

Взаимосвязь нейроспецифических белков с нейровизуализацией и когнитивными нарушениями у пациентов с обструктивным апноэ сна

С.С. Рубина[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3804-6998>, rubinamed@mail.ru

Л.В. Чичановская, <https://orcid.org/0000-0002-3808-4866>, nevrotver@mail.ru

И.И. Макарова, <https://orcid.org/0000-0002-0297-3389>, iim777@yandex.ru

А.А. Юсуфов, <https://orcid.org/0000-0002-9404-6768>, usufov@yandex.ru

Н.Н. Слюсарь, <https://orcid.org/0000-0001-7865-0984>, slusar2011@rambler.ru

Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Резюме

Введение. Актуальность данного исследования определяется не только медико-социальной значимостью обструктивного апноэ сна (ОАС), но и недостаточным количеством работ о взаимосвязи нейроспецифических белков с нейровизуализацией и когнитивными нарушениями у пациентов с данной патологией.

Цель. Оценить взаимосвязь нейроспецифических белков с нейровизуализацией и когнитивными нарушениями у пациентов с ОАС.

Материал и методы. Обследованы 65 пациентов. Выделено 2 группы пациентов: основная – со средней и тяжелой степенью ОАС, контрольная – без ОАС. Обследуемым проведена антропометрия, полисомнография, магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ ГМ), оценка когнитивных нарушений. Методом иммуноферментного анализа изучали глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), антитела к NR2 субъединице NMDA (AT к GRIN2A) и мозговой нейротрофический фактор (BDNF).

Результаты. У большинства пациентов с апноэ выявлены преддементные нарушения по шкале MMSE, лейкоареоз, субкортикальный глиоз и расширение субарахноидального пространства (СП) по данным МРТ ГМ при индексе массы тела более 38 кг/м² и объеме шеи более 45 см. Размеры тел боковых желудочков и 3-го желудочка у пациентов с апноэ были больше возрастной нормы. Показатели GFAP и BDNF были значимо выше у пациентов в основной группе. Установлены отрицательные связи между средним уровнем содержания BDNF и расширением СП и между BDNF и индексом тел боковых желудочков.

Заключение. Нейромаркер GFAP показал себя как предиктор поражения нервной системы у пациентов с ОАС. Наиболее репрезентативным маркером нейропластичности у пациентов с апноэ является BDNF. Несмотря на высокие шансы его повышения у пациентов с ОАС, это не компенсирует шансы возникновения преддементных когнитивных нарушений. По данным МРТ ГМ у пациентов с ОАС наряду с сосудистыми поражениями (лейкоареоз, субкортикальный глиоз) выявляются атрофические изменения.

Ключевые слова: полисомнография, хроническая ишемия головного мозга, магнитно-резонансная томография головного мозга, нейроспецифические белки, нейромаркеры, мозговой нейротрофический фактор (BDNF), глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), антитела к NR2 субъединице NMDA (AT к GRIN2A)

Для цитирования: Рубина СС, Чичановская ЛВ, Макарова ИИ, Юсуфов АА, Слюсарь НН. Взаимосвязь нейроспецифических белков с нейровизуализацией и когнитивными нарушениями у пациентов с обструктивным апноэ сна.

Медицинский совет. 2024;18(5):98–106. <https://doi.org/10.21518/ms2024-172>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Relationship of neurospecific proteins with neuroimaging and cognitive disorders in patients with obstructive sleep apnea

Svetlana S. Rubina[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3804-6998>, rubinamed@mail.ru

Lesya V. Chichanovskaia, <https://orcid.org/0000-0002-3808-4866>, nevrotver@mail.ru

Irina I. Makarova, <https://orcid.org/0000-0002-0297-3389>, iim777@yandex.ru

Akif A. Yusufov, <https://orcid.org/0000-0002-9404-6768>, usufov@yandex.ru

Nikolai N. Slyusar, <https://orcid.org/0000-0001-7865-0984>, slusar2011@rambler.ru

Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Abstract

Introduction. The relevance of this study is determined not only by the medical and social significance of obstructive sleep apnea (OSA), but also by the insufficient number of studies on the relationship of neurospecific proteins with neuroimaging and cognitive impairment in patients with this pathology.

Aim. To evaluate the relationship of neurospecific proteins with neuroimaging and cognitive impairment in patients with OSA. **Materials and methods.** 65 patients were examined. Two groups of patients were distinguished: the main group – with moderate and severe OSA, the control group – without OSA. The subjects underwent anthropometry, polysomnography, magnetic resonance imaging of the brain (MRI GM), assessment of cognitive impairment. Glial fibrillar acidic protein (GFAP), antibodies to the NR2 subunit of NMDA (AT to GRIN2A), and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) were studied by enzyme immunoassay. **Results.** The majority of patients with apnea were found to have pre-dementia disorders on the MMSE scale, leukoareosis, subcortical gliosis, and subarachnoid space (SP) expansion according to GMRI with a body mass index of more than 38 kg/m² and a neck volume of more than 45 cm. The sizes of the bodies of the lateral ventricles and 3rd ventricle in patients with apnea were larger than the age hole. GFAP and BDNF levels were significantly higher in patients in the main group. Negative correlations were established between the average level of BDNF content and SP expansion and between BDNF and the body index of the lateral ventricles.

Conclusion. The neuromarker GFAP has shown itself to be a predictor of nervous system damage in patients with OSA. The most representative marker of neuroplasticity in sleep apnea patients is BDNF. Despite the high chances of its increase in patients with OSA, this does not compensate for the chances of pre-dementia cognitive impairment. According to MRI GM in patients with OSA, along with vascular lesions (leukoareosis, subcortical gliosis) atrophic changes are detected.

Keywords: polysomnography, chronic cerebral ischemia, magnetic resonance imaging of the brain, neurospecific proteins, neuromarkers, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glial fibrillary acidic protein (GFAP), antibodies to the NR2 subunit of NMDA (AT to GRIN2A)

For citation: Rubina SS, Chichanovskaia LV, Makarova II, Yusufov AA, Slyusar NN. Relationship of neurospecific proteins with neuroimaging and cognitive disorders in patients with obstructive sleep apnea. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(5):98–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-172>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Классическое определение обструктивного апноэ сна (ОАС) дано в работе С. Guilleminault et al. в 1976 г. [1]: ОАС – это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью.

ОАС имеет серьезные последствия для здоровья сердечно-сосудистой системы [2, 3] и рассматривается как фактор риска энцефалопатии [4], когнитивных расстройств [4, 5].

Формирование когнитивной дисфункции у пациентов с ОАС связывают с периодической гипоксией, системным воспалением и прерывистым сном [5–8].

Показано, что наиболее уязвимыми к воздействию ОАС являются исполнительные функции, внимание и память (в первую очередь слухоречевая) [5, 7–13].

В ряде исследований отмечено положительное влияние терапии апноэ на когнитивный дефицит [14, 15].

Важной задачей является своевременная диагностика когнитивных нарушений у пациентов с ОАС. Учитывая определенный субъективизм нейропсихологического тестирования [16], ученые проводят поиск специфических маркеров повреждения вещества головного мозга.

Наиболее изученными неспецифическими маркерами, указывающими на повреждение нервной ткани, являются маркеры при различных травматических, онкологических и метаболических заболеваниях [17]. Так, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) рассматривается как маркер гибели астроцитов [18, 19], и при увеличении количества и размера этого белка происходит снижение нейрогенеза [20]. Показано, что концентрация GFAP в плазме крови значительно возрастает на стадии

умеренных когнитивных нарушений и достигает наивысших значений у больных с деменцией [21].

Ключевым регулятором функциональной и структурной пластичности в мозге, участвующим в процессах обучения и памяти, является мозговой нейротрофический фактор (BDNF) [22]. Установлено, что в физиологических условиях он экспрессируется нейронами, а в условиях гипоксического повреждения – активированными астроцитами, олигодендроцитами и микроглией [23]. По данным исследования К. Flores et al. [24], повышенная экспрессия BDNF у пациентов с ОАС не была способна предотвратить более выраженный у них когнитивный дефицит в сравнении с контрольной группой.

Известно, что активность *N*-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов играет ключевую роль в синаптической передаче и нейропластичности [25–28] и участвует в процессах обучения и памяти [29]. Показано, что гиперактивность NMDA рецепторов имеет существенное значение в механизмах развития деменций и других состояний [30, 31].

Актуальность данного исследования определяется не только медико-социальной значимостью ОАС, но и недостаточным количеством в отечественной и зарубежной литературе данных о взаимосвязи нейроспецифических белков с нейровизуализацией и когнитивными нарушениями у пациентов с апноэ.

Цель – определить взаимосвязь нейроспецифических белков с нейровизуализацией и когнитивными нарушениями у пациентов с обструктивным апноэ сна.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 65 пациентов (40 мужчин и 25 женщин, средний возраст 52,86 ± 9,75 года). Выполнено наблюдательное исследование серии случаев. У пациентов оценивали наличие в анамнезе гипертонической болезни (ГБ)

и хронической ишемии головного мозга (ХИГМ). Диагноз ХИГМ I–II стадии устанавливали на основании рекомендаций экспертов [32].

Критерий включения: лица с жалобами на нарушения сна. Критерии невключения: ОАС легкой степени тяжести, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, острые инфекционные и респираторные, онкологические и психические заболевания.

Все больные были разделены на 2 группы: основная с ОАС ($n = 37$) и контрольная без апноэ ($n = 28$). Всем обследуемым проводили измерения массы тела (кг), роста (см), объема шеи (см), расчет индекса массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$).

Для выявления ОАС проведена полисомнография (ПСГ) с использованием программы Нейрон-Спектр NET (ООО «Нейрософт», г. Иваново, Россия). Степень тяжести ОАС определяли согласно классификации, предложенной Американской академией медицины сна в 2009 г. [33].

Для определения когнитивных функций применяли краткую шкалу оценки психического статуса (Mini Mental Stat Examination, MMSE) [34, 35]. При анализе полученных данных использовали стандартную интерпретацию: 28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций, 24–27 баллов – преддементные когнитивные нарушения, 20–23 балла – деменция легкой степени выраженности, 11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности и 0–10 баллов – тяжелая деменция.

Выраженность когнитивных нарушений, связанных с нарушением функции передних отделов головного мозга и лобно-подкорковых связей, исследовали с помощью батареи тестов для оценки лобной дисфункции (Fronal Assessment Battery – FAB, БТЛД) [34]. Результаты приводятся в баллах: 17–18 – норма, 12–16 – легкие когнитивные расстройства, 11 баллов и менее – деменция лобного типа.

Дефицит когнитивных способностей выявляли тестом «5 слов» [34]. Полученные значения оценивали по 10-балльной шкале, при этом значения 8–9 баллов и менее расценивали как расстройства, характерные для болезни Альцгеймера.

Уровень внимания изучали с помощью пробы Шульте [36]. В норме время выполнения пробы Шульте составляет 25–30 секунд.

Для исследования зрительно-пространственных функций применяли тест рисования часов [34]. Результат менее 10 баллов свидетельствует о наличии когнитивных расстройств.

Нейровизуализационное исследование – МРТ головного мозга (ГМ) проводили в лечебно-диагностическом центре Тверского филиала Международного института биологических систем на томографе Magnetom Impact Expert (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. МРТ-исследование мозга проводилось в T1, T2, FLAIR режимах в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях. Определяли преимущественную локализацию и выраженность лейкоареоза (ЛА) по 5-балльной шкале [37]. Оценивали ширину ЛА на уровне тел боковых желудочков, диаметр очагов субкортикального глиоза (СГ) и выражали размеры ЛА и СГ в мм. Измеряли линейные

размеры тел (РТБЖ) и передних рогов боковых желудочков (РПРБЖ) мозга, линейные размеры третьего желудочка (РПТЖ) в аксиальной плоскости, оценивали субарахноидальное пространство (СП) базальной и конвексимальной поверхностей.

При анализе МР-томограмм рассчитывались относительные размеры (индексы) передних рогов (ИПР) и индекс тел боковых желудочков (ИТБЖ) по формулам [38–41]:

$$\text{ИПР} = A/B \times 100\%,$$

где А – расстояние между самыми латеральными участками передних рогов боковых желудочков, В – максимальное расстояние между внутренними пластинками костей черепа;

$$\text{ИТБЖ} = B/B' \times 100\%,$$

где В – расстояние от наиболее удаленного от костей свода черепа края тела бокового желудочка, В' – максимальное расстояние между внутренними пластинками костей черепа.

Исследование показателей нейромаркеров проводили в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем (Cloud-Clone Corp., США): GFAP, антитела к NR2 субъединице NMDA (AT к GRIN2A), BDNF на анализаторе иммуноферментных реакций Униплан (Россия). Результаты выражали для BDNF в пг/мл, для GFAP и AT к GRIN2A в нг/мл.

Для статистической обработки полученных данных пользовались программой IBM® SPSS® Statistics® 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Для описания полученных данных использовали медианы (Me), 25 и 75 процентиля (P25, P75), нормальные распределения в виде среднего \pm стандартное отклонение. Для сравнения двух выборок использованы методы непараметрической статистики – критерий Манна – Уитни и параметрической статистики – t-критерий Стьюдента. Корреляционную связь оценивали с помощью коэффициентов Спирмена при ненормальном и Пирсона – при нормальном распределении исследуемых показателей. Связь между показателями оценивали как сильную при $r > 0,70$, имеющую среднюю силу при r от 0,69 до 0,30 и как слабую при $r < 0,29$. Использовали ROC-анализ для обоснования перевода количественных переменных в качественные. Для анализа качественных данных применяли точный тест Фишера и расчет отношений шансов с 95%-ми доверительными интервалами (ДИ). Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$ [42–44].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как следует из представленных данных в *табл. 1*, пациенты основной группы с ОАС ($n = 37$) и контрольной – без апноэ ($n = 28$) были сопоставимы по возрасту и количеству курящих лиц. Средний уровень сатурации был выше в контрольной группе, а индекса десатурации – у пациентов с апноэ. Нами установлена положительная связь между индексом десатурации и индексом массы тела (ИМТ) ($r = 0,375$, $p = 0,022$), окружностью шеи ($r = 0,513$, $p = 0,001$) и индексом апноэ / гипопноэ (ИАГ) ($r = 0,670$, $p = 0,000$). ГБ чаще встречалась у пациентов с ОАС. Средние значения ИМТ и окружности шеи оказались выше в основной группе. Нами обнаружена

положительная связь в основной группе между ИМТ и окружностью шеи ($r = 0,554$, $p = 0,000$) и ИАГ ($r = 0,399$, $p = 0,014$). ХИГМ выявлена у большинства пациентов с апноэ ($p = 0,000$).

Для определения предикторов поражения нервной системы у пациентов с ОАС проведен анализ содержания в крови маркеров системы нейродеструкции – нейрорепарации (табл. 2). Так, биомаркер повреждения головного мозга GFAP был значимо выше у пациентов в основной группе и коррелировал с ИАГ ($r = 0,349$, $p = 0,004$), индексом десатурации ($r = 0,339$, $p = 0,006$) и сатурации ($r = -0,297$, $p = 0,016$). Наряду с этим выявлено повышение только одного показателя нейропластичности – BDNF у пациентов с апноэ ($p = 0,006$), тогда как нейромаркер АТ к GRIN2A между обследуемыми группами не отличался ($p = 0,538$).

При оценке состояния когнитивной сферы обследованных пациентов нарушений дементного уровня

выявлено не было. Жалобы на нарушение памяти на текущие события предъявляли 75,70% пациентов с ОАС и 35,70% пациентов контрольной группы ($p = 0,000$).

Преддементные нарушения памяти по шкале MMSE выявлены у большинства пациентов с апноэ, при этом средний балл у них был значимо ниже, чем в контрольной группе (табл. 3). Нами обнаружена связь в основной группе между выявленными предметными нарушениями по шкале MMSE и BDNF ($r = 0,302$, $p = 0,014$) и средним баллом по шкале MMSE и BDNF ($r = -0,266$, $p = 0,032$).

Исследование управляющих функций по данным БТЛД показало, что у пациентов в основной группе средний балл этого теста был значимо ниже.

Нами выявлен значимый дефицит когнитивных способностей у пациентов с апноэ при выполнении теста «5 слов». Обнаружена связь в основной группе между средним баллом по тесту «5 слов» и BDNF ($r = -0,258$, $p = 0,038$).

● **Таблица 1.** Общая характеристика групп обследованных

● **Table 1.** General characteristics of the surveyed groups

Показатель	Основная группа, n = 37	Контрольная группа, n = 28	P
Возраст, лет	53,49 ± 10,36	52,04 ± 9,00	0,557
ИМТ, кг/м ²	38,84 ± 9,06	31,16 ± 5,05	0,000*
Объем шеи, см	45,91 ± 4,42	40,50 ± 3,67	0,000*
ИАГ в час, Ме (25%; 75%)	68,60 (51,77; 94,93)	2,39 (1,61; 4,10)	0,000*
Сатурация (%), Ме (25%; 75%)	93,00 (89,50; 94,00)	96,00 (95,00; 97,00)	0,000*
Десатурация в час, Ме (25%; 75%)	50,16 (31,35; 77,08)	1,80 (0,75; 3,08)	0,000*
Курение, n (%)	19 (51,40)	10 (35,70)	0,215
ГБ, n (%)	36 (97,30)	12 (42,90)	0,000*
ХИГМ, n (%)	28 (75,70)	7 (25,00)	0,000*

Примечание. * различия значений между показателями при $p < 0,05$.

● **Таблица 2.** Показатели нейромаркеров в группах обследованных, Ме (25%; 75%)

● **Table 2.** Indicators of neuromarkers in the examined groups, Ме (25%; 75%)

Показатель	Основная группа, n = 37	Контрольная группа, n = 28	P
BDNF, пг/мл	16,27 (15,16; 16,83)	14,72 (12,47; 16,83)	0,006*
GFAP, нг/мл	0,09 (0,08; 0,11)	0,08 (0,03; 0,09)	0,017*
АТ к GRIN2A, нг/мл	0,94 (0,86; 1,28)	1,00 (0,90; 1,14)	0,538

Примечание. * различия значений между показателями при $p < 0,05$.

● **Таблица 3.** Показатели когнитивного статуса в группах обследованных

● **Table 3.** Indicators of cognitive status in the examined groups

Показатель	Основная группа, n = 37	Контрольная группа, n = 28	P
MMSE, n (%)	23 (62,20)	1 (3,60)	0,000*
MMSE, ср. балл, Ме (25%; 75%)	27,00 (26,00; 29,00)	30,00 (29,00; 30,00)	0,000*
Тест «5 слов», ср. балл, Ме (25%; 75%)	7,00 (6,00; 8,00)	10,00 (9,00; 10,00)	0,000*
Проба Шульце, секунды	45,91 (37,15; 51,02)	31,13 (28,46; 39,39)	0,000*
БТЛД, ср. балл, Ме (25%; 75%)	17,00 (16,00; 18,00)	18,00 (18,00; 18,00)	0,002*
Тест рисования часов, ср. балл, Ме (25%; 75%)	9,00 (7,00; 10,00)	10,00 (9,25; 10,00)	0,003*

Примечание. * различия значений между показателями при $p < 0,05$.

При исследовании зрительно-пространственных функций средний балл теста «Рисование часов» у больных с ОАС был значимо ниже, чем у лиц контрольной группы.

При исследовании внимания с помощью пробы Шульце нами выявлено значимое снижение этого показателя у пациентов с апноэ.

При проведении МРТ ГМ патологические изменения выявлены у большинства пациентов с ОАС и характеризовались значимым изменением МР-сигнала в вещества вокруг желудочков ГМ (лейкоареоз, ЛА), более частыми и многочисленными (>3 очагов) очагами ЛА вблизи корковых отделов ГМ (субкортикальный глиоз, СГ) и признаками расширения СП (табл. 4). СГ у пациентов с апноэ преимущественно локализовался в лобной доле ($p = 0,017$), реже в лобно-теменной и теменной областях (различия между группами не значимы), и были большими размерами, чем в контрольной группе ($p = 0,001$). Нами обнаружена связь в основной группе между частотой встречаемости ЛА и ХИГМ ($r = 0,369$, $p = 0,024$) и вниманием ($r = 0,375$, $p = 0,022$), между размерами СГ и ХИГМ ($r = 0,513$, $p = 0,001$), между частотой встречаемости СГ и вниманием ($r = 0,378$, $p = 0,021$). Кроме того, выявлена положительная связь у обследованных нами пациентов между лобной локализацией СГ и преддементными нарушениями памяти по шкале MMSE ($r = 0,261$, $p = 0,036$) и вниманием при выполнении пробы Шульце ($r = 0,260$, $p = 0,037$). Установлена отрицательная связь в основной группе между частотой встречаемости расширения СП и BDNF ($r = -0,330$, $p = 0,046$).

Относительные и линейные размеры желудочков мозга у пациентов с ОАС были значимо больше, чем

в группе контроля (табл. 4). Нами обнаружена отрицательная связь у пациентов с апноэ между ИТБЖ и BDNF ($r = -0,355$, $p = 0,031$).

ОЦЕНКА ШАНСОВ

Нами были построены ROC кривые для нахождения компромиссов между чувствительностью и специфичностью. На основании этого анализа были отобраны точки разделения для перевода количественных переменных в качественные. Для оценки силы ассоциаций между двумя обследуемыми группами (табл. 5) определили отношение шансов и 95% доверительный интервал.

Как видно из табл. 5, шансы развития ХИГМ у пациентов с ОАС выше в 9 раз в сравнении с обследуемыми контрольной группы. Шансы повышения BDNF (14,73 пг/мл и выше) у пациентов основной группы больше в 20 раз, а увеличения GFAP (0,0750 нг/мл и выше) только в 3 раза. Шансы возникновения преддементных когнитивных нарушений по данным шкалы MMSE у пациентов с апноэ больше в 44 раза. Шансы более низкого среднего балла у пациентов с ОАС по шкале MMSE (средний балл 28 и ниже) и тестам БТЛД (средний балл 17 и ниже) и «5 слов» (средний балл 8 и ниже) выше в 11, 7 и 6 раз соответственно в сравнении с контрольной группой.

Нами также проведена оценка шансов изменений на МРТ ГМ у пациентов с ОАС (рисунок). Шансы наличия перивентрикулярного ЛА в 16 раз выше у пациентов в основной группе (ОШ = 15,71 с 95% ДИ от 4,63 до 53,30), так же как и СГ в 13 раз (ОШ = 13,51 с 95% ДИ от 3,94 до 46,31). Шансы большего размера (ширины) перивентрикулярного

- **Таблица 4.** Показатели данных магнитно-резонансной томографии головного мозга в группах обследованных
- **Table 4.** Indicators of data of magnetic resonance imaging of the brain in the groups of examined

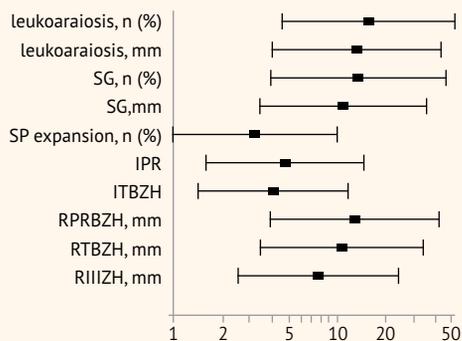
Показатель	Основная группа, n = 37	Контрольная группа, n = 28	P
Перивентрикулярный ЛА, n (%)	30 (81,10)	6 (21,40)	0,000*
Ширина перивентрикулярного ЛА, мм, Ме (25%; 75%)	4,00 (1,15; 4,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,000*
СГ, n (%)	32 (86,50)	9 (32,10)	0,000*
Диаметр СГ, мм, Ме (25%; 75%)	4,00 (3,00; 5,00)	0,00 (0,00; 4,62)	0,001*
СГ, n (%)			
• Единичный (≤3)	17 (45,90)	8 (28,60)	0,154
• Многочисленный (>3)	15 (40,50)	1 (3,60)	0,000*
СГ, n (%)			
• Лоб	17 (45,90)	5 (17,90)	0,017*
• Лоб – темя	11 (29,70)	4 (14,30)	0,148
• Темя	4 (10,80)	2 (7,10)	0,619
• Нет	5 (13,50)	17 (60,70)	0,000*
Расширение СП, n (%)	15 (40,50)	5 (17,90)	0,044*
ИПР, Ме (25%; 75%)	24,60 (22,65; 25,95)	22,00 (22,00; 24,00)	0,002*
ИТБЖ, Ме (25%; 75%)	26,00 (20,00; 38,20)	19,00 (19,00; 25,25)	0,004*
РПРБЖ, мм, Ме (25%; 75%)	5,00 (5,00; 6,50)	3,75 (3,00; 5,00)	0,000*
РТБЖ, мм, Ме (25%; 75%)	9,00 (8,00; 10,00)	6,00 (5,00; 7,75)	0,000*
РШЖ, мм, Ме (25%; 75%)	6,00 (4,00; 7,00)	4,00 (3,00; 4,00)	0,000*

Примечание. ЛА – лейкоареоз, СГ – субкортикальный глиоз, ИПР – индекс передних рогов, возрастная норма до 60 лет 24,0–26,3 [38], ИТБЖ – индекс тел боковых желудочков, возрастная норма после 50 лет 22,6–26,0 [38], РПРБЖ – размер передних рогов боковых желудочков, возрастная норма в 40–60 лет – 5,5 мм [38], РТБЖ – размер тел боковых желудочков, возрастная норма в 40–60 лет – 7,9–8,0 мм [38], РШЖ – размер 3-го желудочка, возрастная норма в 40–60 лет – 3,5 мм [38]; * различия значений между показателями при $p < 0,05$.

- **Таблица 5.** Показатели ОШ в обследуемых группах
- **Table 5.** OR indicators in the surveyed groups

Показатель	ОШ	95% ДИ
ХИГМ, n (%)	9,33	От 2,99 до 29,13
BDNF, пг/мл	20,19	От 4,05 до 100,70
GFAP, нг/мл	3,21	От 1,06 до 9,78
MMSE, n (%)	44,36	От 5,41 до 363,54
MMSE, ср. балл	10,87	От 3,29 до 35,98
Тест «5 слов», ср. балл	6,04	От 1,88 до 19,37
БТЛД, ср. балл	7,05	От 2,04 до 24,40
Тест рисования часов, n (%)	3,94	От 1,34 до 11,53

- **Рисунок.** Значение показателей оценки шансов изменений на МРТ головного мозга у пациентов с обструктивным апноэ сна
- **Picture.** Significance of indicators for assessing the Chances of changes on MRT of the brain in patients with obstructive sleep apnea



Примечание. Leukoaraiosis – перивентрикулярный лейкоареоз, SG – субкортикальный глиоз, SP expansion – расширение субарахноидального пространства, IPR – индекс передних рогов, ITBZH – индекс тел боковых желудочков, RPRBZH – размер передних рогов боковых желудочков, RTBZH – размер тел боковых желудочков, RIIIZH – размер 3-го желудочка.

ЛА (средний размер 0,150 мм и выше) у пациентов с ОАС в 13 раз (ОШ = 13,29 с 95% ДИ от 4,02 до 43,90) и СГ (средний размер 2,25 мм и выше) в 11 раз (ОШ = 10,91 с 95% ДИ от 3,35 до 35,51) выше, чем в контрольной группе. Вероятность (на уровне тенденции) расширения СП в 3 раза выше у пациентов с апноэ (ОШ = 3,14 с 95% ДИ от 0,98 до 10,09). Шансы большего значения ИПР (24,1 и выше) почти в 5 раз (ОШ = 4,81 с 95% ДИ от 1,58 до 14,64), а ИТБЖ (22,5 и выше) в 4 раза (ОШ = 4,11 с 95% ДИ от 1,43 до 11,80) выше у пациентов в основной группе. Шансы большего размера ПРБЖ (4,75 мм и больше) почти в 13 раз (ОШ = 12,91 с 95% ДИ от 3,90 до 42,82), ТБЖ (6,5 мм и больше) почти в 11 раз (ОШ = 10,71 с 95% ДИ от 3,35 до 34,23) и 3-го желудочка (4,5 мм и больше) почти в 8 раз (ОШ = 7,64 с 95% ДИ от 2,46 до 23,77) выше у пациентов в основной группе.

Приведенные нами данные указывают на более высокие шансы снижения нейрогенеза наряду с повышением нейропластичности, а также более высокие шансы развития преддементных нарушений и изменений по данным МРТ ГМ у пациентов с ОАС. Описанные маркеры неспецифических белков, тестов на выявление когнитивных нарушений, нейровизуализации следует учитывать в оценке прогноза ХИГМ у пациентов с ОАС.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ряде клинических работ ОАС рассматривается как фактор риска дисциркуляторной энцефалопатии [4] и когнитивных нарушений [4, 5], что подтверждается полученными результатами нашего исследования, где ХИГМ выявлена у большинства пациентов с апноэ при ИМТ более 38 кг/м² (2-я степень ожирения) и объеме шеи более 45 см. Рассчитанные нами шансы развития ХИГМ оказались в 9 раз выше у пациентов в основной группе. Выявленная особенность, вероятно, обусловлена степенью тяжести апноэ, что требует дальнейшего изучения.

Преддементные нарушения памяти, по нашим данным, у большинства пациентов с апноэ по шкале MMSE. По мнению В.В. Захарова и Т.Г. Вознесенской, низкие значения показателей по шкале MMSE отражают нарушения памяти, характерные для болезни Альцгеймера [34]. Полученные нами результаты по данной шкале могут отражать аналогичный тип нарушения памяти у пациентов с апноэ. Обнаруженная нами положительная связь в основной группе между выявленными предметными нарушениями и сниженным средним баллом по шкале MMSE и BDNF может говорить об активации адаптационных структурно-функциональных перестроек в головном мозге. Повышение нейропластичности при хронической ишемии отмечено в работе В.В. Семченко и др. [45]. Нами установлено, что экспрессия BDNF у пациентов с ОАС не может компенсировать более выраженные у них когнитивные нарушения по сравнению с контрольной группой, что согласуется с данными работы К. Flores et al. [24]. Полученные нами результаты, вероятно, связаны с сохраняющейся интермиттирующей гипоксией у пациентов с апноэ.

Более низкие значения среднего балла у пациентов с апноэ по данным БТЛД могут свидетельствовать о дисфункции передних отделов головного мозга [34].

Затруднения рисования часов было хуже у пациентов с нарушениями дыхания. По данным литературы, низкие показатели этого теста обусловлены дисрегуляцией управляющих лобных функций [34]. Вероятно, у пациентов с ОАС такие изменения могут возникать из-за разобщения передних отделов головного мозга с базальными ганглиями из-за интермиттирующей гипоксемии, что требует дальнейшего изучения.

Нами выявлен значимый дефицит когнитивных способностей у пациентов с апноэ при выполнении теста «5 слов». По данным В.В. Захарова и Т.Г. Вознесенской [34], данные изменения когнитивных способностей характерны для болезни Альцгеймера. Следует отметить, что между средним баллом теста «5 слов» и BDNF установлена отрицательная связь, что может указывать на компенсаторную активацию нейропластичности при более выраженных когнитивных нарушениях.

При исследовании внимания с помощью пробы Шульте нами выявлено значимое снижение этого показателя у пациентов с ОАС.

GFAP, по нашим данным, является чувствительным маркером поражения нервной системы у пациентов с ОАС и, вероятно, может увеличиваться на фоне утяжеления

степени апноэ и увеличения десатурации. Наиболее показательным маркером нейропластичности у пациентов с апноэ оказался BDNF, тогда как другой нейромаркер АТ к GRIN2A не отличался между обследуемыми группами. Несмотря на высокие шансы повышения биомаркера нейропластичности BDNF (14,73 пг/мл и выше) у пациентов в основной группе это не компенсирует шансы возникновения преддементных когнитивных нарушений.

Нами получены статистически значимые изменения головного мозга при нейровизуализации у пациентов с апноэ. Так, у большинства из них на МРТ ГМ выявлены ЛА, субкортикальный глиоз и расширение субарахноидального пространства, что характерно для ХИГМ. Шансы наличия перивентрикулярного ЛА в 16 раз, а СГ в 13 раз выше у пациентов с ОАС.

Установлено, что у пациентов в основной группе РТБЖ – 9,00 (возрастная норма в 40–60 лет – 7,9–8,0 мм), РИИЖ – 6,00 (возрастная норма в 40–60 лет – 3,5 мм), что превышает возрастную норму, а ИТБЖ, равный 26,00, был на верхней границе нормы (возрастная норма после 50 лет 22,6–26,0) [38]. Полученные результаты свидетельствуют о наличии внутренней заместительной гидроцефалии у данных пациентов вследствие развивающейся внутренней церебральной атрофии, которая способствует функциональному разобщению лобной коры с нижележащими подкорковыми структурами, активно участвующими в когнитивных процессах [46]. Расширение СП и желудочковой системы ГМ говорит о смешанной заместительной гидроцефалии у пациентов с апноэ. Разобщению лобной коры с нижележащими подкорковыми структурами также может способствовать преимущественная локализация СГ у пациентов с апноэ в лобной области. При увеличении ЛА и размеров СГ возрастает частота встречаемости ХИГМ и нарушения внимания при выполнении пробы Шульте. У пациентов в основной группе установлены отрицательные связи между средним уровнем содержания BDNF в сыворотке крови и расширением СП и между BDNF и ИТБЖ, демонстрирующие снижение уровня нейропластичности на фоне прогрессирования наружной и внутренней заместительной гидроцефалии вследствие церебральной атрофии. При увеличении степени тяжести апноэ и индекса десатурации усиливается повреждение головного мозга и шансы повышения биомаркера GFAP возрастают в 3 раза.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о смешанном характере изменений головного мозга у пациентов с ОАС. Наряду с сосудистыми поражениями (ЛА, субкортикальный глиоз) выявляются атрофические изменения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало наличие взаимосвязи нейроспецифических белков с нейровизуализацией и когнитивными нарушениями у пациентов с ОАС.

Нейромаркер GFAP является предиктором поражения нервной системы у пациентов с апноэ, который может увеличиваться на фоне утяжеления степени заболевания и увеличения десатурации. По нашим данным, наиболее репрезентативным маркером нейропластичности у пациентов с апноэ является BDNF, тогда как другой нейромаркер – АТ к GRIN2A – не отличался между обследуемыми группами.

При оценке шансов развития ХИГМ у пациентов с апноэ оказалось, что они в 9 раз выше при ИМТ более 38 кг/м² (2-я степень ожирения) и объеме шеи более 45 см.

Расстройства памяти у пациентов с апноэ, вероятно, являются вторичными в связи с разобщением деятельности передних отделов головного мозга с базальными ганглиями, причиной которой может быть интермиттирующая гипоксемия. Однако, несмотря на высокие шансы повышения биомаркера нейропластичности BDNF (14,73 пг/мл и выше), у пациентов с ОАС это не компенсирует шансы возникновения преддементных когнитивных нарушений.

По результатам анализа данных МРТ ГМ у пациентов с ОАС нами установлено, что наряду с сосудистыми поражениями (ЛА, СГ) выявляются и атрофические изменения. При увеличении ЛА и размеров СГ возрастает частота встречаемости ХИГМ и нарушения внимания при выполнении пробы Шульте. На фоне церебральной атрофии и прогрессирования смешанной заместительной гидроцефалии у пациентов с апноэ наблюдается снижение уровня нейропластичности. При утяжелении степени заболевания усиливается повреждение головного мозга и шансы повышения биомаркера GFAP возрастают в 3 раза.

Приведенные нами данные указывают на более высокие шансы снижения нейрогенеза наряду с недостаточным повышением нейропластичности, а также более высокие шансы развития преддементных нарушений и изменений по данным МРТ исследования головного мозга у пациентов с ОАС. Своевременная диагностика и оценка маркеров неспецифических белков, когнитивных нарушений, особенностей нейровизуализации позволят выявить ранние признаки сосудистых и дегенеративных изменений, что в дальнейшем улучшит персонализированную стратегию ведения пациентов с ОАС.



Поступила / Received 12.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2024
Принята в печать / Accepted 20.03.2024

Список литературы / References

- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Am Rev Med.* 1976;27:465–484. Available at: <https://www.sci-hub.ru/10.1146/annurev.me.27.020176.002341?ysclid=lkz9if957g452555858>.
- Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(3):e56–e67. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000988>.
- Рубина СС, Макарова ИИ. Обструктивное апноэ сна: современный взгляд на проблему. *Уральский медицинский журнал.* 2021;20(4):85–92. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-85-92>.
- Rubina SS, Makarova II. Obstructive sleep apnea: a modern view of the problem. *Ural Medical Journal.* 2021;20(4):85–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-85-92>.
- Ященко АВ, Камаев ЮО. Риск развития когнитивных нарушений у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. *Вестник психофизиологии.* 2018;(3):128–113. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ynadvz>.
- Yashchenko AV, Kamaev YuO. The risk of developing cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea. *Bulletin of Psychophysiology.* 2018;(3):128–113. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ynadvz>.
- Кемстач ВВ, Коростовцева ЛС, Головкова-Кучерявая МС, Бочкарев МВ, Свириев ЮВ, Алевин АН. Синдром обструктивного апноэ сна и когнитив-

- ные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(1):90–95. <https://doi.org/10.17116/jneuro202012001190>.
- Kemstach VV, Korostovtseva LS, Golovkova-Kucheriavaia MS, Bochkarev MV, Sviryaev YuV, Alekhin AN. Obstructive sleep apnea syndrome and cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(1):90–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jneuro202012001190>.
6. Агальцов МВ, Драпкина ОМ. Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистая коморбидность: общность патофизиологических механизмов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(4):594–605. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-08-05>.
 - Agaltsov MV, Drapkina OM. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidity: common pathophysiological mechanisms. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):594–605. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-08-05>.
 7. Patel A, Chong DJ. Obstructive Sleep Apnea: Cognitive Outcomes. *Clin Geriatr Med*. 2021;37(3):457–467. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.04.007>.
 8. Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: Insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 2018;38:39–49. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.03.005>.
 9. Mander BA, Rao V, Lu B, Saletin JM, Lindquist JR, Ancoli-Israel S et al. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nat Neurosci*. 2013;16(3):357–364. <https://doi.org/10.1038/nn.3324>.
 10. Wallace A, Bucks RS. Memory and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep*. 2013;36(2):203–220. <https://doi.org/10.5665/sleep.2374>.
 11. Olaithe M, Bucks RS. Executive dysfunction in OSA before and after treatment: a meta-analysis. *Sleep*. 2013;36(9):1297–1305. <https://doi.org/10.5665/sleep.2950>.
 12. Saunamaki T, Jehkonen M. A review of executive functions in obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Neurol Scand*. 2007;115(1):1–11. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00744.x>.
 13. Shpirer I, Elizur A, Shorer R, Peretz RB, Rabey JM, Khaigrekht M. Hypoxemia correlates with attentional dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(3):821–827. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0582-1>.
 14. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respiology*. 2013;18(1):61–70. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02255.x>.
 15. Marshall NS, Barnes M, Travier N, Campbell AJ, Pierce RJ, McEvoy RD et al. Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Thorax*. 2006;61(5):430–434. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.050583>.
 16. Захаров ВВ. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения. *Consilium Medicum*. 2011;13(2):82–90. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93453>.
 - Zakharov VV. Neuropsychological tests. Necessity and applicability. *Consilium Medicum*. 2011;13(2):82–90. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93453>.
 17. Тришанова ТГ, Будаев АВ, Григорьев ЕВ. Повреждение головного мозга при тяжелой травме: значение клинических шкал и нейрональных маркеров. *Медицина неотложных состояний*. 2011;(1-2):32–33. Режим доступа: https://www.mif-ua.com/archive/article_print/16258.
 - Grishanova TG, Budaev AV, Grigoriev EV. Brain damage in severe trauma: the significance of clinical scores and neuronal markers. *Emergency Medicine*. 2011;(1-2):32–33. (In Russ.) Available at: https://www.mif-ua.com/archive/article_print/16258.
 18. Павлов КА, Гурина ОИ, Дмитриева ТБ, Макаров АВ, Чехонин ВП. Разработка иммуноферментного анализа глиофибрилярного кислого белка на основе рекомбинантного антигена. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008;146(11):535–540. Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s10517-009-0347-z>.
 - Pavlov KA, Gurina OI, Dmitrieva TB, Makarov AV, Chekhonin VP. Development of enzyme immunoassay of glial fibrillary acidic protein on the basis of recombinant antigen. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2008;146(5):599–604. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.1007/s10517-009-0347-z>.
 19. Jing L, He Q, Zhang J-Zh, Li PA. Temporal Profile of Astrocytes and Changes of Oligodendrocyte-Based Myelin Following Middle Cerebral Artery Occlusion in Diabetic and Non-diabetic Rats. *Int J Biol Sci*. 2013;9(2):190–199. <https://doi.org/10.7150/ijbs.5844>.
 20. Thaler JP, Yi Ch-X, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest*. 2012;122(1):153–162. <https://doi.org/10.1172/JCI59660>.
 21. Benedet AL, Milà-Alomà M, Vrillon A, Ashton NJ, Pascoal ThA, Lussier F et al. Differences Between Plasma and Cerebrospinal Fluid Glial Fibrillary Acidic Protein Levels Across the Alzheimer Disease Continuum. *JAMA Neurol*. 2021;78(12):1471–1483. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3671>.
 22. Семенов ДГ, Беляков АВ. BDNF и старческое угнетение когнитивных функций. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2021;71(4):453–467. <https://doi.org/10.31857/S0044467721040079>.
 - Semenov DG, Belyakov AV. BDNF and senile cognitive depression. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatelnosti Imeni I.P. Pavlova*. 2021;71(4):453–467. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0044467721040079>.
 23. Pöyhönen S, Er S, Domanskyi A, Airavaara M. Effects of neurotrophic factors in glial cells in the central nervous system: Expression and properties in neurodegeneration and injury. *Front Physiol*. 2019;10:1–20. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00486>.
 24. Flores KR, Viccaro F, Aquilini M, Scarpino S, Ronchetti F, Mancini R et al. Protective role of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. *PLoS ONE*. 2020;15(1):1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227834>.
 25. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2005;58(4):594–604. <https://doi.org/10.1002/ana.20614>.
 26. Суровцева АВ, Скрипченко НВ, Иванова ГП, Пульман НФ, Конев АИ. Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;59(6):103–105. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/viewFile/288/327>.
 - Surovtseva AV, Skripchenko NV, Ivanova GP, Pulman NF, Konev AI. Anti-NMDA receptor encephalitis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(6):103–105. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/viewFile/288/327>.
 27. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology*. 2011;77(2):179–189. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318224afde>.
 28. Ursitti F, Roberto D, Papetti L, Moavero R, Ferilli MAN, Fusco L et al. Diagnosis of pediatric anti-NMDAR encephalitis at the onset: A clinical challenge. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021;30:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.12.004>.
 29. Dalmau J, Tuzun E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61(1):25–36. <https://doi.org/10.1002/ana.21050>.
 30. McGinnity CJ, Koepf MJ, Hammers A, Riaño Barros DA, Pressler RM, Luthra S et al. NMDA receptor binding in focal epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(10):1150–1157. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309897>.
 31. Wang R, Reddy PH. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(4):1041–1048. <https://doi.org/10.3233/JAD-160763>.
 32. Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН, Доронина ОБ, Захаров ВВ, Колоколов ОВ и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4–12. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>.
 - Kulesh AA, Emelin AYU, Bogolepova AN, Doronina OB, Zakharov VV, Kolokolov OV et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>.
 33. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263–276. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19960649/>.
 34. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. *Невро-психические нарушения: диагностические тесты*. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 320 с. Режим доступа: <https://delphinus.xyz/books/nerвно-psichicheskie-narusheniya>.
 35. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
 36. Блейхер ВМ, Крук ИВ, Боков СН. *Клиническая патопсихология*. М.: Московский психолого-социальный институт; Воронеж: МОДЭК; 2002. 512 с. Режим доступа: https://www.medbooks.org/index.files/book/Psihologija_Psihiatrija/014041/Klinicheskaja_patopsihologija_Blejher_V.M.,Kruk_I.V.,Bokov_S.N.,2002-512_s.pdf.
 37. Mäntylä R, Erkinjuntti T, Salonen O, Aronen HJ, Peltonen T, Pohjasvaara T, Standertskjöld-Nordenstam CG. Variable agreement between visual rating scales for white matter hyperintensities on MRI. *Stroke*. 1997;28(8):1614–1623. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.8.1614>.
 38. Верещагин НВ, Брагина ЛК, Вавилов СБ, Левина ГЯ. *Компьютерная томография мозга*. М.: Медицина; 1986. 251 с.
 39. Лазебник ЛБ. Старение и полиморбидность. *Consilium Medicum*. 2005;7(12):993–996. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92040>.
 - Lazebnik LB. Aging and polymorbidity. *Consilium Medicum*. 2005;7(12):993–996. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92040>.
 40. Пурас ЮВ, Григорьева ЕВ. Методы нейровизуализации в диагностике черепно-мозговой травмы. Часть 1. Компьютерная и магнитно-резонансная томография. *Нейрохирургия*. 2014;(2):7–16. Режим доступа: <https://www.therjn.com/jour/article/view/88>.

- Puras JV, Grigorieva EV. The neurovisualization methods in diagnostics of head injury. Part 1. Computer tomography and magnetic resonance imaging. *Russian journal of neurosurgery*. 2014;(2):7–16. (In Russ.) Available at: <https://www.thejrn.com/jour/article/view/88>.
41. Власов ЕА. *Топографическая (КТ и МРТ) анатомия центральной нервной системы человека*. Атлас. Видар; 2020. 144 с. Режим доступа: <https://vidar.ru/Product.asp?prdCode=255p&ysclid=lky3dest6y58467545>.
 42. Плис АИ, Сливина НА. *Практикум по прикладной статистике в среде SPSS. Часть 1: классические процедуры статистики (+CD)*. М.: Финансы и статистика; 2004. 288 с. Режим доступа: <https://www.tnu.in.ua/study/books/entry-1597285.html>.
 43. Гельман ВЯ. *Медицинская информатика: практикум*. СПб.: Питер; 2002. 480 с. Режим доступа: <https://knigogid.ru/books/80281-medicinskaya-informatika-praktikum>.
 44. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*: пер. с англ. М.: Практика; 1999. 459 с. Режим доступа: <https://medstatistic.ru/articles/glantz.pdf?ysclid=lky3ybonux650832346>.
 45. Семченко ВВ, Степанов СС, Боголепов НН. *Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты)*. Омск: Омская областная типография; 2008. 408 с. Режим доступа: <https://neurology.ru/obrazovanie/monografii-uchebniki-uchebnye-posobiya/sinapticheskaya-plastichnost-golovnogo-mozga-fundamentalnye-i-prikladnye-aspekty.html?ysclid=lkzi5homim917728233>.
 46. Sijens PE, Heijer T, Origgi D, Vermeer SE, Breteler MMB, Hofman A, Oudkerk M. Brain changes with aging: MP spectroscopy at supraventricular plane shows differences between women and men. *Radiology*. 2003;226(3):889–896. <https://doi.org/10.1148/radiol.2263011937>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.С. Рубина, Л.В. Чичановская, И.И. Макарова
 Концепция и дизайн исследования – С.С. Рубина, И.И. Макарова
 Написание текста – С.С. Рубина, И.И. Макарова
 Сбор и обработка материала – С.С. Рубина, А.А. Юсуфов, Н.Н. Слюсарь
 Обзор литературы – С.С. Рубина, А.А. Юсуфов
 Анализ материала – С.С. Рубина, И.И. Макарова, А.А. Юсуфов, Н.Н. Слюсарь
 Статистическая обработка – С.С. Рубина
 Редактирование – С.С. Рубина, Л.В. Чичановская, И.И. Макарова, А.А. Юсуфов, Н.Н. Слюсарь
 Утверждение окончательного варианта статьи – Л.В. Чичановская, И.И. Макарова, А.А. Юсуфов, Н.Н. Слюсарь

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana S. Rubina, Lesya V. Chichanovskaia, Irina I. Makarova
 Study concept and design – Svetlana S. Rubina, Irina I. Makarova
 Text development – Svetlana S. Rubina, Irina I. Makarova
 Collection and processing of material – Svetlana S. Rubina, Akif A. Yusufov, Nikolai N. Slyusar
 Literature review – Svetlana S. Rubina, Akif A. Yusufov
 Material analysis – Svetlana S. Rubina, Irina I. Makarova, Akif A. Yusufov, Nikolai N. Slyusar
 Statistical processing – Svetlana S. Rubina
 Editing – Svetlana S. Rubina, Lesya V. Chichanovskaia, Irina I. Makarova, Akif A. Yusufov, Nikolai N. Slyusar
 Approval of the final version of the article – Lesya V. Chichanovskaia, Irina I. Makarova, Akif A. Yusufov, Nikolai N. Slyusar

Информация об авторах:

Рубина Светлана Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры лучевой диагностики, врач-невролог и врач ультразвуковой диагностики клиники, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; rubinamed@mail.ru
Чичановская Леся Васильевна, д.м.н., профессор, ректор, заведующая кафедрой неврологии, медицинской реабилитации и нейрохирургии, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; nevrotver@mail.ru
Макарова Ирина Илларионовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой физиологии с курсом теории и практики сестринского дела, декан факультета высшего сестринского образования, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; iim777@yandex.ru
Юсуфов Акиф Арифович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой лучевой диагностики, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; usufov@yandex.ru
Слюсарь Николай Николаевич, д.м.н., профессор кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; slusar2011@rambler.ru

Information about the authors:

Svetlana S. Rubina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Radiation Diagnostics, Neurologist and Ultrasound diagnostics at the Clinic, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; rubinamed@mail.ru
Lesya V. Chichanovskaia, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of Neurology, Medical Rehabilitation and Neurosurgery, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; nevrotver@mail.ru
Irina I. Makarova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Physiology with a Course in the Theory and Practice of Nursing, Dean of the Faculty of Higher Nursing Education, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; iim777@yandex.ru
Akif A. Yusufov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; usufov@yandex.ru
Nikolai N. Slyusar, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Biochemistry with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; slusar2011@rambler.ru