение методик, оценивающих исполнительные функции, комплексное внимание, память и обучение, социальное познание, перцептивно-моторные функции, а также аффективные симптомы и повседневную активность, повышает информативность обследования. Учет уровня образования и медикаментозной нагрузки необходим для корректной интерпретации результатов. Стандартизация подходов и дальнейшее совершенствование методологии нейропсихологического тестирования остаются необходимыми условиями для достоверной верификации когнитивного дефицита при умеренном СКР.

### **1.2.2. Структура когнитивного дефицита при умеренном сосудистом когнитивном расстройстве**

СКР на додементной стадии характеризуется умеренным снижением общего когнитивного статуса на фоне сохранной независимости в повседневной активности [40]. При этом у части пациентов наблюдается снижение эффективности выполнения сложных задач, требующих высокой устойчивости внимания, когнитивной гибкости и способности к адаптации к изменяющимся условиям. Нарушения проявляются прежде всего при управлении финансами, работе с документами [143], техническими устройствами и планировании маршрутов [144] при сохранности навыков самообслуживания [40].

Нейропсихологический профиль при умеренном СКР характеризуется значительной клинической вариабельностью, что отражает гетерогенность цереброваскулярного поражения и множественность патофизиологических механизмов, вовлечённых в развитие КН [145]. Хотя в литературе отсутствует единое мнение относительно первичных мишеней КН на стадии умеренного СКР, большое количество работ указывает на преимущественное вовлечение лобно-подкорковых систем [11, 12]. Такой тип КН, охватывающий исполнительные функции, комплексное внимание при относительной сохранности эпизодической памяти, традиционно характеризуется как «дизрегуляторный» [146]. Подобный профиль был детализирован в обзоре Zanon Zotin M.C. и соавт., где подтверждается, что поражение трактов в перивентрикулярной области приводит к раннему нарушению когнитивной гибкости, тогда как функции, опирающиеся на юкстакортикальные волокна (включая рабочую память), остаются относительно сохранными. Это формирует дизрегуляторный паттерн уже на додементной стадии [147].

Во многих исследованиях при умеренном СКР подчёркивается особая уязвимость исполнительных функций, однако подходы к их оценке остаются неоднородными, что частично объясняет противоречивость результатов. Так, в работе Li X. и соавт. установлено, что именно исполнительные функции и скорость обработки информации демонстрируют наибольшую чувствительность к структурным изменениям при БМС: показатели по шкале ТМТ снижались по мере роста выраженности структурных изменений по данным МРТ [148]. Сходные данные получены в исследовании Giroud M. и соавт., где у пациентов с хроническим ЦВЗ наибольшая частота нарушений зафиксирована именно в домене исполнительных функций [149].

Ограничением подобных работ является оценка исполнительных функций в целом, без учёта их отдельных компонентов. Более дифференцированный подход реализован в работе Emma Richards et al., где применялась задача зрительного поиска с повторным предъявлением стимулов, появлявшихся либо на новом, либо на том же месте. Пациенты с умеренным СКР демонстрировали выраженное снижение времени реакции при повторении позиции. В норме умеренное замедление реакции при появлении цели на том же месте отражает физиологический механизм переключения внимания на поиск стимула на новом месте. У пациентов с умеренным СКР наблюдалось чрезмерное торможение, затрудняющее своевременное возвращение внимания к актуальной цели. Авторы связывают выявленные особенности с дефицитом когнитивного контроля и снижением скорости обработки информации при возрастании когнитивной нагрузки [150]. Подтверждением селективной уязвимости отдельных компонентов исполнительных функций служат данные работы Jokinen H. и соавт., в которой был проведен анализ взаимосвязи поддоменов исполнительных функций и объёмом ГИБВ. Наиболее выраженные ассоциации были установлены с показателями когнитивной гибкости, когнитивного контроля и рабочей памяти [151]. Полученные данные свидетельствуют о том, что КН при умеренном СКР отличаются

сложной структурой: они проявляются не только на уровне отдельных когнитивных доменов, но и демонстрируют выраженную мозаичность на уровне их отдельных компонентов. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований в этой области с учетом понимания многоуровневой структуры когнитивной сферы.

Аналогичная неоднородность наблюдается и при анализе комплексного внимания. Методологический подход к его оценке варьирует: в одних работах оценивается обобщенное внимание, тогда как в других анализируются отдельные его поддомены, что затрудняет интерпретацию и сопоставление результатов.

В исследовании Yunliang Guo et al. продемонстрировано, что у пациентов с БМС даже на фоне нормального общего когнитивного функционирования фиксировались нарушения избирательности внимания, что рассматривалось как одно из наиболее ранних проявлений ЦВЗ [152]. Противоположные данные были получены в исследовании Jia Luo et al. У пациентов с умеренным СКР было выявлено снижение устойчивости и переключения внимания при относительной сохранности избирательности, а снижение локальной спонтанной активности в левом предклинье по данным функциональной МРТ отрицательно коррелировало с успешностью выполнения этих заданий [153]. Интересные данные были получены в исследовании Сао С. et al., где с помощью специализированного теста на определение направления стрелки по центру с возмущающими стимулами в правом и левом полях зрения было показано, что у пациентов с умеренным СКР отсутствует характерное для здоровых испытуемых преимущество левого полушария в контроле внимания. Авторы приходят к выводу, что при умеренном СКР нарушается нормальная межполушарная организация внимания и ослабляется эффективность селекции значимой информации [154].

При этом необходимо учитывать, что нарушения комплексного внимания и исполнительных функций не являются строго специфичными для СКР. Как показано в исследовании Мартыновой О.О. и Захарова В.В., схожие по выраженности дефициты когнитивной гибкости и внимания отмечаются и на ранних стадиях болезни Альцгеймера, что требует осторожности в диагностической интерпретации и подчёркивает важность комплексного анализа когнитивного профиля [155].

Параллельно с этим, несмотря на традиционное представление об относительной сохранности памяти при умеренном СКР [156], ряд исследований указывает на её сложный и неоднородный дефицит. Так, в работе Briggs A.Q. et al. мнестические нарушения были выявлены чаще у пациентов с умеренным СКР по сравнению с группой с начальными проявлениями болезни Альцгеймера. При этом 24,5 % пациентов с умеренным СКР отрицали наличие проблем с памятью, что достоверно превышало аналогичный показатель при болезни Альцгеймера (19,7 %) [157]. В исследовании He M. et al. у пациентов с БМС наличие КН сопровождалось снижением

показателей слухоречевой и зрительной памяти и было ассоциировано с более низкими результатами тестов на запоминание и узнавание [158].

В исследовании Siddiquee A.T. et al. было отмечено улучшение показателей зрительной памяти у здоровых добровольцев при повторном выполнении теста узнавания визуального материала через 8 лет наблюдения. Этот прирост авторы связывают с эффектом обучения – явлением, при котором участники запоминают содержание заданий и демонстрируют лучшие результаты при повторных тестированиях. У пациентов с БМС показатели оставались стабильными, что рассматривается как ранний маркер нарушения процессов консолидации и свободного воспроизведения зрительной информации при хроническом ЦВЗ [159]. Сравнительное исследование Мартыновой О.О. показало, что зрительная эпизодическая память нарушена на ранних стадиях СКР и болезни Альцгеймера сходным образом, тогда как снижение слухоречевой памяти характерно преимущественно для болезни Альцгеймера, но не для СКР [155]. Таким образом, наличие мнестических нарушений у данной когорты пациентов является предметом дискуссии. Данные исследований варьируют от полного отсутствия дефицита памяти до нарушений, сопоставимых с болезнью Альцгеймера, что подчёркивает необходимость дальнейших исследований в данной области.

Социальное познание при СКР остаётся недостаточно изученным. Наличие связи между сосудистыми факторами и нарушениями социального познания показано преимущественно в гетерогенных выборках, а не в специально сформированных когортах пациентов с умеренным СКР. Так, в исследовании Tsentidou G. показано, что у пожилых пациентов с ССЗ могут быть трудности с распознаванием эмоций [160]. В работе S. Ozzoude и соавт. снижение эмпатии при нейродегенеративных и ЦВЗ ассоциировалось с поражением лобно-подкорковых и лимбических областей, что подчёркивает вклад структурного сосудистого повреждения в дефицит социального познания [161]. При этом оценка компонентов социального познания, по данным Arnaud и соавт., остаются недостаточно изученными и лишь эпизодически включаются в стандартизированные диагностические протоколы, а для умеренного СКР профиль нарушений социального познания описан фрагментарно, что обосновывает необходимость его целенаправленного исследования в рамках СКР [122].

Наряду с КН, важным аспектом нейропсихологического профиля выступает снижение эмоционального интеллекта. Согласно данным Преображенской И.С., поведенческие и аффективные изменения при ЦВЗ нередко предшествуют развитию КН: отмечается раздражительность, агрессия, подавленное настроение, алекситимия, тревожность, подозрительность и импульсивность [162]. Одной из патогенетических концепций, объясняющих происхождение аффективных нарушений при СКР, является гипотеза «сосудистой депрессии», предложенная G.S. Alexopoulos и соавт. Её суть заключается в том, что депрессивная

симптоматика может быть обусловлена хронической ишемией белого вещества, нарушающей корково-подкорковые связи между префронтальной корой, базальными ганглиями, таламусом и структурами лимбической системы [163]. Клинически такая форма депрессии характеризуется психомоторной заторможенностью, снижением инициативы и мотивации, апатией, частыми соматическими жалобами, слабой критикой к собственному состоянию и низкой чувствительностью к терапии антидепрессантами [164]. Результаты когортных исследований подтверждают, что эмоционально-аффективные расстройства, особенно апатия, наиболее выражены именно при сосудистом типе КН. В исследовании Nakamura K. et al. показано, что уровень апатии у пациентов с умеренным СКР был достоверно выше, чем при других формах УКР [165]. По данным систематического обзора, поведенческие и эмоциональные нарушения регистрируются у 89 % пациентов с СКР на додементной стадии, причем наиболее частым выявляемым проявлением является тревожность [166].

Таким образом, несмотря на определённый консенсус относительно доминирующего поражения лобно-подкорковых систем при умеренном СКР, данные остаются неоднородными и во многом противоречивыми. Различия в применяемых методиках, недостаточная детализация структуры КН, редкое использование расширенного нейропсихологического тестирования существенно затрудняют обобщение результатов. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, направленные на более точное определение структуры КН, а также оценку вклада отдельных когнитивных компонентов в формирование клинической картины.

### **1.3. Синдром обструктивного апноэ сна как отягощающий фактор сосудистого когнитивного расстройства**

#### **1.3.1. Определение и диагностические критерии синдрома обструктивного апноэ сна.**

##### **Распространённость синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с цереброваскулярной патологией**

СОАС согласно международной классификации нарушений сна (International Classification of Sleep Disorders – Third Edition – Text Revision, ICSD-3-TR), принятой Американской академией медицины сна (American Academy of Sleep Medicine, AASM), относится к группе расстройств дыхания во сне. Согласно ICSD-3-TR, СОАС представляет собой повторяющиеся эпизоды полной (апноэ) или частичной (гипопноэ) обструкции верхних дыхательных путей, продолжающиеся 10 секунд и более, возникающие в любую стадию сна, сопровождающиеся снижением сатурации крови и микропробуждениями [167]. Патогенетически СОАС обусловлен периодическим коллапсом стенок дыхательных путей на уровне глотки из-за снижения мышечного тонуса во

время сна. Они могут спадаться полностью с развитием апноэ – прекращением легочной вентиляции на протяжении 10 секунд и более. При неполной обструкции дыхательных путей возникает гипопноэ – снижение воздушного потока на более чем 30 % от исходных значений длительностью  $\geq 10$  секунд, сопровождающееся снижением сатурации крови на 3 % и более [168].

Основным клиническим симптомом СОАС является храп, который встречается в 95 % случаев. Также пациенты предъявляют жалобы на избыточную дневную сонливость, повышение АД и головную боль в утренние часы, беспокойный прерывистый сон, снижение памяти и концентрации внимания, эмоциональную нестабильность. Родственники пациентов могут отмечать остановки дыхания во сне [169]. Однако вышеуказанные жалобы предъявляют не более 20 % пациентов с СОАС, поэтому данный синдром диагностируется уже на стадии развития осложнений и долгое время остается без лечения [170].

В настоящее время СОАС привлекает всё большее внимание исследователей, поскольку представляет собой жизнеугрожающее, широко распространённое и при этом потенциально курабельное состояние, оказывающее системное влияние на здоровье человека [171]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о крайне высокой доле недиагностированных случаев: по данным обзора Chung, до 90 % пациентов с умеренной и тяжёлой формой СОАС не имеют установленного диагноза, что обусловлено как неспецифичностью симптомов, так и недостаточной настороженностью медицинского персонала [172]. Между тем, необходимость раннего выявления обусловлена высокой прогностической значимостью: согласно метаанализу Fu Y. и соавт., тяжёлый СОАС достоверно увеличивает риск общей смертности в 2,13 раза, а сердечно-сосудистой – в 2,73 раза. При этом эффективное лечение позволяет снизить указанные риски на 34 % и 37 % соответственно [173], подчёркивая клиническую значимость своевременной диагностики и терапии СОАС.

Для установления предварительного диагноза СОАС перед отбором пациентов для проведения полисомнографии (ПСГ) или кардиореспираторного мониторинга (КРМ) используется скрининговый опросник SBQ (STOP-Bang questionnaire), который включает в себя основные факторы риска СОАС (повышенный ИМТ, увеличение окружности шеи, АГ, храп, остановки дыхания во сне, возраст, мужской пол) [174]. Метаанализ Nagappa M, Liao P et al. продемонстрировал высокую чувствительность SBQ (90 % для СОАС легкой степени, 94 % - средней степени тяжести и 96 % для тяжелого СОАС) и сильную корреляцию результатов данного вопросника с параметрами ПСГ [175]. Для оценки степени выраженности дневной сонливости при СОАС используется шкала сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) [176]. Валидизация ESS подтверждена данными метаанализа на основании 11 исследований, которые установили чувствительность шкалы от 46,3 % до 79,7 % в зависимости от степени тяжести

СОАС [177]. Комбинация SBQ и ESS позволяет повысить диагностическую эффективность, демонстрируя высокую корреляцию с параметрами ПСГ, включая индекс апноэ-гипопноэ и показатели сатурации [178].

Согласно ICSD-3-TR для постановки диагноза СОАС необходимо подтверждение клинических симптомов инструментальными методами. «Золотым стандартом» диагностики и оценки степени тяжести СОАС является ПСГ [167], проводимая в специализированных лабораториях сна. ПСГ представляет собой комплексное исследование, включающее регистрацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электромиограммы (ЭМГ), электрокардиограммы (ЭКГ), электроокулограммы (ЭОГ), пульсоксиметрии и мониторинг воздушного потока во время сна [179]. Альтернативным и более доступным методом диагностики является КРМ. С помощью КРМ регистрируются наиболее важные показатели, касающиеся СОАС: индекс апноэ–гипопноэ (АНИ, events/h), индекс автономных активаций (ААИ, events/h), средняя и максимальная продолжительность эпизодов апноэ (MAD, MaxAD, с), минимальный и средний уровень сатурации крови ( $SpO_2$ min,  $SpO_2$ mean, %), доля времени с сатурацией ниже диагностических порогов (%Time<95%, %Time<90%), а также показатели частоты сердечных сокращений (HRmax, HRmin, HRmean, уд./мин) [180]. Среди этих параметров наибольшее клиническое значение имеет АНИ, отражающий количество эпизодов апноэ и гипопноэ за час сна и традиционно используемый для градации тяжести СОАС. Несмотря на отсутствие оценки структуры сна, чувствительность и специфичность КРМ достаточны для использования его в качестве самостоятельного диагностического инструмента. В связи с высокой затратностью и сложностью ПСГ, в клинической практике предпочтение отдают КРМ [181].

Диагноз СОАС у взрослых, согласно ICSD-3-TR, устанавливается при выполнении одного из двух диагностических сценариев [167]:

1. Наличие одного или более симптомов (дневная сонливость, утомляемость, пробуждения с ощущением удушья, сообщения партнёра о храпе или остановках дыхания) в сочетании с АНИ  $\geq 5$  events/h, либо

2. АНИ  $\geq 15$  events/h вне зависимости от симптомов, при обязательном исключении иных нарушений сна или соматических причин, способных объяснить клиническую картину

Сопоставимые диагностические критерии приводятся в обновлённых Клинических рекомендациях Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) и Российского общества сомнологов (РОС), при этом дополнительно акцентируется внимание на наличии сопутствующих заболеваний и КН. Согласно этим рекомендациям, диагноз СОАС подтверждается при соблюдении условий А и Б, либо при выполнении единственного критерия В [182]:

А. Наличие хотя бы одного из следующих признаков:

1. Дневная сонливость, неосвежающий сон, бессонница, утомляемость;

2. Пробуждения с ощущением удушья или остановкой дыхания;
3. Сообщения родственников о храпе или прерывистом дыхании во сне;
4. Наличие ССЗ или метаболических нарушений (АГ, ИБС, ХСН, ФП, СД);
5. Наличие аффективных расстройств или КН.

Б. АНН  $\geq 5$  events/h по данным КРМ или ПСГ.

В. АНН  $\geq 15$  events/h – вне зависимости от наличия жалоб.

Таким образом, российские и международные критерии согласуются в ключевых диагностических положениях, однако отечественные рекомендации придают большее значение сопутствующим соматическим и неврологическим нарушениям, что отражает большую клинико-практическую направленность.

В соответствии с рекомендациями международных и отечественных экспертных сообществ, СОАС подразделяется на три степени тяжести [167, 182]:

1. Легкая степень – АНН от  $\geq 5$  до  $< 15$  events/h;
2. Средняя степень – АНН от  $\geq 15$  до  $< 30$  events/h;
3. Тяжелая степень – АНН  $\geq 30$  events/h.

Данная классификация имеет клиническое обоснование: показано, что при АНН  $\geq 5$  events/h формируется типичная симптоматика СОАС; при АНН  $\geq 15$  events/h возрастает риск сердечно-сосудистых и метаболических осложнений, а при АНН  $\geq 30$  events/h существенно увеличивается вероятность сосудистых катастроф, включая ОНМК и инфаркт миокарда [183].

Таким образом, СОАС представляет собой клинически значимое состояние с чётко определёнными диагностическими критериями, верифицированной классификацией степени тяжести и подтверждёнными неблагоприятными последствиями при отсутствии лечения. Это подчёркивает необходимость его более глубокого изучения, своевременного выявления и повышения осведомленности клиницистов в отношении диагностики и коррекции данного расстройства.

### **1.3.2. Влияние синдрома обструктивного апноэ сна на когнитивные функции при умеренном сосудистом когнитивном расстройстве: клинические и патогенетические аспекты**

СОАС приобретает особую клиническую значимость в контексте его влияния на развитие и течение цереброваскулярной патологии, а также ассоциированных с ней КН. Установлена высокая частота сочетания СОАС с АГ, сахарным СД 2 типа, инсулинорезистентностью, ИБС, ХСН, дислипидемией [184], что обуславливает его вклад в развитие хронической церебральной гипоперфузии и возникновению или прогрессированию уже имеющегося ЦВЗ. В обзоре

Dharmakulaseelan L. et al., распространённость СОАС у пациентов после ОНМК составила 72 % при АНН > 5 events/h, 63 % при АНН > 10 events/h, 38 % при АНН > 20 events/h и 29 % при АНН > 30 events/h [185]. Распространённость легкой степени СОАС у пациентов с БМС, по данным Stephanie A Ward, составляет 30 %, а средней и тяжелой – 49 % [186], что свидетельствует о высокой коморбидности этих состояний. Наряду с этим, имеются доказательства, что наличие нарушений дыхания во сне ассоциировано с более ранним развитием УКР – в среднем на 10 лет раньше по сравнению с лицами без признаков СОАС [187].

Патогенетические эффекты СОАС реализуются преимущественно через два ключевых механизма: интермиттирующую гипоксию и фрагментацию сна. Повторяющийся коллапс верхних дыхательных путей приводит к эпизодам апноэ, гипоксии и гиперкапнии, в результате чего развивается прямое гипоксическое повреждение нейронов, сопровождаемое выраженным окислительным стрессом и активацией нейровоспалительных каскадов [188]. Эти процессы нарушают проницаемость ГЭБ, ауторегуляцию мозгового кровотока и НСС, способствуя вторичному повреждению белого вещества, что особенно критично при уже имеющейся микроангиопатии [189]. Одновременно фрагментация сна, обусловленная частыми микропробуждениями, приводит к устойчивой активации симпатической нервной системы с развитием ночной гиперсимпатикотонии и повышением АД [190]. Нарушение архитектуры сна при СОАС сопровождается дефицитом фаз медленного и быстрого сна, что нарушает процессы обработки информации, консолидации памяти и эмоциональной регуляции [191]. Устойчивое прерывание сна снижает экспрессию нейротрофических факторов, нарушая синаптическую пластичность и снижая эффективность когнитивного функционирования [192].

При обзоре литературы выявлено большое количество исследований, свидетельствующих об уязвимости когнитивных функций у пациентов с СОАС. Однако характер и структура КН при СОАС остается предметом обсуждения. Большинство исследователей показывают, что при СОАС наиболее уязвимы компоненты комплексного внимания и память [6, 193, 194]. При этом тяжесть дефицита внимания, как показано в работе Li Z. и соавт., может напрямую зависеть от выраженности дневной сонливости [22]. В то же время отдельные исследования демонстрируют иные паттерны нарушений. Так, Zhao L. и соавт. зафиксировали изолированные расстройства исполнительных функций при сохранности других когнитивных доменов, включая память и внимание [195]. Кроме того, имеются данные о снижении беглости речи и [196] нарушениях когнитивной гибкости, что, по мнению Vubu O.M., связано с лобной дисфункцией при СОАС [18]. Противоположные результаты были получены в более раннем исследовании Saint Martin M. и соавт., проведенном среди пациентов с СОАС со средним возрастом 67 лет: по данным восьмилетнего наблюдения было выявлено лишь незначительное снижение внимания, тогда как изменения в исполнительных функциях и памяти не отмечались [197]. Следует подчеркнуть, что

большинство исследований КН при СОАС проводилось с участием пациентов без сопутствующего ЦВЗ [195, 197]. Работы, оценивающие вклад СОАС в когнитивный статус пациентов с цереброваскулярной патологией, в настоящее время представлены ограниченным числом публикаций. Так, Otero L. et al отметили, что наличие СОАС вносит дополнительный вклад в ухудшение когнитивного профиля при БМС, преимущественно за счёт снижения долговременной памяти [198]. В исследовании Zhu R.L. и соавт. показано, что при лакунарном ОНМК СОАС ассоциируется с дополнительным ухудшением эпизодической памяти, отдельных компонентов исполнительных функций и общего когнитивного статуса, при этом выраженность нарушений нарастает пропорционально степени СОАС [199]. Таким образом, несмотря на фрагментарность и ограниченность существующих данных, они указывают на самостоятельный вклад СОАС в формирование когнитивного дефицита при ЦВЗ, что подчёркивает необходимость более детального изучения этой взаимосвязи.

До сих пор не ясно, какие именно параметры КРМ или ПСГ коррелируют с выраженностью КН. Так, в исследовании Georgeson T. и соавт. установлено, что  $AAI \geq 28$  events/h ассоциировался с повышением риска КН в 5,67 раза. Также показано, что значения  $SpO_2\text{mean} \leq 92\%$  и  $\%Time < 90\%$  не менее 9% увеличивали риск КН в 3,52 и 3,16 раза соответственно [200]. С другой стороны, в работе Vaessen T.J.A. и соавт. КН достоверно коррелировали с уровнем тревожности, усталости и дневной сонливостью, но не зависели от АНИ, что ставит под сомнение диагностическую ценность этого индекса как единственного маркера когнитивного риска [201]. В отдельных исследованиях выраженность КН по МоСА ассоциировалась с  $SpO_2\text{min}$  [199] и с  $SpO_2\text{mean}$  [202], указывая на возможное значение гипоксемии в формировании КН. Сходные результаты были получены Hong Y. и соавт. У пациентов со средней и тяжелой степенью СОАС баллы МоСА достоверно коррелировали с АНИ,  $SpO_2\text{min}$  и  $SpO_2\text{mean}$ . Дополнительно МоСА ассоциировалась с ААИ, что подчёркивает значение фрагментации сна наряду с гипоксемией [203]. Представленные данные подчёркивают неоднозначность роли АНИ, а следовательно, и степени тяжести СОАС, как универсального предиктора КН. Вместе с тем, более устойчивые ассоциации продемонстрированы для параметров, отражающих степень гипоксической нагрузки [204]. Следует отметить, что большинство приведённых исследований оценивают лишь общий когнитивный статус, без учёта структуры дефицита. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования с учётом отдельных когнитивных доменов, выраженность нарушений в которых может различно коррелировать с параметрами КРМ.

Наряду с КН, при СОАС часто выявляются эмоционально-аффективные расстройства. По данным Jakub Vanek и соавт., при СОАС наиболее часто регистрируются депрессивные симптомы, включая астению и эмоциональную отстранённость, которые нередко сопутствуют дневной сонливости [205]. Luo X. и соавт., с помощью расширенного нейропсихологического

тестирования выявили общее снижение эмоционального фона у больных с СОАС за счет таких компонентов, как заторможенность и ангедония [206]. Аналогичные результаты приводит и Домбровская В., указывая на снижение глобального когнитивного функционирования, тревожные и депрессивные симптомы как типичные проявления СОАС у амбулаторных пациентов [184].

В целом, имеющиеся данные о когнитивных и эмоционально-аффективных нарушениях при СОАС отличаются высокой неоднородностью и противоречивостью, даже в отношении наиболее часто затрагиваемых когнитивных доменов [207]. Эта область остаётся недостаточно изученной и требует дальнейших исследований. Возможными причинами гетерогенности результатов являются включение в выборки пациентов без чёткого разграничения по уровню дыхательных нарушений, широкий возрастной диапазон обследуемых, а также наличие сопутствующих заболеваний, способных оказывать влияние на КН. Так, в исследовании Gozal D. и соавт. было показано, что у пожилых пациентов с СОАС КН могут отсутствовать либо быть менее выраженными, чем у лиц среднего возраста, несмотря на сопоставимую тяжесть дыхательных расстройств. Авторы объясняют это феноменом так называемого «эффекта выжившего», согласно которому к пожилому возрасту доживают преимущественно лица с изначально более высоким уровнем устойчивости к гипоксическим явлениям [208]. Однако при наличии дополнительных факторов риска, таких как предрасположенность к нейродегенеративным заболеваниям, соматическая или цереброваскулярная патология, вероятность появления выраженных КН у пожилых пациентов с СОАС существенно возрастает [207]. В этой связи актуальной становится концепция когнитивной компенсации, отражающая индивидуальные способности ГМ компенсировать негативное воздействие гипоксии и фрагментации сна за счёт нейропластичности [209] – способности к реорганизации и к формированию новых синаптических связей в условиях повреждения [210]. У пациентов с низкими компенсаторными возможностями, в том числе при наличии сопутствующих соматических или неврологических заболеваний, риск клинически значимых КН при СОАС значительно возрастает [211]. Особенно это выражено в условиях хронической цереброваскулярной патологии, при которой возможности нейрональной пластичности снижены вследствие ишемического повреждения белого вещества [88].

С учётом повышенной уязвимости когнитивной сферы при ЦВЗ и потенциальной модифицируемости СОАС, особую значимость приобретает исследование его вклада в формирование когнитивного дефицита у этой категории пациентов. Более того, предполагается, что КН, индуцированные СОАС, могут быть частично обратимыми [212], что подчёркивает необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

## **1.4. Немедикаментозные подходы к коррекции когнитивных нарушений при сосудистом когнитивном расстройстве при наличии синдрома обструктивного апноэ сна**

### **1.4.1. Когнитивная реабилитация при умеренном сосудистом когнитивном расстройстве: когнитивно-моторные тренировки как метод активации нейропластичности**

Несмотря на достижения в фармакологической терапии ССЗ и их факторов риска, возможности эффективного лечения КН при СКР остаются ограниченными. Это обусловлено как стойким характером ишемического поражения структур ГМ, так и отсутствием убедительных доказательств клинической эффективности для большинства препаратов нейрометаболического и ноотропного действия [213]. В связи с этим возрастает интерес к немедикаментозным методам когнитивной реабилитации, эффективность которых основана на нейропластичности. Нейропластичность рассматривается как ключевой механизм компенсации КН. Она основана на способности центральной нервной системы (ЦНС) к функциональной и структурной перестройке за счет формирования новых нейронных связей, синаптической реорганизации и активации компенсаторных нейронных сетей [214]. Как правило, когнитивные тренировки представляют собой серию заданий, направленных на стимуляцию отдельных когнитивных доменов. Они могут быть реализованы как в бумажно-карандашном формате, так и с использованием специального компьютерного программного обеспечения (ПО). Выполнение заданий возможно как в домашних условиях, так и в стационарных – под контролем специалиста [215].

Эффективность когнитивной терапии при умеренном СКР подтверждена рядом современных исследований. Так, применение программы тренировки внимания АРТ-II (Attention Process Training-II) в течение 20 недель по 2 часа в неделю у пациентов с недементным СКР приводило к достоверному улучшению удержания внимания и памяти [216]. Аналогичные результаты получены в исследовании Cog-VACCINE: семинедельная компьютерная тренировка у пациентов с умеренным СКР способствовала улучшению глобального когнитивного функционирования. Повышение баллов по шкале MoCA сопровождалось усилением функциональной коннективности между дорсолатеральной и медиальной префронтальной корой по данным функциональной МРТ, что расценивалось как признак активации нейропластичности. Однако через 6 месяцев наблюдения эффект полностью нивелировался [217], что подчёркивает необходимость изучения факторов, потенциально ограничивающих как продолжительность, так и выраженность когнитивного ответа.

Одним из факторов, потенциально ограничивающих эффективность когнитивной терапии, может выступать наличие сопутствующих состояний, негативно влияющих на пластичность

ЦНС. Современные данные свидетельствуют о том, что при СОАС нарушаются как структурные, так и функциональные механизмы нейропластичности [218]. Наряду с этим, хроническое ограничение сна, характерное для СОАС, ассоциировано с нарушением консолидации памяти – одного из ключевых процессов, обеспечивающих устойчивость когнитивных улучшений при когнитивных тренировках [219]. Эти расстройства приобретают особую значимость именно на стадии умеренного СКР, когда нейронные сети, ещё сохраняют способность к адаптивной перестройке, однако терапевтический потенциал может быть снижен коморбидными состояниями, нарушающими основу нейропластичности. На более поздних стадиях КН эффективность таких вмешательств существенно снижается, о чём свидетельствуют данные, полученные у пациентов с СоД, где положительный эффект когнитивной терапии либо отсутствовал, либо был минимальным [220]. При этом исследования, посвящённые влиянию сопутствующих факторов на эффективность когнитивной реабилитации при умеренном СКР, остаются ограниченными, что подчёркивает необходимость их дальнейшего изучения.

Негативное влияние СОАС на восстановление когнитивных функций было также продемонстрировано в других клинических популяциях. Так, в исследовании Steward К.А. и соавт. наличие СОАС у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) ассоциировалось с худшими когнитивными исходами по сравнению с пациентами без СОАС [221]. Сходные данные получены в работе Yang Y. и соавт., где было показано, что у пациентов с ОНМК нелеченый СОАС снижает эффективность когнитивного восстановления [222]. Дополнительное значение индивидуальных факторов подтверждено в исследовании Новиковой М.С. и соавт., где эффективность когнитивного тренинга в составе мультимодальной программы, включающей когнитивный тренинг и рекомендации по физической активности и питанию, варьировала в зависимости от исходных характеристик пациентов. Наибольший клинический эффект был зафиксирован у лиц с более высоким баллом по шкале МоСА, менее выраженным поражением белого вещества и низким уровнем образования, что подчёркивает значимость персонализированного подхода при выборе немедикаментозных вмешательств при СКР [223].

Одним из перспективных направлений немедикаментозной когнитивной реабилитации является применение КМТ, сочетающих моторную задачу с когнитивной нагрузкой [224]. Выполнение произвольного действия, особенно в нестандартных условиях, сопровождается активацией когнитивных процессов, таких как комплексное внимание, рабочая память, планирование и когнитивный контроль. Поступающая двигательная инструкция проходит через этап когнитивной обработки, включающей выбор стратегии выполнения, подавление автоматических реакций и оценку результата [225]. Данные нейровизуализации показывают, что выполнение моторной инструкции активирует зоны лобной и теменной коры, включая те, что традиционно связывают с когнитивной сферой, что подтверждает принцип функционального

перекрытия и конкуренции за общие нейрональные ресурсы. Это взаимодействие наиболее выражено в условиях многозадачности и при КМТ, когда моторная активность сама по себе становится источником когнитивной нагрузки [226]. За счёт необходимости постоянного переключения внимания, подавления автоматических реакций и планирования действий КМТ особенно эффективна в восстановлении исполнительных функций [224]. Благодаря этому КМТ рассматриваются как особенно перспективные для пациентов с СКР, характеризующимися дисфункцией лобно-подкорковых структур.

Среди методов, реализующих КМТ, в клинической практике особое место занимает стабилметрическая тренировка с БОС, которая представляет собой выполнение заданий на поддержание устойчивости на стабилметрической платформе с одновременным визуальным отслеживанием траектории перемещения общего центра давления (ОЦД) в реальном времени. Этот тип тренировки требует постоянного перераспределения внимания между поддержанием равновесия и визуальной коррекцией положения тела, тем самым активируя механизмы когнитивного контроля. Сложность и вариативность моторных заданий (например, удержание ОЦД в целевой зоне, выполнение движений по заданной траектории) дополнительно увеличивают уровень когнитивной нагрузки, что делает стабилметрические тренировки с БОС эффективной моделью КМТ [227].

Результаты клинических исследований подтверждают эффективность стабилотренинга с БОС в когнитивной реабилитации. В работе Бофановой Н.С. и соавт. у пациентов с посттравматическими когнитивными нарушениями включение стабилметрического тренинга в реабилитационную программу привело к улучшению когнитивных функций, в том числе по шкале MMSE, при этом дополнительно отмечено улучшение вербальной беглости, внимания и памяти [228]. Сходные результаты получены при применении данной методики у пациентов с хроническим ЦВЗ. В исследовании Астапенко А.В. и соавт. стабилотренинг, включающий элементы многозадачности (счёт, речевые задания, обратное воспроизведение чисел), приводил к улучшению показателей по шкале MoCA, а также в тестах, оценивающих память, внимание и когнитивную гибкость. Положительный эффект сохранялся и через месяц после завершения курса, что свидетельствует о стойкости терапевтического результата [229]. В исследовании Huber S.K. и соавт. программа персонализированной моторно-когнитивной тренировки (PEMOCS) у пациентов после ОНМК способствовала достоверному улучшению отдельных показателей когнитивной функции (рабочая память, когнитивная гибкость и избирательное внимание), хотя разницы по MoCa не было [230]. Кроме того, по данным Bazanova O.M., и соавт., стабилотренинг с БОС оказывает положительное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов и способствует улучшению качества жизни [231].

Вопреки растущему интересу к цифровым когнитивным платформам, отдельные данные свидетельствуют о более высокой эффективности традиционных бумажно-карандашных методик у пациентов с КН. В исследовании Tsolaki M. и соавт. при сравнении бумажной и компьютерной когнитивной тренировки у пациентов с многодоменным УКР лучшие результаты по когнитивному функционированию, памяти, беглости речи, вниманию и повседневной активности были достигнуты в группе, использовавшей бумажный формат. Улучшения в группе компьютерной тренировки ограничились рабочей памятью и переключением внимания. Это преимущество связывается с большей когнитивной вовлечённостью и активацией лобно-подкорковых сетей при выполнении письменных заданий, требующих зрительно-моторной координации и планирования [232]. Это может иметь особую значимость для пациентов с СКР, при которых данные структуры часто являются мишенью патологического процесса [81].

Одной из таких бумажно-карандашных КМТ, направленных на активацию межполушарных взаимодействий, выступает тренировка письма с использованием недоминантной руки, эффективность которой подтверждена в ряде современных исследований [233, 234]. Предполагается, что выполнение рутинных действий недоминантной рукой способствует формированию новых нейронных связей между сенсомоторными, ассоциативными и зонами ГМ [235]. Нейровизуализационные данные свидетельствуют о том, что тренировка точных движений «непривычной» рукой приводит к усилению функциональной взаимосвязи между зонами праксиса, префронтальными отделами и моторной корой, что сопряжено с улучшением когнитивных функций [236]. Результаты исследования Manjunatha H. и соавт. демонстрируют, что выполнение заданий, имитирующих письмо недоминантной рукой, сопровождается более выраженным когнитивным вовлечением по сравнению с аналогичными действиями доминантной рукой, что подтверждается показателями ЭЭГ. При усложнении задачи наблюдалось повышение уровня внимания и включённости в задачу, но только при использовании недоминантной руки. Авторы объясняют это большей потребностью в произвольной регуляции движений и когнитивном контроле [237]. Полученные данные подчёркивают, что целенаправленная моторная нагрузка на недоминантную руку сопровождается активацией различных отделов ГМ и требует вовлечения большого числа когнитивных доменов, что делает данный подход перспективным инструментом когнитивной реабилитации.

Таким образом, когнитивные тренировки, основанные на активации нейропластичности, рассматриваются как перспективный подход в реабилитации когнитивных функций при умеренном СКР. Особый интерес представляют КМТ, способствующие активации нейронных связей, обеспечивающих согласованную работу большого числа когнитивных доменов. Вместе с тем, влияние сопутствующего СОАС на эффективность таких вмешательств остаётся недостаточно изученным. Учитывая данные о снижении реабилитационного потенциала при

СОАС, необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку его модифицирующей роли и выявление оптимальных стратегий немедикаментозной реабилитации в условиях коморбидности.

#### **1.4.2. Терапия положительным давлением в верхних дыхательных путях и её влияние на когнитивные функции у пациентов с сосудистым когнитивным расстройством и синдромом обструктивного апноэ сна**

«Золотым стандартом» лечения СОАС в настоящее время признана терапия путём создания положительного давления в верхних дыхательных путях (positive airway pressure, PAP; в отечественной литературе – ПАП-терапия). Устройства для ПАП-терапии обеспечивают поддержание проходимости дыхательных путей за счёт подачи воздуха под избыточным давлением, предотвращая эпизоды их коллапса во время сна [182]. Существуют различные режимы вентиляции, включая СИПАП – с постоянным фиксированным давлением; БиПАП – с разными уровнями давления на вдохе и выдохе; и АПАП – систему с автоматической адаптацией давления в зависимости от колебаний дыхательных параметров пациента [167]. Среди них больший комфорт, высокую приверженность к терапии и наиболее эффективное снижение среднего терапевтического давления обеспечивает именно АПАП за счёт динамической настройки давления [238]. Наиболее широко применяемым критерием адекватной приверженности к ПАП-терапии считается её использование не менее  $\geq 4$  часов за ночь в течение  $\geq 70\%$  ночей. При этом отмечен дозозависимый эффект: увеличение времени применения ассоциировано с более выраженным клиническим улучшением [239].

Согласно клиническим рекомендациям ЕАК/РОС показаниями к назначению ПАП-терапии является АНІ  $\geq 5$  events/h при наличии тяжелой гипоксемии, дневной сонливости и снижении качества жизни, либо при наличии ССЗ и АНІ  $\geq 15$  events/h вне зависимости от наличия симптомов СОАС. При этом проведение терапии рекомендовано в течение всего времени сна [183]. Учитывая вклад СОАС в развитие и прогрессирование КН, в настоящее время активно изучается влияние ПАП-терапии на когнитивные функции. Большинство исследований сходятся во мнении, что использование ПАП-терапии способствует улучшению глобального когнитивного функционирования [27, 184, 240], однако остаётся предметом обсуждения, в какой степени эти нарушения являются обратимыми и какие когнитивные домены в наибольшей степени поддаются восстановлению.

В большинстве исследований, посвящённых влиянию ПАП-терапии на когнитивные функции при СОАС не производилось чёткого разграничения происхождения КН – обусловлены ли они гипоксическими эффектами СОАС или же являются следствием сопутствующих ССЗ или

нейродегенеративных изменений. Отсутствие систематической оценки сосудистого субстрата КН затрудняет интерпретацию результатов, особенно в тех случаях, когда пациенты пожилого возраста имеют факторы риска ЦВЗ, что существенно ограничивает возможность экстраполяции результатов на популяцию с СКР.

Так, в работе D’Rozario A.L. после 6 месяцев СИПАП-терапии у пациентов среднего возраста с СОАС было зафиксировано улучшение устойчивости внимания, перцептивно-моторных функций и когнитивного контроля без восстановления до нормативных показателей [28]. В работе Benkirane O. и соавт. сообщается об улучшении вербальной памяти уже после первой ночи с СИПАП, которое сохранялось весь период терапии [241].

При этом даже в выборках без явной коморбидной патологии результаты остаются неоднозначными: в метаанализе Pan C. и соавт., охватывающем наблюдение с длительностью СИПАП-терапии менее 24 недель, улучшение было выявлено лишь в отдельных компонентах комплексного внимания, тогда как положительной динамики в доменах памяти, языковых и перцептивно-моторных функциях не отмечалось [242].

Особый интерес представляют данные ретроспективного исследования Costa M. и соавт., в котором после > 6 месяцев СИПАП-терапии у пациентов с УКР и сопутствующим СОАС было зафиксировано улучшение общего когнитивного функционирования: на 2,6 балла по шкале MoCA и на 1,1 балла по MMSE, что может свидетельствовать о сохраняющемся компенсаторном потенциале даже при наличии установленного когнитивного дефицита. Тем не менее, восстановление до нормативных значений не произошло [240].

Дополняют эти данные результаты исследования Nouys C.M. и соавт., в котором СИПАП-терапия у пациентов с УКР и СОАС сопровождалась улучшением памяти, тогда как в скорость обработки информации, исполнительные функции и способность к обучению не показали достоверной динамики [243]. Кроме того, в исследовании Labarca G. и соавт., посвящённом оценке эффективности СИПАП-терапии у пожилых пациентов с УКР и СОАС, было зафиксировано достоверное снижение выраженности дневной сонливости. Однако улучшения когнитивных функций были незначительными, что может отражать возрастные ограничения нейропластичности и недифференцированный характер КН в данной выборке [244]. Вместе с тем, по данным Richards K.C. и соавт., у пожилых пациентов с УКР и СОАС приверженность к терапии помогла замедлить прогрессирование УКР: в течение года когнитивные показатели оставались стабильными, тогда как в группе без лечения наблюдалась отрицательная динамика [245].

В метаанализе Yang Y. и соавт. раннее начало СИПАП-терапии после ОНМК достоверно улучшало общий когнитивный статус, тогда как при отсроченном – подобного эффекта не наблюдалось. При этом в доменах памяти и обучения, языковых способностей, комплексного

внимания и исполнительных функций значимых изменений не отмечалось. Существенное снижение дневной сонливости наблюдалось вне зависимости от времени начала терапии [222]. Полученные данные подчёркивают важность раннего вмешательства при сочетании СОАС и СКР, учитывая ограниченный потенциал нейропластичности при сосудистом поражении ГМ [246]. Сходные выводы демонстрирует Ма Т. и соавт.: у пациентов с выраженной ГИБВ, несмотря на положительную динамику общего когнитивного функционирования после трёх месяцев СИПАП-терапии, сохранялись признаки устойчивого структурного повреждения белого вещества, что также указывает на ограниченность восстановительных процессов при тяжёлом сосудистом субстрате [247].

Несмотря на полученные данные о потенциальной эффективности ПАП-терапии в улучшении когнитивных функций у пациентов с СОАС, результаты остаются противоречивыми в отношении обратимости КН и специфики вовлечения когнитивных доменов. Наиболее вероятными причинами противоречий являются гетерогенность исследуемых выборок, различия в длительности терапии и в используемых нейропсихологических шкалах. При сочетании СОАС с СКР эта проблема приобретает особую значимость, учитывая общность патогенетических механизмов в формировании КН. Поскольку терапия СКР в первую очередь направлена на коррекцию модифицируемых факторов риска и когнитивную реабилитацию, своевременная диагностика и лечение СОАС может способствовать повышению эффективности когнитивной реабилитации и замедлить прогрессирование КН. Это подчёркивает необходимость дальнейших исследований с комплексной оценкой влияния ПАП-терапии на когнитивные показатели в данной популяции.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Формирование исследуемой выборки

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 пациентов в исследование:**

1. Наличие подтвержденного диагноза умеренного СКР
2. Возраст пациентов от 50 до 75 лет
3. Наличие  $\geq 1$  фактора риска ССЗ
4. Наличие по данным МРТ или КТ признаков хронического сосудистого повреждения белого вещества ГМ
5. Подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании

#### **Критерии невключения:**

1. Деменция любой этиологии
2. КН, обусловленные другой этиологией
3. ОНМК, ЧМТ, операции на ГМ в анамнезе
4. Нейродегенеративные, демиелинизирующие, воспалительные заболевания ЦНС и новообразования ГМ
5. Приём лекарственных средств, угнетающих дыхательный центр, а также препаратов с антихолинэргической активностью при общем индексе АСВ  $\geq 3$  баллов
6. Соматические заболевания в стадии обострения
7. Наличие в анамнезе психических заболеваний, злоупотребления алкоголем или наркотической зависимости

#### **Критерии исключения из исследования:**

1. Отказ пациента от дальнейшего участия на любом этапе исследования
2. Обострение соматических заболеваний в ходе наблюдения
3. Возникновение нового заболевания, потенциально способного повлиять на результаты исследования.
4. Начало приёма препаратов, приводящих к увеличению АСВ  $\geq 3$  баллов

Сосудистая этиология КН была определена согласно международным критериям VASCOG [15]. Выраженность КН оценивалась в соответствии с диагностическими критериями DSM-5-TR, используемыми для постановки диагноза УКР [33].

## **2.2. Клиническая характеристика обследованных больных**

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. Антропометрические показатели пациентов составили: рост – 167 [161; 175] см, масса тела – 89 [80; 103,4] кг, индекс массы тела (ИМТ) – 30,7 [29,0; 36,7] кг/м<sup>2</sup>. 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). АГ диагностирована в 94,8 % (n = 128) случаев; в структуре общей выборки целевые уровни АД достигнуты у 75 пациентов (55,6 %), у остальных 60 (44,4 %) отмечалась неконтролируемая АГ. ИБС встречалась в 63,0 % случаев (n = 85), ХСН отмечена у 29,6 % (n = 42) больных, бронхиальная астма (БА) – у 13,3 % (n = 18), 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). СД отмечался у 28,9 % пациентов (n = 39).

## **2.3. Методы обследования**

### **Нейropsychологическое 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 [95] и был ориентирован на охват всех основных областей.

Для оценки исполнительных функций и комплексного внимания и социального познания применялся расширенный набор методик, позволяющий охарактеризовать все компоненты этих доменов. Обучение и память, и перцептивно-моторные функции оценивались валидированными тестами, достаточными для выявления клинически значимого дефицита и учёта их основных компонентов. Языковые функции оценивались по субтестам шкалы FAB и в структуре MoCA. В дальнейшем этот домен не выделялся в отдельный блок статистического анализа, а учитывался в

структуре общего когнитивного статуса. Более детальная субдоменная дифференцировка памяти, перцептивно-моторных и языковых функций не проводилась, поскольку потребовала бы существенного увеличения объема тестирования и сопровождалась бы повышенным риском утомляемости пациентов. В связи с обилием нейропсихологических шкал обследование при необходимости разделялось на два блока продолжительностью по 40–50 минут в течение одного дня. Перечень используемых тестов для оценки когнитивных функций и их клиническое назначение представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Перечень использованных тестов для оценки когнитивных функций с указанием оцениваемых параметров

Тест/субтест	Оцениваемые когнитивные домены	Примечание
Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [141]		
MoCA, общий балл	Общие когнитивные функции.	Скрининговая шкала для выявления КН
Батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB) [109]		
FAB, общий балл	Компоненты исполнительных функций, комплексного внимания, языковых способностей	Оценка лобно-подкорковых механизмов регуляции когнитивных функций
FAB, концептуализация	Исполнительные функции (когнитивная гибкость)	Формирование категориальных обобщений
FAB, языковые способности	Языковые способности (подбор слов, беглость речи)	Серийная генерация слов по заданному критерию.
FAB, динамический праксис	Исполнительные функции (планирование, принятие решений, когнитивный контроль, контроль ошибок), комплексное внимание (устойчивость, переключение внимания)	Программирование и воспроизведение двигательных последовательностей.
FAB, простая реакция выбора	Исполнительные функции (когнитивный контроль), комплексное внимание (устойчивость внимания)	Поддержание инструкции при выполнении однотипных моторных заданий по образцу
FAB, усложненная реакция выбора	Исполнительные функции (когнитивный контроль, когнитивная гибкость, контроль ошибок), комплексное внимание (устойчивость, переключение внимания)	Произвольное подавление автоматических действий и адаптации к новой инструкции.
FAB, исследование хватательных рефлексов	Исполнительные функции (когнитивный контроль)	Подавление патологического хватательного рефлекса.

## Продолжение Таблицы 2

Тест свободного и ассоциированного селективного распознавания с непосредственным воспроизведением (FCSRT-IR) [117]		
Общее количество воспроизведённых слов (Total Recall, TR)	Обучение и память (вербальная эпизодическая)	Суммарное количество заученных слов, воспроизведённых в FCSRT-FR, CR.
Свободное воспроизведение (Free Recall, FR)	Обучение и память (свободное воспроизведение)	Количество заученных слов, воспроизведенных без подсказки
Отсроченное воспроизведение (Cued Recall, CR)	Обучение и память (отсроченное воспроизведение)	Количество заученных слов, воспроизведенных с подсказкой
Индекс чувствительности к подсказке (Index of Sensitivity to Cueing, ISC)	Обучение и память (воспроизведение с подсказкой)	Расчетный индекс. Дифференцирование гиппокампального характера мнестического дефицита.
Тест прокладывания пути (Trail Making Test, TMT) [248]		
TMT-A	Комплексное внимание (устойчивость, скорость информации)	Соединению чисел по возрастанию. Контрольное условие для TMT-B и TMT B-A.
TMT-B	Комплексное внимание (устойчивость, скорость информации)	Соединение чисел и букв в заданном порядке. Повышение сложности по сравнению с TMT-A.
TMT B-A	Исполнительные функции (когнитивная гибкость, когнитивный контроль), комплексное внимание (переключение внимания)	Расчетный индекс. Коррекция времени выполнения TMT-B на показатель TMT-A. Исключает влияние базовой скорости выполнения задания.
Тест символьно-цифрового кодирования (Symbol Digit Modalities Test, SDMT) [249]		
SDMT, общий балл	Комплексное внимание (избирательность, устойчивость, скорость информации)	Серийное сопоставление символов с цифрами по предъявленному ключу в ограниченный интервал времени.
Тест рисования часов (The Clock Drawing Test, CDT) [107]		
CDT, общий балл	Перцептивно-моторные функции (зрительное восприятие, зрительно-конструктивный праксис)	Конструктивное воспроизведение элементов циферблата.
Чтение психического статуса по глазам (Reading the Mind in the Eyes Test, RMET) в русскоязычной адаптации Е. Е. Румянцевой [250]		
RMET, общий балл	Социальное познание (распознавание эмоций, «теория разума»)	Распознавание эмоций и психического состояния человека по глазам.

## Продолжение Таблицы 2

Опросник для оценки критичности к нарушениям» (Self-Awareness Deficits Interview, SADI) [125]		
SADI, общий балл	Социальное познание (когнитивный инсайт)	Интегральная оценка нарушения критичности: осознание выраженности собственных КН.

При  $\leq 12$  лет формального образования добавлялся 1 балл к суммарному баллу по MoCA. К включению допускались пациенты с MoCA 20–25 баллов. Результат менее  $\leq 19$  баллов рассматривался как маркер вероятной деменции [251], что служило критерием невключения. Значения  $\geq 26$  баллов были приняты за норму [252]. ISC вычислялся по формуле:  $(TR - FR) / (48 - FR) \times 100$ . Значения менее 71 % трактовались как признак гиппокампального характера мнестического дефицита [120]. Такие случаи относились к критериям невключения. TMT B-A определялся как разность времени выполнения частей B и A:  $TMT\ B-A = TMT-B - TMT-A$  [253].

Для оценки когнитивно-моторной интеграции и распределения внимания (как компонента комплексного внимания) использовался модифицированный тест «Встань и иди» (Timed Up and Go, TUG) с двойной когнитивной задачей (TUG Dual Task, TUGdt) [114]. Первый этап состоял из классического TUG: по словесной команде пациент вставал со стула, проходил по прямой 3 метра, выполнял разворот, возвращался обратно и садился на стул в исходное положение. Затем выполнялся TUGdt с тем же маршрутом при одновременном выполнении простых математических заданий. Время прохождения теста в каждом варианте регистрировалось с использованием цифрового секундомера.

Рассчитывалось относительное изменение времени выполнения теста в условиях двойной задачи (Dual-Task Cost, DTC) по формуле:  $DTC = 100 \% \times (TUGdt - TUG) / TUG$ . Более высокие значения DTC указывали на большее снижение моторной производительности при дополнительной когнитивной нагрузке, отражая ограниченные возможности распределения внимания и интеграции когнитивных и моторных процессов [254].

Эмоциональный статус оценивали с использованием шкалы депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI), включающей общий балл и две субшкалы. Когнитивно-аффективная субшкала (BDI C-A) отражала уровень дистимии, соматическая субшкала (BDI S-P) характеризовала выраженность соматовегетативных депрессивных симптомов [133]. Тревожность оценивали по шкале тревожности Спилбергера в адаптации Ю. Л. Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) с отдельной регистрацией показателей ситуативной тревожности (STAI-S), характеризующей реактивную тревожность, и личностной тревожности (STAI-T) [255].

Функциональную активность в повседневной жизни определяли с помощью шкалы инструментальной активности Лоутона (Instrumental Activities of Daily Living, IADL), которая

отражала степень сохранности инструментальной повседневной активности и влияние КН на повседневную жизнь и самообслуживание [138].

Дополнительно у всех пациентов рассчитывали показатель по шкале когнитивной антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB), суммарный балл которой характеризовал уровень антихолинергической нагрузки лекарственной терапии и её потенциальное влияние на когнитивные функции [256].

### **Диагностика синдрома обструктивного апноэ сна**

Для расчета риска наличия СОАС всем пациентам предлагалось заполнить опросник SBQ (STOP-Bang Questionnaire) [174]. Оценка выраженности дневной сонливости производилась с использованием шкалы сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) [176].

Всем пациентам проводился КРМ с использованием прибора SomnoCheck Micro Cardio (Loewenstein Medical, Германия). Исследование осуществлялось в ночное время. Продолжительность записи составляла 8 часов для всех пациентов. Минимальная продолжительность валидного сигнала составляла 4 ч. Записи с выраженными артефактами по потоку или SpO<sub>2</sub> повторялись на следующую ночь. Обработка и анализ данных выполнялись с использованием ПО SOMNOlab v2.19 (Weinmann, Германия). Диагноз СОАС устанавливался при АНІ  $\geq 5$  events/h на основании диагностических критериев, приведенных в клинических рекомендациях ЕАК/РОС по диагностике и лечению СОАС [182].

При анализе данных оценивались следующие показатели:

1. АНІ (Apnea-Hypopnea Index) – индекс апноэ/гипопноэ (событий в час, events/h);
2. ОDI (Oxygen Desaturation Index) – индекс десатурации (events/h);
3. ОАНІ (Obstructive АНІ) - индекс обструктивных апноэ/гипопноэ (events/h);
4. САНІ (Central АНІ) - индекс центральных апноэ/гипопноэ (events/h);
5. MAD (Mean Apnea Duration) – средняя продолжительность апноэ (с);
6. SpO<sub>2</sub>min (Minimum Oxygen Saturation) – минимальный уровень сатурации крови (%);
7. SpO<sub>2</sub>mean (Mean Oxygen Saturation) – средний уровень сатурации крови (%);
8. %Time<90% – процент времени с уровнем SpO<sub>2</sub> < 90 % (%);
9. T90>5min - процент времени записи, приходящийся на эпизоды с SpO<sub>2</sub> < 90% длительностью более 5 минут (%)
10. HRmax/HRmin/HRmean (Heart Rate) – максимальная/минимальная/средняя частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин);
11. ААІ (Autonomic Activation Index) – индекс автономной активации (events/h);

12. AAI resp (Respiratory AAI) – индекс автономной активации, связанный с респираторными событиями (events/h).

Степень тяжести СОАС определялась в соответствии с функциональной градацией международной классификации нарушений сна, принятой Американской академией медицины сна в 2023 году (ICSD-3-TR, AASM, 2023).

Пациенты были распределены на четыре группы по данным КРМ: первую группу составили пациенты с умеренным СКР и лёгким СОАС (АИИ 5–14 events/h), вторую – с умеренным СКР и СОАС средней степени тяжести (АИИ 15–29 events/h), третью – с умеренным СКР и тяжёлым СОАС (АИИ  $\geq 30$  events/h). Контрольную группу составили пациенты с умеренным СКР без СОАС. На этом этапе проводилось сравнение нейропсихологических показателей между группами и анализ их связи с параметрами КРМ. Исходные клинико-демографические характеристики групп представлены в разделе «Результаты».

### **Другие методы исследования**

Всем пациентам проводился сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания. Выполнялся анализ данных общеклинических лабораторных и инструментальных методов обследования, включая результаты ранее проведённых исследований (при наличии). Всем пациентам проводился подробный неврологический осмотр. Учитывалось наличие коморбидной патологии.

Обязательным этапом включения в исследование являлось наличие результатов нейровизуализации (МРТ или МСКТ ГМ), позволяющих подтвердить сосудистую природу КН и исключить другие причины. В случаях отсутствия актуальных данных нейровизуализации на руках, МРТ или МСКТ проводились повторно. Повторное исследование также назначалось, если КН возникли после ранее выполненной нейровизуализации. В качестве признаков сосудистого поражения учитывались: перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз, расширение периваскулярных пространств, очаговые изменения сигнала, соответствующие очагам гипоксически-ишемической природы различной давности, наличие микрокровоизлияний, кальциноз сосудов ГМ [15, 257]. МРТ было проведено у 83 пациентов (61,5 %), МСКТ ГМ – у 52 (38,5 %).

### **2.4. 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 ПАП-

терапия, при которой изучалась обратимость КН. Эффективность каждого вмешательства оценивалась отдельно, с формированием независимых выборок пациентов, что позволило исключить взаимное влияние методов и обеспечить корректность анализа.

### **Когнитивно-моторная тренировка**

КМТ представляла собой письмо недоминантной рукой в стандартных каллиграфических прописях с нарастающей сложностью материала. Правши выполняли задания левой рукой, а левши – правой. Доминирующая рука определялась с использованием Эдинбургского опросника ведущей руки (Edinburgh Handedness Inventory, ЕНI), позволяющего количественно оценить предпочтение руки при выполнении повседневных действий. Расчет индекса латеральности (Laterality Quotient, LQ, %) осуществлялся по формуле:  $(R - L) / (R + L) \times 100$ , где R и L обозначают количество действий, выполняемых преимущественно правой и левой рукой соответственно. Значения LQ интерпретировались следующим образом: леворукость – менее -40 %, амбидекстрия – от -40 % до +40 %, праворукость – более +40 %. [258].

Продолжительность курса КМТ составляла 4 недели. Срок вмешательства был определен исходя из необходимости достижения клинически значимого эффекта при сохранении высокой приверженности пациентов к выполнению заданий. Пациентам давались рекомендации по технике выполнения заданий. Задания необходимо было выполнять в течение 30 минут каждый день. Начинать следовало с упражнений для активации мелкой моторики: круговые движения кистями, пальчиковая гимнастика, затем переходить к заполнению каллиграфических прописей. По окончании курса лечения пациенты предоставляли заполненные прописи, что использовалось для контроля соблюдения режима КМТ.

Всего было включено 48 пациентов с умеренным СКР из общей выборки ( $n = 135$ ), согласившихся на вмешательство. Из анализа были исключены пациенты ( $n = 12$ ), у которых были зафиксированы нарушения протокола вмешательства, включая отсутствие выполненных домашних заданий, несоблюдение установленного временного интервала между проведением нейропсихологического тестирования до и после вмешательства (более 35 суток). Таким образом, для анализа результатов вмешательства были отобраны 36 пациентов, соблюдавшие режим КМТ. Нейропсихологическое обследование проводилось дважды: до начала курса КМТ и после его завершения.

## Тренировки на стабилотренажере с биологической обратной связью

Тренировки выполнялись ежедневно на стабилометрической 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». Были включены 45 пациентов с умеренным СКР из общей выборки ( $n = 135$ ), согласившихся на вмешательство. Программа включала пять игровых стабилометрических модулей: «Сектор», «Мишень», «Мяч и стена», «Стрельба по тарелочкам», «Мелодия». Продолжительность одного занятия составляла 30 минут. Каждый модуль выполнялся по три раза, продолжительность одного выполнения составляла 90 секунд. Перед началом курса всем пациентам предоставлялись подробные инструкции. Параметры чувствительности и скорость перемещения метки, а также время фиксации метки подбирались индивидуально. При успешном выполнении заданий показатели чувствительности и скорости, а также длительность фиксации постепенно увеличивались.

Характеристика игровых модулей:

1. «Сектор» – наведение метки на активирующуюся ячейку (сектор, выделяемый цветом) с удержанием до полного изменения её цвета.
2. «Мишень» – статическое удержание метки в центре мишени с автоматическим повышением чувствительности от старта к финишу.
3. «Мяч и стена» – перемещение метки влево или вправо к стенке с появившейся зелёной меткой-ориентиром, в соответствии с визуальным сигналом.
4. «Стрельба по тарелочкам» – перемещение метки из центрального положения к появляющимся в различных местах экрана мишеням («тарелочкам») с последующим удержанием метки в центре мишени, возврат в исходную позицию.
5. «Мелодия» – перемещение метки из центрального положения на обозначенную «ноту», соответствующую воспроизведённому звуку, с возвратом в исходное положение.

Из исследования были исключены 5 пациентов: трое отказались от продолжения после нескольких тренировок, один выбыл в связи с экстренной госпитализацией по поводу ущемлённой грыжи передней брюшной стенки, один – из-за пропуска более двух занятий. Таким образом, в анализ вмешательства были включены 40 пациентов, прошедших полный курс стабилотренинга с БОС. Нейропсихологическое обследование проводилось дважды: до начала вмешательства и после его завершения.

## Терапия положительным давлением в дыхательных путях

Всем пациентам основной выборки с установленным СОАС и показаниями к ПАП-терапии было рекомендовано обращение в Центр респираторной медицины на базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» для решения вопроса о проведении ПАП-терапии. Показания определялись по клиническим рекомендациям ЕАК/РОС: АНІ  $\geq 15$  events/h вне зависимости от симптомов; либо АНІ  $\geq 5$  events/h при наличии хотя бы одного из условий – SpO<sub>2</sub>mean < 95% или дневная сонливость по ESS  $\geq 8$  баллов [182]. Показания имелись у 87 из 135 пациентов. В Центр обратились 66 пациентов, из которых 49 согласились на подбор режимов вентиляционной поддержки. Подбор параметров (индивидуальная настройка минимального и максимального давления, скорости нарастания давления, экспираторного облегчения и уровня увлажнения) 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). Домашнюю АПАП-терапию продолжили 37 пациентов.

Для оценки эффективности АПАП-терапии в анализ включались только пациенты с высокой приверженностью к АПАП, ранее не проходившие курсы КМТ или стабилотренинга с БОС. Приверженность оценивали по встроенным отчётам устройства. Высокую приверженность определяли как использование  $\geq 4$  ч/ночь в  $\geq 70$  % ночей наблюдаемого периода [239]. Из 37 пациентов 6 человек, участвовавших в программах КМТ или стабилотренинга с БОС, были исключены. Таким образом, в анализ эффективности ПАП-терапии вошел 31 пациент. Повторное нейропсихологическое тестирование проводилось через 1 месяц у всех участников (n = 31), через 3 месяца – у 27 человек, через 6 месяцев – у 26 человек. Выбытие участников было обусловлено отсутствием контакта (n = 4) и несоблюдением режима использования аппарата (n = 1). Эффективность ПАП-терапии оценивали по динамике нейропсихологических показателей и по изменениям параметров мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии (МКП) относительно исходного КРМ.

### 2.5. Статистическая обработка данных

Анализ данных выполнялся непараметрическими статистическими методами. Количественные переменные представлялись как Me [Q1; Q3]. Две независимые группы сравнивались U-критерием Манна–Уитни. Сравнение более чем двух независимых групп проводилось критерием Краскела–Уоллиса, 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, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности. Ассоциации с вероятностью бинарного исхода оценивали логистической регрессией с представлением результатов как OR и 95 % доверительного интервала. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони для контроля ошибки I рода. Все приведённые р-значения двусторонние. Статистическая значимость принималась при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Сравнительный анализ нейропсихологических показателей у пациентов с умеренным сосудистым когнитивным расстройством при различной степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна

##### 3.1.1. Характеристика исследуемых групп

Для проведения сравнительного анализа все пациенты с умеренным СКР были распределены на группы в зависимости от степени тяжести СОАС, определяемой по величине АНІ при КРМ. В контрольную группу вошли лица без признаков СОАС (n = 43; 32 %). Первую группу составили пациенты с лёгкой степенью СОАС (n = 27; 20 %), вторую – со средней степенью тяжести (n = 30; 22 %), третью – с тяжёлой (n = 35; 26 %). Такое распределение позволило провести корректное сравнение когнитивных и клинических показателей в группах, различающихся по степени выраженности дыхательных нарушений во сне. Клинико-демографическая характеристика групп представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клинико-демографическая характеристика пациентов 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)	Критерий	p
Возраст, лет	64 [58; 71]	63 [55; 72]	65 [58; 69]	63 [56; 68]	H = 1,64	0,651
Женщины, n (%)	29 (67,4)	17 (62,9)	16 (53,3)	14 (40,0)	$\chi^2 = 6,54$	0,088
Образование, лет	11 [9; 14]	11,5 [10; 14]	11 [10; 14]	11 [9; 12]	H = 1,79	0,617
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> значимые пары: 0–2, 0–3, 1–3	28,5 [25,1; 30,4]	29,9 [29,0; 32,8]	33,2 [30,5; 37,1]	38,8 [33,7; 45,7]	H = 66,7	< 0,001
АГ, n (%)	40 (93,0)	25 (92,6)	28 (93,3)	35 (100,0)	$\chi^2 = 2,60$	0,458
АГ неконтролируемая, n (%) значимые пары: 0–3	13 (30,2)	10 (37,0)	15 (50,0)	22 (62,9)	$\chi^2 = 9,30$	0,026
ИБС, n (%)	25 (58,1)	16 (59,3)	20 (66,7)	24 (68,6)	$\chi^2 = 1,23$	0,744
ХСН, n (%)	10 (23,3)	8 (29,6)	10 (33,3)	14 (40,0)	$\chi^2 = 2,62$	0,453
Дислипидемия, n (%)	41 (95,3)	25 (92,6)	30 (100,0)	35 (100,0)	$\chi^2 = 4,27$	0,234
СД, n (%)	7 (16,3)	7 (25,9)	10 (33,3)	15 (42,9)	$\chi^2 = 7,06$	0,070

Продолжение Таблицы 3

ФП, n (%)	4 (9,3)	4 (14,8)	4 (13,3)	5 (14,3)	$\chi^2 = 0,65$	0,885
БА, n (%)	6 (14,0)	3 (11,1)	4 (13,3)	5 (14,3)	$\chi^2 = 0,16$	0,984
ХОБЛ, n (%)	6 (14,0)	3 (11,1)	7 (23,3)	9 (25,7)	$\chi^2 = 3,23$	0,356
ХБП с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), n (%)	8 (18,6)	6 (22,2)	9 (30,0)	11 (31,4)	$\chi^2 = 2,21$	0,531
ESS, баллы значимые пары: 0–1, 0–2, 0–3	4 [2; 6]	4 [2; 7]	7 [3; 10]	17 [13; 20]	H = 64,2	< 0,001
SBQ, баллы значимые пары: 0–2, 0–3, 1–3	3 [2; 4]	4 [3; 4]	5 [4; 6]	7 [7; 9]	H = 71,2	< 0,001
АСВ, баллы	1 [0; 1]	1 [0; 2]	1 [0; 1]	1 [0; 2]	H = 2,21	0,529
Примечание: Количественные показатели представлены как Ме [Q1; Q3], категориальные – как n (%). H – критерий Краскела–Уоллиса, $\chi^2$ – критерий Пирсона. Для общих межгрупповых сравнений критический уровень значимости – $p < 0,05$ . Апостериорные попарные сравнения (критерий Манна–Уитни и $\chi^2$ Пирсона) выполнялись только при значимом общем результате с поправкой Бонферрони, критический уровень $p < 0,008$ ( $m = 6$ ).						

Достоверных различий по возрасту, полу и уровню образования между группами выявлено не было, что указывает на их сопоставимость по основным демографическим характеристикам. Отмечалась тенденция к увеличению доли мужчин по мере утяжеления СОАС без достижения статистически значимого уровня. Группы были сопоставимы по распространённости основных соматических заболеваний: АГ, ИБС, ХСН, дислипидемии, ФП, БА, ХОБЛ и ХБП. Доля пациентов с неконтролируемой АГ возрастала с повышением степени СОАС, при попарном сравнении различия между контрольной и 3 группой были статистически значимыми. Отмечалась тенденция к более высокой распространённости СД при более тяжёлом СОАС. У пациентов со средней и тяжёлой степенью СОАС ИМТ был достоверно выше по сравнению с контрольной группой, при этом была установлена прямая сильная корреляционная связь между ИМТ и АНИ ( $r_s = 0,70$ ;  $p < 0,05$ ). Межгрупповых различий по уровню холинергической нагрузки (АСВ) зафиксировано не было.

Суммарный балл SBQ демонстрировал сильную прямую связь с АНИ ( $r_s = 0,71$ ;  $p < 0,001$ ). В ROC-анализе для порога АНИ  $\geq 15$  events/h AUC для SBQ составила 0,89 [95 % ДИ 0,83–0,95], что соответствует высокой дискриминационной способности шкалы в когорте пациентов с умеренным СКР. Оптимальное пороговое значение по индексу Юдена соответствовало SBQ  $\geq 5$  баллов, при котором чувствительность в выявлении СОАС средней и тяжелой степени составляла 80,0 %, специфичность – 80,0 %, положительная прогностическая ценность – 78,8 %, отрицательная прогностическая ценность – 81,2 %. В категориальной модели при 0–2 баллах по SBQ АНИ  $\geq 15$  events/h не регистрировался ни у одного пациента, тогда как при 5–8 баллах –

выявлялся у 78,8 % пациентов ( $\chi^2 = 52,6$ ;  $p < 0,001$ ). В однофакторной логистической регрессии каждый дополнительный балл SBQ ассоциировался с трёхкратным увеличением шанса наличия АНІ  $\geq 15$  events/h (OR = 3,10 [95 % ДИ 2,15–4,48];  $p < 0,001$ ). Также у пациентов с нарастанием АНІ наблюдалась более выраженная дневная сонливость по ESS ( $r_s = 0,65$ ;  $p < 0,001$ ). Дополнительное условие SBQ  $\geq 3$  баллов в сочетании с ESS  $\geq 10$  баллов характеризовалось высокой прогностической ценностью в отношении АНІ  $\geq 15$  events/h. Указанная комбинация встречалась у 30,4 % пациентов ( $n = 41$ ) и ассоциировалась с наличием АНІ  $\geq 15$  events/h в 97,6 % случаев (чувствительность составила 61,5 %, специфичность – 98,6 %). В модели с одновременным включением SBQ и ESS оба показателя сохраняли независимую ассоциацию с АНІ  $\geq 15$  events/h (для SBQ OR = 2,53 [95 % ДИ 1,70–3,76],  $p < 0,001$ ; для ESS OR = 1,31 за 1 балл [95 % ДИ 1,13–1,53],  $p < 0,001$ ). Характеристики пациентов по респираторным параметрам, полученным при КРМ, представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристики респираторных параметров по данным КРМ 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)	Н	р
АНІ, events/h значимые пары: 0–1, 0–2, 0–3, 1–3, 2–3	3,7 [2,7; 4,4]	10,0 [8,6; 12,2]	20,1 [16,2; 23,5]	47,7 [40,6; 68,3]	124,8	< 0,001
ОАНІ, events/h значимые пары: 0–1, 0–2, 0–3, 1–3, 2–3	2,2 [1,8; 3,1]	7,2 [6,4; 10,4]	16,8 [14,7; 20,4]	45,2 [35,9; 62,1]	124,6	< 0,001
САНІ, events/h значимые пары: 0–1, 0–2, 0–3, 1–3, 2–3	0,9 [0,6; 1,9]	2,4 [1,6; 3,5]	2,8 [1,8; 3,7]	3,9 [2,9; 5,7]	62,2	< 0,001
MAD, с значимые пары: 0–2, 0–3, 1–3	13 [11; 16]	15 [14; 20]	21 [18; 34]	24 [20; 28]	57,9	< 0,001
SpO <sub>2</sub> mean, % значимые пары: 0–2, 0–3, 1–3	94 [93; 95]	94 [93; 94]	92 [91; 94]	88 [85; 91]	57,9	< 0,001
SpO <sub>2</sub> min, % значимые пары: 0–2, 0–3, 1–2, 1–3	87 [83; 90]	85 [82; 90]	74 [65; 83]	56 [50; 66]	76,4	< 0,001
ODI, events/h значимые пары: 0–2, 0–3, 1–3, 2–3	0 [0; 0,9]	5,0 [3,3; 7,4]	14,6 [10,2; 22,7]	50,3 [33,1; 65,0]	110,9	< 0,001

Продолжение Таблицы 4

%Time<90% значимые пары: 0–3, 1–3	0 [0; 6]	1 [0; 6]	7 [2; 38]	44 [7; 71]	49,8	< 0,001
T90>5min значимые пары: 0–3, 1–3, 2–3	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 1]	7 [0; 22]	38,9	< 0,001
Примечание: Данные представлены как Ме [Q1; Q3]. Н – критерий Краскела–Уоллиса. Для общих межгрупповых сравнений критический уровень значимости $p < 0,05$ . Апостериорные попарные сравнения (критерий Манна–Уитни) выполнялись только при значимом общем результате с поправкой Бонферрони, критический уровень $p < 0,008$ ( $m = 6$ ).						

По данным КРМ были выявлены достоверные различия между группами по ключевым респираторным параметрам. Значения АНІ, ОАНІ, ODI, MAD, а также доля времени сна при  $SpO_2 < 90\%$  и  $T90 > 5min$  последовательно возрастали от контрольной группы к группе 3, тогда как средняя и минимальная  $SpO_2$  снижались по мере утяжеления СОАС. По АНІ и ОАНІ все группы с СОАС достоверно отличались от контрольной, а у пациентов с тяжёлым СОАС параметры были выше, чем при лёгкой и умеренной степени. Более выраженное снижение  $SpO_{2mean}$ ,  $SpO_{2min}$  и увеличение времени при  $SpO_2 < 90\%$  отмечались у пациентов с СОАС средней и тяжёлой степени по сравнению с контрольной группой, при этом наиболее неблагоприятные показатели наблюдались в группе 3. При сравнении по полу АНІ был достоверно выше у мужчин по сравнению с женщинами: 19,0 [8,0; 42,4] против 9,4 [4,0; 22,2] ( $U = 1188,5$ ;  $p = 0,006$ ). У 16 пациентов (11,9 % выборки) регистрировался смешанный характер дыхательных нарушений с наличием центральных остановок дыхания ( $САНІ \geq 5$  events/h); из них двое относились к группе 1, четверо – к группе 2 и 10 пациентов – к группе 3. Рост частоты центральных остановок по мере утяжеления СОАС подтверждается прямой корреляционной связью между САНІ и АНІ по данным анализа Спирмена ( $r_s = 0,70$ ;  $p < 0,05$ ).

Для сравнения кардиальных параметров КРМ и частоты пробуждений между группами из анализа были исключены пациенты с ФП ( $n = 17$ ), поскольку наличие данного нарушения ритма существенно искажает оценку ЧСС и ААІ. Соответствующие данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Кардиальные показатели и индекс автономной активации по данным КРМ у пациентов с умеренным СКР в зависимости от наличия и степени тяжести СОАС (исключены пациенты с ФП)

Параметр	Группы пациентов				Статистические данные	
	Контрольная группа (n = 39)	Группа 1 (n = 23)	Группа 2 (n = 26)	Группа 3 (n = 30)	H	p
AAI, events/h, значимые пары: 0-2, 0-3, 1-2, 1-3, 2-3.	12,9 [9,4; 24,3]	13,6 [7,4; 17,6]	25,5 [19,6; 32,2]	50,3 [39,0; 61,6]	63,3	< 0,001
AAI resp, events/h значимые пары: 0-1, 0-2, 0-3, 1-2, 1-3, 2-3	2,4 [1,4; 2,9]	6,3 [3,2; 9,5]	13,9 [10,2; 17,3]	35,3 [28,4; 46,3]	98,3	< 0,001
AAI non resp <sup>1</sup> , events/h	8,9 [5,9; 20,8]	5,2 [2,5; 8,0]	12,2 [4,1; 16,3]	7,2 [4,2; 12,1]	9,7	0,022
HRmax, уд./мин	105 [97; 115]	104 [96; 113]	104 [97; 109]	100 [97; 107]	2,9	0,410
HRmin, уд./мин значимые пары: 0-3, 1-3, 2-3	45 [41; 49]	45 [39; 49]	42 [37; 46]	36 [33; 39]	31,7	< 0,001
HRmean, уд./мин	64 [59; 67]	63 [58; 67]	65 [59; 74]	64 [58; 71]	1,9	0,590
Примечание: Данные представлены как Ме [Q1; Q3]. H – критерий Краскела–Уоллиса. Для общих межгрупповых сравнений критический уровень значимости $p < 0,05$ . Апостериорные попарные сравнения (критерий Манна–Уитни) выполнялись только при значимом общем результате с поправкой Бонферрони, критический уровень $p < 0,008$ ( $m = 6$ ). <sup>1</sup> межгрупповые различия по результатам апостериорных сравнений не достигли статистической значимости.						

Между группами были выявлены достоверные различия по AAI за счёт AAI resp: наибольшие значения индекса регистрировались у пациентов с тяжёлым СОАС, что указывает на более выраженную фрагментацию сна у этих пациентов. Количество пробуждений, не связанных с респираторными событиями, между группами, не различалось. Установлена прямая умеренная корреляционная связь между AAI и результатами по шкале ESS ( $rs = 0,69$ ;  $p < 0,05$ ). HRmin прогрессивно снижалась от контрольной группы к группе 3. При апостериорном анализе значения HRmin в группе 3 были достоверно ниже по сравнению с контрольной группой, группой 1 и группой 2, что отражает более выраженную склонность к ночной брадикардии у пациентов с тяжёлым СОАС. Показатели HRmean и HRmax между группами статистически значимо не различались.

Таким образом, исследуемые группы исходно сопоставимы по ключевым социодемографическим параметрам и распространённости большинства соматических заболеваний, за исключением более высоких значений ИМТ и большей доли неконтролируемой АГ у пациентов с умеренным и тяжёлым СОАС. По мере утяжеления СОАС отмечены ожидаемые

сдвиги показателей КРМ. В совокупности это позволяет рассматривать группы как сопоставимые для последующего сравнения нейропсихологических показателей без необходимости дополнительных поправок на демографические и соматические факторы.

### 3.1.2. Оценка общего когнитивного статуса

Для анализа общего когнитивного статуса в исследуемых группах использовалась шкала MoCA. Порог < 26 баллов, рекомендованный разработчиками теста для выявления КН (Nasreddine et al., 2005), был зафиксирован у 100 % пациентов (n = 135). Сравнительный анализ общего когнитивного статуса в исследуемых группах представлен в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели общего когнитивного статуса (MoCA) 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)	Н	р
MoCa, баллы значимые пары: 0–3, 1–3	24 [23; 25]	24 [23; 25]	23 [22; 24]	21 [21; 23]	24,8	< 0,001
Примечание: Данные представлены как Me [Q1; Q3]. Н – критерий Краскела–Уоллиса. Для общих межгрупповых сравнений критический уровень значимости $p < 0,05$ . Апостериорные попарные сравнения (критерий Манна–Уитни) выполнялись с поправкой Бонферрони, критический уровень $p < 0,008$ ( $m = 6$ ).						

Выполненный анализ выявил статистически значимые различия в суммарных баллах MoCA между группами: при апостериорных сравнениях показатели MoCA были достоверно ниже у пациентов группы 3 по сравнению с контрольной группой и группой 1, тогда как между контрольной группой, группой 1 и группой 2 значимых различий не отмечено.

Дополнительно, для количественной оценки относительного вклада СОАС различных степеней тяжести в общий когнитивный статус у пациентов с умеренным СКР по сравнению с основными факторами риска КН была построена множественная линейная регрессионная модель. В качестве зависимой переменной использовался суммарный балл по шкале MoCA. В модель были включены степень тяжести СОАС (референсная категория – АН1 < 5 events/h), возраст (< 70 и ≥ 70 лет), наличие СД, ИБС и ХСН. Результаты анализа представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты множественного регрессионного анализа влияния степени тяжести СОАС и сопутствующих факторов риска на общий когнитивный статус (MoCA) у пациентов с умеренным СКР

Фактор риска	$\beta$	SE (95 % ДИ)	p
СОАС легкой степени тяжести	0,34	0,29 (-0,23; 0,91)	0,240
СОАС средней степени тяжести	-0,41	0,31 (-1,02; 0,20)	0,189
СОАС тяжелой степени	-1,47	0,35 (-2,14; -0,79)	< 0,001
ИБС	-0,33	0,28 (-0,87; 0,21)	0,240
ХСН	-0,19	0,29 (-0,77; 0,39)	0,517
СД	-0,88	0,29 (-1,45; -0,32)	0,002
Возраст $\geq 70$ лет	-1,02	0,27 (-1,55; -0,49)	< 0,001

Примечание:  $\beta$  – регрессионный коэффициент; SE – стандартная ошибка; ДИ – доверительный интервал.

В регрессионной модели тяжёлый СОАС оставался независимым предиктором когнитивного снижения, ассоциируясь с уменьшением суммарного балла MoCA на 1,5 балла. Возраст  $\geq 70$  лет и наличие СД также показали значимое негативное влияние, снижая результат в среднем на 1 и 0,9 балла соответственно. В то же время легкая и средняя степень СОАС, ИБС и ХСН не показали статистически значимой связи с уровнем когнитивных функций в данной выборке.

Полученные результаты подтверждают, что у всех включённых пациентов исходно присутствовало УКР. На этом фоне лёгкая и средняя степень СОАС не сопровождалась дополнительным снижением общего когнитивного статуса, тогда как тяжёлый СОАС был связан с достоверным его ухудшением. Отмечен вклад СД и возраста  $\geq 70$  лет в ухудшение общего когнитивного статуса, однако величина эффекта тяжёлого СОАС оказалась более выраженной.

### 3.1.3. Оценка исполнительных функций и комплексного внимания

В данной подглаве представлен сравнительный анализ комплексного внимания и исполнительных функций у пациентов с умеренным СКР в зависимости от наличия и степени тяжести СОАС. Эти когнитивные процессы рассмотрены совместно, поскольку они тесно связаны между собой, во многом опосредованы общими лобно-подкорковыми связями и в клинической практике нередко нарушаются одновременно. Сравнительная характеристика групп по результатам выполнения тестов TMT и SDMT представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Показатели по тестам ТМТ и SDMT 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)	Н	р
ТМТ-А, с	67 [56; 74]	65 [60; 77]	67 [58; 76]	69 [60; 78]	1,7	0,646
ТМТ В, с значимые пары: 0-3, 1-3	149 [129; 169]	147 [136; 173]	165 [137; 184]	172 [159; 192]	14,1	0,003
ТМТ В-А, с значимые пары: 0-3, 1-3	82 [67; 96]	81 [70; 98]	89 [79; 111]	99 [91; 114]	16,6	< 0,001
SDMT, баллы значимые пары: 0-3, 1-3, 2-3	39 [31; 47]	41 [28; 47]	37 [30; 45]	29 [25; 35]	19,0	< 0,001
Примечание: Данные представлены как Ме [Q1; Q3]. Н – критерий Краскела-Уоллиса. Для общих межгрупповых сравнений критический уровень значимости $p < 0,05$ . Апостериорные попарные сравнения (критерий Манна-Уитни) выполнялись только при значимом общем результате с поправкой Бонферрони, критический уровень $p < 0,008$ ( $m = 6$ ).						

Время выполнения теста ТМТ-А во всех группах было сопоставимым. Время выполнения ТМТ-В и величина ТМТ В-А были достоверно выше у пациентов группы 3 по сравнению с контрольной группой и группой 1, тогда как между контрольной группой, группой 1 и группой 2 значимых различий не отмечено. При сопоставимых показателях по ТМТ-А это расценивается как проявление нарушений процессов переключения внимания и когнитивной гибкости, которые становятся клинически значимыми лишь при тяжёлом СОАС, тогда как при менее выраженных степенях дыхательных нарушений остаются относительно компенсированными.

По SDMT также выявлены статистически значимые межгрупповые различия. Наименьшие значения SDMT зарегистрированы у пациентов группы 3. Показатели этой группы были достоверно ниже по сравнению с контрольной группой, группой 1 и группой 2, между которыми различий не получено. Это отражает избирательное снижение устойчивости внимания и скорости обработки информации именно у пациентов с тяжёлым СОАС на фоне умеренного СКР, тогда как при меньшей степени тяжести дыхательных нарушений указанные функции остаются сопоставимыми с контролем.

Для последующей оценки компонентов исполнительных функций была применена батарея FAB, результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Показатели FAB 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
FAB, общий балл значимые пары: 0–3, 1–3	15 [13; 16]	15 [13; 16]	14 [13; 15]	12 [12; 14]	19,1	< 0,001
Концептуализация	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,9	0,804
Беглость речи	3 [2; 3]	3 [3; 3]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	1,1	0,778
Динамический праксис значимые пары: 0–3, 1–3	2 [2; 3]	2 [2; 2]	2 [1; 2]	2 [1; 2]	14,8	0,002
Простая реакция выбора <sup>1</sup>	2 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [2; 2]	2 [1; 2]	8,4	0,038
Усложненная реакция выбора значимые пары: 0–3	2 [2; 2]	2 [1; 2]	2 [1; 2]	1 [1; 2]	15,5	0,001
Исследование хватательных рефлексов	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [2; 3]	5,5	0,141

Примечания: Данные представлены как Me [Q1; Q3]. N – критерий Краскела–Уоллиса. Все результаты FAB и её субтестов выражены в баллах. Для общих межгрупповых сравнений критический уровень значимости  $p < 0,05$ . Апостериорные попарные сравнения (критерий Манна–Уитни) выполнялись с поправкой Бонферрони, критический уровень  $p < 0,008$  ( $m = 6$ ). <sup>1</sup>межгрупповые различия по результатам апостериорных сравнений не достигли статистической значимости.

Группа 3 демонстрировала более выраженный исполнительный дефицит по сравнению с контрольной группой и группой 1 по суммарному баллу FAB за счёт снижения показателей в субтестах «динамический праксис» и «усложнённая реакция выбора». Более низкие баллы по «динамическому праксису» у пациентов группы 3 по сравнению с контрольной группой и группой 1 отражают нарушение моторного программирования и последовательной организации действий и указывают на большую выраженность дефицита планирования, принятия решений и ослабление когнитивного контроля в этой группе. Более низкие результаты по субтесту «усложнённая реакция выбора» у пациентов группы 3 по сравнению с контрольной группой свидетельствуют о снижении способности к переключению и устойчивости внимания, когнитивной гибкости и контролю ошибок.

По субшкале «простая реакция выбора» апостериорные сравнения не выявили статистически значимых межгрупповых различий, что соответствует относительно низким требованиям данного задания к когнитивному контролю и устойчивости внимания. Наличие СОАС при умеренном СКР не ассоциировалось с изменением в домене языковых способностей.

Для оценки когнитивно-моторной интеграции и распределения внимания дополнительно использовался тест TUGdt. Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты TUGdt 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)	Н	р
TUG, с значимые пары: 0–3, 1–3	12 [10; 13]	12 [10; 14]	13 [11; 14]	14 [12; 15]	24,8	< 0,001
TUGdt, с значимые пары: 0–3, 1–3, 2–3	14 [11; 15]	14 [12; 15]	15 [13; 16]	17 [16; 19]	49,0	< 0,001
DTC, % значимые пары: 0–3, 1–3, 2–3	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
Примечание: Данные представлены как Ме [Q1; Q3]. Н – критерий Краскела–Уоллиса. Для общих межгрупповых сравнений критический уровень значимости $p < 0,05$ . Апостериорные попарные сравнения (критерий Манна–Уитни) выполнялись только при значимом общем результате с поправкой Бонферрони, критический уровень $p < 0,008$ ( $m = 6$ ).						

По результатам TUG и TUGdt отмечены достоверные межгрупповые различия. Время выполнения TUG было выше у пациентов с тяжёлым СОАС по сравнению с контрольной группой и группой 1, тогда как показатели в контрольной группе, группе 1 и группе 2 оставались сопоставимыми. Для TUGdt наибольшее удлинение времени выполнения также наблюдалось у пациентов с тяжёлым СОАС, при этом их показатели достоверно отличались от всех остальных групп.

Данные тесты в первую очередь отражают функциональную мобильность и устойчивость, при этом их значения в значительной степени зависят от соматических характеристик, включая массу тела. В проведённом анализе выявлена прямая сильная корреляционная связь между временем выполнения TUG и ИМТ ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,05$ ), а также между временем выполнения TUGdt и ИМТ ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,05$ ). В связи с этим особый интерес представляет производный показатель DTC, отражающий относительное изменение времени выполнения теста при двойной задаче. В отличие от абсолютных временных показателей TUG и TUGdt, значения DTC не зависели от ИМТ ( $r = 0,10$ ;  $p > 0,05$ ). Более высокие значения DTC регистрировались у пациентов с СОАС тяжёлой степени по сравнению с остальными группами. У пациентов с умеренным СКР наличие тяжёлого СОАС ассоциировалось со снижением моторной производительности под влиянием дополнительной когнитивной нагрузки. Полученные данные указывают на вклад

дыхательных нарушений сна в формирование дефицита распределения внимания и когнитивно-моторной интеграции у данной категории пациентов.

### 3.1.4. Оценка памяти

Оценка эпизодической памяти проводилась с использованием FCSRT-IR. Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты теста FCSRT-IR 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)	H	p
FCSRT-TR, баллы значимые пары: 0–3, 1–3	45 [42; 46]	45 [44; 46]	44 [41; 45]	42 [39; 44]	16,1	0,001
FCSRT-FR, баллы значимые пары: 0–3, 1–3	28 [24; 32]	29 [26; 32]	28 [24; 31]	24 [16; 27]	14,8	0,002
FCSRT-CR, баллы значимые пары: 1–3	17 [14; 19]	16 [14; 19]	17 [15; 18]	19 [17; 23]	10,6	0,014
FCSRT-ISC, % значимые пары: 1–3	83 [75; 88]	86 [79; 89]	77 [74; 85]	75 [72; 82]	15,8	0,001
Примечание: Данные представлены как Me [Q1; Q3]. H – критерий Краскела–Уоллиса. Для общих межгрупповых сравнений критический уровень значимости $p < 0,05$ . Апостериорные попарные сравнения (критерий Манна–Уитни) выполнялись только при значимом общем результате с поправкой Бонферрони, критический уровень $p < 0,008$ ( $m = 6$ ).						

При оценке памяти по FCSRT-IR выявлены межгрупповые различия. Показатели FCSRT-TR и FCSRT-FR были ниже у пациентов группы 3 по сравнению с контрольной группой и группой 1, что отражает снижение общей эффективности процессов кодирования, хранения и извлечения информации у больных с умеренным СКР на фоне тяжёлого СОАС. Снижение общего балла FCSRT-IR в группе 3 обусловлено преимущественно уменьшением объёма свободного воспроизведения, что указывает на снижение эффективности произвольного извлечения информации у этих пациентов.

При оценке воспроизведения с подсказками медианные значения FCSRT-CR в группе 3 были выше, чем в других группах, однако статистически значимые различия отмечены только при сравнении с группой 1. На этом фоне более низкие значения FCSRT-ISC у пациентов группы 3 по сравнению с группой 1 указывают на меньшую чувствительность к подсказкам и

ограниченную эффективность внешней поддержки для восстановления доступа к ранее заученному материалу. Показатели FCSRT-ISC в контрольной группе и группе 2 занимали промежуточное положение и статистически значимо не отличались ни от группы 1, ни от группы 3. Таким образом, у пациентов с лёгкой степенью СОАС сохраняется наибольший компенсаторный эффект подсказок, тогда как при тяжёлом СОАС он снижен на фоне более выраженного дефицита как произвольного извлечения, так и процессов кодирования и хранения.

### 3.1.5. Оценка перцептивно-моторных функций

Перцептивно-моторные функции оценивали по тесту CDT, результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Результаты теста CDT 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)	H	p
CDT, баллы	9 [8; 10]	9 [9; 10]	9 [9; 10]	9 [8; 10]	2,24	0,523
Примечание: Данные представлены как Me [Q1; Q3]. H – критерий Краскела–Уоллиса. Критический уровень значимости $p < 0,05$ .						

У большинства обследованных результаты CDT находились в верхнем диапазоне значений. В общей выборке минимальный результат составил 7 баллов и был зафиксирован у 8 пациентов (5,9 %) из 135. Оценка 8 баллов отмечена у 27 пациентов (20,0 %), 9 баллов – у 43 пациентов (31,9 %), максимальные 10 баллов набрали 57 пациентов (42,2 %). Полученные рисунки в основном сохраняли базовую структуру часов: циферблат имел правильную форму, цифры были расположены последовательно, стрелки указывали заданное время. Отдельные ошибки (смещение цифр, неравномерные интервалы, упрощённое изображение стрелок) встречались единично и не демонстрировали различий между группами. Это соответствует сохранности зрительно-конструктивного праксиса и зрительного восприятия у большинства пациентов с умеренным СКР.

При сравнении контрольной группы и пациентов с различной степенью тяжести СОАС статистически значимых межгрупповых различий по CDT не выявлено. Сходные медианные значения во всех четырёх группах указывают на отсутствие выраженной ассоциации между

наличием и степенью тяжести СОАС и уровнем перцептивно-моторных функций у пациентов с умеренным СКР.

### 3.1.6. Оценка социального познания

Оценка домена социального познания проводилась с использованием RMET и SADI. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Результаты тестов RMET и SADI 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)	H	p
RMET значимые пары: 0–3, 1–3	24 [23; 27]	24 [23; 26]	23 [21; 25]	21 [21; 25]	18,3	< 0,001
SADI, общий балл	3 [2; 4]	3 [1; 4]	3 [2; 4]	3 [2; 4]	3,3	0,340
Примечание: Данные представлены как Me [Q1; Q3]. H – критерий Краскела–Уоллиса. Для общих межгрупповых сравнений критический уровень значимости $p < 0,05$ . Апостериорные попарные сравнения (критерий Манна–Уитни) выполнялись только при значимом общем результате с поправкой Бонферрони, критический уровень $p < 0,008$ ( $m = 6$ ).						

По RMET выявлены достоверные межгрупповые различия. При апостериорных сравнениях значения RMET были достоверно ниже в группе 3 по сравнению с контрольной группой и группой 1. Между группой 2 и группой 3 статистически значимых различий не отмечено. Показатели в контрольной группе, группе 1 и группе 2 оставались сопоставимыми. Более низкие баллы по RMET в группе 3 отражало более выраженные трудности распознавания эмоций и понимания психического состояния другого человека у пациентов с умеренным СКР на фоне тяжелого СОАС. Значения SADI во всех группах оставались сопоставимыми, что указывает на сопоставимый уровень интегральной оценки критичности к собственному когнитивному дефициту, у пациентов с умеренным СКР вне зависимости от наличия и степени тяжести СОАС.

### 3.1.7. Оценка эмоционально-аффективных симптомов и функциональной активности

Для оценки эмоционально-аффективных симптомов и функциональной активности у пациентов с умеренным СКР и различной степенью СОАС применялись шкалы STAI (STAI-S, STAI-T), BDI (BDI total, BDI C-A, BDI S-P), а также IADL. Результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Результаты тестов BDI, STAI и IADL 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)	H	p
STAI-S, баллы Значимые пары: 0–3, 0–2, 1–2, 1–3	51 [39; 58]	48 [44; 61]	40 [35; 44]	34 [29; 42]	32,4	< 0,001
STAI-T, баллы	37 [29; 43]	34 [28; 39]	35 [27; 48]	36 [27; 47]	1,28	0,734
BDI total, баллы Значимые пары: 0–3, 1–3	14 [10; 18]	15 [11; 18]	19 [14; 21]	21 [15; 24]	20,3	< 0,001
BDI C-A <sup>1</sup> , баллы	8 [6; 11]	6 [5; 9]	9 [7; 12]	10 [7; 12]	8,2	0,042
BDI S-P, баллы Значимые пары: 0–3, 1–3	6 [3; 8]	7 [6; 9]	8 [6; 12]	11 [7; 14]	25,3	< 0,001
IADL, баллы	8 [7; 8]	7 [7; 8]	8 [7; 8]	7 [6; 8]	3,4	0,335
Примечания: Данные представлены как Me [Q1; Q3]. H – критерий Краскела–Уоллиса. Для общих межгрупповых сравнений критический уровень значимости $p < 0,05$ . Апостериорные попарные сравнения (критерий Манна–Уитни) выполнялись с поправкой Бонферрони, критический уровень $p < 0,008$ ( $m = 6$ ). <sup>1</sup> межгрупповые различия по результатам апостериорных сравнений не достигли статистической значимости.						

Межгрупповых различий по STAI-T выявлено не было, что указывает на сопоставимый уровень личностной тревожности во всех подгруппах. По показателю STAI-S отмечены статистически значимые межгрупповые различия. Апостериорный анализ подтвердил, что пациенты контрольной группы и группы с лёгкой степенью СОАС имели более высокие значения ситуативной тревожности по сравнению с пациентами со средней и тяжелой степенью СОАС. По сравнению с пациентами с умеренным СКР без СОАС выраженность ситуативной тревожности при тяжёлом СОАС была ниже примерно на 33,3 %, при средней степени СОАС – на 22,5 %. Таким образом, на фоне сопоставимого уровня личностной тревожности СОАС средней и тяжелой степени ассоциировался со снижением выраженности тревожных симптомов.

Были выявлены межгрупповые различия по суммарному баллу BDI. Наибольшая выраженность депрессивных симптомов наблюдалась у пациентов с тяжёлым СОАС. Апостериорные сравнения показали достоверные различия между группой с тяжёлым СОАС и контрольной группой, а также с группой с легкой степенью СОАС. По сравнению с пациентами с умеренным СКР без СОАС выраженность депрессивных симптомов по BDI total при тяжёлом СОАС была выше примерно на 50 %. Результаты по BDI-CA не продемонстрировали значимых различий между группами. В то же время балл по BDI-SP различался между контрольной и 3 группой и между 1 и 3 группами. Дополнительно отмечена положительная корреляционная связь средней силы между результатами по BDI S-P и ESS ( $r_s = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ). Увеличение баллов по

этой субшкале во многом может быть связано с таким клиническим проявлением СОАС, как избыточная дневная сонливость. На фоне выявленных особенностей эмоциональной сферы при оценке функциональной независимости в повседневной жизни межгрупповых различий не наблюдалось. Пациенты с умеренным СКР сохраняли сопоставимый уровень бытовой независимости независимо от наличия СОАС.

В целом при умеренном СКР показатели по когнитивным шкалам в группах с лёгкой и средней степенью СОАС были сопоставимы с контрольной группой. Достоверные отличия от контрольной группы регистрировались преимущественно при тяжёлой степени СОАС. Тяжёлый СОАС ассоциировался с ухудшением общего когнитивного статуса, когнитивно-моторной интеграции, более выраженным дефицитом в области исполнительных функций, комплексного внимания. Также у пациентов с умеренным СКР при наличии тяжелого СОАС отмечены мнестические нарушения в виде нарушения свободного воспроизведения и снижения чувствительности к подсказкам. Перцептивно-моторные функции и функциональная независимость во всех группах оставались сопоставимыми. В эмоциональной сфере тяжёлый СОАС сопровождался большей выраженностью депрессивных симптомов за счёт соматовегетативных проявлений. Умеренный и тяжёлый СОАС характеризовались более низкими значениями ситуативной тревожности по сравнению с контрольной группой и группой с лёгкой степенью СОАС.

### **3.2. Связь выраженности когнитивных нарушений с параметрами кардиореспираторного мониторинга**

У 92 пациентов с умеренным СКР и СОАС проведён корреляционный анализ когнитивных показателей с параметрами КРМ. Для основного анализа учитывались тесты, отражающие ключевые когнитивные домены. Остальные методики использовались на этапе предварительной оценки и не включались в корреляционный анализ во избежание дублирования и избыточных множественных сравнений. Для учёта множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. При 30 корреляциях критический уровень значимости составил  $p = 0,0017$ . Результаты когнитивных тестов, использованных для анализа, приведены в таблице 15. Показатели КРМ, использованные для анализа представлены в таблице 16. ААИ оценивался только у пациентов без ФП ( $n = 79$ ).

Таблица 15 – Результаты когнитивных тестов у пациентов с умеренным СКР и СОАС (n = 92)

Показатель	Me [Q1; Q3]
MoCA	23 [21; 24]
FAB	14 [12; 15]
FCSRT-TR	44 [41; 46]
CDT	9 [8; 10]
RMET	23 [21; 25]
Примечание (здесь и для таблиц 17–21): Все показатели когнитивных тестов (MoCA, FAB, RMET, FCSRT-TR, CDT) выражены в баллах.	

Таблица 16 – Показатели кардиореспираторного мониторинга у пациентов с умеренным СКР и СОАС (n = 92, для AAI n = 79)

Показатель	Me [Q1; Q3]
AHI, events/h	22,0 [13,3; 43,8]
ODI, events/h	18,2 [7,7; 40,2]
AAI <sup>1</sup> , events/h	26,4 [16,6; 44,7]
SpO <sub>2</sub> mean, %	92 [89; 94]
%Time<90%, %	7 [1,5; 45]
T90>5min	0 [0; 8,5]
Примечание: <sup>1</sup> Рассчитан только у пациентов без ФП (n = 79).	

Для анализа использовались ключевые показатели КРМ, отражающие разные патофизиологические механизмы влияния СОАС на когнитивные функции. Оценивались ассоциации с частотой респираторных событий (AHI, ODI), выраженностью ночной гипоксемии (SpO<sub>2</sub>mean, %Time<90 %, T90>5min), а также степенью фрагментации сна, отражённой индексом автономных активаций (AAI). Связь когнитивных показателей с частотой дыхательных событий представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Корреляционный анализ когнитивных показателей с индексами дыхательных нарушений (ODI, AHI) у пациентов с умеренным СКР и СОАС

Показатель	AHI, events/h		ODI, events/h	
	rs	p	rs	p
MoCA	-0,54	< 0,001	-0,63	< 0,001
FAB	-0,48	< 0,001	-0,60	< 0,001
FCSRT-TR	-0,41	< 0,001	-0,44	< 0,001
CDT	-0,24	0,022	-0,32	0,002
RMET	-0,39	< 0,001	-0,44	< 0,001
Примечание (здесь и для таблиц 18-20): rs – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Значения p < 0,0017 рассматривались как статистически значимые после применения поправки Бонферрони (m = 30). Сила корреляционной связи интерпретировалась как слабая при  rs =0,10-0,39, умеренная при  rs = 0,40–0,69, сильная при  rs  ≥ 0,70. Отрицательные значения rs отражают обратную направленность связи, положительные значения rs – прямую.				

По данным корреляционного анализа выявлены отрицательные связи средней силы между АНІ и ODI и результатами MoCA, FAB, FCSRT-TR и RMET. Эти ассоциации соответствовали снижению общего когнитивного статуса, большей выраженности дефицита в доменах исполнительных функций и комплексного внимания, более выраженным мнестическим нарушениям, а также ухудшению показателей социального познания по мере увеличения частоты дыхательных событий. Для CDT статистически значимых связей с АНІ и ODI после применения поправки Бонферрони не выявлено. В целом связи с ODI были более выраженными по сравнению с АНІ, что согласуется с тем, что данный индекс отражает число событий, сопровождающихся десатурацией. Это послужило основанием для отдельной оценки взаимосвязей когнитивных показателей с параметрами гипоксемии (таблицы 18 и 19).

Таблица 18 – Корреляционный анализ когнитивных показателей со средней ночной сатурацией (SpO<sub>2</sub>mean) у пациентов с умеренным СКР и СОАС

Показатель	SpO <sub>2</sub> mean, %	
	rs	p
MoCA	0,72	< 0,001
FAB	0,73	< 0,001
FCSRT-TR	0,42	< 0,001
CDT	0,44	< 0,001
RMET	0,51	< 0,001

Таблица 19 – Корреляционный анализ когнитивных показателей с показателями длительности гипоксемии (%Time<90%, T90>5min) у пациентов с умеренным СКР и СОАС

Показатель	%Time<90%		T90>5min	
	rs	p	rs	p
MoCA	-0,62	<0,001	-0,70	< 0,001
FAB	-0,66	<0,001	-0,72	< 0,001
FCSRT-TR	-0,37	<0,001	-0,37	< 0,001
CDT	-0,32	0,002	-0,48	< 0,001
RMET	-0,44	<0,001	-0,44	< 0,001

Выявленные сильные положительные связи SpO<sub>2</sub>mean с результатами по шкалам MoCA и FAB, а также сильные отрицательные связи T90>5min с этими показателями указывают на более тесную ассоциацию глобального когнитивного статуса, исполнительных функций и комплексного внимания с параметрами выраженности и длительности ночной гипоксемии по сравнению с частотными индексами дыхательных событий. Дополнительно отмечены умеренные по силе связи SpO<sub>2</sub>mean и T90>5min с баллами по CDT, а также слабая отрицательная связь %Time<90% с результатами CDT, которые не фиксировались при корреляционном анализе с АНІ

и ODI. Связь параметров гипоксемии с результатами по FCSRT-TR была слабой, но статистически значимой для %Time<90% и T90>5min, при этом SpO<sub>2</sub>mean умеренно коррелировала с показателями памяти. Показатели RMET демонстрировали статистически значимую положительную корреляционную связь умеренной силы со SpO<sub>2</sub>mean и отрицательные связи умеренной силы с показателями длительности гипоксемии. Это отражает вовлечение домена социального познания в общий паттерн связей когнитивных показателей с параметрами ночной гипоксемии у пациентов с умеренным СКР и СОАС.

Результаты анализа связи когнитивных показателей с индексом автономных активаций представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Корреляционный анализ когнитивных показателей с индексом автономных активаций (AAI) у пациентов с умеренным СКР и СОАС

Показатель	AAI, events/h	
	rs	p
MoCA	-0,51	< 0,001
FAB	-0,54	< 0,001
FCSRT-TR	-0,49	< 0,001
CDT	-0,29	0,009
RMET	-0,49	< 0,001

Примечание: Анализ проведён только у пациентов без фибрилляции предсердий (n = 79).

Более выраженная фрагментация сна по AAI коррелировала с худшими результатами по шкале MoCA и тестам, оценивающим исполнительные функции, комплексное внимание и память, при умеренной выраженности этих связей. Для перцептивно-моторных функций достоверных корреляций зафиксировано не было.

В целом показатели КРМ демонстрировали согласованный паттерн ассоциаций с когнитивными тестами. Наибольшие по модулю коэффициенты корреляции отмечены между параметрами гипоксемии, прежде всего SpO<sub>2</sub>mean и T90>5min, и показателями глобального когнитивного статуса, исполнительных функций и комплексного внимания. Показатели социального познания по RMET во всех анализах занимали промежуточное положение и сохраняли устойчивые связи как с частотными индексами, так и с показателями гипоксемии и AAI. Показатели памяти и перцептивно-моторных функций были связаны с параметрами КРМ менее выражено и более избирательно, причём значимые ассоциации для CDT формировались преимущественно с показателями, характеризующими уровень и длительность гипоксемии.

### 3.3. Эффективность когнитивно-моторной тренировки (письмо недоминантной рукой) у пациентов с умеренным сосудистым когнитивным расстройством и синдромом обструктивного апноэ сна

В анализ включены пациенты с умеренным СКР, завершившие полный курс КМТ, основанной на выполнении заданий с письмом недоминантной рукой ( $n = 36$ ). Пациенты были распределены на группы в зависимости от индекса АНІ. Основную группу составили 17 пациентов с умеренным СКР и сопутствующим СОАС средней или тяжёлой степени ( $АНІ \geq 15$  events/h), контрольную группу – 19 пациентов с умеренным СКР и лёгкой степенью СОАС либо без дыхательных нарушений ( $АНІ < 15$  events/h). Клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Сравнительная клинико-функциональная характеристика групп пациентов, прошедших курс КМТ

Параметр	Группы пациентов		Статистические данные	
	Контрольная группа ( $n = 19$ )	Основная группа ( $n = 17$ )	Критерий	p
Возраст, лет	57 [52; 65]	55 [53; 63]	$U = 146,5$	0,646
Женщины, n (%)	13 (67,4)	8 (62,9)	$\chi^2 = 1,68$	0,194
Образование, лет	11,0 [10,0; 14,0]	11,5 [10,0; 14,0]	$U = 158,0$	0,096
АНІ, events/h	8,0 [4,2; 11,2]	40,3 [21,8; 47,6]	$U = 190,0$	< 0,001
SpO <sub>2</sub> mean, %	94 [93; 95]	90 [88; 93]	$U = 61$	0,001
АГ неконтр., n (%)	7 (36,8)	10 (58,8)	$\chi^2 = 1,74$	0,187
ИБС, n (%)	9 (47,4)	8 (47,1)	$\chi^2 = 0$	0,985
ХСН, n (%)	5 (26,3)	8 (47,1)	$\chi^2 = 1,67$	0,196
СД, n (%)	5 (26,3)	7 (41,2)	$\chi^2 = 0,89$	0,345
ХБП с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	3 (15,8)	4 (23,5)	Fisher	0,558
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,0 [29,0; 31,2]	40,1 [34,0; 45,0]	$U = 27,0$	< 0,001
АСВ, баллы	1 [0; 2]	1 [0; 1]	$U = 138,5$	0,471
ЕНІ (LQ), %	95 [80; 100]	100 [75; 100]	$U = 156,5$	0,879

Примечание: Количественные показатели представлены как Ме [Q1; Q3], категориальные – как n (%). U – критерий Манна–Уитни,  $\chi^2$  – критерий Пирсона, Fisher – точный критерий Фишера. Критический уровень значимости  $p < 0,05$ .

Группы не различались по полу, возрасту, уровню образования и распространенности основных сопутствующих заболеваний. Межгрупповые различия зафиксированы только по показателям АНІ и SpO<sub>2</sub>mean, что отражало различную степень выраженности дыхательных нарушений во сне в группах. В основную группу вошли пациенты с СОАС средней степени

тяжести ( $n = 7$ ; 41,2 %) и тяжёлой степенью ( $n = 10$ ; 58,8 %), в контрольную – с лёгкой степенью ( $n = 12$ ; 63,2 %) и без признаков СОАС ( $n = 7$ ; 36,8 %). По результатам опросника ЕНІ ведущей рукой была установлена правая у 94 % участников ( $n = 34$ ). В исследование были включены два левши – по одному в каждой группе. Случаев амбидекстрии зафиксировано не было. Межгрупповой сравнительный анализ нейропсихологического профиля до начала интервенции представлен в таблице 22.

Таблица 22 – Межгрупповое сравнение исходных показателей нейропсихологического профиля до начала вмешательства

Параметр	Группы пациентов		Статистические данные	
	Контрольная группа ( $n = 19$ )	Основная группа ( $n = 17$ )	U	p
Общий когнитивный статус				
MoCA, баллы	24 [23; 25]	23 [21; 24]	92,0	0,028
Исполнительные функции, комплексное внимание				
FAB, баллы	15 [14; 16]	13 [12; 15]	91,5	0,025
TMT-A, с	60 [54; 65]	68 [58; 76]	93,5	0,030
TMT-B, с	133 [121; 152]	161 [138; 178]	72,5	0,004
TMT B-A, с	77 [68; 88]	87 [80; 96]	84,0	0,013
SDMT, баллы	41 [29; 48]	31 [27; 33]	85,0	0,015
TUG, с	11 [10; 13]	14 [13; 16]	79,0	0,008
TUGdt, с	13 [12; 15]	17 [13; 19]	72,5	0,004
DTC, %	15,4 [9,0; 22,2]	20,0 [17,6; 25,0]	118,0	0,175
Перцептивно-моторные функции				
CDT, баллы	9 [9; 10]	10 [9; 10]	150,0	0,731
Обучение и память				
FCSRT-TR, баллы	47 [46; 47]	45 [45; 47]	109,0	0,100
FCSRT-FR, баллы	30 [29; 32]	31 [28; 32]	159,0	0,950
FCSRT-CR, баллы	16 [14; 18]	16 [13; 17]	130,0	0,330
FCSRT-ISC, %	93,3 [87,5; 95,2]	85 [81,8; 94,1]	105,0	0,076
Социальное познание				
RMET, баллы	24 [23; 26]	22 [21; 24]	95,5	0,005
SADI, баллы	2 [1; 3]	3 [3; 4]	83,0	0,012
Тревожно-депрессивные симптомы				
BDI total, баллы	17 [15; 19]	20 [14; 22]	119,0	0,186
BDI C-A, баллы	8 [6; 8]	8 [7; 10]	136,0	0,433
BDI S-P, баллы	9 [7; 11]	12 [7; 13]	125,0	0,257

## Продолжение таблицы 22

STAI-S, баллы	56 [45; 59]	36 [33; 40]	40,0	< 0,001
STAI-T, баллы	34 [26; 38]	37 [33; 44]	98,0	0,045
Примечание: Данные представлены как Me [Q1; Q3]. U – критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости $p < 0,05$ .				

У пациентов основной группы отмечались более низкие результаты по шкалам, отражающим общий когнитивный статус, исполнительные функции, комплексное внимание и социальное познание. В контрольной группе исходно был выше уровень ситуативной тревожности, в основной - личностной. Показатели памяти и перцептивно-моторных функций оставались сопоставимыми между группами. Различия в когнитивном профиле участников и по шкале STAI-S до интервенции рассматриваются как характеристики исходного состояния, сопряжённые с СОАС, и не трактуются как внешние смешивающие факторы. Потенциальное влияние личностной тревожности оценивалось по связям исходного STAI-T с дельтами когнитивных показателей (после – до). Значимых корреляций не выявлено, корректировка на STAI-T при анализе эффективности КМТ не проводилась.

Внутригрупповые сравнения нейропсихологического профиля после интервенции представлено в таблицах 23 и 24. Из повторного анализа исключены показатели STAI-T, отражающие личностную тревожность, поскольку данный параметр является относительно стабильной индивидуальной характеристикой. Тесты TUG и TUGdt, характеризующие преимущественно моторный компонент, также не включались в анализ. Для оценки когнитивно-моторной интеграции и распределения внимания использован более информативный показатель – индекс DTC.

Таблица 23 – Внутригрупповое сравнение нейропсихологического профиля до и после вмешательства у пациентов основной группы (n = 17)

Параметр	До интервенции	После интервенции	Статистические данные	
			Z	p
Общий когнитивный статус				
MoCA, баллы	23 [21; 24]	24 [22; 24]	2,1	0,037
Исполнительные функции, комплексное внимание				
FAB, баллы	13 [12; 15]	14 [13; 14]	1,1	0,294
TMT-A, с	68 [58; 76]	64 [50; 71]	3,5	< 0,001
TMT-B, с	161 [138; 178]	153 [129; 169]	3,2	0,001
TMT B-A, с	87 [80; 96]	88 [82; 94]	0,9	0,366
SDMT, баллы	31 [27; 33]	33 [27; 37]	1,9	0,056
DTC, %	20,0 [17,6; 25,0]	15,4 [11,8; 20,0]	2,0	0,049

Продолжение Таблицы 23

Перцептивно-моторные функции				
CDT, баллы	10 [9; 10]	10 [9; 10]	0,3	0,753
Обучение и память				
FCSRT-TR, баллы	45 [45; 47]	46 [46; 47]	1,7	0,084
FCSRT-FR, баллы	31 [28; 32]	32 [29; 34]	0,6	0,532
FCSRT-CR, баллы	16 [13; 17]	14 [13; 17]	0,1	0,887
FCSRT-ISC, %	85 [81,8; 94,1]	90,5 [87,5; 92,9]	1,4	0,156
Социальное познание				
RMET, баллы	22 [21; 24]	23 [21; 25]	0,7	0,514
SADI, баллы	3 [3; 4]	3 [3; 4]	1,6	0,109
Тревожно-депрессивные симптомы				
BDI total, баллы	20 [14; 22]	19 [15; 21]	0,9	0,380
BDI C-A, баллы	8 [7; 10]	8 [8; 9]	0,1	0,919
BDI S-P, баллы	12 [7; 13]	10 [7; 12]	1,0	0,314
STAI-S, баллы	36 [33; 40]	36 [31; 40]	1,4	0,162

Таблица 24 – Внутригрупповое сравнение нейропсихологического профиля до и после вмешательства у пациентов контрольной группы (n = 19)

Параметр	До интервенции	После интервенции	Статистические данные	
			Z	p
Общий когнитивный статус				
MoCA, баллы	24 [23; 25]	24 [24; 26]	2,7	0,007
Исполнительные функции, комплексное внимание				
FAB, баллы	15 [14; 16]	16 [14; 16]	1,0	0,328
TMT-A, с	60 [54; 65]	51 [47; 56]	3,8	< 0,001
TMT-B, с	133 [121; 152]	123 [113; 141]	3,5	0,001
TMT B-A, с	77 [68; 88]	75 [65; 85]	1,8	0,073
SDMT, баллы	41 [29; 48]	42 [37; 54]	2,6	0,008
DTC, %	15,4 [9,0; 22,2]	9,1 [6,7; 15,4]	2,6	0,011
Перцептивно-моторные функции				
CDT, баллы	9 [9; 10]	10 [9; 10]	1,3	0,178
Обучение и память				
FCSRT-TR, баллы	47 [46; 47]	47 [46; 48]	1,3	0,182
FCSRT-FR, баллы	30 [29; 32]	34 [30; 36]	3,0	0,003
FCSRT-CR, баллы	16 [14; 18]	13 [12; 17]	2,7	0,007
FCSRT-ISC, %	93,3 [87,5; 95,2]	92,3 [88,9; 100,0]	0,9	0,394

Продолжение Таблицы 24

Социальное познание				
RMET, баллы	24 [23; 26]	24 [23; 27]	0,5	0,586
SADI, баллы	2 [1; 4]	2 [1; 3]	1,3	0,180
Тревожно-депрессивные симптомы				
BDI total, баллы	17 [15; 19]	16 [14; 18]	2,3	0,024
BDI C-A, баллы	8 [6; 8]	7 [6; 8]	1,5	0,126
BDI S-P, баллы	9 [7; 11]	8 [6; 10]	1,9	0,062
STAI-S, баллы	56 [45; 59]	51 [46; 58]	0,8	0,427
Примечание (для таблиц 23 и 24): Данные представлены как Me [Q1; Q3]. Сравнение показателей до и после вмешательства выполнено критерием Вилкоксона для связанных выборок, Z – статистика критерия. Критический уровень значимости $p < 0,05$ .				

После проведения курса КМТ в обеих группах отмечалась положительная динамика по ряду когнитивных показателей, однако выраженность и направленность этих изменений различались. В обеих группах зафиксировано улучшение общего когнитивного статуса по MoCa и сокращение времени выполнения тестов TMT-A и TMT-B. Курс КМТ сопровождался уменьшением DTC в обеих группах. Достоверные изменения по шкале FAB и показателю TMT B-A в обеих группах отсутствовали.

В контрольной группе дополнительно отмечалась достоверная положительная динамика по SDMT. Также в контрольной группе отмечено перераспределение показателей FCSRT-IR: увеличился объём свободного воспроизведения (FR) при одновременном снижении числа ответов с подсказкой (CR) без достоверной разницы по индексу чувствительности к подсказке. КМТ также оказала положительное влияние на эмоциональное состояние пациентов группы контроля, что проявилось снижением баллов по шкале BDI total. Для уточнения межгрупповых различий по степени выраженности когнитивных изменений проведён анализ величины дельты (разности между показателями после и до вмешательства), представленный в таблице 25.

Таблица 25 – Сравнение эффекта вмешательства между группами

Параметр	Группы пациентов		Статистические данные	
	$\Delta$ (после – до), контрольная группа (n = 19)	$\Delta$ (после – до), основная группа (n = 17)	U	p
Общий когнитивный статус				
MoCa, баллы	1 [0; 1]	0 [0; 1]	146,5	0,639
Исполнительные функции, комплексное внимание				
FAB, баллы	0 [0; 1]	0 [0; 1]	147,5	0,661
TMT-A, с	-7 [-10; -5]	-5 [-6; -4]	95,5	0,035

Продолжение Таблицы 25

TMT-B, с	-10 [-17; -7]	-6 [-8; -5]	92,5	0,028
TMT B-A, с	-3 [-12; 3]	-1 [-3; 2]	130,5	0,330
SDMT, баллы	6 [1; 8]	2 [0; 5]	122,5	0,219
DTC, %	-5,8 [-12,2; 0]	-5,1 [-7,0; 0]	142,0	0,552
Перцептивно-моторные функции				
CDT, баллы	0 [0; 0]	0 [0; 0]	138,5	0,471
Обучение и память				
FCSRT-TR, баллы	1 [-1; 1]	1 [0; 1]	151,0	0,754
FCSRT-FR, баллы	4 [-1; 5]	2 [-2; 3]	88,0	0,019
FCSRT-CR, баллы	-3 [-4; 0]	-1 [-3; 3]	89,5	0,021
FCSRT-ISC	3,4 [-4,3; 6,4]	0 [-4,3; 7,1]	143,0	0,573
Социальное познание				
RMET, баллы	1 [-2; 2]	0 [-1; 2]	159,5	0,950
SADI, баллы	0 [0; 0]	0 [0; 0]	150,0	0,731
Тревожно-депрессивные симптомы				
BDI total, баллы	-1 [-2; 0]	0 [-2; 1]	133,0	0,379
BDI C-A, баллы	0 [-1; 0]	0 [-1; 1]	129,0	0,315
BDI S-P, баллы	0 [-1; 0]	0 [-1; 0]	157,5	0,900
STAI-S, баллы	0 [-2; 0]	-1 [-2; 1]	142,5	0,552
Примечание: Данные представлены как Me [Q1; Q3]. Δ – разница между показателями после и до КМТ. U – критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости $p < 0,05$ .				

Наличие СОАС средней и тяжёлой степени ассоциировалось с меньшей эффективностью КМТ. В контрольной группе отмечалось более выраженное сокращение времени выполнения ТМТ-А и ТМТ-В. При анализе индивидуальных дельт выраженность эффекта по времени выполнения ТМТ-А в основной группе была ниже в 1,4 раза, что соответствовало уменьшению на 28,6 %. По времени выполнения ТМТ-В эффект в основной группе был ниже в 1,67 раза, что соответствовало уменьшению на 40,0 %. По показателям памяти межгрупповые различия зафиксированы для FCSRT-FR и FCSRT-CR: в контрольной группе прирост свободного воспроизведения и снижение числа ответов с подсказкой были более выраженными, чем в основной. При анализе индивидуальных дельт по FCSRT-FR выраженность эффекта в основной группе была ниже в 5 раз, что соответствовало уменьшению на 80,0 %. По остальным параметрам, включая MoCa, FAB, TMT B-A, RMET, SADI, DTC, FCSRT-TR, FCSRT-ISC, а также шкалы BDI и STAI-S, величина дельт в группах статистически значимо не различалась.

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

достоверные 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. Для множественных сравнений применена поправка Бонферрони ( $m = 4$ ;  $p < 0,013$ ). Корреляции с ААІ анализировались у пациентов без ФП ( $n = 32$ , исключены по 2 пациента с ФП из каждой группы), тогда как ассоциации с  $SpO_2\text{mean}$  – в общей выборке ( $n = 36$ ). Значения показателя ААІ достоверно различались между группами: 28,1 [25,1; 49,1] против 11,3 [8,5; 16,6] events/h ( $U = 5,0$ ;  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о большем количестве автономных активаций в течение ночи у пациентов основной группы. Сводные результаты корреляционного анализа дельт когнитивных показателей с параметрами  $SpO_2\text{mean}$  и ААІ представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Корреляционный анализ динамики когнитивных функций с  $SpO_2\text{mean}$  и ААІ после КМТ

Показатель	$SpO_2\text{mean}$ , %		ААІ, events/h	
	rs	p	rs	p
$\Delta$ FCSRT-FR, баллы	0,50	0,002	-0,16	0,378
$\Delta$ TMT-A, с	-0,19	0,261	0,40	0,024

Примечание: rs – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Значения  $p < 0,013$  рассматривались как статистически значимые после применения поправки Бонферрони ( $m = 4$ ). Сила корреляционной связи интерпретировалась как слабая при  $|rs| = 0,10-0,39$ , умеренная при  $|rs| = 0,40-0,69$ , сильная при  $|rs| \geq 0,70$ . Отрицательные значения rs отражают обратную направленность связи, положительные значения rs – прямую. Анализ ААІ проведён только у пациентов без ФП ( $n = 32$ ).

После курса КМТ значимые ассоциации динамики когнитивных показателей с параметрами КРМ выявлены только для  $\Delta$ FCSRT-FR и  $SpO_2\text{mean}$ . Более высокая средняя ночная сатурация ассоциировалась с большим увеличением объёма свободного воспроизведения. Достоверных корреляций дельт когнитивных показателей с ААІ выявлено не было.

Таким образом, курс КМТ сопровождался улучшением общего когнитивного статуса, устойчивости и распределения внимания, скорости обработки информации и когнитивно-моторной интеграции у пациентов с умеренным СКР вне зависимости от наличия и степени выраженности СОАС. У пациентов с АНІ  $< 15$  events/h дополнительно отмечалось улучшение показателей памяти за счет свободного воспроизведения и уменьшение выраженности депрессивных симптомов. Наличие СОАС средней и тяжёлой степени ассоциировалось с более узким профилем когнитивного ответа. В этой группе динамика показателей, характеризующих свободное воспроизведение, устойчивость внимания и скорость обработки информации, была менее выраженной по сравнению с пациентами с АНІ  $< 15$  events/h. Эффективность КМТ по показателям свободного воспроизведения определялась степенью сохранности ночной

оксигенации. Показатели фрагментации сна достоверных связей с динамикой когнитивных функций не демонстрировали.

### 3.4. Эффективность стабилотренинга с биологической обратной связью у пациентов с умеренным сосудистым когнитивным расстройством и синдромом обструктивного апноэ сна

В анализ включены пациенты с умеренным СКР, прошедшие полный курс стабилотренинга с БОС в течение 14 дней. Для оценки эффективности вмешательства были отобраны 40 человек, соблюдавших протокол занятий и временные интервалы между этапами обследования. Разделение пациентов на группы осуществлялось по тому же принципу, что и при анализе эффективности КМТ, – с учётом степени выраженности дыхательных нарушений во сне по показателю АНІ. В основную группу вошли 18 пациентов с умеренным СКР и СОАС средней или тяжёлой степени (АНІ  $\geq 15$  events/h), в контрольную – 22 пациента с лёгкой степенью СОАС либо без дыхательных нарушений (АНІ  $< 15$  events/h). Клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Сравнительная клинико-функциональная характеристика групп пациентов, прошедших курс тренировок на стабилотренинге с БОС

Параметр	Группы пациентов		Статистические данные	
	Контрольная группа (n = 22)	Основная группа (n = 18)	Критерий	p
Возраст, лет	64,5 [62; 70]	65 [62; 72]	U = 185,0	0,737
Женщины, n (%)	13 (59,1)	12 (66,7)	$\chi^2 = 0,23$	0,632
Образование, лет	11,0 [9,5; 13,0]	10,8 [10,0; 11,0]	U = 174,0	0,527
АНІ, events/h	4,7 [3,5; 8,6]	22,8 [17,6; 31,8]	U = 0	$< 0,001$
SpO <sub>2</sub> mean, %	94 [93; 95]	92,5 [89; 94]	U = 107,5	0,013
АГ неконтр., n (%)	6 (27,3)	10 (55,6)	$\chi^2 = 3,30$	0,069
ИБС, n (%)	13 (59,1)	13 (72,2)	$\chi^2 = 0,75$	0,386
ХСН, n (%)	5 (22,7)	6 (33,3)	$\chi^2 = 0,55$	0,459
СД, n (%)	4 (18,2)	6 (33,3)	Fisher	0,300
ХБП с СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	5 (22,7)	7 (38,9)	$\chi^2 = 1,23$	0,267
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,2 [25,4; 30,2]	33,5 [30,5; 37,1]	U = 57,0	$< 0,001$
АСВ, баллы	1 [0; 2]	1 [0; 1]	U = 183,5	0,697

Примечание: Количественные показатели представлены как Ме [Q1; Q3], категориальные – как n (%). U – критерий Манна–Уитни,  $\chi^2$  – критерий Пирсона, Fisher – точный критерий Фишера. Критический уровень значимости  $p < 0,05$ .

Группы не различались по основным демографическим и клиническим параметрам, что делает их сравнение методологически корректным. Различия между группами отмечались только по показателям АНІ, SpO<sub>2</sub>mean и ИМТ, что является закономерным, поскольку стратификация выборки проводилась с учётом степени выраженности СОАС. ИМТ и АНІ имели более высокие значения в основной группе, SpO<sub>2</sub>mean – более низкие. Межгрупповой сравнительный анализ нейропсихологического профиля до начала интервенции представлен в таблице 28.

Таблица 28 – Межгрупповое сравнение исходных показателей нейропсихологического профиля до начала вмешательства

Параметр	Группы пациентов		Статистические данные	
	Контрольная группа (n = 22)	Основная группа (n = 18)	U	p
Общий когнитивный статус				
MoCA, баллы	24 [22; 24]	23 [22; 24]	181,0	0,657
Исполнительные функции, комплексное внимание				
FAB, баллы	14 [13; 15]	14 [12; 16]	184,0	0,717
TMT-A, с	68 [64; 77]	66 [62; 73]	158,5	0,286
TMT-B, с	155 [136; 163]	166 [143; 187]	154,5	0,240
TMT B–A, с	83 [67; 93]	92 [79; 117]	139,0	0,112
SDMT, баллы	38 [28; 43]	36 [29; 42]	195,0	0,946
TUG, с	12 [11; 13]	12 [11; 15]	167,5	0,411
TUGdt, с	14 [12; 15]	15 [14; 16]	130,5	0,066
DTC, %	17,7 [8,3; 22,2]	20,4 [7,1; 33,3]	165,5	0,381
Перцептивно-моторные функции				
CDT, баллы	9 [8; 10]	9 [9; 10]	191,0	0,861
Обучение и память				
FCSRT-TR, баллы	44 [41; 45]	43 [40; 44]	144,5	0,147
FCSRT-FR, баллы	27 [23; 32]	24 [20; 28]	147,5	0,172
FCSRT-CR, баллы	17 [14; 19]	19 [15; 20]	149,5	0,190
FCSRT-ISC, %	78,7 [75,0; 83,3]	75 [71,8; 81,8]	149,0	0,190
Социальное познание				
RMET, баллы	24 [22; 27]	22 [21; 26]	143,0	0,140
SADI, баллы	3 [2; 4]	3 [2; 4]	177,5	0,581
Тревожно-депрессивные симптомы				
BDI total, баллы	14,5 [10,0; 18,0]	15 [12; 21]	181,0	0,657

Продолжение Таблицы 28

BDI C-A, баллы	9 [6; 12]	9 [7; 12]	193,0	0,903
BDI S-P, баллы	6 [3; 8]	7 [5; 9]	171,0	0,476
STAI-S, баллы	48 [37; 55]	40 [35; 46]	123,5	0,042
STAI-T, баллы	38 [31; 43]	35 [26; 48]	187,0	0,778
Примечание: Данные представлены как Me [Q1; Q3]. U – критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости $p < 0,05$ .				

При исходной оценке когнитивных функций группы были сопоставимы по большинству показателей, что, вероятно, связано с преобладанием пациентов с промежуточными степенями тяжести СОАС в группах. В основную группу преимущественно вошли пациенты со средней степенью тяжести ( $n = 13$ ; 72,2 %), тогда как доля пациентов с тяжёлой степенью СОАС составила 27,8% ( $n = 5$ ). В контрольную группу вошли лица без СОАС ( $n = 14$ ; 63,6 %) и с лёгкой степенью тяжести ( $n = 8$ ; 36,4 %). Ситуативная тревожность по шкале STAI-S была выше в контрольной группе, что указывает на исходные различия в эмоциональном состоянии участников. Эти различия рассматриваются как характеристики исходного состояния, связанные с СОАС, и не трактуются как внешние смешивающие факторы. Внутригрупповое сравнение нейропсихологического профиля после интервенции представлено в таблицах 29 и 30.

Для анализа динамики использовались те же показатели нейропсихологического профиля, что и в разделе оценки эффективности КМТ. Из анализа исключены шкала STAI-T как относительно стабильная характеристика, а также тесты TUG и TUGdt, преимущественно отражающие моторный компонент.

Таблица 29 – Внутригрупповое сравнение нейропсихологического профиля до и после вмешательства у пациентов основной группы ( $n = 18$ )

Параметр	До интервенции	После интервенции	Статистические данные	
			Z	p
Общий когнитивный статус				
MoCA, баллы	23 [22; 24]	23 [22; 24]	0,7	0,463
Исполнительные функции, комплексное внимание				
FAB, баллы	14 [12; 16]	15 [12; 16]	1,6	0,110
TMT-A, с	66 [62; 73]	67 [59; 69]	3,0	0,002
TMT-B, с	166 [143; 187]	157 [131; 177]	2,6	0,008
TMT B-A, с	92 [79; 117]	90 [73; 108]	2,1	0,033
SDMT, баллы	36 [29; 42]	38 [32; 43]	3,6	< 0,001
DTC, %	20,4 [7,1; 33,3]	16,8 [6,7; 25,0]	2,4	0,014

Продолжение Таблицы 29

Перцептивно-моторные функции				
CDT, баллы	9 [9; 10]	9 [9; 10]	1,1	0,273
Обучение и память				
FCSRT-TR, баллы	43 [40; 44]	42 [41; 44]	1,2	0,221
FCSRT-FR, баллы	24 [20; 28]	22 [17; 27]	0,2	0,850
FCSRT-CR, баллы	19 [15; 20]	20 [17; 24]	0,4	0,683
FCSRT-ISC, %	75 [71,8; 81,8]	76,7 [73,1; 80,8]	0,6	0,554
Социальное познание				
RMET, баллы	22 [21; 26]	23 [21; 25]	0,2	0,836
SADI, баллы	3 [2; 4]	2 [2; 4]	1,6	0,109
Тревожно-депрессивные симптомы				
BDI total, баллы	15 [12; 21]	16 [12; 20]	1,9	0,055
BDI C-A, баллы	9 [7; 12]	8 [7; 12]	1,7	0,093
BDI S-P, баллы	7 [5; 9]	8 [4; 9]	0,6	0,529
STAI-S, баллы	40 [35; 46]	40 [30; 45]	1,1	0,260
Примечание (для таблиц 29 и 30): Данные представлены как Ме [Q1; Q3]. Сравнение показателей до и после вмешательства выполнено критерием Вилкоксона для связанных выборок, Z – статистика критерия. Критический уровень значимости $p < 0,05$ .				

Таблица 30 – Внутригрупповое сравнение нейропсихологического профиля до и после вмешательства у пациентов контрольной группы (n = 22)

Параметр	До интервенции	После интервенции	Статистические данные	
			Z	p
Общий когнитивный статус				
MoCA, баллы	24 [22; 24]	24 [23; 25]	1,4	0,176
Исполнительные функции, комплексное внимание				
FAB, баллы	14 [13; 15]	15 [13; 16]	1,2	0,211
TMT-A, с	68 [64; 77]	62 [58; 72]	4,0	< 0,001
TMT-B, с	155 [136; 163]	141 [134; 163]	2,9	0,003
TMT B-A, с	83 [67; 93]	79 [66; 90]	1,6	0,101
SDMT, баллы	38 [28; 43]	42 [31; 48]	3,9	< 0,001
DTC, %	17,7 [8,3; 22,2]	8,7 [7,1; 16,7]	2,6	0,009
Перцептивно-моторные функции				
CDT, баллы	9 [8; 10]	10 [9; 10]	1,1	0,286
Обучение и память				
FCSRT-TR, баллы	44 [41; 45]	44 [42; 45]	0,6	0,572
FCSRT-FR, баллы	27 [23; 32]	26 [23; 30]	1,2	0,243

Продолжение Таблицы 30

FCSRT-CR, баллы	17 [14; 19]	18 [16; 21]	1,1	0,287
FCSRT-ISC, %	78,7 [75,0; 83,3]	78,6 [76,0; 84]	0,7	0,469
Социальное познание				
RMET, баллы	24 [23; 26]	25 [23; 27]	0,8	0,433
SADI, баллы	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0	1,0
Тревожно-депрессивные симптомы				
BDI total, баллы	15 [10; 18]	14 [10; 17]	2,2	0,031
BDI C-A, баллы	9 [6; 12]	8 [6; 11]	1,4	0,167
BDI S-P, баллы	6 [3; 8]	6 [3; 8]	1,8	0,066
STAI-S, баллы	48 [37; 55]	48 [34; 54]	1,8	0,078

После курса стабилотренинга с БОС в обеих группах отмечалось достоверное улучшение результатов по TMT-A и TMT-B, увеличение баллов по SDMT, а также снижение индекса DTC. По MoCA, FAB и показателям памяти по FCSRT-IR достоверной динамики выявлено не было. Общий балл BDI в контрольной группе снизился при неизменных значениях когнитивно-аффективной и соматической субшкал и тенденции к уменьшению STAI-S. В основной группе, помимо общих для обеих групп изменений, отмечено достоверное снижение показателя TMT B-A. Для уточнения межгрупповых различий по степени выраженности когнитивных изменений проведён анализ величины дельты (разности между показателями после и до вмешательства), представленный в таблице 31.

Таблица 31 – Сравнение эффекта вмешательства между группами

Параметр	Группы пациентов		Статистические данные	
	$\Delta$ (после – до), контрольная группа (n = 22)	$\Delta$ (после – до), основная группа (n = 18)	U	P
Общий когнитивный статус				
MoCA, баллы	0 [0; 0]	0 [-1; 1]	195,5	0,946
Исполнительные функции, комплексное внимание				
FAB, баллы	0 [0; 1]	0 [0; 1]	192,5	0,882
TMT-A, с	-6 [-6; -4]	-4 [-5; -2]	77,0	< 0,001
TMT-B, с	-12 [-17; -3]	-6 [-13; -3]	163,0	0,352
TMT B-A, с	-5 [-13; 2]	-4 [-5; -2]	182,0	0,677
SDMT, баллы	4 [3; 5]	3 [2; 4]	101,0	0,008
DTC, %	-6,9 [-9,1; 0]	-1,9 [-8,3; 0]	183,5	0,697

Продолжение Таблицы 31

Перцептивно-моторные функции				
CDT, баллы	0 [0; 1]	0 [0; 0]	193,0	0,904
Обучение и память				
FCSRT-TR, баллы	0 [-1; 1]	0 [-1; 1]	177,0	0,581
FCSRT-FR, баллы	-1 [-2; 1]	1 [-3; 3]	176,5	0,563
FCSRT-CR, баллы	1 [-1; 2]	0 [-1; 2]	181,0	0,657
FCSRT-ISC, %	0 [-2,2; 4,2]	0,5 [-2,6; 3,2]	195,0	0,946
Социальное познание				
RMET, баллы	1 [-1; 2]	0 [2; 2]	184,5	0,717
SADI, баллы	0 [0; 0]	0 [0; 0]	166,5	0,400
Тревожно-депрессивные симптомы				
BDI total, баллы	-1 [-3; 1]	-1 [-1; 0]	173,0	0,510
BDI C-A, баллы	0 [-1; 0]	0 [-1; 0]	198,0	1,0
BDI S-P, баллы	-1 [-2; 0]	0 [-1; 0]	156,5	0,262
STAI-S, баллы	-1 [-4; 1]	0 [-1; 0]	184,5	0,717
Примечание: Данные представлены как Ме [Q1; Q3]. $\Delta$ – разница между показателями после и до стабилотренинга с БОС. U – критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости $p < 0,05$ .				

Различия между группами отмечены только по  $\Delta$ TMT-A и  $\Delta$ SDMT. В контрольной группе  $\Delta$ TMT-A указывала на более выраженное сокращение времени выполнения теста по сравнению с основной группой. Выраженность эффекта в основной группе была ниже в 1,8 раза. По SDMT зафиксировано большее увеличение баллов в контрольной группе, при этом выраженность эффекта в основной группе также была ниже в 1,8 раза, тогда как дельты других показателей были сопоставимы между группами. Для оценки факторов, влияющих на восстановление когнитивных функций после стабилотренинга с БОС, проведён корреляционный анализ дельт по тестам SDMT и TMT-A с параметрами  $SpO_2$ mean и AAI. Применена поправка Бонферрони ( $n = 4$ ;  $p < 0,013$ ). Анализ с AAI выполнен у пациентов без ФП ( $n = 36$ ), со  $SpO_2$ mean – в общей выборке ( $n = 40$ ). Показатель AAI был выше у пациентов основной группы – 24,6 [18,6; 40,2] против 17,5 [10,6; 22,5] events/h в контрольной ( $U = 80,5$ ;  $p = 0,010$ ). Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Корреляционный анализ динамики когнитивных функций с SpO<sub>2</sub>mean и ААІ после курса тренировок на стабиллоплатформе с БОС

Показатель	SpO <sub>2</sub> mean, %		ААІ, events/h	
	rs	p	rs	p
Δ TMT-A	-0,39	0,012	0,59	<0,001
Δ SDMT	0,66	<0,001	-0,30	0,071

Примечание: rs – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Значения  $p < 0,013$  рассматривались как статистически значимые после применения поправки Бонферрони ( $m = 4$ ). Сила корреляционной связи интерпретировалась как слабая при  $|rs| = 0,10-0,39$ , умеренная при  $|rs| = 0,40-0,69$ , сильная при  $|rs| \geq 0,70$ . Отрицательные значения rs отражают обратную направленность связи, положительные значения rs – прямую. Анализ ААІ проведён только у пациентов без ФП ( $n = 32$ ).

После курса стабиллотренинга с БОС динамика отдельных когнитивных показателей была связана с параметрами КРМ. Более высокая SpO<sub>2</sub>mean умеренно ассоциировалась с большим увеличением баллов по TMT-A и SDMT. Индекс ААІ демонстрировал умеренную прямую связь с изменением времени выполнения TMT-A. Значимой ассоциации ААІ с изменением показателей SDMT выявлено не было.

Таким образом, 14-дневный курс тренировок на стабиллоплатформе с БОС оказался эффективным немедикаментозным методом коррекции КН у пациентов с умеренным СКР даже при наличии СОАС. Эффект вмешательства проявлялся преимущественно в улучшении в повышении скорости обработки информации, улучшении устойчивости и распределения внимания и когнитивно-моторной интеграции. У пациентов с АНІ < 15 events/h дополнительно отмечалось снижение выраженности депрессивной симптоматики. Наличие СОАС средней и тяжёлой степени ассоциировалось с меньшей выраженностью улучшений когнитивных функций и рассматривалось как ограничивающий фактор реабилитационного ответа. Эффективность стабиллотренинга с БОС в улучшении компонентов комплексного внимания зависела от параметров КРМ. Более высокая средняя ночная сатурация ассоциировалась с большей выраженностью положительной динамики, тогда как увеличение частоты пробуждений сопровождалось менее выраженным улучшением указанных показателей.

### 3.5. Эффективность терапии положительным давлением в дыхательных путях у пациентов с умеренным сосудистым когнитивным расстройством и синдромом обструктивного апноэ сна

#### 3.5.1. Влияние терапии положительным давлением в дыхательных путях на когнитивные функции

В анализ эффективности ПАП-терапии включены 26 пациентов с умеренным СКР и сопутствующим СОАС, завершивших 6-месячное наблюдение при высокой приверженности лечению. Повторное нейропсихологическое тестирование проводилось через 1, 3 и 6 месяцев после инициации терапии. Клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в таблице 33.

Таблица 33 – Клинико-функциональная характеристика пациентов, включённых в анализ эффективности ПАП-терапии (n = 26)

Параметр	Значение
Возраст, лет	63,5 [61,0; 66,0]
Женщины, n (%)	12 (46,2)
Образование, лет	10,5 [8; 11]
АГ неконтр., n (%)	15 (57,7)
ИБС, n (%)	21 (80,8)
ХСН, n (%)	8 (30,8)
СД, n (%)	10 (38,5)
ХБП с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), n (%)	8 (30,8)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,4 [32,3; 42,6]
STAI-T, баллы	32 [23; 47]
АСВ, баллы	1 [0; 2]
Примечание: Количественные показатели представлены как Ме [Q1; Q3]; категориальные – n (%).	

Представленные данные отражают преобладание у пациентов избыточной массы тела, выраженной сердечно-сосудистой коморбидности и высокой дневной сонливости, что соответствует типичному клиническому профилю больных с СОАС. Лёгкая степень СОАС отмечалась у 1 пациента (3,8 %), средняя – у 7 (26,9%), тяжёлая – у 18 (69,3 %).

В анализ включались пациенты с высокой приверженностью к АПАП (использование  $\geq 4$  ч не менее чем в 70 % ночей по критериям включения). Данные показателей приверженности, полученные из встроенных отчётов аппаратов АПАП-терапии за весь 6-месячный период наблюдения, представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Показатели приверженности к АПАП-терапии за 6 месяцев (n = 26)

Показатель	Значение
Время использования, ч/ночь	6,3 [5,4; 6,8]
Ночи $\geq$ 4 ч, %	87,5 [77; 94]
Среднее терапевтическое давление, см вод.ст.	9,7 [8,4; 11,8]
Примечание: Данные представлены как Ме [Q1; Q3].	

Контрольная МКП выполнялась при каждом визите на фоне терапии (1, 3 и 6 месяцев) для верификации остаточного АНІ и ODI, оценки оксигенации и коррекции технических параметров терапии. Первичной конечной точкой эффективности АПАП-терапии определена оценка через 6 месяцев. Промежуточные измерения использовались для клинической коррекции режима, интерфейса и диапазона давлений и в основной статистический анализ не включались.

Сравнительные данные исходных показателей КРМ и результатов МКП на фоне лечения через 6 месяцев представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Сравнение исходных показателей КРМ с данными из встроенных отчётов аппаратов АПАП-терапии и параметров МКП через 6 месяцев (n = 26)

Показатели	До лечения	На фоне терапии	Статистические данные	
			Z	p
АНІ, events/h	47,5 [24,2; 68,3]	3,9 [2,6; 5,1]	4,5	< 0,001
ODI, events/h	41,6 [21,1; 70,3]	4,5 [2,2; 5,5]	4,5	< 0,001
SpO <sub>2</sub> mean, %	88 [85; 93]	94 [93; 95]	4,5	< 0,001
SpO <sub>2</sub> min, %	60 [52; 70]	84 [77; 87]	4,5	< 0,001
Примечание: Данные представлены как Ме [Q1; Q3]. Сравнение выполнено критерием Вилкоксона, Z – статистика критерия. Критический уровень p < 0,05.				

Клиническая эффективность АПАП-терапии подтверждалась статистически значимым снижением АНІ и ODI. Отмечено улучшение оксигенации с ростом SpO<sub>2</sub>mean и SpO<sub>2</sub>min до значений, близких к референсным, что соответствует эффективному контролю дыхательных событий. Дневная сонливость по ESS снижалась последовательно: исходно составила 16 [8; 19], на 1-м месяце – 6 [3; 7], на 3-м – 4 [3; 6], на 6-м – 4 [2; 5] баллов ( $\chi^2(3) = 46,59$ , p < 0,001; W = 0,60). Сонливость резко уменьшилась уже к 1-му месяцу терапии (Z = 4,12; p < 0,001). Между 1 и 3 месяцами статистически значимой динамики выявлено не было (Z = 2,3; p = 0,023). Дополнительное снижение отмечено к 6-му месяцу относительно 1-го (Z = 3,27; p = 0,006).

Через 6 месяцев АПАП-терапии снизилась доля пациентов с неконтролируемой АГ с 57,7 % (n = 15) до 30,8 % (n = 8),  $\chi^2 = 5,14$  (тест Мак–Немары), p = 0,016. Медиана ИМТ составила 35,5 [31,6; 40,2] кг/м<sup>2</sup> и достоверно снизился по сравнению с исходным (Z = 2,1; p = 0,038). По прочим соматическим показателям клинически значимой динамики, способной исказить оценку

когнитивных исходов, не выявлено. Событий, потребовавших изменения базовой медикаментозной терапии, отмечено не было. Значение АСВ у всех пациентов не превышало 2 баллов и в динамике не увеличивалось. Динамика нейропсихологических показателей проанализирована в визиты через 1, 3 и 6 месяцев. Сводные данные представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Динамика показателей нейропсихологического профиля у пациентов с умеренным СКР и СОАС на фоне АПАП-терапии

Параметр	Срок наблюдения				Статистические данные		
	Исходно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	$\chi^2(3)$	p	W
Общий когнитивный статус							
МоСА, баллы значимые пары: 0–3, 0–6	21 [21; 22]	22 [21; 22]	22 [22; 23]	22 [22; 24]	24,3	< 0,001	0,31
Исполнительные функции, комплексное внимание							
ФАВ, баллы значимые пары: 0–6	12 [12; 14]	13 [12; 14]	13 [13; 14]	14 [13; 15]	20,5	< 0,001	0,26
ТМТ-А, с значимые пары: 0–1, 0–6	69 [57; 77]	66 [59; 74]	68 [58; 74]	66 [58; 73]	10,8	0,013	0,14
ТМТ-В, с значимые пары: 0–1, 0–3, 0–6	175 [159; 192]	171 [153; 186]	168 [149; 181]	165 [149; 181]	26,1	< 0,001	0,34
ТМТ В-А, с значимые пары: 0–3, 0–6	108 [95; 115]	104 [87; 114]	102 [88; 114]	98 [88; 110]	18,1	< 0,001	0,23
SDMT, баллы значимые пары: 0–1, 0–3, 0–6	29 [26; 38]	32 [29; 41]	34 [31; 42]	35 [32; 42]	23,5	< 0,001	0,30
TUG, с	13 [12; 14]	13 [12; 14]	13 [12; 14]	13 [12; 14]	0,6	0,887	0,0
TUGdt, с значимые пары: 0–3, 0–6, 1–3, 1–6	17 [15; 19]	16 [15; 18]	16 [15; 17]	15 [14; 16]	44,6	< 0,001	0,57
DTC, % значимые пары: 0–3, 0–6, 1–3, 3–6	26,6 [21,0; 33,3]	25,8 [18,8; 33,3]	23,2 [15,4; 30,8]	15,4 [13,3; 21,4]	40,3	< 0,001	0,51
Перцептивно-моторные функции							
CDT, баллы	9 [8; 9]	9 [8; 9]	9 [8; 10]	9 [8; 10]	4,9	0,182	0,06

Продолжение таблицы 36

Обучение и память							
FCSRT-TR, баллы значимые пары: 0-3, 0-6, 1-3, 1-6	42 [40; 43]	42 [40; 44]	44 [42; 46]	44 [42; 46]	37,5	< 0,001	0,48
FCSRT-FR, баллы значимые пары: 0-3, 0-6	24 [20; 26]	25 [19; 28]	26 [21; 30]	26 [22; 31]	17,0	0,001	0,22
FCSRT-CR, баллы	18 [17; 20]	18 [15; 22]	18 [15; 21]	19 [15; 21]	4,4	0,226	0,06
FCSRT-ISC, % значимые пары: 0-3, 0-6, 1-3, 1-6	74,4 [72,7; 77,3]	75,4 [72,2; 80,0]	82,4 [77,3; 87,5]	83,3 [76,5; 88,2]	29,0	<0,001	0,37
Социальное познание							
RMET, баллы значимые пары: 0-3, 0-6	22 [21; 24]	22 [21; 25]	23 [22; 25]	23 [22; 26]	17,8	< 0,001	0,23
SADI <sup>1</sup> , баллы	3 [2; 4]	3 [2; 4]	3 [2; 4]	3 [2; 4]	9,9	0,02	0,12
Тревожно-депрессивные симптомы							
BDI total, баллы значимы все пары	21 [19; 25]	17 [13; 21]	15 [12; 18]	13 [10; 16]	49,4	< 0,001	0,62
BDI C-A, баллы значимые пары: 0-1, 0-3, 0-6, 1-6, 3-6	11 [9; 13]	9 [7; 13]	8 [6; 12]	7 [5; 11]	41,4	< 0,001	0,53
BDI S-P, баллы значимые пары: 0-1, 0-3, 0-6, 1-3, 1-6, 3-6	12 [9; 14]	9 [6; 10]	6 [5; 9]	5 [4; 9]	45,1	< 0,001	0,56
STAI-S, баллы	33 [26; 41]	32 [26; 42]	31 [25; 39]	34 [22; 41]	3,9	0,273	0,05
Самообслуживание							
IADL, баллы значимые пары: 0-3, 0-6, 1-3, 1-6, 3-6	7 [6; 8]	7 [7; 8]	7 [7; 8]	8 [7; 8]	41,7	< 0,001	0,53
Примечание: Данные представлены как Me [Q1; Q3]. Временные точки: 0 – исходная оценка, 1 – через 1 месяц, 3 – через 3 месяца, 6 – через 6 месяцев от инициации АПАП. $\chi^2(3)$ – критерий Фридмана, W – коэффициент конкорданции Кендалла. Для оценки общей динамики во времени критический уровень значимости $p < 0,05$ . Апостериорные попарные сравнения (критерий Вилкоксона) выполнялись только при значимом общем результате с поправкой Бонферрони, критический уровень $p < 0,008$ ( $m = 6$ ). В строке «значимые пары» указаны временные точки, между которыми выявлены достоверные различия. <sup>1</sup> межгрупповые различия по результатам апостериорных сравнений не достигли статистической значимости.							

На протяжении шести месяцев на фоне АПАП фиксировалась последовательная положительная динамика когнитивного функционирования. Устойчивость, избирательность внимания и скорость обработки информации улучшались уже к 1-му месяцу: время выполнения

ТМТ-А и ТМТ-В уменьшалось, наблюдался рост показателей SDMT по сравнению с исходными характеристиками. Далее статистически подтвержденного улучшения между визитами зафиксировано не было, – эффект оставался на прежнем уровне через 6 месяцев терапии. Компоненты исполнительного контроля (когнитивная гибкость, когнитивный контроль) и переключение внимания демонстрировали отсроченную динамику: индекс ТМТ В–А снижался к 3-му месяцу без дальнейшей динамики.

При этом более высокая приверженность к терапии ассоциировалась с большим улучшением по ключевым тестам исполнительного контроля и комплексного внимания:  $\Delta$ ТМТ В–А (6 месяцев – исходно) 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 ( $r_s = 0,44$ ,  $p = 0,023$ ). По FAB эффект проявлялся отсроченно, достоверное улучшение отмечено только к 6-му месяцу терапии. По MoCA значимое улучшение отмечалось к 3-му месяцу и сохранялось к 6-му без дополнительного статистически подтвержденного прироста. В целом ранние сдвиги затрагивали базовые компоненты комплексного внимания, что согласуется с уменьшением дневной сонливости и стабилизацией дыхания во сне, тогда как элементы исполнительных функций требовали большего времени для восстановления и формировались к 3–6 месяцам. По классическому тесту TUG достоверных изменений выявлено не было. При этом время выполнения TUGdt последовательно сокращалось, что сопровождалось устойчивым снижением DTC на протяжении всего периода наблюдения. Стабильность TUG при одновременном уменьшении DTC указывает, что улучшение связано не с моторным компонентом, а с более эффективной когнитивно-моторной интеграцией и улучшением распределения внимания.

По FCSRT-TR и FCSRT-ISC к 1-му месяцу существенных изменений относительно исходного не отмечалось, основная положительная динамика была зафиксирована в интервал между 1 и 3 месяцами, к 6-му месяцу эффект сохранялся без дополнительного прироста относительно 3-го визита. По FCSRT-FR улучшение появлялось к 3-му месяцу и сохранялось к 6-му, при этом различий ни с 1-м месяцем, ни между 3-м и 6-м месяцами не было. Показатель FCSRT-CR принципиально не менялся. Таким образом, улучшения памяти отмечались главным образом на этапе 1–3 месяцев за счет увеличения свободного воспроизведения, после чего наблюдалось плато поддержания. На 3-м месяце прирост баллов по FCSRT-TR коррелировал с показателями приверженности к АПАП: с долей ночей использования  $\geq 4$  ч ( $r_s = 0,48$ ;  $p = 0,013$ ) и со средним временем использования за ночь ( $r_s = 0,44$ ;  $p = 0,024$ ). Так же было выявлено ухудшение динамики роста показателей FCSRT-TR и FCSRT-FR при увеличении возраста. Выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь  $\Delta$ FCSRT-TR месяцев и  $\Delta$ FCSRT-FR через 6 месяцев с возрастом ( $r_s = -0,65$ ;  $p < 0,001$  и  $r_s = -0,46$ ;  $p = 0,018$  соответственно).

По RMET выявлена статистически значимая динамика на протяжении периода наблюдения. При апостериорных сравнениях отмечалось улучшение показателей к 3-му месяцу по сравнению с исходным уровнем, которое сохранялось к 6-му месяцу. Изменений в ранний срок через 1 месяц не зафиксировано, что указывает на отсроченный характер восстановления способности к распознаванию эмоций. По SADI выраженных изменений в течение шести месяцев АПАП-терапии не отмечалось. Показатели критичности к КН и их функциональным последствиям в целом оставались сопоставимыми на всех этапах наблюдения.

По BDI total, BDI C-A и BDI S-P отмечалось устойчивое снижение выраженности симптомов на всех интервалах. Гендерный анализ показал более выраженную редукцию депрессивной симптоматики у мужчин:  $\Delta$ BDI total за 6 месяцев у мужчин составила -11 [-13; -9] против -7 [-9; -3] у женщин ( $U = 21,0$ ;  $p = 0,001$ ).

По IADL к 1-му месяцу различий не отмечалось. Далее фиксировалось последовательное достоверное нарастание функциональной независимости – к 3-му и 6-му месяцам.

### **3.5.2. Сравнительная оценка нейропсихологического профиля после терапии положительным давлением в верхних дыхательных путях и при исходном отсутствии синдрома обструктивного апноэ сна**

Задача данного подраздела – определить, достигается ли к шестому месяцу лечения СОАС у пациентов с умеренным СКР с помощью АПАП уровень когнитивных показателей, сопоставимый с пациентами с умеренным СКР без дыхательных нарушений сна. Основанием послужили исходные межгрупповые различия, показанные в разд. 3.1, где при наличии тяжёлого СОАС фиксировались более выраженные КН. С учётом положительной динамики на фоне АПАП проводилась проверка, становятся ли показатели пролеченной группы сопоставимыми с контрольной.

Основную группу составили пациенты с умеренным СКР и СОАС на фоне АПАП-терапии, оценённые через 6 месяцев от инициации терапии ( $n = 26$ ), контрольную – пациенты с умеренным СКР без СОАС ( $n = 43$ ). Показатели контроля взяты из ранее собранных данных (разд. 3.1), клинико-демографическая характеристика контрольной группы приведена в таблице 3. Группы были сопоставимы по возрасту и ключевым клинико-демографическим показателям. В анализ включены заранее определённые тесты, по которым ранее отмечались межгрупповые различия и динамика на фоне АПАП-терапии: MoCA, FAB, TMT B-A, RMET, SDMT, DTC, FCSRT-IR (TR, FR), BDI total. До инициации ПАП терапии подвыборка пациентов с умеренным СКР и СОАС ( $n = 26$ ) показала худшие результаты по всем указанным тестам ( $U$  Манна–Уитни,  $p$

< 0,05 для каждого сравнения). Результаты межгруппового сравнения по указанным показателям представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Сравнение когнитивных показателей у пациентов с умеренным СКР и СОАС на фоне АПАП-терапии (n = 26) по сравнению с группой умеренного СКР без СОАС (n = 43)

Параметр	Группы		Статистические данные	
	Контрольная (n = 43)	Основная (n = 26)	U	p
MoCA, баллы	24 [23; 25]	22 [22; 24]	350,0	0,009
FAB, баллы	15 [13; 16]	14 [13; 15]	389,0	0,036
DTC, %	16,7 [10; 23,1]	15,4 [13,3; 21,4]	505,5	0,510
SDMT, баллы	39 [31; 47]	35 [32; 42]	465,5	0,249
TMT B-A, с	82 [67; 96]	98 [88; 110]	329,5	0,004
FCSRT-TR, баллы	45 [42; 46]	44 [42; 46]	527,0	0,698
FCSRT-FR, баллы	28 [24; 32]	26 [22; 31]	464,0	0,244
RMET, баллы	24 [23; 27]	23 [22; 26]	459,0	0,220
BDI total, баллы	14 [10; 18]	13 [10; 16]	506,0	0,518
Примечание: Данные представлены как Me [Q1; Q3]. U – критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости $p < 0,05$ .				

Через 6 месяцев АПАП-терапии результаты по DTC, RMET, SDMT, а также FCSRT-IR (TR, FR) и BDI total в основной группе статистически не отличались от контроля, то есть группы стали сопоставимы по эффективности когнитивно-моторной интеграции, способности к распознаванию эмоций, избирательности и устойчивости внимания, скорости обработки информации, эпизодической памяти и выраженности депрессивной симптоматики. При этом различия с контрольной группой по MoCA, FAB и индексу TMT B-A сохранялись. В основной группе общий когнитивный статус и показатели лобных функций были снижены более выраженно. Также в основной группе оставались хуже результаты индекса TMT B-A, изолированно характеризующего переключение внимания, когнитивную гибкость и когнитивный контроль.

Таким образом, у пациентов с умеренным СКР и сопутствующим СОАС при высокой приверженности к ПАП-терапии в течение 6 месяцев достигался эффективный контроль дыхательных нарушений и улучшение показателей оксигенации, что сопровождалось выраженным снижением дневной сонливости. На этом фоне формировалась положительная динамика нейропсихологического профиля с преимущественно ранним улучшением базовых компонентов комплексного внимания и более поздним улучшением компонентов исполнительного контроля и эпизодической памяти. Параллельно отмечалось устойчивое снижение выраженности депрессивной симптоматики и нарастание функциональной

независимости. К 6-му месяцу по ряду показателей, включая комплексное внимание, когнитивно-моторную интеграцию, эпизодическую память и социальное познание, результаты становились сопоставимыми с группой пациентов с умеренным СКР без СОАС, тогда как общий когнитивный статус и исполнительные функции, в том числе показатели переключения внимания, когнитивной гибкости и когнитивного контроля, сохраняли остаточный дефицит относительно контроля.

К шестому месяцу на фоне контроля дыхательных нарушений показатели внимания, скорости переработки информации и эпизодической памяти становятся сопоставимыми с уровнем у пациентов с умеренным СКР без СОАС. При этом общий когнитивный статус и лобно-исполнительные функции продолжают уступать контролю.

## ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании проведена комплексная оценка особенностей нейропсихологического профиля у пациентов с умеренным СКР в зависимости от наличия и степени выраженности СОАС с одновременным анализом параметров КРМ, вносящих наибольший вклад в формирование клинической картины КН у данной категории больных. В исследование включены 135 пациентов в возрасте 63 [57; 70] лет с умеренным СКР, которым было выполнено расширенное нейропсихологическое тестирование и КРМ ночного сна с последующей стратификацией по наличию и степени тяжести СОАС. Оценивались ключевые показатели дыхательных нарушений во сне как детерминанты выраженности КН при умеренном СКР и их связь с отдельными когнитивными доменами. Дополнительно изучалась эффективность немедикаментозных подходов к лечению умеренного СКР, включая месячный курс КМТ (письмо недоминантной рукой) и 14-дневный курс стабилотренинга с БОС, с оценкой влияния СОАС средней и тяжёлой степени на выраженность восстановительных изменений. В группе пациентов с умеренным СКР и СОАС при наличии показаний к ПАП-терапии проводилось 6-месячное лечение с использованием АПАП, что позволило оценить степень обратимости КН на фоне коррекции ночных дыхательных нарушений.

Исследуемая когорта характеризовалась высокой распространённостью АГ, ИБС, ХСН, ФП, дислипидемии, ХБП и СД, что соответствует типичной структуре коморбидных расстройств у пациентов с СКР [259]. При стратификации по степени тяжести СОАС отмечалась тенденция к увеличению доли больных с указанными сопутствующими заболеваниями по мере утяжеления дыхательных нарушений во сне, что соответствует данным литературы о более высокой частоте ССЗ и метаболических нарушений у пациентов с тяжёлым СОАС [260]. У пациентов с умеренной и тяжёлой степенью СОАС отмечались более высокие значения ИМТ в сравнении с лицами с умеренным СКР без СОАС, что подтверждалось прямой зависимостью между ИМТ и АНІ. Такой профиль согласуется с данными обзора L. Messineo и соавт., в котором ожирение рассматривается как один из ключевых факторов риска развития и прогрессирования СОАС [261]. По мере нарастания АНІ в нашей выборке отмечалось усиление дневной сонливости по ESS, что соответствует результатам исследований, демонстрирующих связь повышенной сонливости с более тяжёлым течением СОАС и подтверждающих диагностическую ценность ESS как дополнительного скринингового инструмента [262]. Значения АНІ были достоверно выше у мужчин по сравнению с женщинами, что согласуется с данными популяционных работ, где мужской пол рассматривается как независимый фактор риска развития СОАС и более тяжёлого его течения [263].

В нашей когорте пациентов с умеренным СКР SBQ продемонстрировал высокую диагностическую точность для выявления клинически значимого СОАС, определяемого как АНІ  $\geq 15$  events/h. Это подтверждалось сильной прямой связью суммы баллов по SBQ с АНІ, высокой площадью под ROC-кривой ( $AUC = 0,89$ ) и данными логистической регрессии, где каждый дополнительный балл SBQ ассоциировался с трёхкратным увеличением шанса наличия АНІ  $\geq 15$  events/h. Такой результат указывает на то, что суммарный балл SBQ применим для первичной стратификации риска и может использоваться как этап отбора пациентов для КРМ или ПСГ в условиях неврологического приёма. Значения SBQ 0–2 балла в нашей выборке исключали наличие СОАС средней или тяжелой степени. Такой результат согласуется с подходом, при котором SBQ  $< 3$  баллов рассматривается как низкий риск и может использоваться для ограничения дальнейшего обследования при отсутствии дополнительныхстораживающих признаков [264]. В нашем исследовании комбинация SBQ  $\geq 3$  и ESS  $\geq 10$  баллов выделяла пациентов с очень высокой вероятностью АНІ  $\geq 15$  events/h. Специфичность 98,6 % означала крайне редкие ложноположительные результаты, тогда как чувствительность 61,5 % указывала, что правило не подходит для исключения клинически значимого СОАС. В данной выборке порог SBQ  $\geq 5$  баллов обеспечивал оптимальное соотношение чувствительности (80 %) и специфичности (80 %) для выявления АНІ  $\geq 15$  events/h. При сопоставлении данных с исследованием Zheng Z и соавт., выполненным у 1671 пациента с подозрением на СОАС для порога SBQ  $\geq 3$  баллов при АНІ  $\geq 15$  events/h AUC составляла 0,70 при чувствительности 81,2 % и специфичности 38,1 %, что отражало преимущественно высокую чувствительность при низкой специфичности при более низком пороговом значении [264]. В исследовании Turbati MS и соавт. в популяции бариатрической хирургии для AUC для АНІ  $\geq 15$  events/h составила 83,7 %, при этом повышение порога с  $\geq 4$  до  $\geq 5$  баллов сопровождалось снижением чувствительности опросника, но ростом специфичности [265]. В нашей когорте больных с умеренным СКР при SBQ  $\geq 5$  чувствительность и специфичность были сопоставимыми, что указывает на зависимость оптимального порога и диагностической эффективности шкалы от характеристик обследуемой популяции и условий отбора пациентов.

Наблюдалось последовательное ухудшение показателей КРМ по мере утяжеления СОАС. Это проявлялось ростом АНІ, ААІ, ОАНІ, ОДІ, увеличением MAD, %Time $<90\%$  и T90 $>5\text{min}$  на фоне снижения HRmin, а также средней и минимальной SpO<sub>2</sub>. Такой профиль соответствует типичному для тяжёлого СОАС сочетанию выраженной ночной гипоксемии, фрагментации сна и вагус-опосредованной брадикардии, о чём сообщается в современных исследованиях [266, 267]. Гипоксемия и гиперкапния активируют периферические и центральные хеморецепторы, что вызывает усиление вагусной активности и приводит к снижению автоматизма синусового узла, что проявляется эпизодами ночной брадикардии [268].

В нашем исследовании у части пациентов с умеренным СКР и СОАС выявлялся смешанный характер дыхательных нарушений с клинически значимым центральным компонентом ( $cAHI \geq 5$  events/h). Корреляционный анализ показал, что увеличение суммарной тяжести нарушений дыхания по АНІ сопровождалось ростом  $cAHI$ , что отражает тенденцию к присоединению центрального компонента по мере утяжеления СОАС. Выявленный факт согласуется с данными современных работ, в которых присоединение центрального компонента при тяжёлом СОАС связывают с нарушением возбудимости ДЦ вследствие структурного повреждения ствола ГМ под воздействием интермиттирующей ночной гипоксии [269]. Переход к смешанной форме ночного апноэ при тяжёлом СОАС следует учитывать при инициации ПАП-терапии для более тщательной настройки параметров лечения.

Выявленное нами распределение параметров КРМ между группами показало, что стратификация по АНІ сопровождалась не только увеличением частоты эпизодов апноэ, но и усилением фрагментации сна, а также углублением и удлинением эпизодов снижения  $SpO_2$ , что формировало неблагоприятные условия для прогрессирования КН при уже имеющемся умеренном СКР. Поскольку во всех группах исходно регистрировался умеренный СКР, а ключевым различием между пациентами было наличие и степень выраженности СОАС при сопоставимых демографических характеристиках и типичной для данной категории больных структуре коморбидной патологии, сформированные подгруппы можно было рассматривать как клинически сопоставимые по основным факторам риска и различающиеся преимущественно по профилю ночных дыхательных нарушений, что создавало основу для корректного сравнения их нейропсихологических характеристик.

При оценке общего когнитивного статуса использовалась МоСА. Все пациенты имели сниженный суммарный балл в диапазоне 20–25 баллов, соответствующем умеренным КН [251, 252], что отражало исходное наличие умеренного СКР во всей когорте. Тяжёлый СОАС ассоциировался с уменьшением суммарного балла МоСА у пациентов с умеренным СКР в среднем на 1,5 балла. Наш результат согласуется с данными Zhu R. et al., показавших, что у больных с лакунарным ОНМК более высокие значения АНІ и низкая сатурация сопровождалась снижением суммарных баллов МоСА [199]. Также нами было подтверждено, что возраст  $\geq 70$  лет и наличие СД снижают результат по МоСА в среднем на 1 и 0,9 балла соответственно. Вклад СД и возраста  $\geq 70$  лет в ухудшение когнитивного статуса согласуется с литературными данными [207], однако величина эффекта тяжёлого СОАС в нашем исследовании оказалась более выраженной, что подчёркивает его роль как самостоятельного и наиболее значимого фактора КН в данной выборке. В то же время лёгкая и средняя степень СОАС не показали связи с МоСА. Эти данные согласуются с представлением о том, что при менее выраженных дыхательных нарушениях компенсаторные механизмы поддерживают относительную стабильность

глобального когнитивного статуса, тогда как при тяжёлой степени влияние гипоксемии и фрагментации сна превышает адаптационный потенциал, приводя к более значимым КН [207].

В нашем исследовании дополнительные нарушения комплексного внимания и исполнительных функций у пациентов с умеренным СКР ассоциировались преимущественно с тяжёлым СОАС. По большинству тестов, оценивающих эти домены, результаты пациентов с СОАС средней степени тяжести занимали промежуточное положение между лицами с легкой и тяжелой степенью СОАС, но без статистически значимых различий. Полученные данные согласуются с исследованием Gnoni V. et al., где показано, что выраженные нарушения комплексного внимания и исполнительных функций отмечаются преимущественно у пациентов с тяжёлым СОАС [270]. У пациентов с тяжёлым СОАС регистрировалось удлинение времени выполнения ТМТ-В и рост производного показателя ТМТ В-А при сопоставимых с другими группами значениях ТМТ-А. Это расценивается как проявление дополнительного исполнительного дефицита в структуре имеющегося СКР с преимущественным нарушением переключения, устойчивости внимания, когнитивной гибкости и когнитивного контроля. ТМТ-А рассматривается как тест с более низкой когнитивной нагрузкой и служащий контрольным условием для ТМТ-В и ТМТ В-А [271], поэтому отсутствие различий по нему менее информативно. В исследовании Huang H. ухудшения по ТМТ-В и ТМТ В-А при СОАС описаны в основном у пациентов с умеренно-тяжёлыми и тяжёлыми формами заболевания, а их значения коррелировали с АНІ и параметрами ночной гипоксемии [272], что согласуется с полученным в настоящей работе профилем нарушений. Выявленное ухудшение SDMT при нарастании тяжести СОАС свидетельствовало о прогрессирующем снижении скорости обработки информации, устойчивости и избирательности внимания. Наши данные подтверждаются работой H. Fan и соавт., где было показано, что при тяжёлом СОАС наблюдалось снижение баллов по SDMT, что сочеталось с ухудшением результатов по MoCA [273].

Полученные нами данные по FAB позволяют детализировать структуру исполнительного дефицита. Вклад тяжёлого СОАС в снижение общего балла формировался за счёт ухудшения выполнения субтестов динамического праксиса и усложнённой реакции выбора, то есть заданий, требующих сохранности планирования, принятия решений, когнитивного контроля и контроля ошибок, устойчивости и переключения внимания. По данным TUG-теста у больных с тяжёлым СОАС отмечено увеличение баллов в сравнении с лицами с легкой степенью СОАС или без дыхательных нарушений, что свидетельствует о более выраженном нарушении поструральной устойчивости у этих больных. При чем ИМТ негативно влиял на поструральную устойчивость. Такие изменения устойчивости описаны в более ранних наших исследованиях, где подчёркивается связь СОАС с ухудшением баланса и походки у пациентов с ЦВЗ, особенно при двойной задаче [274, 275]. В проведённом нами анализе приоритетным показателем был DTC,

который возрастал с увеличением тяжести СОАС. Эти результаты согласуются с современными представлениями о негативном влиянии интермиттирующей гипоксемии и фрагментации сна на распределение внимания и когнитивно-моторную интеграцию [276].

Таким образом, тяжёлый СОАС у пациентов с умеренным СКР сопровождался более выраженным нарушением компонентов комплексного внимания и исполнительных функций. Полученные нами данные подтверждаются рядом современных исследований. Так, в работе R. A. Sweed и соавт., где было показано, что при тяжёлом СОАС чаще выявляются субкортикальные сосудистые очаговые изменения по данным МРТ, преимущественно в лобных долях, а также в области мозолистого тела, зонах – ответственных за исполнительные функции и сложные формы внимания [277]. Обзор X. Liu и соавт. демонстрирует, что при СОАС хроническая интермиттирующая гипоксемия и фрагментация сна ассоциируются преимущественно с нарушениями комплексного внимания и исполнительных функций, тогда как поражение других когнитивных доменов носит менее выраженный характер [276]. Таким образом, при сочетании сосудистого поражения ГМ и СОАС тяжёлый СОАС выступает модификатором уже имеющихся сосудистых КН, усиливая нарушения именно в наиболее ресурсоёмких областях ГМ [278].

Профиль мнестических нарушений в исследуемой выборке характеризовался избирательным снижением эффективности свободного воспроизведения при сохранении относительной доступности информации при подсказках, причём наиболее выраженные отличия регистрировались у пациентов с тяжёлым СОАС. Склонность к снижению объёма свободного воспроизведения в этой подгруппе отражает нарушение механизмов произвольного извлечения информации на фоне дефицита стратегий поиска. Характер расхождения между свободным и подсказанным воспроизведением согласуется с данными исследования Marchi N. Et al., где у пациентов с АНІ  $\geq 15$  events/h показатели FCSRT-FR были ниже, чем при АНІ  $< 15$  events/h [279].

В нашем исследовании вся выборка пациентов с умеренным СКР выполнила тест CDT удовлетворительно. Полученные данные подтверждаются литературными сведениями. В работе Costa S. et al. показано, что пациенты с УКР, включая сосудистые формы, в большинстве случаев выполняют CDT корректно, а заметные ошибки чаще фиксируются при деменции [280].

По нашим данным СОАС не оказывал значимого вклада в нарушение перцептивно-моторных функций у пациентов с умеренным СКР. В литературе при этом представлены разнородные результаты, что частично может отражать различия дизайна и состава выборок. Так, в исследовании Milenko Kujovic et al. изолированный вклад СОАС в показатели CDT не достигал статистической значимости в однофакторной модели. Различия по CDT выявлялись только в многофакторной модели при одновременном учёте наличия АГ и СОАС [281]. В то же время, в исследовании Deniz Büyükgök у пожилых пациентов с АНІ  $\geq 15$  events/h наблюдалось снижение баллов по CDT [282]. Вероятнее всего, расхождение в результатах обусловлено различием

дизайнов исследований. В нашей работе пациенты исходно имели умеренное СКР, тогда как в указанном исследовании группа СОАС сравнивалась со здоровыми добровольцами [282], что формировало более выраженный контраст и повышало вероятность выявления даже небольших различий по CDT.

В настоящей работе тяжёлый СОАС у пациентов с умеренным СКР ассоциировался со снижением RMET, отражающей способность к распознаванию эмоций других людей, при сопоставимых показателях у пациентов без СОАС, с лёгкой и средней степенью СОАС. Сходный профиль КН при СОАС описан в исследовании Macchitella L. et al., где ухудшение в субдоменах «теории разума» и распознавания эмоций выявлялось преимущественно при более тяжёлом течении, а выраженность дефицита связывали с тяжестью ночной гипоксемии [283]. С учётом того, что у пациентов с СКР нарушения социального познания чаще наблюдаются при более выраженном исполнительном дефиците [284], снижение RMET в подгруппе тяжёлого СОАС может рассматриваться как отражение дополнительной уязвимости когнитивных процессов на фоне уже имеющегося лобно-подкоркового профиля сосудистых КН. Отсутствие межгрупповых различий по SADI в нашей когорте указывает на отсутствие влияния СОАС на когнитивный инсайт при умеренном СКР.

В настоящем исследовании вклад СОАС в эмоционально-аффективные нарушения проявлялся преимущественно при тяжёлой степени расстройства. В группе тяжёлого СОАС отмечалось достоверное увеличение суммарного балла по BDI, что было обусловлено повышением показателей соматической субшкалы. Эти результаты согласуются с данными нашего более раннего исследования, в котором была выявлена взаимосвязь между развитием клинически выраженной депрессии по HADS-D у лиц с хроническим ЦВЗ и СОАС при  $SpO_2\text{mean} < 90\%$  [285]. Сходные наблюдения приводят Li M. et al., показавшие, что у пациентов с СОАС депрессивные симптомы выявляются чаще, а их выраженность возрастает по мере утяжеления дыхательных нарушений во сне [286]. Дополнительное подтверждение дозозависимого характера связи представлено в метаанализе Zhao D-F и соавт., где риск депрессии увеличивался на 0,4 % при повышении АНІ на 1 событие в час [287].

Выявленная в нашем исследовании связь уровня дневной сонливости по ESS с суммарным баллом BDI указывает на частичное перекрытие аффективных и соматических проявлений у пациентов с умеренным СКР и СОАС. Избыточная сонливость одновременно входит в структуру депрессивного эпизода согласно DSM-5 [33] и в клинический фенотип СОАС [182], что затрудняет их дифференциацию. Это указывает на то, что суммарные баллы по опросникам могут завышать истинную выраженность депрессии из-за перекрытия с респираторными и метаболическими проявлениями болезни [288]. Это позволяет предполагать, что у пациентов с умеренным СКР и сопутствующим СОАС часть регистрируемых депрессивных проявлений

отражает не истинные аффективные нарушения, а соматические эффекты дыхательных нарушений во сне, что может рассматриваться как проявление феномена «маскирующей» депрессии.

Во многих клинических работах показано, что при наличии СОАС тревожные симптомы встречаются чаще, чем в общей популяции, а их выраженность нередко возрастает по мере увеличения тяжести дыхательных нарушений во сне [289, 290]. В нашем исследовании, напротив, по мере нарастания степени тяжести СОАС выраженность тревожных симптомов по STAI-S снижалась, а более высокие показатели тревоги регистрировались у пациентов с умеренным СКР без дыхательных нарушений во сне. Эта направленность результатов соотносится с результатами нашего более раннего исследования, в котором у пациентов с хроническим ЦВЗ с АНН  $\geq 30$  events/h регистрировались более низкие баллы по HADS-A по сравнению с лицами с АНН  $< 30$  events/h [291]. Полученные результаты могут быть связаны с истощением эмоциональной реактивности и преобладанием астенических проявлений, что нивелирует субъективное ощущение тревожности. Полученные результаты согласуются с данными, представленными Н.Н. Петровой, согласно которым у пациентов с СОАС отмечается тенденция к апатии и ангедонии, пассивному совладающему отношению к своей болезни [292]. Более того, в исследовании Nikolaou A. et al. было показано, что для пациентов с СОАС характерен высокий уровень алекситимии, отражающий трудности в идентификации и вербализации собственных эмоций, что также может снижать субъективную оценку тревоги [293].

В нашем исследовании вся выборка продемонстрировала сохранность инструментальной повседневной активности по шкале IADL вне зависимости от наличия и степени тяжести СОАС, что ожидаемо для стадии умеренного СКР, при которой ограничения в бытовых видах деятельности ограничены минимально или отсутствуют [81].

Таким образом, полученные нами данные показывают, что у пациентов с умеренным СКР формируется типичный для сосудистых КН кардиометаболический профиль с высокой распространённостью АГ, ИБС, ХСН, ФП, дислипидемии, ХБП и СД, который усугубляется по мере утяжеления СОАС. Тяжёлый СОАС на этом фоне сопровождается выраженным усилением дыхательных нарушений во сне, интермиттирующей гипоксией, фрагментацией сна и тенденцией к формированию смешанного характера апноэ. На когнитивном уровне тяжёлый СОАС выступает модификатором сосудистых КН, ассоциируясь с дополнительным снижением общего когнитивного статуса, более выраженным дефицитом компонентов комплексного внимания, исполнительных функций, социального познания, памяти и когнитивно-моторной интеграции при относительной сохранности перцептивно-моторных и языковых функций. Эмоционально-аффективный профиль характеризуется сочетанием депрессивной симптоматики

с избыточной сонливостью и относительным снижением субъективной тревоги на фоне возможной апатии и алекситимии при сохранности инструментальной повседневной активности.

С учётом выявленного нами негативного вклада СОАС в когнитивный статус при умеренном СКР встал вопрос о необходимости определения диагностически значимых параметров КРМ, которые позволили бы заранее прогнозировать формирование КН в определенных доменах. Традиционным интегральным показателем тяжести СОАС остаётся АНІ, и в нашем исследовании более высокие значения АНІ ассоциировались с более низкими показателями по МоСА, FAB, RMET и FCSRT-TR, при этом сила этих связей была умеренной. На фоне этого, данные последних лет указывают на ограниченную информативность АНІ как предиктора КН [200, 294]. В работе Georgeson T. et al. показано, что ААІ и показатели ночной гипоксии ( $SpO_2\text{mean}$ , ODI, %Time<90%) являются независимыми факторами прогрессирования КН у пациентов с СОАС, тогда как АНІ и выраженность дневной сонливости не ассоциируются с КН [200]. В нашем исследовании ODI, отражающий частоту респираторных эпизодов, сопровождающихся снижением  $SpO_2$ , демонстрировал более выраженные, хотя также умеренные связи с когнитивными показателями по сравнению с АНІ. При этом показатели гипоксемии, включая  $SpO_2\text{mean}$  и  $T90>5\text{min}$ , показали наиболее тесные ассоциации с результатами по МоСА, FAB, RMET и FCSRT-TR, причём для МоСА и FAB выявлялись уже сильные связи, что указывает на ведущую роль хронической гипоксии в ухудшении общего когнитивного статуса и лобных функций. Более того,  $SpO_2\text{mean}$  был единственным параметром, для которого выявлена связь средней силы с CDT, что подчёркивает значение общего снижения уровня оксигенации даже для наименее уязвимых при СОАС перцептивно-моторных функций. Полученные данные согласуются с результатами исследования N.A. Marchi и соавт., показавшего, что именно ночная гипоксия у пожилых пациентов, а не только наличие СОАС по АНІ, ассоциируется с более сильным пятилетним снижением когнитивных функций [279]. Также в работе Y. Hong и соавт.  $SpO_2\text{mean}$  и  $SpO_2\text{min}$  демонстрировали более сильную связь с результатами по МоСА, тогда как ассоциация с АНІ была ограничена [203]. В нашем исследовании ААІ демонстрировал умеренные ассоциации с показателями МоСА, FAB, RMET и FCSRT-TR, что свидетельствует о значимом вкладе фрагментации сна в ухудшение когнитивных функций при умеренном СКР и СОАС. Таким образом, полученные нами в данном разделе данные согласуются с представлениями о том, что клиническая вариабельность СОАС определяется не только числом респираторных событий, но и их паттерном, включая длительность, глубину десатураций и индуцируемую ими фрагментацию сна. Это соответствует позиции E. Borsini и соавт., которые указывают на риск «упрощения» оценки тяжести СОАС при опоре только на АНІ. [295].

Следующим этапом нашего исследования стал анализ динамики когнитивных функций у пациентов с умеренным СКР и СОАС на фоне АПАП-терапии как метода прямой коррекции

ночных дыхательных нарушений. На фоне лечения был достигнут устойчивый контроль дыхательных событий и улучшение оксигенации при высокой приверженности у всех включённых пациентов. У больных отмечалось быстрое и стойкое снижение дневной сонливости по ESS, что согласуется с данными Li Z. и соавт., показавших достоверное уменьшение ESS на фоне ПАП-терапии и более выраженный эффект в подгруппах с исходным ESS  $\geq 11$  баллов и высокой приверженностью [296]. Через шесть месяцев АПАП-терапии в нашей выборке снизилась доля пациентов с неконтролируемой АГ и отмечено умеренное уменьшение ИМТ. Полученный эффект в отношении контроля АД согласуется с данными систематического обзора и метаанализа Labarca G. и соавт., где показано, что ПАП-терапия приводит к снижению среднесуточного систолического и диастолического АД [297]. Умеренное снижение ИМТ в нашей выборке согласуется с наблюдением Pleava R. и соавт., показавших уменьшение ИМТ и окружности талии у пациентов с СОАС при высокой приверженности к лечению [298].

Улучшение общего когнитивного статуса по MoCA в нашей выборке отмечалось только к третьему месяцу АПАП-терапии и в дальнейшем оставалось стабильным. Сопоставимая динамика была получена и в более раннем нашем исследовании при применении СИПАП, где прирост суммарного балла MoCA к третьему месяцу определялся преимущественно за счёт субшкал беглости речи и компонентов комплексного внимания [299]. Такой профиль отличается от данных Li P. и соавт., где у пациентов с СОАС без признаков ЦВЗ положительная динамика по MoCA регистрировалась уже через месяц лечения [300]. Более позднее улучшение в нашей выборке может отражать влияние уже сформированного умеренного СКР, при котором структурное сосудистое повреждение ограничивает скорость восстановления глобальных когнитивных функций несмотря на коррекцию ночных дыхательных нарушений.

По FAB улучшение выявлялось только к 6 месяцу АПАП-терапии. Это согласуется с данными исследования Vaioli, G. и соавт., где показано, что показатели исполнительных функций в исследованиях применения ПАП-терапии улучшаются менее выражено и требуют большей длительности лечения по сравнению с компонентами комплексного внимания [301]. Динамика результатов отдельных тестов в нашей выборке подтверждает эту закономерность. Уже к 1 месяцу терапии отмечалось улучшение по TMT-A, TMT-B и SDMT, что отражает наиболее ранние изменения в домене комплексного внимания, а именно скорости обработки информации, устойчивости и избирательности внимания. Только к третьему месяцу становилась выраженной положительная динамика по TMT B-A, DTC и RMET, характеризующих исполнительные функции и социальное познание. Также к 3 месяцу терапии было отмечено улучшение по FCSRT-TR за счет нарастания FCSRT-FR и FCSRT-ISC, при чем положительная динамика по FCSRT-TR коррелировала с показателями приверженности к АПАП. Полученные данные согласуются с результатами Djonlagic и соавт., показавших, что трёхмесячное применение СИПАП у пациентов

с СОАС приводит к улучшению вербальной эпизодической памяти в задаче запоминания пар слов по сравнению с пациентами, не получавшими лечение [302]. Улучшение памяти на фоне ПАП-терапии может быть связано с восстановлением структуры ночного сна и уменьшением выраженности ночной гипоксемии. Наши наблюдения подтверждаются результатами Kuan et al., которые показали, что ПАП-терапия сопровождается увеличением продолжительности медленного сна, снижением негативного влияния гипоксии на процессы консолидации памяти [303]. Вместе с тем, согласно данным литературы, реализация восстановительного потенциала зависит от возраста. В обзоре А.Е. Mullins и соавт. показано, что наибольший когнитивный ответ на СИПАП описывается у пациентов среднего возраста, тогда как в пожилых популяционных когортах эффект от лечения, как правило, меньше [304]. Наши данные согласуются с этими наблюдениями. В нашей выборке у более старших пациентов прирост баллов по FCSRT-FR был менее выраженным.

Основной эффект АПАП-терапии по большинству когнитивных показателей формировался к третьему месяцу и далее не нарастал. Наблюдаемое прекращение нарастания когнитивного эффекта после 3 месяцев АПАП-терапии при сохранении достигнутого уровня по ТМТ-А, ТМТ-В, ТМТ В-А, SDMT, RMET, FCSRT-TR и FCSRT-FR можно объяснить ограниченным потенциалом восстановления на фоне уже имеющегося сосудистого поражения мозга. В метаанализе Yang Y. и соавт. показано, что у пациентов с СОАС после ОНМК применение СИПАП не сопровождается выраженным улучшением внимания, памяти и исполнительных функций. Авторы подчёркивают, что сочетание необратимого сосудистого поражения ГМ и наличие дыхательных нарушений во сне значительно снижает потенциал улучшения когнитивных функций на фоне терапии [222]. Хотя исследования АПАП-терапии при хронических ЦВЗ немногочисленны, у пациентов с умеренным СКР, как и после ОНМК, имеет место необратимое сосудистое повреждение мозговой ткани. При таком типе поражения улучшение, по-видимому, происходит за счёт тех зон ГМ, которые сохраняют структурную целостность [305]. На этом фоне АПАП-терапия, вероятно, способствует частичному восстановлению функциональной активности таких зон, однако не может повлиять на области с необратимыми структурными изменениями, что и приводит к формированию плато когнитивного ответа после раннего периода лечения. Характер выявленных изменений согласуется с тем, что к шестому месяцу АПАП-терапия позволила пациентам с умеренным СКР и СОАС достичь сопоставимых с пациентами без СОАС значений по показателям эпизодической памяти, способности к распознаванию эмоций, скорости обработки информации, распределения, устойчивости и избирательности внимания, когнитивно-моторной интеграции и выраженности депрессивных симптомов. При этом глобальные когнитивные функции, исполнительные

функции и способность к переключению внимания оставались хуже, чем у лиц, изначально не имеющих СОАС.

Нельзя исключить и вклад неспецифических факторов. На фоне АПАП-терапии в нашем исследовании отмечалось последовательное снижение выраженности депрессивной симптоматики по BDI, улучшение показателей IADL и уменьшение дневной сонливости в течение всего периода наблюдения. Улучшение эмоционального состояния, качества сна и повседневной активности могло способствовать раннему приросту параметров внимания и скорости обработки информации, тогда как дальнейшая стабилизация этих параметров не сопровождалась дополнительным усилением когнитивного ответа.

Таким образом, наши результаты показывают, что АПАП-терапия у пациентов с умеренным СКР и СОАС обеспечивает устойчивый контроль ночных дыхательных нарушений, снижение сонливости, улучшение эмоционального статуса, функциональной мобильности и ограниченное, но и клинически значимое улучшение когнитивных функций. К первому месяцу наблюдается улучшение в домене комплексного внимания. К 3-му месяцу когнитивный эффект в домене комплексного внимания продолжает реализовываться, а также происходит улучшение общего когнитивного статуса, эпизодической памяти и исполнительных функций после чего наступает плато в указанных доменах на фоне хронического сосудистого повреждения и возрастных ограничений, при сохранении более тяжёлого дефицита глобальных и лобных функций по сравнению с пациентами без СОАС. Лобная дисфункция частично регрессирует только к 6 месяцу терапии. Высокая приверженность к АПАП-терапии является ключевым условием положительной динамики когнитивного восстановления. Это обосновывает необходимость раннего назначения АПАП-терапии пациентам с умеренным СКР и СОАС и поддержания высокой приверженности к лечению. С учётом того, что когнитивный эффект при хронических ЦВЗ реализуется частично и преимущественно в первые месяцы, целесообразно сочетать АПАП-терапию с программами когнитивной и моторной реабилитации для максимального функционального восстановления.

Отдельным направлением нашего исследования явилась оценка эффективности немедикаментозных методов коррекции умеренного СКР, включая КМТ и стабилотренинг с БОС, с учётом влияния СОАС средней и тяжелой степени на профиль когнитивного ответа. Полученные в ходе нашего исследования данные показали, что месячный курс КМТ, основанный на тренировке письма недоминантной рукой, проявил себя как эффективный реабилитационный подход при умеренном СКР. Эффективность КМТ ранее была продемонстрирована в исследовании Ruifeng S. et al. у пациентов после перенесенного ОНМК, и она оказалась более эффективной, чем простая когнитивная тренировка без моторного компонента [306]. По нашим данным, выраженность эффекта КМТ зависела от степени тяжести СОАС. У всех пациентов

отмечались улучшение общего когнитивного статуса по MoCa и времени выполнения ТМТ-А и ТМТ-В. Однако у пациентов с АНІ < 15 events/h отмечался более широкий профиль улучшений, включающий прирост свободного воспроизведения по FCSRT-FR, повышение скорости обработки информации и улучшение избирательности внимания по SDMT, когнитивно-моторной интеграции по DTC и снижение выраженности депрессивной симптоматики по BDI total. При этом межгрупповой анализ дельт (после – до) показал, что достоверные межгрупповые различия эффекта КМТ между пациентами с АНІ < 15 events/h и более тяжёлым СОАС отмечались лишь для ТМТ-А, ТМТ-В и FCSRT-FR. Это означает, что хотя внутри групп наблюдалась позитивная динамика, различия эффекта КМТ между группами по другим параметрам выявлено не было. Данные о модифицирующей роли СОАС в эффективности когнитивной реабилитации у пациентов с ЦВЗ остаются ограниченными, однако полученные нами результаты в целом согласуются данными, полученными в когортах, где реабилитация проводится на фоне структурного поражения ГМ. Так, в исследовании К.А. Steward и соавт. у пациентов после ЧМТ СОАС ассоциировалось с более низкими показателями в доменах комплексного внимания, рабочей памяти и исполнительных функций, что может рассматриваться как потенциальный фактор, ограничивающий когнитивное восстановление в условиях реабилитации [221].

Широкий профиль улучшений в группе с АНІ < 15 events/h можно объяснить особенностями самой методики КМТ. Письмо является одним из сложных произвольных действий и требует постоянного удержания внимания, точного зрительно-моторного контроля, регуляции движений, контроля ошибок и сохранения параметров задания в рабочей памяти [307]. Такая структура нагрузки, по мнению Palmis S. et al., одновременно задействует несколько ключевых когнитивных процессов и активирует широкий набор корковых и подкорковых областей, включающих премоторные, теменные, лобные, сенсомоторные зоны и мозжечок [308]. Более того, тренировка именно недоминантной руки создаёт принципиально более сильный стимул для нейропластичности по сравнению с письмом привычной рукой. В работе Philip B. et al. показано, что тренировка рисованием недоминантной рукой приводит не только к улучшению точности движений, но и к усилению межполушарного взаимодействия и сопровождается реорганизацией широких ассоциативных областей [236].

Снижение выраженности депрессивной симптоматики после курса КМТ наблюдалось у пациентов с умеренным СКР и АНІ < 15 events/h. При этом различий по величине изменений с подгруппой с умеренным СКР и АНІ  $\geq$  15 events/h получено не было, что не позволяет рассматривать выраженность СОАС как устойчивый модификатор эффекта КМТ по данному показателю в нашей выборке. Полученные нами изменения эмоционального статуса согласуются с результатами рандомизированного исследования Boyraz R. Et al., в котором сравнивали стандартную терапию антидепрессантами и её сочетание с упражнением письма недоминантной

рукой у пациентов с большим депрессивным эпизодом. Группа, дополнительно выполнявшая КМТ, продемонстрировала более выраженное снижение депрессивной симптоматики по шкалам [309]. Эти данные подтверждают, что такая форма КМТ может оказывать положительный эффект не только на когнитивные функции, но и на эмоциональное состояние.

Наряду с КМТ в настоящем исследовании была отдельно оценена эффективность стабилотренинга с БОС как варианта КМТ у пациентов с умеренным СКР при наличии и отсутствии СОАС средней и тяжелой степени. В работе Virmani и et al. подчёркивается, что постуральный контроль основан на интеграции зрительных, проприоцептивных и вестибулярных сигналов с участием когнитивных процессов, обеспечивающих планирование движений в условиях изменяющихся требований. Авторы отмечают, что эффективный постуральный контроль невозможен без вовлечения внимания и исполнительных процессов, что делает когнитивные эффекты сенсомоторных вмешательств физиологически обоснованными [310]. В нашем исследовании 14-дневный курс стабилотренинга с БОС оказался эффективным в отношении отдельных когнитивных доменов у пациентов с умеренным СКР, но не сопровождался достоверным улучшением глобального когнитивного статуса. Отсутствие положительной динамики по MoCA может свидетельствовать о его доменно-специфической направленности.

У всех пациентов вне зависимости от степени СОАС отмечалось улучшение времени выполнения ТМТ-А и ТМТ-В и уменьшение DTC. Такая динамика согласуется с характером вмешательства. Стабилотренинг с БОС требует непрерывной обработки зрительной информации, перераспределения внимания между удержанием позы и выполнением когнитивного задания и постоянного обновления моторной программы [231]. На этом фоне после завершения курса отмечалось более эффективное распределение ресурсов внимания при выполнении двойной задачи, что отражалось снижением DTC и улучшением показателей тестов, связанных с комплексным вниманием. Полученные нами результаты соотносятся с данными реабилитационного исследования Козловой Н.В. и соавт. в когорте пациентов с ЦВЗ, где включение БОС в программу когнитивной реабилитации сопровождалось положительной динамикой в доменах внимания и памяти, а также улучшением эмоциональных показателей [311]. В нашем исследовании у пациентов с АНІ < 15 events/h ответ был более комплексным и дополнительно включал повышение избирательности внимания по SDMT и снижение выраженности депрессивной симптоматики по BDI total. Улучшение эмоционального статуса могло быть обусловлено интерактивным характером стабилотренинга с БОС, при котором игровые модули повышали вовлечённость, формировали регулярную активность и создавали ощущение контролируемости задания. В этих условиях выраженность аффективных жалоб могла уменьшаться.

Сравнение эффекта вмешательства между группами пациентов с умеренным СКР показало, что при СОАС средней и тяжёлой степени улучшение когнитивных показателей было менее выраженным, прежде всего за счёт меньшего прироста по SDMT, а также менее выраженного укорочения времени выполнения ТМТ-А. Таким образом, в нашем исследовании  $ANI \geq 15$  events/h расценивается как показатель снижения реабилитационного потенциала у пациентов с умеренным СКР в отношении отдельных компонентов комплексного внимания. Полученные нами результаты соотносятся с данными реабилитационных исследований у пациентов со структурным поражением ГМ. В частности, в исследовании Ayap et al. в когорте больных, проходивших стационарную реабилитацию, наличие СОАС ассоциировалось с большей длительностью госпитализации и снижением скорости функционального восстановления [312].

Несмотря на эффективность обеих методик (КМТ и стабилотренинга с БОС) в отношении отдельных когнитивных доменов при умеренном СКР, показатели FAB не продемонстрировали достоверной динамики ни при одном из вмешательств. Вместе с тем в более раннем нашем исследовании у 13 пациентов с умеренным СКР и тяжелым СОАС после 14-дневного курса стабилотренинга с БОС было выявлено статистически значимое улучшение по FAB [313]. Вероятно, данное расхождение обусловлено различием состава анализируемых групп. В более ранней работе оценивалась изолированная подгруппа пациентов с тяжелым СОАС, тогда как в настоящем исследовании пациенты с тяжелым СОАС анализировались совместно с больными со средней степенью СОАС. В этих условиях эффект, выявленный ранее в более однородной группе, мог нивелироваться при объединенном анализе.

Более узкий профиль когнитивного ответа у пациентов с СОАС средней и тяжелой степени может быть связан с влиянием дыхательных нарушений на механизмы нейропластичности. Полученные нами данные согласуются с этим: более высокие значения  $SpO_2$ mean ассоциировались с более выраженным улучшением когнитивных показателей на фоне КМТ и стабилотренинга с БОС, что подчёркивает значимую роль оксигенации в реализации реабилитационного потенциала. В нашем исследовании динамика когнитивных функций при КМТ не ассоциировалась с AAI, тогда как при стабилотренинге с БОС была выявлена связь с этим показателем. Это может отражать как ограничения мощности выборки и влияние поправок на множественные сравнения, так и возможные различия в механизмах ответа на различные виды методик. Кроме того, по мнению Çalıřkan H et al., повышенная сонливость, утомляемость и сниженная эмоциональная вовлечённость у пациентов с СОАС могут ограничивать мотивацию к участию в реабилитационных программах [314].

Таким образом, метод КМТ, основанный на письме недоминантной рукой, и стабилотренинг с БОС могут быть рекомендованы для применения у пациентов с умеренным

СКР как эффективные немедикаментозные подходы к улучшению когнитивного функционирования, которые являются относительно простыми в выполнении, малозатратными, хорошо переносимыми и дополнительно сопровождаются положительной динамикой эмоционального статуса. При этом СОАС средней и тяжелой степени следует рассматривать как значимый модифицирующий фактор, способный снижать выраженность когнитивного ответа на реабилитационные вмешательства у данной категории пациентов.

## 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 АНН, 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  $T90 > 5\text{min}$  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 АНН  $< 15 \text{ events/h}$  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 АНН  $\geq 15 \text{ events/h}$  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  $SpO_2\text{mean}$  ( $r_s = 0,50$ ), что указывало на большую выраженность улучшений при более высокой средней ночной сатурации.

5. 14-дневный курс тренировок на стабиллоплатформе с БОС у пациентов с умеренным СКР сопровождался улучшением компонентов комплексного внимания и когнитивно-моторной интеграции. При АНІ < 15 events/h дополнительно отмечалось уменьшение выраженности депрессивных симптомов. При АНІ  $\geq$  15 events/h выраженность улучшений компонентов комплексного внимания была ниже в 1,8. Эффект от тренировок уменьшался при снижении SpO<sub>2</sub>mean и росте ААІ.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с умеренным СКР необходимо проводить стратификацию риска СОАС с использованием SBQ и ESS. При результате  $SBQ \geq 5$  баллов или  $SBQ \geq 3$  баллов при  $ESS \geq 10$  баллов необходимо направлять пациентов на КРМ или ПСГ. В анализ КРМ и ПСГ должен включаться не только АНІ, но и ODI, показатели ночной оксигенации и ААІ 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  $SpO_2$  и высокий ААІ 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

**АГ** – артериальная гипертензия

**АД** – артериальное давление

**АПАП** – автоматическое положительное давление в дыхательных путях

**БА** – бронхиальная астма

**БМС** – болезнь малых сосудов

**БОС** – биологическая обратная связь

**ГИБВ** – гиперинтенсивность белого вещества

**ГМ** – головной мозг

**ГЭБ** – гематоэнцефалический барьер

**ЕАК/РОС** – Евразийская ассоциация кардиологов и Российское общество сомнологов

**ИБС** – ишемическая болезнь сердца

**ИМТ** – индекс массы тела

**КМТ** – когнитивно-моторная тренировка

**КН** – когнитивные нарушения

**КР** – когнитивное расстройство

**КРМ** – кардиореспираторный мониторинг

**МКП** – мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия

**МРТ** – магнитно-резонансная томография

**МСКТ** – мультиспиральная компьютерная томография

**НСЕ** – нейрососудистая единица

**НСС** – нейрососудистое сопряжение

**ОНМК** – острое нарушение мозгового кровообращения

**ПАП** – положительное давление в дыхательных путях

**ПСГ** – полисомнография

**СД** – сахарный диабет

**СКР** – сосудистое когнитивное расстройство

**СКФ** – скорость клубочковой фильтрации

**СОАС** – синдром обструктивного апноэ сна

**СоД** – сосудистая деменция

**ССЗ** – сердечно-сосудистые заболевания

**УКР** – умеренное когнитивное расстройство

**ФП** – фибрилляция предсердий

**ХБП** – хроническая болезнь почек

**ХОБЛ** – хроническая обструктивная болезнь лёгких

**ХСН** – хроническая сердечная недостаточность

**ЦВЗ** – цереброваскулярные заболевания

**ЦНС** – центральная нервная система

**AASM** – Американская академия медицины сна (American Academy of Sleep Medicine)

**АСВ** – шкала когнитивной антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Cognitive Burden Scale)

**BDI** – шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory)

**BDI C-A** – когнитивно-аффективная субшкала шкалы депрессии Бека

**BDI S-P** – соматическая субшкала шкалы депрессии Бека

**CDT** – тест рисования часов (The Clock Drawing Test)

**CR** – воспроизведение с подсказкой (Cued Recall)

**DTC** - относительное изменение времени выполнения теста в условиях двойной задачи (Dual-Task Cost)

**DSM-5** – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам пятого пересмотра (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition)

**ЕНН** – Эдинбургский опросник ведущей руки (Edinburgh Handedness Inventory)

**ESS** – шкала сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale)

**FAB** – батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery)

**FCSRT-IR** – тест свободного и ассоциированного селективного распознавания с непосредственным воспроизведением (Free and Cued Selective Reminding Test - Immediate Recall)

**FR** – свободное воспроизведение (Free Recall)

**IADL** – шкала инструментальной активности Лоутона (Instrumental Activities of Daily Living)

**ISC** – индекс чувствительности к подсказке (Index of Sensitivity to Cueing)

**MoCA** – Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment)

**RMET** – тест чтения психического статуса по глазам (Reading the Mind in the Eyes Test)

**SADI** – опросник для оценки критичности к нарушениям (Self-Awareness Deficits Interview)

**SBQ** – опросник STOP-Bang (STOP-Bang Questionnaire)

**SDMT** – тест символьно-цифрового кодирования (Symbol Digit Modalities Test)

**STAI** – шкала тревожности Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory)

**STAI-S** – ситуативная тревожность по шкале Спилбергера

**STAI-T** – личностная тревожность по шкале Спилбергера

**TMT** – тест прокладывания пути (Trail Making Test)

**TMT-A** – часть А теста прокладывания пути

**TMT-B** – часть В теста прокладывания пути

**TMT B-A** – разность времени выполнения частей В и А теста прокладывания пути

**TR** – общее количество воспроизведённых слов (Total Recall)

**TUG** – тест «Встань и иди» (Timed Up and Go)

**TUGdt** – тест «Встань и иди» с двойной когнитивной задачей (Timed Up and Go Dual Task)

**VASCOG** – Международное общество сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств (International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vascular cognitive impairment and dementia: a narrative review / A. Jiménez-Ruiz, V. Aguilar-Fuentes, N. N. Becerra-Aguilar [et al.] // *Dement Neuropsychol.* – 2024. – Vol. 18. – P. e20230116. – DOI: 10.1590/1980-5764-DN-2023-0116.
2. Vascular Cognitive Impairment (VCI) / T. Rundek, M. Tolea, T. Ariko [et al.] // *Neurotherapeutics.* – 2022. – Vol. 19. – № 1. – P. 68-88. – DOI: 10.1007/s13311-021-01170-y.
3. Mok, V. C. T. Vascular cognitive impairment and dementia: Mechanisms, treatment, and future directions / V. C. T. Mok, Y. Cai, H. S. Markus // *Int J Stroke.* – 2024. – Vol. 19. – № 8. – P. 838-856. – DOI: 10.1177/17474930241279888.
4. Incidence and prevalence of vascular cognitive impairment in China: a systematic review and meta-analysis / S. Z. Liang, S. Li, A. Guan [et al.] // *Stroke Vasc Neurol.* – 2025. – Online ahead of print. – DOI: 10.1136/svn-2025-004436.
5. Global status report on the public health response to dementia / World Health Organization. – Geneva : World Health Organization, 2021. – 137 p. – ISBN 978-92-4-003324-5.
6. Marchi, N. A. Obstructive sleep apnea, cognitive impairment, and dementia: is sleep microstructure an important feature? / N. A. Marchi, G. Allali, R. Heinzer // *Sleep.* – 2024. – Vol. 47. – № 12. – P. zsa161. – DOI: 10.1093/sleep/zsa161.
7. Kandasamy, G. A Prospective Study on Obstructive Sleep Apnea, Clinical Profile and Polysomnographic Variables / G. Kandasamy, T. Almeleebia // *Journal of Personalized Medicine.* – 2023. – Vol. 13. – № 6. – P. 919. – DOI: 10.3390/jpm13060919.
8. The prevalence of obstructive sleep apnea in mild cognitive impairment: a systematic review / T. Mubashir, L. Abrahamyan, A. Niazi [et al.] // *BMC Neurology.* – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 195. – DOI: 10.1186/s12883-019-1422-3.
9. Obstructive Sleep Apnea Among Patients with Mild Cognitive Impairment / D. Schwerthöffer, T. Haselwarter, T. Grimmer, L. Ferini-Strambi // *Journal of Alzheimer's Disease.* – 2024. – Vol. 100. – № 3. – P. 809-823. – DOI: 10.3233/JAD-240251.
10. Sleep Disordered Breathing and Neurocognitive Disorders / I. Ogbu, T. Menon, V. Chahil [et al.] // *Journal of Clinical Medicine.* – 2024. – Vol. 13. – № 17. – P. 5001. – DOI: 10.3390/jcm13175001.
11. Воробьева, О. В. Влияние возраста и гендера на характеристики нарушения когнитивных функций у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска / О. В. Воробьева, А. А. Пилипович, К. В. Никулина // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2022. – Т. 122. – № 6. – С. 85-92. – DOI: 10.17116/jnevro202212206185.

12. Meguro, K. Vascular Mild Cognitive Impairment: Identifying Disease in Community-Dwelling Older Adults, Reducing Risk Factors, and Providing Support. The Osaki-Tajiri and Kurihara Projects / K. Meguro, H. H. Dodge // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2019. – Vol. 70. – Suppl 1. – P. S293-S302. – DOI: 10.3233/JAD-180899.
13. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment / K. Rockwood, C. Wentzel, V. Hachinski [et al.] // *Neurology*. – 2000. – Vol. 54. – № 2. – P. 447-451. – DOI: 10.1212/WNL.54.2.447.
14. Subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and dementia - syndromic approach: recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology / J. Smid, A. Studart-Neto, K. G. César-Freitas [et al.] // *Dementia & Neuropsychologia*. – 2022. – Vol. 16. – № 3 Suppl 1. – P. 1-24. – DOI: 10.1590/1980-5764-DN-2022-S101PT.
15. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement / P. Sachdev, R. Kalaria, J. O'Brien [et al.] // *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. – 2014. – Vol. 28. – № 3. – P. 206-218. – DOI: 10.1097/WAD.0000000000000034.
16. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России : офиц. сайт. Клинические рекомендации. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста [Электронный ресурс]. – 2024. – ID 617\_5. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/617\\_5](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/617_5) (дата обращения: 18.12.2025).
17. Association of Sleep-Disordered Breathing With Cognitive Function and Risk of Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis / Y. Leng, C. T. McEvoy, I. E. Allen, K. Yaffe // *JAMA Neurology*. – 2017. – Vol. 74. – № 10. – P. 1237-1245. – DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2180.
18. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: A systematic review integrating three decades of multidisciplinary research / O. M. Bubu, A. G. Andrade, O. Q. Umasabor-Bubu [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2020. – Vol. 50. – P. 101250. – DOI: 10.1016/j.smrv.2019.101250.
19. Cognitive complaints in patients with untreated obstructive sleep apnea versus patients with neurological and respiratory diseases: prevalence, severity and risk factors / T. Vaessen, R. E. Mark, W. De Baene [et al.] // *Sleep Breath*. – 2024. – Vol. 28. – P. 1847-1856. – DOI: 10.1007/s11325-024-03056-7.
20. 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. – EDN QXLAVG. – DOI: 10.17116/jnevro2025125111151.
21. 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. – EDN SPATFH.

22. Impact of excessive daytime sleepiness on attention impairment in obstructive sleep apnea: a cross-sectional observational study / Z. Li, S. Cai, Z. Wang [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2024. – Vol. 281. – № 10. – P. 5503-5510. – DOI: 10.1007/s00405-024-08756-0.
23. Lal, C. Sleep-disordered Breathing and Cognitive Impairment: A Subtle but Important Association / C. Lal // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2017. – Vol. 14. – № 11. – P. 1636-1637. – DOI: 10.1513/AnnalsATS.201708-648ED.
24. Multidomain Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS / A. Rosenberg, F. Mangialasche, T. Ngandu [et al.] // *J Prev Alzheimers Dis*. – 2020. – Vol. 7. – № 1. – P. 29-36. – DOI: 10.14283/jpad.2019.41.
25. Effect of Physical Exercise on Cognitive Function of Alzheimer's Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial / W. Liu, J. Zhang, Y. Wang [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – P. 927128. – DOI: 10.3389/fpsy.2022.927128.
26. Котов, С. В. Когнитивные нарушения после инсульта и возможности их нефармакологической коррекции с применением вестибулярной стимуляции на основе биологической обратной связи по опорной реакции / С. В. Котов, Е. В. Исакова, Е. В. Зайцева // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2020. – Т. 120. – № 3-2. – С. 16-22. – DOI: 10.17116/jnevro202012003216.
27. Impact of CPAP Therapy Adherence on Global Cognition in Patients with Moderate to Severe Obstructive Sleep Apnea: A One-Year Follow-Up / D. R. Velescu, M. S. Marc, C. C. Pescaru [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – Vol. 59. – № 5. – P. 846. – DOI: 10.3390/medicina59050846.
28. Improvements in cognitive function and quantitative sleep electroencephalogram in obstructive sleep apnea after six months of continuous positive airway pressure treatment / A. L. D'Rozario, C. M. Hoyos, K. K. H. Wong [et al.] // *Sleep*. – 2022. – Vol. 45. – № 6. – P. zsac013. – DOI: 10.1093/sleep/zsac013.
29. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Neuroimaging Biomarkers and Cognition in Adult Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial / H. Xu, Y. Liu, C. Li [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2025. – Vol. 211. – № 4. – P. 628-636. – DOI: 10.1164/rccm.202406-1170OC.
30. Use of positive airway pressure in mild cognitive impairment to delay progression to dementia / V. Skiba, M. Novikova, A. Suneja [et al.] // *J Clin Sleep Med*. – 2020. – Vol. 16. – № 6. – P. 863-870. – DOI: 10.5664/jcsm.8346.
31. Профилактика когнитивных нарушений у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна / А. А. Пунина, Н. П. Грибова, М. А. Пунина [и др.] // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2025. – Т. 24. – № 2. – С. 122-130. – DOI: 10.37903/vsgma.2025.2.16. – EDN JSGZND.
32. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» / О. Н. Ткачева, Н. Н. Яхно, Н. Г. Незнанов [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2025. – Т. 125. – № 3-3. – С. 7-149. – DOI: 10.17116/jnevro2025125337.

33. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision / American Psychiatric Association. – Washington, DC : American Psychiatric Association, 2022. – 1120 p. – ISBN 978-0-89042-576-3.
34. Парфенов, В. А. Диагноз и лечение сосудистых когнитивных нарушений, применение цитиколина / В. А. Парфенов // *Consilium Medicum*. – 2024. – Т. 26. – № 2. – С. 111-115. – DOI: 10.26442/20751753.2024.2.202719.
35. Vascular cognitive impairment – Past, present, and future challenges / A. Badji, J. Youwakim, A. Cooper [et al.] // *Ageing Research Reviews*. – 2023. – Vol. 90. – P. 102042. – DOI: 10.1016/j.arr.2023.102042.
36. 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. – № 9. – P. 2672-2713. – DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
37. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study / O. A. Skrobot, J. O'Brien, S. Black [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2017. – Vol. 13. – № 6. – P. 624-633. – DOI: 10.1016/j.jalz.2016.10.007.
38. Diagnosis of vascular cognitive impairment: recommendations of the scientific department of cognitive neurology and aging of the Brazilian Academy of Neurology / B. J. A. P. Barbosa, J. I. Siqueira, G. S. Alves [et al.] // *Dement Neuropsychol*. – 2022. – Vol. 16. – № 3 Suppl. 1. – P. 53-72. – DOI: 10.1590/1980-5764-DN-2022-S104PT.
39. The Italian guideline on diagnosis and treatment of dementia and mild cognitive impairment / E. Fabrizi, A. Ancidoni, N. Locuratolo [et al.] // *Age Ageing*. – 2024. – Vol. 53. – № 11. – P. afae250. – DOI: 10.1093/ageing/afae250.
40. The Vascular Behavioral and Cognitive Disorders criteria for vascular cognitive disorders: a validation study / P. S. Sachdev, D. M. Lipnicki, J. D. Crawford, H. Brodaty // *European Journal of Neurology*. – 2019. – Vol. 26. – № 9. – P. 1161-1167. – DOI: 10.1111/ene.13960.
41. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013 / M. Duering, G. J. Biessels, A. Brodtmann [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2023. – Vol. 22. – № 7. – P. 602-618. – DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00131-X.
42. Karceski, S. The SVD score / S. Karceski // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83. – № 14. – P. e138-e140. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000000925.
43. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / F. Fazekas, J. B. Chawluk, A. Alavi [et al.] // *AJR Am J Roentgenol*. – 1987. – Vol. 149. – № 2. – P. 351-356. – DOI: 10.2214/ajr.149.2.351.

44. Small Vessel Disease, a Marker of Brain Health: What the Radiologist Needs to Know / A. Mahammedi, L. L. Wang, B. J. Williamson [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2022. – Vol. 43. – № 5. – P. 650-660. – DOI: 10.3174/ajnr.A7302.
45. White matter hyperintensities across the adult lifespan: relation to age, A $\beta$  load, and cognition / A. Garnier-Crussard, S. Bougacha, M. Wirth [et al.] // *Alzheimers Res Ther.* – 2020. – Vol. 12. – № 1. – P. 127. – DOI: 10.1186/s13195-020-00669-4.
46. Gottesman, R. F. Risk Factors, Lifestyle Behaviors, and Vascular Brain Health / R. F. Gottesman, S. Seshadri // *Stroke.* – 2022. – Vol. 53. – № 2. – P. 394-403. – DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.032610.
47. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission / G. Livingston, J. Huntley, A. Sommerlad [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396. – № 10248. – P. 413-446. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
48. The global prevalence of mild cognitive impairment in geriatric population with emphasis on influential factors: a systematic review and meta-analysis / N. Salari, F. Lotfi, A. Abdolmaleki [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2025. – Vol. 25. – P. 313. – DOI: 10.1186/s12877-025-05967-w.
49. Dichgans, M. Vascular Cognitive Impairment / M. Dichgans, D. Leys // *Circulation Research.* – 2017. – Vol. 120. – № 3. – P. 573-591. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426.
50. Старение мозга мужчин и женщин [монография] / И. Н. Боголепова, Л. И. Малофеева, П. А. Агапов. – Москва : Российская академия наук, ФГБНУ НЦН, 2019. – 167 с. – ISBN 978-5-907036-33-8.
51. Sex Differences in the Association Between Vascular Risk Factors and Cognitive Decline: A UK Biobank Study / A. Kaur, M. H. Fouad, C. Pozzebon [et al.] // *JACC Advances.* – 2024. – Vol. 3. – № 7. – P. 100930. – DOI: 10.1016/j.jacadv.2024.100930.
52. Sex differences in memory clinic patients with possible vascular cognitive impairment / L. G. Exalto, J. M. F. Boomsma, R. Babapour Mofrad [et al.] [TRACE-VCI study group] // *Alzheimer's & Dementia.* – 2020. – Vol. 12. – № 1. – P. e12090. – DOI: 10.1002/dad2.12090.
53. Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease / Y. Inoue, F. Shue, G. Bu, T. Kanekiyo // *Molecular Neurodegeneration.* – 2023. – Vol. 18. – № 1. – P. 46. – DOI: 10.1186/s13024-023-00640-5.
54. Markus, H. S. The pathogenesis of cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment / H. S. Markus, A. Joutel // *Physiological Reviews.* – 2025. – Vol. 105. – № 3. – P. 1075-1171. – DOI: 10.1152/physrev.00028.2024.
55. Неврология: национальное руководство: в 2-х т. / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – Т. 1. – 880 с. – ISBN 978-5-9704-6672-8.

56. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges / L. Pantoni // *The Lancet Neurology*. – 2010. – Vol. 9. – № 7. – P. 689-701. – DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
57. Guo, W. White matter hyperintensities volume and cognition: A meta-analysis / W. Guo, J. Shi // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2022. – Vol. 14. – P. 949763. – DOI: 10.3389/fnagi.2022.949763.
58. Cognitive impairment and amygdala subregion volumes in elderly with cerebral small vessel disease: A large prospective cohort study / Z. Cheng, L. Yang, J. Li [et al.] // *Neurobiology of Disease*. – 2024. – Vol. 202. – P. 106716. – DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106716.
59. 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. – № 6. – P. 1263-1270. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000001294.
60. New horizons in cognitive and functional impairment as a consequence of cerebral small vessel disease / L. Tap, M. W. Vernooij, F. Wolters [et al.] // *Age and Ageing*. – 2023. – Vol. 52. – № 8. – P. afad148. – DOI: 10.1093/ageing/afad148.
61. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke / E. Sexton, A. McLoughlin, D. J. Williams [et al.] // *Eur Stroke J*. – 2019. – Vol. 4. – № 2. – P. 160-171. – DOI: 10.1177/2396987318825484.
62. Prevalence of dementia in ischaemic or mixed stroke populations: systematic review and meta-analysis / L. Craig, Z. L. Hoo, T. Z. Yan [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2022. – Vol. 93. – № 2. – P. 180-187. – DOI: 10.1136/jnnp-2020-325796.
63. Dowling, N. M. Poststroke Cognitive Impairment and the Risk of Recurrent Stroke and Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis / N. M. Dowling, S. Johnson, Z. Nadareishvili // *Journal of the American Heart Association*. – 2024. – Vol. 13. – № 18. – P. e033807. – DOI: 10.1161/JAHA.123.033807.
64. Filler, J. Risk factors for cognitive impairment and dementia after stroke: a systematic review and meta-analysis / J. Filler, M. K. Georgakis, M. Dichgans // *The Lancet Healthy Longevity*. – 2024. – Vol. 5. – № 1. – P. e31-e44. – DOI: 10.1016/S2666-7568(23)00217-9.
65. Poststroke cognitive impairment among stroke survivors in Sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis / T. M. Aytenuw, D. Kefale, B. M. Birhane [et al.] // *BMC Public Health*. – 2024. – Vol. 24. – P. 2143. – DOI: 10.1186/s12889-024-19684-3.
66. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies / Y. N. Ou, C. C. Tan, X. N. Shen [et al.] // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76. – № 1. – P. 217-225. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993.

67. Когнитивные нарушения при хронической сердечной недостаточности / О. В. Дудченко, О. А. Ефремова, Л. А. Камышникова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2021. – № 4. – С. 76-81. – DOI: 10.35177/1994-5191-2021-4-16.
68. Шишкова, В. Н. Современный взгляд на механизмы развития когнитивных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и возможность их коррекции / В. Н. Шишкова, Т. В. Адашева // Нервные болезни. – 2021. – № 2. – С. 41-46. – DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12317.
69. Risk factors for mild cognitive impairment in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhao, H. Wang, G. Tang [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2025. – Vol. 16. – P. 1617248. – DOI: 10.3389/fendo.2025.1617248.
70. Obstructive Sleep Apnea and 15-Year Cognitive Decline: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / P. L. Lutsey, L. G. Bengtson, N. M. Punjabi [et al.] // *Sleep*. – 2016. – Vol. 39. – № 2. – P. 309-316. – DOI: 10.5665/sleep.5434.
71. Структура нарушений дыхания во сне и когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях / Л. А. Гераскина, Г. Г. Шарипов, А. В. Фоякин, М. Ю. Максимова // Российский неврологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 26-33. – DOI: 10.30629/2658-7947-2020-25-3-26-33.
72. Does Obstructive sleep apnea mediate the risk of cognitive impairment by expanding the perivascular space? / S. Ke, T. Luo, Y. Ding [et al.] // *Sleep & Breathing*. – 2025. – Vol. 29. – № 2. – P. 130. – DOI: 10.1007/s11325-025-03291-6.
73. Sleep and neurocognitive decline in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos / A. R. Ramos, W. Tarraf, B. Wu [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2020. – Vol. 16. – № 2. – P. 305-315. – DOI: 10.1016/j.jalz.2019.08.191.
74. Sleep disturbance and daytime sleepiness predict vascular dementia / P. C. Elwood, A. J. Bayer, M. Fish [et al.] // *Journal of Epidemiology and Community Health*. – 2011. – Vol. 65. – № 9. – P. 820-824. – DOI: 10.1136/jech.2009.100503.
75. Association between Dyslipidaemia and Cognitive Impairment: A Meta-Analysis of Cohort and Case-Control Studies / Y. Zhao, H. Zhang, J. Cheng [et al.] // *Journal of Integrative Neuroscience*. – 2024. – Vol. 23. – № 2. – P. 40. – DOI: 10.31083/j.jin2302040.
76. Wang, W. Cognitive function in dyslipidemia patients: exploring the impact of statins / W. Wang, X. Li // *Frontiers in Neurology*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1436010. – DOI: 10.3389/fneur.2024.1436010.
77. Association between carotid intima-media thickness and fasting blood glucose level: A population-based cross-sectional study among low-income adults in rural China / L. Gao, L. Bai, M. Shi [et al.] // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2017. – Vol. 8. – № 6. – P. 788-797. – DOI: 10.1111/jdi.12639.

78. Current perspectives on prevention of vascular cognitive impairment and promotion of vascular brain health / R. N. Kalaria, R. O. Akinyemi, S. M. Paddick [et al.] // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 25-44. – DOI: 10.1080/14737175.2023.2273393.
79. From Mechanisms to Medicine: Neurovascular Coupling in the Diagnosis and Treatment of Cerebrovascular Disorders: A Narrative Review / L. Yang, W. Zhao, Y. Kan [et al.] // *Cells*. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. 16. – DOI: 10.3390/cells14010016.
80. Черваев, А. А. Механизмы нейрососудистого сопряжения / А. А. Черваев, М. Г. Буцких, М. М. Галагудза // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 67-73. – DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-67-73.
81. Iadecola, C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease / C. Iadecola // *Neuron*. – 2017. – Vol. 96. – № 1. – P. 17-42. – DOI: 10.1016/j.neuron.2017.07.030.
82. Altered neurovascular coupling in patients with vascular cognitive impairment: a combined ASL-fMRI analysis / Z. Ruan, D. Sun, X. Zhou [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2023. – Vol. 15. – P. 1224525. – DOI: 10.3389/fnagi.2023.1224525.
83. Dysfunction of neurovascular coupling in patients with cerebral small vessel disease: A combined resting-state fMRI and arterial spin labeling study / H. Li, Y. Li, Q. Zhong [et al.] // *Experimental Gerontology*. – 2024. – Vol. 194. – P. 112478. – DOI: 10.1016/j.exger.2024.112478.
84. Oxidative stress and chronic cerebral hypoperfusion: An overview from preclinical rodent models / S. Kimura, M. Iwata, H. Takase [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2025. – Vol. 45. – № 3. – P. 381-395. – DOI: 10.1177/0271678X241305899.
85. Cellular and molecular mechanisms of the blood-brain barrier dysfunction in neurodegenerative diseases / T. Chen, Y. Dai, C. Hu [et al.] // *Fluids and Barriers of the CNS*. – 2024. – Vol. 21. – № 1. – P. 60. – DOI: 10.1186/s12987-024-00557-1.
86. Cognitive impairment in cerebral small vessel disease induced by hypertension / W. Wei, D. Ma, L. Li [et al.] // *Neural Regeneration Research*. – 2024. – Vol. 19. – № 7. – P. 1454-1462. – DOI: 10.4103/1673-5374.385841.
87. The role of inflammasomes in vascular cognitive impairment / L. Poh, W. L. Sim, D. G. Jo [et al.] // *Molecular Neurodegeneration*. – 2022. – Vol. 17. – P. 4. – DOI: 10.1186/s13024-021-00506-8.
88. Sorond, F. A. Brain White Matter: A Substrate for Resilience and a Substance for Subcortical Small Vessel Disease / F. A. Sorond, P. B. Gorelick // *Brain Sciences*. – 2019. – Vol. 9. – № 8. – P. 193. – DOI: 10.3390/brainsci9080193.
89. Diffusion Tensor Imaging With Tract-Based Spatial Statistics Reveals White Matter Abnormalities in Patients With Vascular Cognitive Impairment / H. J. Chen, Y. Q. Gao, C. H. Che [et al.] // *Frontiers in Neuroanatomy*. – 2018. – Vol. 12. – P. 53. – DOI: 10.3389/fnana.2018.00053.

90. Meso-cortical pathway damage in cognition, apathy and gait in cerebral small vessel disease / H. Li, M. A. Jacob, M. Cai [et al.] // *Brain*. – 2024. – Vol. 147. – № 11. – P. 3804-3816. – DOI: 10.1093/brain/awae145.
91. Structural and functional alterations in cerebral small vessel disease: an ALE-based meta-analysis / Y. Li, X. Liu, X. Jia [et al.] // *Cerebral Cortex*. – 2023. – Vol. 33. – № 9. – P. 5484-5492. – DOI: 10.1093/cercor/bhac435.
92. Нейровизуализация церебральной болезни мелких сосудов при умеренных когнитивных расстройствах у лиц пожилого возраста / И. К. Стулов, Н. А. Гомзякова, Я. Д. Плюснина [и др.] // *Успехи геронтологии*. – 2023. – Т. 36. – № 1. – С. 89-97. – DOI: 10.34922/AE.2023.36.1.012. – EDN: BSBLFH.
93. Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia / N. S. Rost, A. Brodtmann, M. P. Pase [et al.] // *Circulation Research*. – 2022. – Vol. 130. – № 8. – P. 1252-1271. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319951.
94. Chang, M. Y. Neuropsychological Assessment / M. Y. Chang, A. S. Davis // *Encyclopedia of Child Behavior and Development* / S. Goldstein, J. A. Naglieri (eds). – Boston, MA : Springer, 2011. – DOI: 10.1007/978-0-387-79061-9\_1960.
95. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach / P. S. Sachdev, D. Blacker, D. G. Blazer [et al.] // *Nature Reviews Neurology*. – 2014. – Vol. 10. – № 11. – P. 634-642. – DOI: 10.1038/nrneuro1.2014.181.
96. Пилипович, А. А. Умеренные когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и терапии / А. А. Пилипович, О. В. Воробьева // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2020. – Т. 120. – № 11. – С. 124-130.
97. Усюкина, М. В. Инструменты оценки нейрокогнитивных функций у больных эпилепсией / М. В. Усюкина, М. В. Лаврущик, С. В. Корнилова // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2022. – Т. 32. – № 1. – С. 89-95.
98. Diagnostic Precision in the Detection of Mild Cognitive Impairment: A Comparison of Two Approaches / A. M. Weinstein, S. Gujral, M. A. Butters [et al.] // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2022. – Vol. 30. – № 1. – P. 54-64. – DOI: 10.1016/j.jagp.2021.04.004.
99. Sensitivity and specificity of neuropsychological tests for mild cognitive impairment, vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease / C. A. De Jager, E. Hogervorst, M. Combrinck, M. M. Budge // *Psychological Medicine*. – 2003. – Vol. 33. – № 6. – P. 1039-1050. – DOI: 10.1017/S0033291703008031.
100. Can MoCA and MMSE Be Interchangeable Cognitive Screening Tools? A Systematic Review / G. S. A. Siqueira, P. M. S. Hagemann, D. S. Coelho [et al.] // *The Gerontologist*. – 2019. – Vol. 59. – № 6. – P. e743-e763. – DOI: 10.1093/geront/gny126.

101. Ghafar, M. Z. A. A. Cognitive screening instruments to identify vascular cognitive impairment: A systematic review / M. Z. A. A. Ghafar, H. N. Miptah, R. O'Caomh // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2019. – Vol. 34. – № 8. – P. 1114-1127. – DOI: 10.1002/gps.5136.
102. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke / Y. Dong, V. K. Sharma, B. P. Chan [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2010. – Vol. 299. – № 1-2. – P. 15-18. – DOI: 10.1016/j.jns.2010.08.051.
103. Hobson, J. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) / J. Hobson // *Occupational Medicine*. – 2015. – Vol. 65. – № 9. – P. 764-765. – DOI: 10.1093/occmed/kqv078.
104. Яхно, Н. Н. Сосудистые когнитивные расстройства / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров // *PMЖ*. – 2005. – № 12. – С. 789.
105. VasCog Screen test: sensitive in detecting cognitive impairment in patients who had a stroke or with heart failure / N. Y. C. Chen, M. Y. L. Tan, J. Xu [et al.] // *Stroke and Vascular Neurology*. – 2025. – Vol. 10. – № 1. – P. 25-31. – DOI: 10.1136/svn-2023-002701.
106. Clock-drawing test in vascular mild cognitive impairment: Validity of quantitative and qualitative analyses / F. Dong, K. Shao, S. Guo [et al.] // *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. – 2020. – Vol. 42. – № 6. – P. 622-633. – DOI: 10.1080/13803395.2020.1793104.
107. Shulman, K. I. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? / K. I. Shulman // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2000. – Vol. 15. – № 6. – P. 548-561. – DOI: 10.1002/1099-1166(200006)15:6<548::AID-GPS242>3.0.CO;2-U.
108. Gradwohl, B. D. Cross-Validating the Executive Errors Scale of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status / B. D. Gradwohl, A. C. Hale, R. J. Spencer // *Perceptual and Motor Skills*. – 2023. – Vol. 130. – № 5. – P. 1970-1984. – DOI: 10.1177/00315125231185555.
109. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan, B. Pillon // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55. – № 11. – P. 1621-1626. – DOI: 10.1212/WNL.55.11.1621.
110. Frontal Assessment Battery as a Useful Tool to Differentiate Mild Cognitive Impairment due to Subcortical Ischemic Vascular Disease from Alzheimer Disease / Y. H. Hsu, C. F. Huang, C. P. Lo [et al.] // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 2016. – Vol. 42. – № 5-6. – P. 331-341. – DOI: 10.1159/000452762.
111. Development and psychometric properties of a neuropsychological battery for mild cognitive impairment with small vessel disease: the VMCI-Tuscany Study / E. Salvadori, A. Poggesi, G. Pracucci [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2015. – Vol. 43. – № 4. – P. 1313-1323. – DOI: 10.3233/JAD-141449.

112. Symbol Digit Modalities Test adaptation for Magnetic Resonance Imaging environment: A systematic review and meta-analysis / P. H. R. Silva, C. T. Spedo, A. A. Barreira [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2018. – Vol. 20. – P. 136-143. – DOI: 10.1016/j.msard.2018.01.014.
113. Processing Speed and Attentional Shift/Mental Flexibility in Patients with Stroke: A Comprehensive Review on the Trail Making Test in Stroke Studies / A. Tsiakiri, F. Christidi, D. Tsiptsios [et al.] // *Neurology International*. – 2024. – Vol. 16. – № 1. – P. 210-225. – DOI: 10.3390/neurolint16010014.
114. Rethinking the neurological examination II: dynamic balance assessment / P. A. Maranhão-Filho, E. T. Maranhão, M. A. Lima [et al.] // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2011. – Vol. 69. – № 6. – P. 959-963. – DOI: 10.1590/S0004-282X2011000700022.
115. Timed Up-and-Go Dual-Task Testing in the Assessment of Cognitive Function: A Mixed Methods Observational Study for Development of the UDDGait Protocol / Y. Cedervall, A. M. Stenberg, H. B. Åhman [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Vol. 17. – № 5. – P. 1715. – DOI: 10.3390/ijerph17051715.
116. Hun Sung, J. Subjective Memory Complaints and Their Relationship with the Objective Cognitive Performance of Stroke Patients / J. Hun Sung, S. Kim, J. H. Shin // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 2022. – Vol. 51. – № 6. – P. 475-484. – DOI: 10.1159/000527685.
117. Construct validity of the Free and Cued Selective Reminding Test in older adults with memory complaints / F. Clerici, R. Ghiretti, A. Di Pucchio [et al.] // *Journal of Neuropsychology*. – 2017. – Vol. 11. – № 2. – P. 238-251. – DOI: 10.1111/jnp.12087.
118. Когнитивные нарушения и болезнь мелких сосудов при фибрилляции предсердий / П. М. Крупенин, О. Н. Воскресенская, Д. А. Напалков [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2022. – Т. 14. – № 6. – С. 55-62. – DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-55-62.
119. Нейропсихологический профиль у пациентов с гипертонической энцефалопатией на фоне резистентной артериальной гипертензии / Х. Ё. Шарипова, Ф. Н. Абдуллоев, Р. Г. Сохибов [и др.] // *Вестник Авиценны*. – 2022. – Т. 24. – № 4. – С. 442-451. – DOI: 10.25005/2074-0581-2022-24-4-442-451.
120. Компьютерный анализ данных магнитно-резонансной томографии головного мозга в верификации болезни мелких сосудов и умеренного когнитивного расстройства / П. М. Крупенин, В. А. Перепелов, Е. М. Перепелова [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2022. – Т. 24. – № 2. – С. 90-95.
121. Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study / M. Sarazin, C. Berr, J. De Rotrou [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69. – № 19. – P. 1859-1867. – DOI: 10.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7.
122. Empathy in mild cognitive impairment: a preliminary clinical comparative study in Southern Switzerland using the interpersonal reactivity index (IRI) and the story-based empathy task (SET) / L.

- Arnaud, L. Morellini, L. G. Rege-Colet [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2025. – Vol. 17. – P. 1661172. – DOI: 10.3389/fnagi.2025.1661172.
123. Profile of impairments in social and non-social cognition in vascular dementia compared to Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia / F. Strijkert, R. B. Huitema, B. C. van Munster [et al.] // *Journal of the International Neuropsychological Society*. – 2025. – Vol. 31. – № 4. – P. 300-306. – DOI: 10.1017/S1355617725101045.
124. White matter hyperintensities associated with small vessel disease impair social cognition beside attention and memory / J. Kynast, L. Lampe, T. Luck [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2018. – Vol. 38. – № 6. – P. 996-1009. – DOI: 10.1177/0271678X17719380.
125. Валидация русскоязычной версии опросника для оценки критичности к нарушениям у неврологических больных (Self-Awareness Deficit Interview, SADI) / Н. А. Варако, Ю. В. Гридасова, М. С. Ковязина [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2025. – Т. 17. – № 2. – С. 22-29. – DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-22-29.
126. Tang, W. K. Metacognition impairment in stroke / W. K. Tang, E. Hui, T. W. H. Leung // *Frontiers in Neurology*. – 2025. – Vol. 16. – P. 1501419. – DOI: 10.3389/fneur.2025.1501419.
127. Мозговая активность при распознавании эмоций по выражению глаз / М. А. Желтякова, А. Д. Мызников, А. Д. Коротков [и др.] // *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*. – 2025. – Т. 75. – № 2. – С. 206-221. – DOI: 10.31857/S00444467725020051. – EDN: QJKDBV.
128. Reading the Mind in the Eyes: A Population-Based Study of Social Cognition in Older Adults / S. Lee, E. P. Jacobsen, Y. Jia [et al.] // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2021. – Vol. 29. – № 7. – P. 634-642. – DOI: 10.1016/j.jagp.2020.11.009.
129. Late-life depression accentuates cognitive weaknesses in older adults with small vessel disease / L. E. Oberlin, M. Respino, L. Victoria [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2022. – Vol. 47. – № 2. – P. 580-587. – DOI: 10.1038/s41386-021-00973-z.
130. Brain-cognition relationships in late-life depression: a systematic review of structural magnetic resonance imaging studies / T. Marawi, N. J. Ainsworth, P. Zhukovsky [et al.] // *Translational Psychiatry*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 284. – DOI: 10.1038/s41398-023-02584-2.
131. Limited validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in dementia: evidence from a confirmatory factor analysis / J. Stott, A. Spector, M. Orrell [et al.] // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2017. – Vol. 32. – № 7. – P. 805-813. – DOI: 10.1002/gps.4530.
132. The Role of Methionine-Rich Diet in Unhealthy Cerebrovascular and Brain Aging: Mechanisms and Implications for Cognitive Impairment / A. Ungvari, R. Gulej, B. Csik [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – № 21. – P. 4662. – DOI: 10.3390/nu15214662.

133. Wang, Y. P. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review / Y. P. Wang, C. Gorenstein // *Revista Brasileira de Psiquiatria*. – 2013. – Vol. 35. – № 4. – P. 416-431. – DOI: 10.1590/1516-4446-2012-1048.
134. Association of Cerebrovascular Imaging Biomarkers, Depression, and Anxiety, with Mild Cognitive Impairment / M. Vassilaki, J. A. Syrjanen, J. Krell-Roesch [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. – 2023. – Vol. 7. – № 1. – P. 1237-1246. – DOI: 10.3233/ADR-230073.
135. Julian, L. J. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A) / L. J. Julian // *Arthritis Care & Research*. – 2011. – Vol. 63. – № Suppl 11. – P. S467-S472. – DOI: 10.1002/acr.20561.
136. Сосина, В. Б. Роль цереброваскулярной недостаточности в генезе когнитивных расстройств при сахарном диабете 2 типа / В. Б. Сосина, В. В. Захаров // *Поведенческая неврология*. – 2022. – № 1. – С. 34-38.
137. Данилова, Е. В. Оценка тревожных расстройств и качества жизни пациентов с хронической ишемией головного мозга / Е. В. Данилова, Е. А. Алексеева // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. – 2013. – Т. 3. – № 2. – С. 271-272.
138. Graf, C. The Lawton instrumental activities of daily living scale / C. Graf // *The American Journal of Nursing*. – 2008. – Vol. 108. – № 4. – P. 52-63. – DOI: 10.1097/01.NAJ.0000314810.46029.74.
139. Development of a model on factors affecting instrumental activities of daily living in people with mild cognitive impairment - a Delphi study / M. Bruderer-Hofstetter, S. A. M. Sikkes, T. Münzer [et al.] // *BMC Neurology*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 264. – DOI: 10.1186/s12883-020-01843-9.
140. Educational level and its Association with the domains of the Montreal Cognitive Assessment Test / M. G. Borda, C. Reyes-Ortiz, M. U. Pérez-Zepeda [et al.] // *Aging & Mental Health*. – 2019. – Vol. 23. – № 10. – P. 1300-1306. – DOI: 10.1080/13607863.2018.1488940.
141. 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. – № 4. – P. 695-699. – DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
142. Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста / Д. А. Сычев, О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, И. П. Малая. – М. : Издательство ООО «КОНГРЕССХИМ», 2024. – 124 с. – ISBN 978-5-6052709-2-8.
143. Declining Financial Capacity in Mild Cognitive Impairment: A Six-Year Longitudinal Study / R. C. Martin, A. Gerstenecker, K. L. Triebel [et al.] // *Archives of Clinical Neuropsychology*. – 2019. – Vol. 34. – № 2. – P. 152-161. – DOI: 10.1093/arclin/acy030.
144. In-vehicle sensing and data analysis for older drivers with mild cognitive impairment / S. Moshfeghi, M. T. Jan, J. Conniff [et al.]. – Текст: непосредственный // 2023 IEEE 20th International

- Conference on Smart Communities: Improving Quality of Life using AI, Robotics and IoT (HONET). – IEEE, 2023. – P. 140-145.
145. Vascular cognitive impairment: Advances in clinical research and management / T. You, Y. Wang, S. Chen [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2024. – Vol. 137. – № 23. – P. 2793-2807. – DOI: 10.1097/CM9.0000000000003220.
146. Executive testing predicts functional loss in subjects with white matter lesions / F. K. Sudo, G. S. Alves, L. Ericeira-Valente [et al.] // *Neurocase*. – 2015. – Vol. 21. – № 6. – P. 679-687. – DOI: 10.1080/13554794.2014.973884.
147. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management / M. C. Zanon Zotin, L. Sveikata, A. Viswanathan, P. Yilmaz // *Current Opinion in Neurology*. – 2021. – Vol. 34. – № 2. – P. 246-257. – DOI: 10.1097/WCO.0000000000000913.
148. Higher Total Cerebral Small Vessel Disease Burden Was Associated With Mild Cognitive Impairment and Overall Cognitive Dysfunction: A Propensity Score-Matched Case–Control Study / X. Li, J. Yuan, W. Qin [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2021. – Vol. 13. – P. 695732. – DOI: 10.3389/fnagi.2021.695732.
149. Prevalence and characteristics of vascular cognitive impairment in a European cohort of adult patients with Moyamoya angiopathy / M. Giroud, L. Calviere, C. Machado [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2024. – Vol. 271. – № 9. – P. 5976-5984. – DOI: 10.1007/s00415-024-12555-2.
150. Inhibitory control deficits in vascular cognitive impairment revealed using the MILO task / E. Richards, I. M. Thornton, A. Bayer [et al.] // *Neuropsychologia*. – 2021. – Vol. 155. – P. 107794. – DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2021.107794.
151. Executive functions and processing speed in covert cerebral small vessel disease / H. Jokinen, H. M. Laakso, A. Arola [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2025. – Vol. 32. – № 1. – P. e16533. – DOI: 10.1111/ene.16533.
152. Insidious Attentional Deficits in Patients With Cerebral Small Vessel Disease Revealed by Attention Network Test / Y. Guo, S. Zhao, X. Hou [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 865307. – DOI: 10.3389/fneur.2022.865307.
153. Attention Performance and Altered Amplitude of Low-frequency Fluctuations in the Attention Network of Patients with MCI: A Resting-state Functional MRI Study / J. Luo, Y. Zeng, Y. Ye [et al.] // *Journal of Integrative Neuroscience*. – 2025. – Vol. 24. – № 4. – P. 36464. – DOI: 10.31083/JIN36464.
154. Laterality of Attentional Networks in Patients With Cerebral Small Vessel Disease / S. Cao, J. Zhang, Z. Wang [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2020. – Vol. 12. – P. 21. – DOI: 10.3389/fnagi.2020.00021.
155. Захаров, В. В. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века / В. В. Захаров, К. Б. Слепцова, О. О. Мартынова // *РМЖ*. – 2021. – № 5. – С. 45-49.

156. Dysexecutive syndrome and cerebrovascular disease in non-amnesic mild cognitive impairment: A systematic review of the literature / F. K. Sudo, C. E. O. Alves, G. S. Alves [et al.] // *Dementia & Neuropsychologia*. – 2012. – Vol. 6. – № 3. – P. 145-151. – DOI: 10.1590/S1980-57642012DN06030006.
157. Drivers of Memory Loss Underreport in Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer Versus Vascular Disease / A. Q. Briggs, S. Ouedraogo Tall, C. Boza-Calvo [et al.] // *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. – 2024. – Vol. 38. – № 2. – P. 128-132. – DOI: 10.1097/WAD.0000000000000627.
158. Relationships Between Memory Impairments and Hippocampal Structure in Patients With Subcortical Ischemic Vascular Disease / M. He, Y. Li, L. Zhou [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2022. – Vol. 14. – P. 823535. – DOI: 10.3389/fnagi.2022.823535.
159. Middle-age cerebral small vessel disease and cognitive function in later life: a population-based prospective cohort study / A. T. Siddiquee, Y. H. Hwang, S. Kim [et al.] // *The Lancet Regional Health - Western Pacific*. – 2025. – Vol. 55. – P. 101284. – DOI: 10.1016/j.lanwpc.2024.101284.
160. Trajectories of Cognitive Impairment in Adults Bearing Vascular Risk Factors, with or without Diagnosis of Mild Cognitive Impairment: Findings from a Longitudinal Study Assessing Executive Functions, Memory, and Social Cognition / G. Tsentidou, D. Moraitou, M. Tsolaki [et al.] // *Diagnostics*. – 2022. – Vol. 12. – № 12. – P. 3017. – DOI: 10.3390/diagnostics12123017.
161. Investigating the contribution of white matter hyperintensities and cortical thickness to empathy in neurodegenerative and cerebrovascular diseases / M. Ozzoude, B. Varriano, D. Beaton [et al.] // *GeroScience*. – 2022. – Vol. 44. – № 3. – P. 1575-1598. – DOI: 10.1007/s11357-022-00539-x.
162. Преображенская, И. С. Эмоциональный интеллект и сосудистые когнитивные расстройства / И. С. Преображенская // *Эффективная фармакотерапия*. – 2024. – Т. 20. – № 40. – С. 32-42. – DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-40-32-42.
163. Alexopoulos, G. S. The vascular depression hypothesis: 10 years later / G. S. Alexopoulos // *Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 60. – № 12. – P. 1304-1305. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.09.006.
164. Jellinger, K. A. Pathomechanisms of Vascular Depression in Older Adults / K. A. Jellinger // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 23. – № 1. – P. 308. – DOI: 10.3390/ijms23010308.
165. Apathy is more severe in vascular than amnesic mild cognitive impairment in a community: the Kurihara Project / K. Nakamura, M. Kasai, Y. Ouchi [et al.] // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2013. – Vol. 67. – № 7. – P. 517-525. – DOI: 10.1111/pcn.12098.
166. Neuropsychiatric symptoms in Vascular Cognitive Impairment: A systematic review / C. Tiel, F. K. Sudo, G. S. Alves [et al.] // *Dementia & Neuropsychologia*. – 2015. – Vol. 9. – № 3. – P. 230-236. – DOI: 10.1590/1980-57642015DN93000004.

167. International Classification of Sleep Disorders – Third Edition, Text Revision (ICSD-3-TR) / American Academy of Sleep Medicine. – Darien, IL : American Academy of Sleep Medicine, 2023. – ISBN 978-0-9657220-9-4.
168. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome / R. Lv, X. Liu, Y. Zhang [et al.] // *Signal transduction and targeted therapy*. – 2023. – Vol. 8. – № 1. – P. 218. – DOI: 10.1038/s41392-023-01496-3.
169. Рубина, С. С. Обструктивное апноэ сна: современный взгляд на проблему / С. С. Рубина, И. И. Макарова // *Уральский медицинский журнал*. – 2021. – Т. 20. – № 4. – С. 85-92.
170. Оценка особенностей структурной организации сна при синдроме обструктивного апноэ в позиции современной патофизиологии / И. М. Мадаева, О. Н. Бердина, Н. В. Семенова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. – 2020. – Т. 120. – № 9(2). – С. 80-84. – DOI: 10.17116/jnevro202012009280.
171. The Global Burden of Obstructive Sleep Apnea / G. Iannella, A. Pace, M. G. Bellizzi [et al.] // *Diagnostics* (Basel, Switzerland). – 2025. – Vol. 15. – № 9. – P. 1088. – DOI: 10.3390/diagnostics15091088.
172. Society of Anesthesia and Sleep Medicine Guidelines on Preoperative Screening and Assessment of Adult Patients With Obstructive Sleep Apnea / F. Chung, M. Nagappa, P. Liao [et al.] // *Anesthesia and analgesia*. – 2016. – Vol. 123. – № 2. – P. 452-473. – DOI: 10.1213/ANE.0000000000001416.
173. Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment / Y. Fu, Y. Xia, H. Yi [et al.] // *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. – 2017. – Vol. 21. – № 1. – P. 181-189. – DOI: 10.1007/s11325-016-1393-1.
174. Reliability of STOP-Bang questionnaire and pulse oximetry as predictors of OSA - a retrospective study / A. Tripathi, A. Gupta, P. Rai [et al.] // *Cranio : the journal of craniomandibular practice*. – 2025. – Vol. 43. – № 2. – P. 200-204. – DOI: 10.1080/08869634.2022.2114685.
175. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Nagappa, P. Liao, J. Wong [et al.] // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10. – № 12. – P. e0143697. – DOI: 10.1371/journal.pone.0143697.
176. Screening for obstructive sleep apnea in elderly: performance of the Berlin and STOP-Bang questionnaires and the Epworth sleepiness scale using polysomnography as gold standard / P. H. Godoy, A. P. C. D. S. Nucera, A. P. Colcher [et al.] // *Sleep science (Sao Paulo, Brazil)*. – 2022. – Vol. 15. – № 2. – P. 136-142. – DOI: 10.5935/1984-0063.20220033.
177. Screening Questionnaires for Obstructive Sleep Apnea: An Updated Systematic Review / B. Amra, B. Rahmati, F. Soltaninejad [et al.] // *Oman medical journal*. – 2018. – Vol. 33. – № 3. – P. 184-192. – DOI: 10.5001/omj.2018.36.

178. The Weighted Combination of the Epworth Sleepiness Scale and the STOP-Bang Questionnaire Improved the Predictive Value of for OSAHS in Hypertensive Patients / D. S. Sun, S. K. Xu, L. Wang [et al.] // *International journal of general medicine*. – 2022. – Vol. 15. – P. 6909-6915. – DOI: 10.2147/IJGM.S360544.
179. Objective evaluation of excessive daytime sleepiness / J. Taillard, J. A. Micoulaud-Franchi, V. P. Martin [et al.] // *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*. – 2024. – Vol. 54. – № 2. – P. 102938. – DOI: 10.1016/j.neucli.2023.102938.
180. Portable polygraphic device (Somnocheck micro CARDIO®) provides accurate diagnostic information in psychiatric patients at risk for obstructive sleep apnoea: an observational cohort study / M. Bailer, E. M. Stein, M. I. Sprügel [et al.] // *BMC psychiatry*. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 607. – DOI: 10.1186/s12888-024-06049-8.
181. Возможности диагностики синдрома обструктивного апноэ сна / А. В. Жарикова, О. А. Кривошей, А. О. Жарикова [и др.] // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. – 2022. – № 1. – С. 69-80.
182. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Российского общества сомнологов (РОС) по диагностике и лечению обструктивного апноэ сна у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2024) / А. Ю. Литвин, И. Е. Чазова, Е. М. Елфимова [и др.] // *Евразийский кардиологический журнал*. – 2024. – № 3 (48). – С. 6-27. – DOI: 10.38109/2225-1685-2024-3-6-27.
183. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов (РОС) / Р. В. Бузунов, А. Д. Пальман, А. Ю. Мельников [и др.] // *Эффективная фармакотерапия*. – 2018. – № 35. – С. 34-45.
184. Домбровская, В. Синдром обструктивного апноэ: причины возникновения, последствия для психики и способы лечения / В. Домбровская // *Вестник науки*. – 2024. – Т. 1. – № 5 (74). – С. 647-663. – DOI: 10.24412/2712-8849-2024-574-647-663.
185. Dharmakulaseelan, L. Sleep Apnea and Stroke: A Narrative Review / L. Dharmakulaseelan, M. I. Boulos // *Chest*. – 2024. – Vol. 166. – № 4. – P. 857-866. – DOI: 10.1016/j.chest.2024.04.028.
186. Obstructive sleep apnea and cerebral small vessel disease in community-based older people: an aspirin in reducing events in the elderly imaging substudy / S. A. Ward, E. Storey, M. T. Naughton [et al.] // *Sleep*. – 2025. – Vol. 48. – № 2. – P. zsae204. – DOI: 10.1093/sleep/zsae204.
187. Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly / R. S. Osorio, T. Gumb, E. Pirraglia [et al.] // *Neurology*. – 2015. – Vol. 84. – № 19. – P. 1964-1971. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000001566.
188. Синдром обструктивного апноэ сна — недооцененный фактор риска когнитивных нарушений / М. А. Хорева, М. П. Кузнецова, М. В. Каркавина [и др.] // *Журнал неврологии и*

психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123. – № 8. – С. 36-41. – DOI: 10.17116/jnevro202312308136.

189. Neuropeptide Y: An Update on the Mechanism Underlying Chronic Intermittent Hypoxia-Induced Endothelial Dysfunction / M. M. Li, Y. L. Zheng, W. D. Wang [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 712281. – DOI: 10.3389/fphys.2021.712281.

190. Association between autonomic function and obstructive sleep apnea: A systematic review / H. U. Dissanayake, Y. S. Bin, S. Ucak [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2021. – Vol. 57. – P. 101470. – DOI: 10.1016/j.smr.2021.101470.

191. Sleep during development: Sex and gender differences / P. Franco, B. Putois, A. Guyon [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2020. – Vol. 51. – P. 101276. – DOI: 10.1016/j.smr.2020.101276.

192. Suratkal, S. S. Imaging dendritic spines: molecular organization and signaling for plasticity / S. S. Suratkal, Y.-H. Yen, J. Nishiyama // *Current Opinion in Neurobiology*. – 2021. – Vol. 67. – P. 66-74. – DOI: 10.1016/j.conb.2020.08.006.

193. Seda, G. Effects of Obstructive Sleep Apnea and CPAP on Cognitive Function / G. Seda, G. Matwiyoff, J. S. Parrish // *Current neurology and neuroscience reports*. – 2021. – Vol. 21. – № 7. – P. 32. – DOI: 10.1007/s11910-021-01123-0.

194. Ghaderi, S. Obstructive sleep apnea and attention deficits: A systematic review of magnetic resonance imaging biomarkers and neuropsychological assessments / S. Ghaderi, S. Mohammadi, M. Mohammadi // *Brain and behavior*. – 2023. – Vol. 13. – № 11. – P. e3262. – DOI: 10.1002/brb3.3262.

195. Cognitive Functions in Patients with Moderate-to-Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome with Emphasis on Executive Functions and Decision-Making / L. Zhao, Y. Zhao, D. Su [et al.] // *Brain Sciences*. – 2023. – Vol. 13. – № 10. – P. 1436.

196. Sleep Deprivation Influences Trial-to-Trial Transfer but Not Task Performance / B. Shen, Z. Tian, J. Li [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2022. – Vol. 11. – № 19. – P. 5513. – DOI: 10.3390/jcm11195513.

197. Does subjective sleep affect cognitive function in healthy elderly subjects? The Proof cohort / M. Saint Martin, E. Sforza, J. C. Barthélémy [et al.] // *Sleep medicine*. – 2012. – Vol. 13. – № 9. – P. 1146-1152. – DOI: 10.1016/j.sleep.2012.06.021.

198. Association of obstructive sleep apnea with cognitive impairment and small vessel disease / L. Otero, A. Riveros-Rivera, P. Reyes [et al.] // *ERJ Open Research*. – 2019. – Vol. 5. – Suppl. 3. – P. P119. – DOI: 10.1183/23120541.sleepandbreathing-2019.P119.

199. Obstructive sleep apnea is associated with cognitive impairment in minor ischemic stroke / R. L. Zhu, C. Ouyang, R. L. Ma [et al.] // *Sleep Breath*. – 2022. – Vol. 26. – P. 1907-1914. – DOI: 10.1007/s11325-022-02575-5.

200. Sleep fragmentation and hypoxaemia as key indicators of cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnoea / T. Georgeson, L. Atkins, A. Zahnleiter [et al.] // *Sleep Science Practice*. – 2025. – Vol. 9. – P. 2. – DOI: 10.1186/s41606-024-00120-9.
201. Cognitive Complaints in Patients with Suspected Obstructive Sleep Apnea Are Associated with Sleepiness, Fatigue, and Anxiety, Not with Final Diagnosis or Objective Cognitive Impairment / T. J. A. Vaessen, R. E. Mark, S. Overeem [et al.] // *Clocks & Sleep*. – 2025. – Vol. 7. – № 1. – P. 12. – DOI: 10.3390/clockssleep7010012.
202. 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. – EDN: LASPWZ.
203. The study of the relationship between moderate to severe sleep obstructive apnea and cognitive impairment, anxiety, and depression / Y. Hong, C. Pei, L. Hao [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2024. – Vol. 15. – DOI: 10.3389/fneur.2024.1363005.
204. The association between hypoxic burden and the risk of cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea / X. Huang, Z. Zhang, X. Lan [et al.] // *Sleep*. – 2025. – Vol. 48. – № 3. – P. zsae269. – DOI: 10.1093/sleep/zsae269.
205. Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment / J. Vanek, J. Prasko, S. Genzor [et al.] // *Sleep medicine*. – 2020. – Vol. 72. – P. 50-58. – DOI: 10.1016/j.sleep.2020.03.017.
206. Depressive, anxiety, and sleep disturbance symptoms in patients with obstructive sleep apnea: a network analysis perspective / X. Luo, S. Li, Q. Wu [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2025. – Vol. 25. – P. 77. – DOI: 10.1186/s12888-025-06532-w.
207. Obstructive Sleep Apnea and Cognitive Decline: A Review of Potential Vulnerability and Protective Factors / J. Legault, C. Thompson, M. È. Martineau-Dussault [et al.] // *Brain Sciences*. – 2021. – Vol. 11. – № 6. – P. 706. – DOI: 10.3390/brainsci11060706.
208. Gozal, D. The ageing brain in sleep apnoea: paradoxical resilience, survival of the fittest, or simply comparing apples and oranges? / D. Gozal // *European Respiratory Journal*. – 2018. – Vol. 51. – № 6. – P. 1800802. – DOI: 10.1183/13993003.00802-2018.
209. Коберская, Н. Н. Современная концепция когнитивного резерва / Н. Н. Коберская, Г. Р. Табеева // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2019. – Т. 11. – № 1. – С. 96-102.
210. Юсупов, Ф. А. Нейропластичность и возможности современной нейрореабилитации / Ф. А. Юсупов, А. А. Юлдашев // *Бюллетень науки и практики*. – 2022. – Т. 8. – № 3. – С. 251-273.
211. Effect of cognitive reserve on the association between slow wave sleep and cognition in community-dwelling older adults / V. Ourry, S. Rehel, C. André [et al.] // *Aging*. – 2023. – Vol. 15. – № 18. – P. 9275-9292. – DOI: 10.18632/aging.204943.

212. Cognitive Functions in Obstructive Sleep Apnea: Observing the Effects of Continuous Positive Airway Pressure Treatment in Aging Patients / D. Buyukgok, Z. Bingöl, A. Tufan [et al.] // *European Journal of Geriatrics and Gerontology*. – 2023. – Vol. 5. – DOI: 10.4274/ejgg.galenos.2023.2023-1-2.
213. European Stroke Organisation and European Academy of Neurology joint guidelines on post-stroke cognitive impairment / T. J. Quinn, E. Richard, Y. Teuschl [et al.] // *European journal of neurology*. – 2021. – Vol. 28. – № 12. – P. 3883-3920. – DOI: 10.1111/ene.15068.
214. Gazerani, P. The neuroplastic brain: current breakthroughs and emerging frontiers / P. Gazerani // *Brain research*. – 2025. – Vol. 1858. – P. 149643. – DOI: 10.1016/j.brainres.2025.149643.
215. Методические подходы к восстановлению когнитивных функций с использованием компьютерных тренингов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / И. В. Тарасова, Д. С. Куприянова, О. А. Трубникова [и др.] // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2022. – Т. 7. – № 2. – С. 102-111.
216. Effect of Attention Training in Mild Cognitive Impairment Patients with Subcortical Vascular Changes: The RehAtt Study / L. Pantoni, A. Poggese, S. Diciotti [et al.] // *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. – 2017. – Vol. 60. – № 2. – P. 615-624. – DOI: 10.3233/JAD-170428.
217. The effects of 7-week cognitive training in patients with vascular cognitive impairment, no dementia (the Cog-VACCINE study): A randomized controlled trial / Y. Tang, Y. Xing, Z. Zhu [et al.] // *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. – 2019. – Vol. 15. – № 5. – P. 605-614. – DOI: 10.1016/j.jalz.2019.01.009.
218. Obstructive sleep apnea and multiple facets of a neuroinflammatory response: a narrative review / V. Gnoni, K. Ilic, P. Drakatos [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2022. – Vol. 14. – № 2. – URL: <https://jtd.amegroups.org/article/view/61176> (дата обращения: 15.01.2026).
219. The Combined Influences of Exercise, Diet and Sleep on Neuroplasticity / J. W. Pickersgill, C. V. Turco, K. Ramdeo [et al.] // *Frontiers in psychology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 831819. – DOI: 10.3389/fpsyg.2022.831819.
220. Singh, S. M. Clinical practice guidelines on addressing cognitive impairment in vascular dementias / S. M. Singh, P. Kathiresan, N. Gaur // *Indian journal of psychiatry*. – 2025. – Vol. 67. – № 1. – P. 54-64. – DOI: 10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry\_713\_24.
221. Obstructive sleep apnea is associated with worse cognitive outcomes in acute moderate-to-severe traumatic brain injury: A TBI Model Systems study / K. A. Steward, M. A. Silva, P. Maduri [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2022. – Vol. 100. – P. 454-461. – DOI: 10.1016/j.sleep.2022.09.012.
222. Effect of CPAP on cognitive function in stroke patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised controlled trials / Y. Yang, W. Wu, H. Huang [et al.] // *BMJ Open*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. e060166. – DOI: 10.1136/bmjopen-2021-060166.

223. Новикова, М. С. Предикторы эффективности нелекарственных методов лечения недементных сосудистых когнитивных нарушений / М. С. Новикова, В. В. Захаров // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123. – № 5. – С. 83-88. – DOI: 10.17116/jnevro202312305183.
224. Kim, J. H. Does Cognitive-Physical Dual-Task Training Have Better Clinical Outcomes than Cognitive Single-Task Training Does? A Single-Blind, Randomized Controlled Trial / J. H. Kim, J. H. Park // Healthcare (Basel, Switzerland). – 2023. – Vol. 11. – № 11. – P. 1544. – DOI: 10.3390/healthcare11111544.
225. Bizzi, E. From motor planning to execution: a sensorimotor loop perspective / E. Bizzi, R. Ajemian // Journal of neurophysiology. – 2020. – Vol. 124. – № 6. – P. 1815-1823. – DOI: 10.1152/jn.00715.2019.
226. Brain activation by a VR-based motor imagery and observation task: An fMRI study / J. D. Nunes, A. Vourvopoulos, D. A. Blanco-Mora [et al.] // PloS one. – 2023. – Vol. 18. – № 9. – P. e0291528. – DOI: 10.1371/journal.pone.0291528.
227. Зверев, Ю. П. Постуральный баланс и когнитивные функции: взаимодействие и значение для реабилитации (научный обзор) / Ю. П. Зверев, Т. В. Буйлова, А. А. Туличев // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2024. – Т. 6. – № 2. – С. 143-156. – DOI: 10.36425/rehab626484.
228. Стабилотренинг в реабилитации пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы / Н. С. Бофанова, Н. В. Артюшина, Ю. Е. Долгова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т. 28. – № 2. – С. 21-24. – DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-21-24.
229. Возможности тренировок с двойными задачами в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения при артериальной гипертензии / А. В. Астапенко, Т. С. Ващилина, Э. К. Сидорович [и др.] // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2025. – Т. 15. – № 1. – С. 24-37.
230. PEMOCS: effects of a concept-guided, PErsonalized, MOtor-Cognitive exergame training on cognitive functions and gait in chronic Stroke-a randomized, controlled trial / S. K. Huber, R. H. Knols, J. P. O. Held [et al.] // Frontiers in aging neuroscience. – 2025. – Vol. 17. – P. 1514594. – DOI: 10.3389/fnagi.2025.1514594.
231. Bazanova, O. M. Stabilometric Biofeedback Training in Cognitive and Affective Function Improvement. Contribution of the Russian Scientific School. Part II / O. M. Bazanova, A. V. Kovaleva // Human physiology. – 2022. – Vol. 48. – № 3. – P. 271-284. – DOI: 10.1134/S0362119722030021.
232. Computer-Based Cognitive Training vs. Paper-and-Pencil Training for Language and Cognitive Deficits in Greek Patients with Mild Alzheimer's Disease: A Preliminary Study / E. N. Georgopoulou, A. Nousia, V. Siokas [et al.] // Healthcare (Basel, Switzerland). – 2023. – Vol. 11. – № 3. – P. 443. – DOI: 10.3390/healthcare11030443.

233. 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. – EDN: SFQGKH.
234. Cognitive function and cardiovascular health in the elderly: network analysis based on hypertension, diabetes, cerebrovascular disease, and coronary heart disease / Y. Wang, H. Zhang, L. Liu [et al.] // *Front Aging Neurosci*. – 2023. – Vol. 15. – P. 1229559. – DOI: 10.3389/fnagi.2023.1229559.
235. Philip, B. A. Compensatory changes accompanying chronic forced use of the nondominant hand by unilateral amputees / B. A. Philip, S. H. Frey // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. – 2014. – Vol. 34. – № 10. – P. 3622-3631. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3770-13.2014.
236. Philip, B. A. Increased functional connectivity between cortical hand areas and praxis network associated with training-related improvements in non-dominant hand precision drawing / B. A. Philip, S. H. Frey // *Neuropsychologia*. – 2016. – Vol. 87. – P. 157-168. – DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.016.
237. Effect of Haptic Assistance Strategy on Mental Engagement in Fine Motor Tasks / H. Manjunatha, S. Pareek, A. H. Memar [et al.] // *Journal of Medical Robotics Research*. – 2020. – Vol. 5. – DOI: 10.1142/S2424905X20410044.
238. Perin, C. Less may be more: CPAP vs. APAP in the treatment of obstructive sleep apnea / C. Perin, P. R. Genta // *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. – 2021. – Vol. 47. – № 6. – P. e20210455. – DOI: 10.36416/1806-3756/e20210455.
239. Paz Y Mar, H. Duration of positive airway pressure adherence: how much PAP is enough? / H. Paz Y Mar, R. J. Castriotta // *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. – 2022. – Vol. 18. – № 4. – P. 969-970. – DOI: 10.5664/jcsm.9918.
240. Investigating changes in cognition associated with the use of CPAP in cognitive impairment and dementia: A retrospective study / Y. S. Costa, A. S. P. Lim, K. E. Thorpe [et al.] // *Sleep medicine*. – 2023. – Vol. 101. – P. 437-444. – DOI: 10.1016/j.sleep.2022.11.037.
241. Reversible Verbal Memory Integration Deficits in Obstructive Sleep Apnoea / O. Benkirane, D. Neu, R. Schmitz [et al.] // *Psychologica Belgica*. – 2021. – Vol. 61. – № 1. – P. 131-144. – DOI: 10.5334/pb.1035.
242. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cognitive Deficits in Middle-aged Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / Y. Y. Pan, Y. Deng, X. Xu [et al.] // *Chinese medical journal*. – 2015. – Vol. 128. – № 17. – P. 2365-2373. – DOI: 10.4103/0366-6999.163385.

243. Continuous Positive Airway Pressure for Cognition in Sleep Apnea and Mild Cognitive Impairment: A Pilot Randomized Crossover Clinical Trial / C. M. Hoyos, N. E. Cross, Z. Terpening [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2022. – Vol. 205. – № 12. – P. 1479-1482. – DOI: 10.1164/rccm.202111-2646LE.
244. Efficacy of CPAP for Improvements in Sleepiness, Cognition, Mood, and Quality of Life in Elderly Patients With OSA: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / G. Labarca, D. Saavedra, J. Dreyse [et al.] // *Chest*. – 2020. – Vol. 158. – № 2. – P. 751-764. – DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.049.
245. CPAP Adherence May Slow 1-Year Cognitive Decline in Older Adults with Mild Cognitive Impairment and Apnea / K. C. Richards, N. Gooneratne, B. Dickey [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2019. – Vol. 67. – № 3. – P. 558-564. – DOI: 10.1111/jgs.15758.
246. Song, J. BDNF Signaling in Vascular Dementia and Its Effects on Cerebrovascular Dysfunction, Synaptic Plasticity, and Cholinergic System Abnormality / J. Song // *J Lipid Atheroscler*. – 2024. – Vol. 13. – № 2. – P. 122-138. – DOI: 10.12997/jla.2024.13.2.122.
247. Effects of 3-month CPAP therapy on brain structure in obstructive sleep apnea: A diffusion tensor imaging study / X. Liu, Z. Wei, L. Chen [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2022. – Vol. 13. – Art. 913193. – DOI: 10.3389/fneur.2022.913193.
248. Tombaugh, T. N. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education / T. N. Tombaugh // *Archives of Clinical Neuropsychology*. – 2004. – Vol. 19. – № 2. – P. 203-214. – DOI: 10.1016/S0887-6177(03)00039-8.
249. The Symbol Digit Modalities Test: Normative Data from a Large Nationally Representative Sample of Australians / K. M. Kiely, P. Butterworth, N. Watson [et al.] // *Archives of Clinical Neuropsychology*. – 2014. – Vol. 29. – № 8. – P. 767-775. – DOI: 10.1093/arclin/acu055.
250. Румянцева, Е. Е. Методика оценки психического состояния другого по выражению глаз / Е. Е. Румянцева // *Психиатрия*. – 2013. – Т. 59. – № 3. – С. 30-36.
251. Systematic Review and Meta-Analysis of Brief Cognitive Instruments to Evaluate Suspected Dementia in Chinese-Speaking Populations / R.-C. Yu, J.-C. Lai, E. K. Hui [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. – 2023. – Vol. 7. – № 1. – P. 973-987. – DOI: 10.3233/ADR-230024.
252. Accuracy of the Montreal Cognitive Assessment tool for detecting mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis / N. Islam, R. Hashem, M. Gad [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2023. – Vol. 19. – № 7. – P. 3235-3243. – DOI: 10.1002/alz.13040.
253. Exploring biomarkers of processing speed and executive function: The role of the anterior thalamic radiations / J. Ferris, B. Greeley, N. M. Yeganeh [et al.] // *NeuroImage. Clinical*. – 2022. – Vol. 36. – P. 103174. – DOI: 10.1016/j.nicl.2022.103174.

254. Dual-Task Abilities During Activities Representative of Daily Life in Community-Dwelling Stroke Survivors: A Pilot Study / A. Deblock-Bellamy, A. Lamontagne, B. J. McFadyen [et al.] // *Frontiers in neurology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 855226. – DOI: 10.3389/fneur.2022.855226.
255. Ханин, Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера / Ю. Л. Ханин. – Л. : ЛНИИТЕК, 1976. – 40 с.
256. Description of the Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) Scale in the National Educational and Methodological Literature 2016–2024 / S. Beldiev, I. Egorova, A. Koveshnikov [et al.] // *Medicina*. – 2025. – Vol. 13. – № 2. – P. 19-37. – DOI: 10.29234/2308-9113-2025-13-2-19-37.
257. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии / А. А. Кулеш, А. Ю. Емелин, А. Н. Боголепова [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2021. – Т. 13. – № 1. – С. 4-12.
258. Giovagnoli, A. R. Fifty Years of Handedness Research: A Neurological and Methodological Update / A. R. Giovagnoli, A. Parisi // *Brain Sciences*. – 2024. – Vol. 14. – P. 418. – DOI: 10.3390/brainsci14050418.
259. Biological Risk Factors Influencing Vascular Cognitive Impairments: A Review of the Evidence / S. Iuț, Ș. C. Vesa, V. Văcăraș [et al.] // *Brain Sciences*. – 2023. – Vol. 13. – № 7. – P. 1094. – DOI: 10.3390/brainsci13071094.
260. Cardiometabolic comorbidities in obstructive sleep apnea patients are related to disease severity, nocturnal hypoxemia, and decreased sleep quality / S. André, F. Andreozzi, C. Van Overstraeten [et al.] // *Respiratory Research*. – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P. 35. – DOI: 10.1186/s12931-020-1284-7.
261. Obstructive sleep apnea and obesity: A review of epidemiology, pathophysiology and the effect of weight-loss treatments / L. Messineo, J. P. Bakker, J. Cronin [et al.] // *Sleep Med Rev*. – 2024. – Vol. 78. – P. 101996. – DOI: 10.1016/j.smrv.2024.101996.
262. Insomnia features and patient-reported daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea / H. Gouveris, A. Deiß, B. Hackenberg [et al.] // *Sleep Med*. – 2025. – Vol. 129. – P. 292-296. – DOI: 10.1016/j.sleep.2025.02.035.
263. Demographic and modifiable risk factors impacting obstructive sleep apnea comorbidities: a New Orleans case-control study / A. B. Bakare, D. Smith, Z. S. Mohamed [et al.] // *Sleep Breath*. – 2025. – Vol. 29. – № 3. – P. 204. – DOI: 10.1007/s11325-025-03379.
264. Application value of joint STOP-Bang questionnaire and Epworth Sleepiness Scale in screening for obstructive sleep apnea / Z. Zheng, Y. Zhang, M. Chen [et al.] // *Frontiers in public health*. – 2022. – Vol. 10. – P. 950585. – DOI: 10.3389/fpubh.2022.950585.
265. Turbati, M. S. Identifying the optimal STOP-Bang screening score for obstructive sleep apnea among bariatric surgery patients / M. S. Turbati, T. L. Kindel, R. M. Higgins // *Surgery for obesity and*

- related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery. – 2024. – Vol. 20. – № 11. – P. 1154-1162. – DOI: 10.1016/j.soard.2024.06.004.
266. 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. – EDN: HVXNPH.
267. Severe bradycardia in patients with obstructive sleep apnoea and good early response to CPAP / J. Tyfel-Paluszek, A. Kułaga, A. Mikunda [et al.] // Sleep & breathing = Schlaf & Atmung. – 2025. – Vol. 29. – № 1. – P. 90. – DOI: 10.1007/s11325-025-03245-y.
268. Menon, T. Sleep-Disordered Breathing and Cardiac Arrhythmias / T. Menon, I. Ogbu, D. K. Kalra // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13. – № 22. – P. 6635. – DOI: 10.3390/jcm13226635.
269. Clinical Predictors of Mixed Apneas in Patients with Obstructive Sleep Apnea (OSA) / P. Liu, Q. Chen, F. Yuan [et al.] // Nature and Science of Sleep. – 2022. – Vol. 14. – P. 373-380. – DOI: 10.2147/NSS.S351946. – EDN: CPMRYR.
270. Distinct cognitive changes in male patients with obstructive sleep apnoea without co-morbidities / V. Gnoni, M. Mesquita, D. O'Regan [et al.] // Frontiers in sleep. – 2023. – Vol. 2. – P. 1097946. – DOI: 10.3389/frsle.2023.1097946.
271. A comprehensive review of attention tests: can we assess what we exactly do not understand? / E. Nasiri, M. Khalilzad, Z. Hakimzadeh [et al.] // Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg. – 2023. – Vol. 59. – P. 26. – DOI: 10.1186/s41983-023-00628-4.
272. Performance of the Activities and Participation component of International Classification of Functioning, Disability and Health Sleep Disorders Brief Core Set in patients with obstructive sleep apnea / H. Huang, K. Wang, Q. Wu [et al.] // J Thorac Dis. – 2023. – Vol. 15. – № 6. – P. 3295-3306. – DOI: 10.21037/jtd-22-1446.
273. The Interaction of Severe Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome and Abdominal Obesity on Cognitive Function / X. Fan, Y. Zhong, J. Q. Li [et al.] // Journal of integrative neuroscience. – 2022. – Vol. 21. – № 3. – P. 85. – DOI: 10.31083/j.jin2103085.
274. 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. – EDN: RGKEIC.
275. 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. – EDN: JXDWNW.

276. The relationship between inflammation and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome / X. Liu, Y. Ma, R. Ouyang [et al.] // *Journal of neuroinflammation*. – 2020. – Vol. 17. – № 1. – P. 229. – DOI: 10.1186/s12974-020-01905-2.
277. Impact of obstructive sleep apnea on cognition, mood, and fatigue: an MRI-based study / R. A. Sweed, R. A. R. A. Elghany, A. A. Elganady [et al.] // *Egypt J Bronchol*. – 2023. – Vol. 17. – P. 75. – DOI: 10.1186/s43168-023-00247-w.
278. Depression, Obstructive Sleep Apnea and Cognitive Impairment (DOC) Screen Completion Time Reflects Executive Function, Speed of Processing and Fluency / S. Sujanthan, A. Southwell, T. Armel [et al.] // *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. – 2025. – Vol. 52. – № 4. – P. 579-587. – DOI: 10.1017/cjn.2024.303.
279. Obstructive sleep apnoea and 5-year cognitive decline in the elderly / N. A. Marchi, G. Solelhac, M. Berger [et al.] // *The European respiratory journal*. – 2023. – Vol. 61. – № 4. – P. 2201621. – DOI: 10.1183/13993003.01621-2022.
280. Diagnostic Accuracy of the Overlapping Infinity Loops, Wire Cube, and Clock Drawing Tests in Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment and Dementia / S. Costa, R. J. St George, J. S. McDonald [et al.] // *Geriatrics*. – 2022. – Vol. 7. – № 4. – P. 72. – DOI: 10.3390/geriatrics7040072.
281. Treatment of hypertension and obstructive sleep apnea counteracts cognitive decline in common neurocognitive disorders in diagnosis-related patterns / M. Kujovic, T. Lipka, M. Zalman [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 7556. – DOI: 10.1038/s41598-023-33701-2.
282. Cognitive Functions in Obstructive Sleep Apnea: Observing the Effects of Continuous Positive Airway Pressure Treatment in Aging Patients / D. Büyükgök, Z. Bingöl, A. Tufan Çiңin [et al.] // *Eur J Geriatr Gerontol*. – 2023. – Vol. 5. – № 3. – P. 246-254.
283. Neuropsychological and socio-cognitive deficits in patients with obstructive sleep apnea / L. Macchitella, D. L. Romano, C. V. Marinelli [et al.] // *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. – 2021. – Vol. 43. – № 5. – P. 514-533. – DOI: 10.1080/13803395.2021.1944609.
284. Large-Scale Functional Networks, Cognition and Brain Structures Supporting Social Cognition and Theory of Mind Performance in Prodromal to Mild Alzheimer’s Disease / J. M. Valera-Bermejo, M. De Marco, M. Mitolo [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2021. – Vol. 13. – P. 766703. – DOI: 10.3389/fnagi.2021.766703.
285. 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. — Текст: непосредственный // *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.

286. Association of sleep apnea and depressive symptoms among US adults: a cross-sectional study / M. Li, X. Zou, H. Lu [et al.] // *BMC Public Health*. – 2023. – Vol. 23. – P. 427. – DOI: 10.1186/s12889-023-15358-8.
287. Association between obstructive sleep apnea severity and depression risk: a systematic review and dose-response meta-analysis / D. F. Zhao, Y. Z. Zhang, X. Sun [et al.] // *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. – 2024. – Vol. 28. – № 5. – P. 2175-2185. – DOI: 10.1007/s11325-024-03083-4.
288. Evaluation of daytime sleepiness and insomnia symptoms in OSA patients with a characterization of symptom-defined phenotypes and their involvement in depression comorbidity / A. Gabryelska, S. Turkiewicz, P. Bialasiewicz [et al.] // *European Psychiatry*. – 2024. – Vol. 67. – P. S392-S392. – DOI: 10.1192/j.eurpsy.2024.806.
289. Prevalence of depression and anxiety in obstructive sleep apnea / H. Gharsalli, C. Harizi, R. Zaouche [et al.] // *La Tunisie medicale*. – 2022. – Vol. 100. – № 7. – P. 525-533.
290. Stress in obstructive sleep apnea / J. L. Wong, F. Martinez, A. P. Aguila [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 12631. – DOI: 10.1038/s41598-021-91996-5.
291. 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. – EDN: AICHSK.
292. Петрова Н. Н. Психическое состояние, личностные особенности и качество жизни больных с обструктивным апноэ сна / Н. Н. Петрова // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2011. – № 1 (64). – С. 50-53.
293. Evidence of dysregulated affect indicated by high alexithymia in obstructive sleep apnea / A. Nikolaou, S. E. Schiza, L. Chatzi [et al.] // *Journal of sleep research*. – 2011. – Vol. 20. – № 1. – Pt 1. – P. 92-100. – DOI: 10.1111/j.1365-2869.2010.00865.x.
294. The impact of brain-systemic oxygenation coupling in sleep-disordered breathing on cognitive function in elderly / M. Kawai, S. M. H. Hosseini, C. Buck [et al.] // *Scientific Reports*. – 2025. – Vol. 15. – P. 1523. – DOI: 10.1038/s41598-024-84305-3.
295. Borsini, E. Apnea-hypopnea index in sleep studies and the risk of over-simplification / E. Borsini, F. Nogueira, C. Nigro // *Sleep Science (São Paulo, Brazil)*. – 2018. – Vol. 11. – № 1. – P. 45-48. – DOI: 10.5935/1984-0063.20180010.
296. Predictors of the Efficacy for Daytime Sleepiness in Patients With Obstructive Sleep Apnea With Continual Positive Airway Pressure Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Z. Li, S. Cai, J. Wang [et al.] // *Frontiers in neurology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 911996. – DOI: 10.3389/fneur.2022.911996.

297. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis / G. Labarca, A. Schmidt, J. Dreyse [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2021. – Vol. 58. – P. 101446. – DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101446.
298. Long-Term Effects of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy on Obesity and Cardiovascular Comorbidities in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension—An Observational Study / R. Pleava, S. Mihaicuta, C. L. Serban [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – № 9. – P. 2802. – DOI: 10.3390/jcm9092802.
299. 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. — Текст: непосредственный // 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. – EDN: BVJYJR.
300. The Effects of CPAP Treatment on Resting-State Network Centrality in Obstructive Sleep Apnea Patients / P. Li, Y. Shu, X. Liu [et al.] // *Frontiers in neurology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 801121. – DOI: 10.3389/fneur.2022.801121.
301. Short-Term Benefits of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Cognition in the Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Retrospective Study / G. Vaioli, S. Tagini, F. Scarpina [et al.] // *Brain Sciences*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 124. – DOI: 10.3390/brainsci13010124.
302. Continuous Positive Airway Pressure Restores Declarative Memory Deficit in Obstructive Sleep Apnea / I. E. Djonlagic, M. Guo, M. Igue [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2021. – Vol. 203. – № 9. – P. 1188-1190. – DOI: 10.1164/rccm.202011-4253LE.
303. Slow-wave sleep, oxygen desaturation, and memory consolidation in sleep-disturbed individuals / Y. C. Kuan, H. W. Lin, C. C. Yang [et al.] // *International journal of clinical and health psychology : IJCHP*. – 2025. – Vol. 25. – № 2. – P. 100574. – DOI: 10.1016/j.ijchp.2025.100574.
304. Obstructive Sleep Apnea and Its Treatment in Aging: Effects on Alzheimer's disease Biomarkers, Cognition, Brain Structure and Neurophysiology / A. E. Mullins, K. Kam, A. Parekh [et al.] // *Neurobiology of disease*. – 2020. – Vol. 145. – P. 105054. – DOI: 10.1016/j.nbd.2020.105054.
305. Rethinking Remapping: Circuit Mechanisms of Recovery after Stroke / B. Campos, H. Choi, A. T. DeMarco [et al.] // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. – 2023. – Vol. 43. – № 45. – P. 7489-7500. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1425-23.2023.
306. Effects of dual-task training in patients with post-stroke cognitive impairment: A randomized controlled trial / R. Sun, X. Li, Z. Zhu [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2022. – Vol. 13. – DOI: 10.3389/fneur.2022.1027104.

307. The Neuroscience Behind Writing: Handwriting vs. Typing-Who Wins the Battle? / G. Marano, G. D. Kotzalidis, F. M. Lisci [et al.] // *Life* (Basel, Switzerland). – 2025. – Vol. 15. – № 3. – P. 345. – DOI: 10.3390/life15030345.
308. The handwriting brain in middle childhood / S. Palmis, J. L. Velay, M. Habib [et al.] // *Developmental science*. – 2021. – Vol. 24. – № 2. – P. e13046. – DOI: 10.1111/desc.13046.
309. A Treatment-Response Comparison Study of Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Between Standard Treatment of SSRI and Standard Treatment of SSRI Plus Non-dominant Hand-Writing Task in Patients With Major Depressive Disorder / R. K. Boyraz, I. Kirpinar, O. Yilmaz [et al.] // *Frontiers in psychiatry*. – 2021. – Vol. 12. – P. 698954. – DOI: 10.3389/fpsyt.2021.698954.
310. Virmani, T. Editorial: Neuroscience of posture and gait control: mechanisms, influencing factors and cognitive-motor retraining / T. Virmani, O. M. Bazanova, L. J. Larson-Prior // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2023. – Vol. 17. – P. 1197022. – DOI: 10.3389/fnhum.2023.1197022.
311. An impact of biofeedback training on the effectiveness of cognitive training in stroke patients / N. V. Kozlova, E. A. Cexmejstruk, I. V. Atamanova [et al.] // *Lurian Journal*. – 2020. – Vol. 1. – № 1. – P. 129-139. – DOI: 10.15826/Lurian.2020.1.1.9.
312. Sleep disturbance and length of stay in the setting of acquired brain injury rehabilitation / A. Dey, A. Kam, A. Tam [et al.] // *Brain injury*. – 2021. – Vol. 35. – № 9. – P. 1022-1027. – DOI: 10.1080/02699052.2021.1945144.
313. Пунина, А. А. Эффективность стабилотренинга при сосудистом когнитивном расстройстве и синдроме обструктивного апноэ сна / А. А. Пунина, Н. Н. Грибова. — Текст: непосредственный // 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.
314. The relationship between the physical activity level and fatigue perception, quality of life and psychological status in patients with obstructive sleep apnea syndrome / H. Çalışkan, N. Bellur, E. Ç. Kütükçü [et al.] // *Türk Uyku Tıbbı Dergisi*. – 2019. – Vol. 6. – № 1. – P. 1-6.