

Спектор Екатерина Дмитриевна

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

3.1.24. Неврология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Полужтков Михаил Гурьевич

Официальные оппоненты:

Васенина Елена Евгеньевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, доцент кафедры

Катунина Елена Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится 20 марта 2024 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.1 (Клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова)

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.24

доктор медицинских наук, профессор

Зиновьева Ольга Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

В связи с неуклонным ростом числа больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга, в том числе с церебральной микроангиопатией (ЦМА), коррекция факторов риска цереброваскулярных заболеваний, а также выявление новых звеньев их патогенеза и точек приложения профилактического лечения представляется важной задачей современной неврологии. Исследования последних лет продемонстрировали влияние нарушений сна на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний; достоверно установлена и наиболее изучена в этом отношении роль синдрома обструктивного апноэ сна. Влияние на течение сердечно-сосудистой патологии других нарушений сна, в частности, периодических движений конечностей во сне (ПДК), изучено неполно, хотя имеются данные, свидетельствующие об их ассоциации с вегетативной дисфункцией в виде повышения симпатического тонуса, что влечет за собой увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления во время сна (*Barone DA et al., 2017; Sforza E et al., 2019; Allena M, 2009; Pennestri MN et al., 2013*). Существование такой ассоциации позволяет ожидать, что ПДК может служить фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, либо предиктором их более неблагоприятного течения.

Эмпирические подтверждения влияния синдрома ПДК (СПДК, наличие ПДК, возникающих с частотой более 15 движений в час) на течение сердечно-сосудистой патологии имеются для таких конечных точек, как риск возникновения сердечно-сосудистых событий и/или смерти вследствие сердечно-сосудистых событий (*Kendzierska T et al., 2017*), риск развития фибрилляции предсердий у пожилых лиц (*May AM et al., 2017*), гипертрофия левого желудочка и риск фатальных кардиоваскулярных событий (*Mims KN et al., 2016*). В некоторых исследованиях была выявлена ассоциация ПДК и нейровизуализационных эквивалентов морфологических изменений при церебральной микроангиопатии: гиперинтенсивного белого вещества (ГИБВ), бессимптомных лакунарных инфарктов, микрокровоизлияний, расширенных периваскулярных пространств (*Kang MK et al., 2018*), ПДК и выраженности когнитивной дисфункции (*Leng Y et al., 2016*). Однако одномоментный дизайн этих работ не позволяет выносить суждения о предикторной роли одного явления по отношению к другому. Лонгитудинальных обсервационных исследований связи ПДК с прогрессированием цереброваскулярной микроангиопатии, не проводилось.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

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

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

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

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

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

Личный вклад автора

Непосредственно автору принадлежит ключевая роль в разработке дизайна исследования, выполнении разработанного протокола, постановке цели и задач, обоснования выводов и практических рекомендаций. Автором самостоятельно проведен осмотр, клиническая беседа, оценка неврологического статуса пациентов, нейропсихологическое тестирование, оценка магнитно-резонансных томограмм и определение соответствия критериям включения, невключения и исключения. Автором проведены статистическая и аналитическая обработка данных. Подготовлены статьи с последующей публикацией в рецензируемых научных изданиях.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

Методология и методы исследования

Исследование состояло из 2-х этапов. На I (предварительном) этапе осуществлялась валидация использовавшегося в работе метода регистрации движений конечностей во сне (актиграфия с использованием прибора SOMNOwatch™). Исследование проводилось в условиях

отделения медицины сна. Объектом исследования на I этапе являлись 28 человек от 20 до 82 лет с различными заболеваниями сомнологического профиля. Проводилась параллельная запись актиграфического и электромиографического (в рамках полисомнографии) сигнала с нижних конечностей во время сна.

Объектом исследования на II (основном) этапе явились 50 пациентов с диагнозом «Церебральная микроангиопатия» в возрасте от 60 до 74 лет. Обследование пациентов проводилось в условиях стационара. Проводилось клиническое интервью для уточнения анамнеза заболевания и общего анамнеза, нейропсихологическое тестирование, оценка параметров ночного сна, МРТ головного мозга. Далее пациенты наблюдались в течение 1 года, по прошествии которого повторно проводилось нейропсихологическое тестирование и МРТ головного мозга.

Положения, выносимые на защиту

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность представленных результатов обусловлена достаточным размером выборки пациентов, включенных в исследование, выполнением работы согласно цели и задачам, использованием актуальных методов диагностики и лечения, подтверждена проверкой первичной документации. Обработка полученных результатов исследования произведена в

соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико-биологических исследований. Используемые методы научного анализа отвечают поставленной цели и задачам. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования. Результаты исследования научно обоснованы.

Материалы работы были представлены и обсуждались на XII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сомнологии» (11–12 ноября 2020 года, Москва), X Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний нервной системы» (20-22 мая 2021 года Саратов).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №2 от 27.09.2023).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них:

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

Внедрение результатов работы

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации внедрены в лечебный процесс отделения медицины сна Клиники нервных болезней им. А. Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт о внедрении №267 от 08.06.2023; Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации внедрены в учебный процесс кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского при изучении дисциплины «неврология» студентами, ординаторами и аспирантами, проходящими обучение по направлениям подготовки 31.05.01 – Лечебное дело, 31.08.19 – Педиатрия, 37.05.01 – Клиническая психология, 30.05.01 – Медицинская биохимия, 30.05.02 – Медицинская биофизика. Акт о внедрении №272-у от 08.06.2023;

Структура и объем диссертации

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базах 1-го, 2-го, 3-го неврологических отделений и отделения медицины сна Клиники нервных болезней им. А. Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовского Университета) и 1-го неврологического отделения ГКБ им. С.С. Юдина ДЗ г. Москвы с 2019 по 2022 год.

На I этапе в исследование были включены пациенты с любыми показаниями к проведению полисомнографического исследования в возрасте старше 18 лет. Испытуемым проводилась одновременная регистрация ПДК посредством актиграфа SOMNOwatch™ и методом электромиографии в рамках протокола ночной полисомнографии. Ночная полисомнография (SOMNOscreen™, SOMNOmedics GmbH, Germany) проводилась по протоколу ААМС 2012. Анализ полученных данных производился с использованием программного обеспечения “DOMINO® Light 4.0” (SOMNOmedics GmbH, Germany). Эпохи полисомнографической и актиграфической записей сопоставлялись вручную с оценкой соответствия электромиографического и актиграфического сигналов. Количество истинноположительных, истинноотрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных сигналов, зарегистрированных актиграфом, были использованы для определения чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности прибора. Производилась оценка корреляционной связи индексов периодических движений конечностей, полученных с помощью актиграфии и полисомнографии.

Во II этап исследования включались пациенты с диагнозом церебральной микроангиопатии в возрасте от 60 до 75 лет. Критериями невключения являлись:

- острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
- объемное образование головного мозга в анамнезе или на момент исследования;

- черепно-мозговая травма в анамнезе;
- соматическая патология, способная оказывать влияние на когнитивную функцию (сниженная функция щитовидной железы, дефицит витамина В12, ВИЧ-инфекция, сифилис, аутоиммунные заболевания и системные заболевания соединительной ткани);
- прием на момент исследования препаратов из группы нейролептиков, бензодиазепинов, антидепрессантов.

Субъективная оценка качества сна осуществлялась при помощи Питтсбургского опросника качества сна, Эпвортской шкалы сонливости, шкалы тяжести инсомнии. Дополнительно в исследовании был применен разработанный автором опросник, имеющий градацию от 0 до 6 баллов. Проводился скрининг наличия депрессивного синдрома с помощью гериатрической шкалы депрессии и скрининг злоупотребления алкоголем с помощью теста AUDIT, оценивалось наличие симптомов синдрома беспокойных ног.

Исследование ночного сна включало в себя проведение актиграфии валидированным на I этапе прибором SOMNOwatch и кардиореспираторного мониторинга (Somnocheck Micro, Loewenstein Medical). Полученные с каждой конечности данные актиграфии анализировались с использованием программного обеспечения “DOMINO[®] Light 4.0” (SOMNOmedics GmbH, Germany). Оцениваемыми параметрами были индекс периодических движений конечностей (ИПДК, количество ПДК за 1 час сна) и индекс периодичности (ИП, доля междвигательных интервалов, соответствующим критериям периодичности, от общего количества междвигательных интервалов); оценка производилась в соответствии с рекомендациями Международной группы по изучению синдрома беспокойных ног от 2016 г. (Ferri R. et al., 2016). На основании ИПДК были сформированы основная (ИПДК ≥ 15 движений в час) и контрольная группы (ИПДК < 15 движений в час). Кардиореспираторный мониторинг проводился с целью исключения синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАС). Анализ данных осуществлялся в ручном режиме для вычисления индекса апноэ/гипопноэ.

Нейропсихологическое обследование и МРТ головного мозга были проведены в день включения в исследование и повторно через $15,4 \pm 3,5$ месяца наблюдения. Протокол нейропсихологического тестирования включал Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций, (MoCA), батарею лобной дисфункции, тест связи цифр (ТМТ-А), тест связи цифр и букв (ТМТ-В), тест символично-числового кодирования (субтест Шкалы интеллекта Векслера), тест запоминания 12 слов, тест зрительной ретенции Бентона, название фонетически и семантически опосредованных ассоциаций за 1 минуту.

МРТ головного мозга выполнялось на аппарате Magnetom Skyra, Siemens, 3 Тл. Протокол нейровизуализационного исследования включал в себя режимы T2, T2 FLAIR, SWI в аксиальной проекции и T1 во фронтальной проекции. МР-последовательности были проанализированы с

использованием программного обеспечения volBrain, которое представляет собой валидированный инструмент для автоматического вычисления объема гиперинтенсивного белого вещества отдельно для следующих зон: юкстакортикальной, глубоких отделов больших полушарий, перивентрикулярной, инфратенториальной. Для оценки степени выраженности проявлений церебральной микроангиопатии использовались шкалы одномоментной оценки Fazekas (0-3 балла), Scheltens (0-84 балла), шкала церебральной микроангиопатии (0-4 балла), предложенная J. Staals и соавт., и шкала динамической оценки Rotterdam (-7 - +7 баллов).

Критериями исключения из II этапа исследования являлись:

- Синдром обструктивного апноэ сна (индекс апноэ/гипопноэ > 5/ч);
- Когнитивные нарушения, достигающие уровня деменции;
- Синдром беспокойных ног;
- Подозрение на наличие депрессивного синдрома.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи параметрических и непараметрических методов анализа в зависимости от типа распределения с использованием программного обеспечения R, версия 4.1.3. *Первичной конечной точкой* являлся суммарный объем лейкоареоза в конце периода наблюдения. *Вторичными конечными точками* являлись результаты шкал Fazekas, Scheltens, ЦМА, Rotterdam, результаты нейропсихологического тестирования в конце периода наблюдения, развитие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), появление новых бессимптомных лакун и кровоизлияний. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Валидация метода оценки ПДК

Исследуемая на I этапе работы выборка включала 28 человек (14 (50%) мужчин). Средний возраст испытуемых составил 47,9 (18,1) лет. Средний ИПДК, полученный при полисомнографии, составил 13,8 (24,2) движений в час, средний ИПДК по данным актиграфии – 12,8 (20,9) движений в час ($p = 0,33$).

Индексы ПДК, полученные разными методами измерения продемонстрировали высокую согласованность и сильную линейную связь (Рисунок 1), что выражается высоким и достоверным коэффициентом корреляции Пирсона (0,98, 95% ДИ 0,95-0,99, $p < 0,0001$).

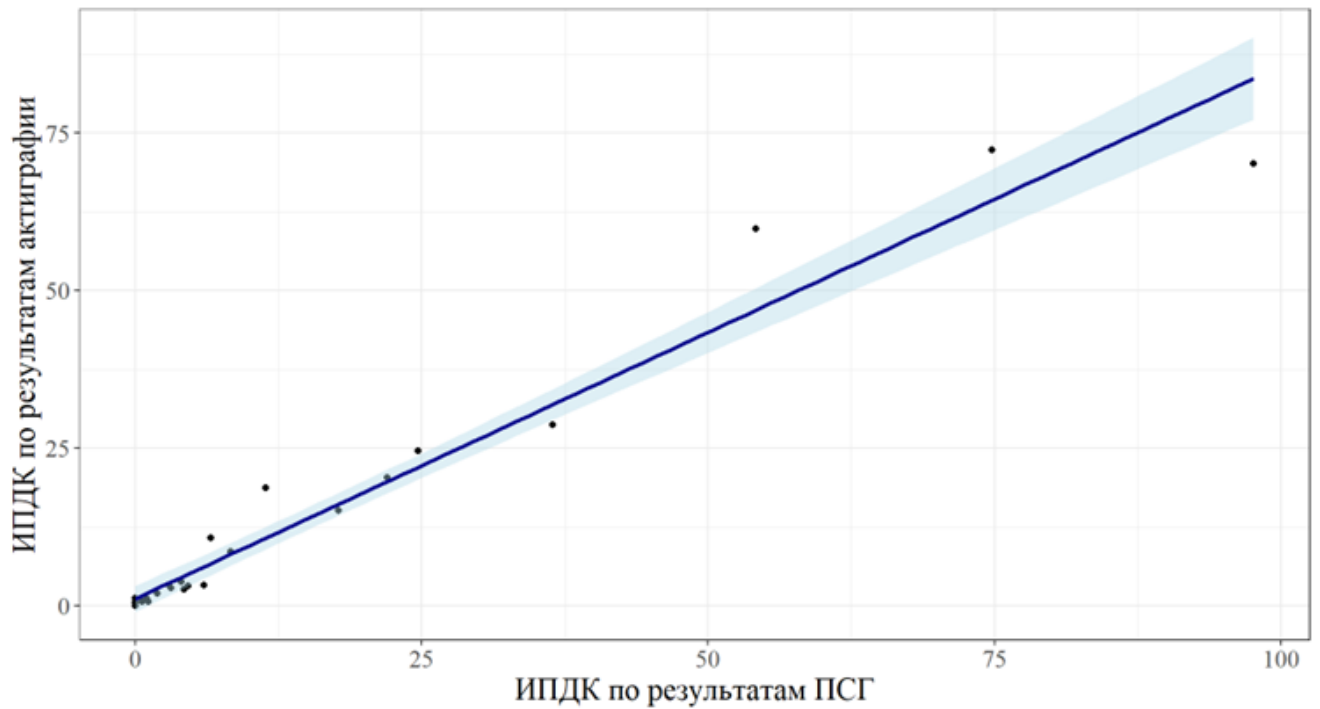


Рисунок 1 – Линейная связь результатов измерения индексов ПДК, полученных с помощью полисомнографии и актиграфии

Значение ИПДК, регистрируемое с помощью актиграфии, оказалось в среднем на 1,05 (5,8) движений меньше, чем определенное с помощью полисомнографии. Таким образом, актиграфический метод несколько занижает показатель ИПДК по сравнению с полисомнографией, однако уровень этой погрешности не является значимым с практической точки зрения. На основании суммарных показателей истинно положительных (2080), истинно отрицательных (2234), ложноположительных (187) и ложноотрицательных (320) результатов были вычислены чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов актиграфии, которые составили 86,7%, 92,3%, 91,8% и 87,5% соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что актиграфический метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении регистрации периодических движений ног во сне и может применяться с этой целью в популяции взрослых пациентов с различными заболеваниями сомнологического профиля.

Клиническая характеристика групп основного этапа исследования

На II (основном) этапе в исследование было включено 50 больных с диагнозом «Церебральная микроангиопатия» (20 мужчин, 40%). Основные сведения о включенных пациентах приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика групп исследования

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

Сравнительный анализ исходных характеристик в двух группах не выявил статистически значимых различий по демографическим показателям и факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний. У всех пациентов осуществлялась медикаментозная коррекция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (антигипертензивная, антиагрегантная, антикоагулянтная,

сахароснижающая терапия в зависимости от показаний). Все пациенты имели привычное значение артериального давления в рамках целевых значений, за исключением 4-х человек (3 из основной группы и 1 из группы сравнения), у которых систолическое АД превышало 140 мм рт. ст., однако было ниже 150 мм рт. ст.

Сахарным диабетом 2 типа страдали 2 человека из группы сравнения и 1 человек из основной группы. Каждый пациент получал сахароснижающую терапию. Фибрилляция предсердий (пароксизмальная форма) имела у 2 человек из основной группы, оба получали антикоагулянтную терапию (дабигатран и апиксабан). Разница встречаемости в группах не была статистически значимой. Значения уровня общего холестерина, частота встречаемости атеросклероза сонных артерий, табакокурения, злоупотребления алкоголем, а также наличие перенесенной за время наблюдения новой коронавирусной инфекции не различались в группах.

Обнаруженные отклонения в неврологическом статусе не различались по частоте выявления в группах исследования и включали в себя нарушения ходьбы по типу лобной диспраксии, рефлексы орального автоматизма, анизорефлексию, оживление рефлексов, кистевые и стопные патологические рефлексы.

Все включенные в исследование пациенты при активном расспросе предъявляли жалобы на снижение когнитивных функций, однако у 17 пациентов (34%) результаты тестирования не выходили за рамки возрастной нормы. Объективно выявляемый когнитивный дефицит имели 33 пациента (66%), 21 пациент основной группы и 12 пациентов группы сравнения (80,8% и 50% от численности группы соответственно, $p = 0,046$). Из них 28 человек (56%) имело легкое когнитивное расстройство, 5 человек (10%) – умеренное когнитивное расстройство (Рисунок 2).

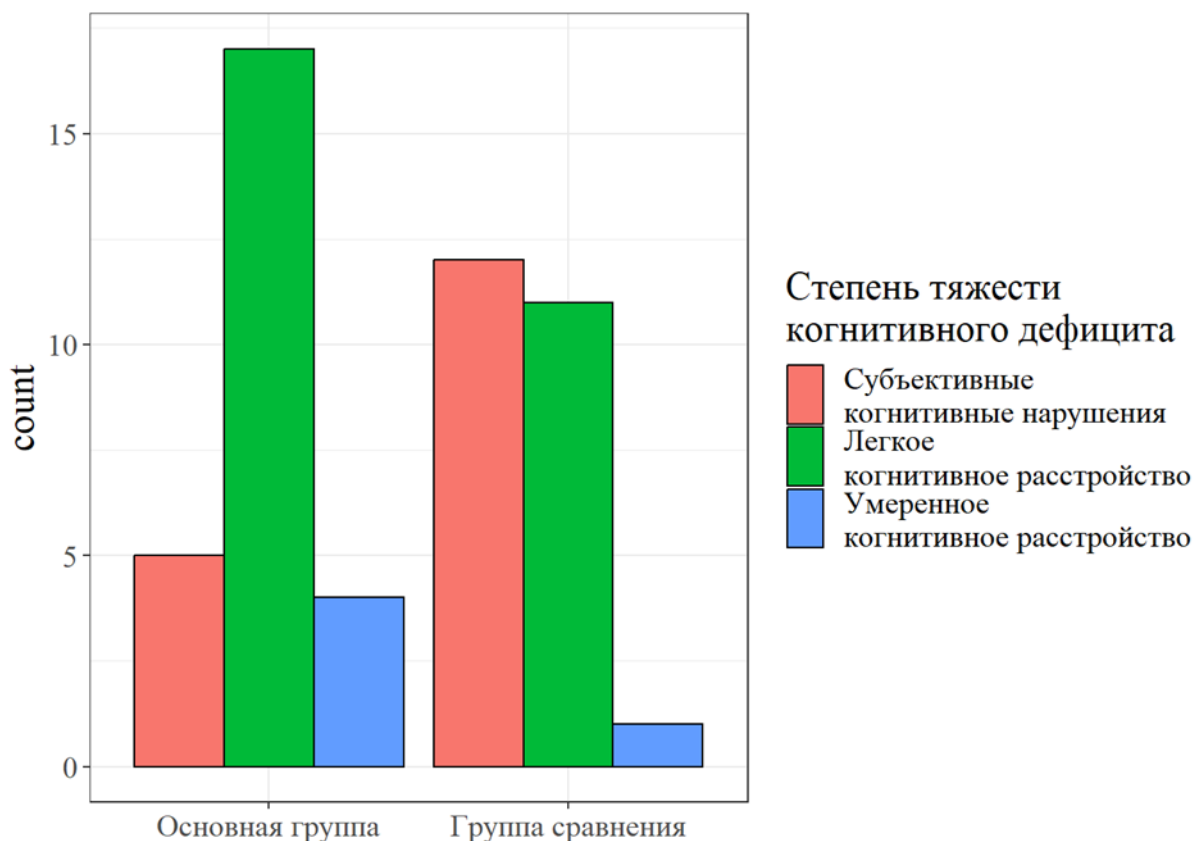


Рисунок 2 – Структура групп исследования по представленности когнитивных расстройств различной степени выраженности

За период наблюдения из исследования выбыло 6 человек (5 из основной группы, 1 из контрольной группы), из них у 1 пациента основной группы развилось ОНМК по ишемическому типу, с 3 пациентами (2 из основной группы, 1 из группы сравнения) не удалось повторно связаться, 2 пациента основной группы отказались от дальнейшего участия в исследовании. При анализе той части выборки, которая завершила исследование ($n = 44$), сохранялась сопоставимость групп по обсужденным выше факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Субъективная оценка качества ночного сна

Среднее время засыпания, в основной группе составило 25,2 (30) минуты, в группе сравнения – 25,7 (35,2) минуты ($p = 0,71$). Жалобы на чувство неосвежающего сна при активном расспросе предъявляли 12 пациентов с СПДК (46,2%) и 10 пациентов без СПДК (41,7%), данные различия не являются значимыми ($p = 0,97$). Количество часов сна за ночь также не отличалось в группах ($p = 0,89$), и составило 7,2 (1,3) часа и 7,1 (1,1) часа в основной группе и группе сравнения соответственно.

Сравнение качества сна и дневного функционирования не выявило различий между группами (Таблица 2). Корреляционный анализ не продемонстрировал значимой связи ИПДК и Питтсбургского индекса качества сна ($p = 0,84$), ИПДК и индекса тяжести инсомнии ($p = 0,91$) и ИПДК и Эпвортской шкалы сонливости ($p = 0,69$).

Таблица 2 – Сравнение качества сна и дневного функционирования в группах

	Основная группа	Контрольная группа	Значение p
Питтсбургский индекс качества сна, М (sd)	6,1 (4)	5 (3,5)	0,42
Индекс тяжести инсомнии, М (sd)	5,5 (3,5)	4,5 (3)	0,39
Эпвортская шкала сонливости, балл, М (sd)	2,8 (2,3)	3,5 (3,2)	0,54

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

Оценка динамики морфологических изменений и нейропсихологического статуса

Способность использованных инструментов динамической оценки проявлений ЦМА к выявлению отрицательной динамики заболевания за короткий промежуток времени была проанализирована в объединенной выборке испытуемых, завершивших второй этап исследования ($n = 44$).

Статистически значимое изменение во времени наблюдалось для объема ГИБВ (с 4,8 (7) мл до 5,4 (8,5) мл, $p = 0,002$), для результата по шкалам Scheltens (с 4,9 (5,5) до 6,2 (6,4) баллов, $p < 0,0001$) и ЦМА (с 1,4 (0,7) до 1,5 (0,8) баллов, $p = 0,013$). Изменение балла по шкале Fazekas было статистически незначимым, поэтому результаты по данной шкале не использовались в дальнейшем анализе. Изменение результатов шкал Scheltens и ЦМА было клинически незначимым (1,3 балла для шкалы Scheltens при диапазоне возможных значений от 0 до 84 и 0,1

балла для шкалы ЦМА); по этой причине результаты по этим шкалам также не использовались в дальнейшем анализе.

Для оценки зависимости темпов прироста ГИБВ от ПДК были построены две модели линейной регрессии, в которых независимыми переменными выступали ИПДК (в первой модели) либо наличие СПДК (во второй модели), ковариатой – значение ГИБВ в день первого визита. Согласно полученным коэффициентам уравнений, с каждым увеличением ИПДК на 10 движений в час объем ГИБВ увеличивается дополнительно на 0,2 мл в год ($p = 0,048$, Рисунок 3), а при наличии СПДК как клинического синдрома – на 0,65 мл в год ($p = 0,03$) при поправке на исходный уровень ГИБВ. Сравнение качества полученных регрессионных моделей показало сопоставимый процент дисперсии, объясняемой моделью ($p = 0,44$): 98,91% для модели с ИПДК, 98,92% для модели с СПДК. В связи с этим можно считать, что оба фактора – ИПДК как количественный показатель и СПДК как клиническое состояние – могут в одинаковой мере служить предикторами более выраженного прогрессирования повреждения мозга при ЦМА.

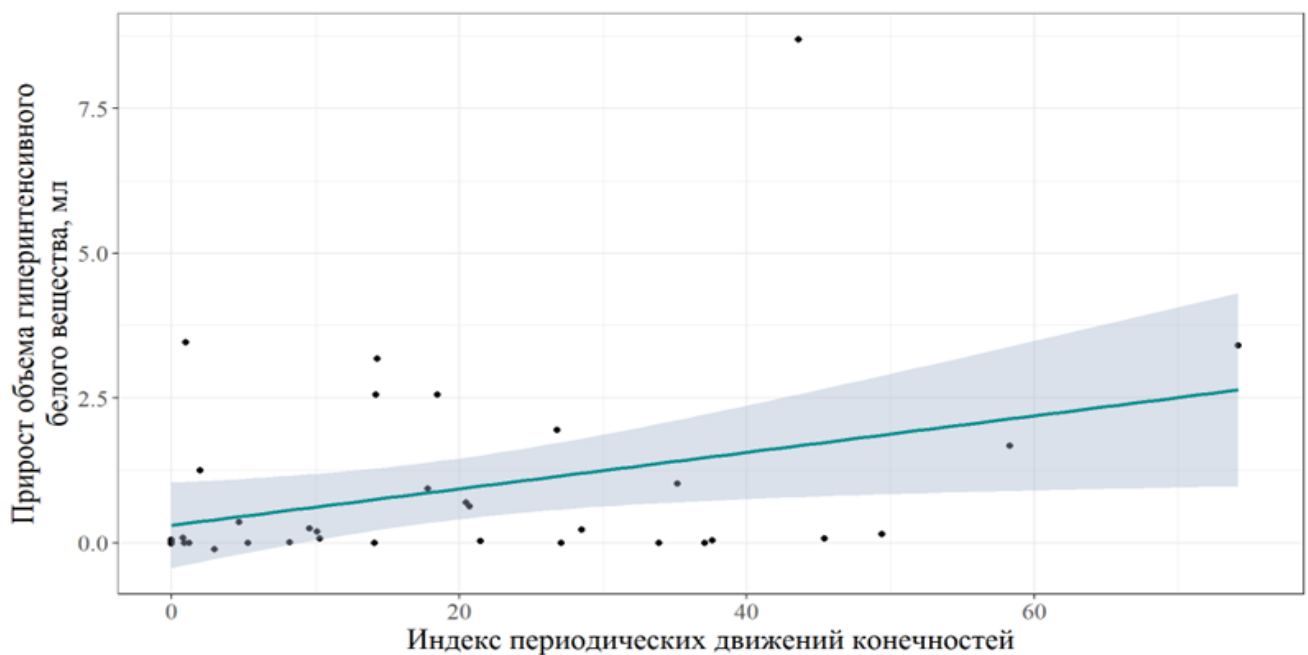


Рисунок 3 – Зависимость прироста объема лейкоареоза (ГИБВ) в течение периода наблюдения от индекса периодических движений конечностей

При сравнении оценок по шкале динамики МР-изменений Rotterdam в двух группах обнаружены статистически значимые различия ($p = 0,04$). Структура групп по представленности различных результатов шкалы изображена на Рисунке 4. Из рисунка видно, что в контрольной группе преобладают пациенты с отсутствием изменений на МРТ в течение периода наблюдения (значение шкалы «0»). В основной группе, напротив, большая часть испытуемых имеет незначительный прирост объема ГИБВ (2-3 балла) за время наблюдения. Исходя из оценок по

шкале Rotterdam может быть сделан вывод о более частом прогрессировании заболевания у лиц с периодическими движениями конечностей во сне в сравнении с контрольной группой (Рисунок 3).

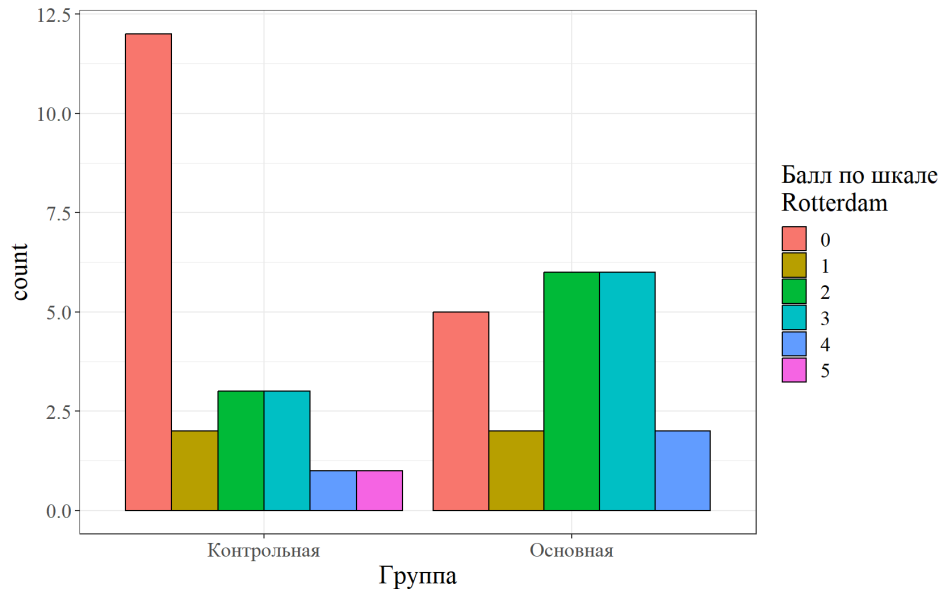


Рисунок 4 – Структура групп исследования по представленности результатов по шкале Rotterdam

За время наблюдения отмечалось появление новых бессимптомных лакунарных инфарктов у 2 человек в основной группе и у 3 человек в контрольной, что не является значимой разницей ($p = 0,99$). В контрольной группе у 1 пациента за время наблюдения появилось микрокровоизлияние, что также статистически незначимо ($p = 0,97$). ОНМК по ишемическому типу развилось у 3 человек из основной группы: 1 ишемический инсульт (кардиоэмболический подтип) у пациента с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, 2 транзиторные ишемические атаки, один из пациентов с ТИА имел сахарный диабет 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии на момент включения в исследование. При анализе с поправкой на возраст, уровень гликемии и наличие фибрилляции предсердий, влияния СПДК на вероятность развития ОНМК обнаружено не было ($p = 0,48$).

Использованные методы оценки когнитивного статуса были проанализированы на предмет способности зафиксировать изменения, произошедшие за время наблюдения. В отношении шкалы MoCA ($p = 0,12$), батареи тестов лобной дисфункции ($p = 0,86$), теста зрительной ретенции Бентона ($p = 0,6$), непосредственного воспроизведения в тесте 12 слов ($p = 0,71$) и отсроченного воспроизведения в этом же тесте ($p = 0,09$), тестов ТМТ-А ($p = 0,57$) и ТМТ-В ($p = 0,89$), а также соотношения В/А ($p = 0,29$), тесте называния семантически опосредуемых ассоциаций не получено статистически достоверных различий. Из этого следует, что вышеперечисленные инструменты оценки нейропсихологического профиля не способны обнаружить изменения в

когнитивном статусе, произошедшие за короткий срок. Напротив, тест называния фонетически опосредуемых ассоциаций (снижение результата с 10,9 (4,4) слов до 9,9 (4,2) слов в минуту, $p = 0,005$) и тест символьно-числового кодирования (снижение результата с 27 (12,3) баллов до 25,7 (13,6) баллов, $p = 0,002$) оказались достаточно чувствительными в отношении выявления незначительного нарастания когнитивной дисфункции.

Значимой связи индекса ПДК или наличия СПДК с темпами прогрессирования когнитивной дисфункции выявлено не было ($p = 0,85$ для теста называния фонетически опосредованных ассоциаций, $p = 0,9$ для теста символьно-числового кодирования). Анализ связи когнитивных нарушений и ПДК с различной локализацией ГИБВ показал, что сильная и статистически значимая корреляционная связь лейкоареоза юкстакортикальной локализации наблюдается с результатами тестов называния фонетически опосредованных ассоциаций ($\rho = -0,51$, $p < 0,0001$) и с тестом символьно-числового кодирования ($\rho = -0,37$, $p = 0,0003$), лейкоареоза глубинной локализации – с ИПДК ($\rho = 0,42$, $p < 0,0001$), лейкоареоза перивентрикулярной локализации – с тестом называния фонетически опосредованных ассоциаций ($\rho = -0,47$, $p < 0,0001$) и тестом символьно-числового кодирования ($\rho = -0,52$, $p < 0,0001$). Таким образом, наличие ПДК и когнитивная дисфункция связаны с поражением белого вещества разной локализации, что вместе с малой величиной эффекта ПДК в отношении прироста объема ГИБВ приводит к отсутствию значимого влияния на прогрессирование когнитивной дисфункции.

Оценка разработанного автором опросника для оценки вероятного СПДК

Разработанный автором опросник состоит из 6 утверждений («Я иногда просыпаюсь из-за подергивания ног или рук во время сна», «Окружающие замечали у меня во время сна подергивания рук или ног», «Моя постель обычно сбита и неряшлива наутро», «У меня нет чувства освежающего сна утром», «Мой сон беспокойный и поверхностный», «Я часто просыпаюсь на протяжении сна»). За ответ «Верно» на утверждение присваивается 1 балл, результатом опросника является сумма баллов.

По результатам корреляционного анализа была выявлена статистически значимая положительная связь результата предложенного опросника и величины ИПДК ($\rho = 0,31$, $p = 0,03$). Дальнейший анализ включал оценку диагностической способности опросника с помощью построения модели логистической регрессии и ROC-анализа. В уравнении логистической регрессии было получено статистически значимое значение коэффициента $\beta_1 = 0,56$ (стандартная ошибка 0,21, 95% ДИ 0,14 – 0,97, $p = 0,008$), что соответствует отношению шансов наличия СПДК, равному $e^{\beta_1} \approx 1.75$ при каждом увеличении результата опросника на 1 балл.

С целью выбора значения оптимального порогового значения результата опросника был выполнен ROC-анализ и построена ROC-кривая (Рисунок 5). Площадь под кривой составила 0,732, что соответствует хорошему качеству модели. Согласно ROC-анализу, оптимальным пороговым значением для опросника следует считать величину 3 балла.

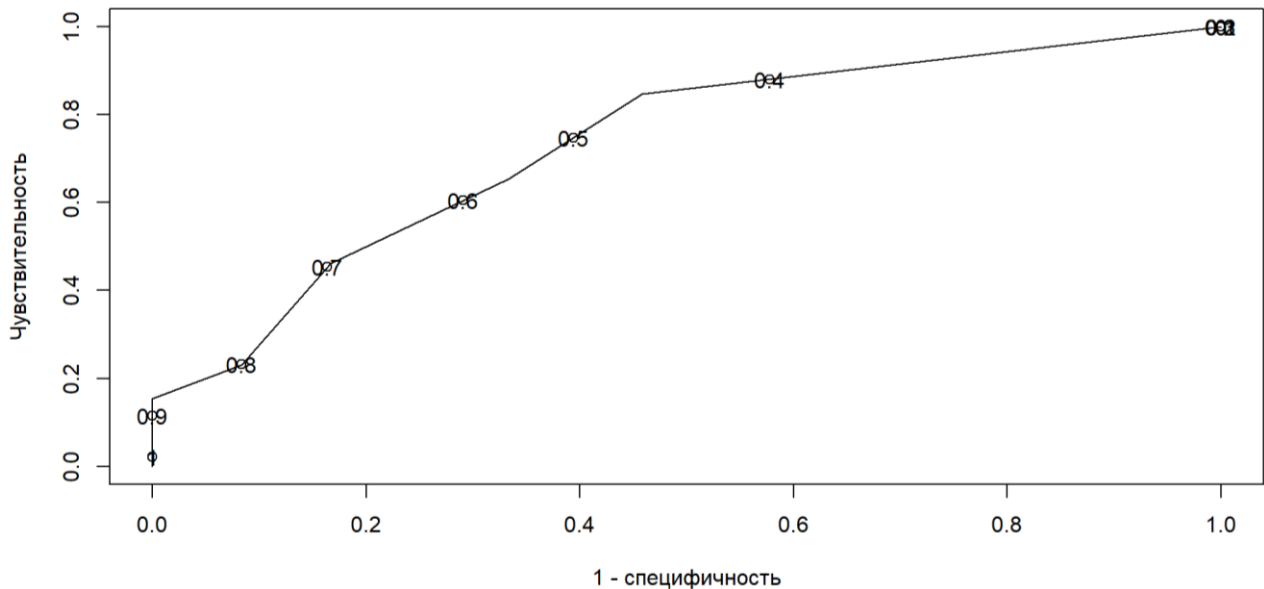


Рисунок 5 – ROC-кривая, оценивающая опросник, разработанный автором. Нумерация по ходу кривой означает различные варианты точек отсечения, измеряемые в долях от максимального балла по опроснику

На основании суммарных показателей истинно положительных (12), истинно отрицательных (20), ложноположительных (4) и ложноотрицательных (14) результатов были вычислены чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов, которые составили 46,1%, 83,3%, 75% и 58,8% соответственно.

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

Электрофизиологическая характеристика групп

Взаимоотношение ИПДК и индекса периодичности (ИП) представляет теоретический интерес ввиду того, что и тот, и другой показатель отражает периодическую двигательную активность во сне, однако ИПДК, в отличие от ИП, достаточно вариабелен и изменяется от ночи к ночи (*Ferri R et al., 2013*). В то же время общепринятой величины, характеризующий ИП как патологический, в настоящее время не существует, поэтому невозможно сформировать группы исследования на основании этого показателя. В исследуемой выборке значение ИП варьировало от 0,47 до 0,89 в основной группе и от 0 до 0,77 – в контрольной группе. Таким образом, имеется широкая область пересечения значений ИП (от 0,47 до 0,77) при разделении групп на основании ИПДК, не позволяющая делать предположение о величине ИП, которая могла бы служить точкой отсечения.

По этой причине был проведен кластерный анализ на основании величин ИПДК и ИП. У пациентов контрольной группы, оказавшихся в кластере основной, имеются пограничные значения ИПДК (от 10,1 до 14,3 движений в 1 час сна), таким образом, при иных обстоятельствах (с учетом нестабильности показателя ИПДК) они могли бы быть отнесены к другой группе. Исследование разброса значений индекса периодичности в двух кластерах показало минимальное пересечение двух диапазонов значений: в кластере с преобладанием основной группы значения варьировали от 0,47 до 0,89, в кластере, состоящем из группы сравнения – от 0 до 0,49.

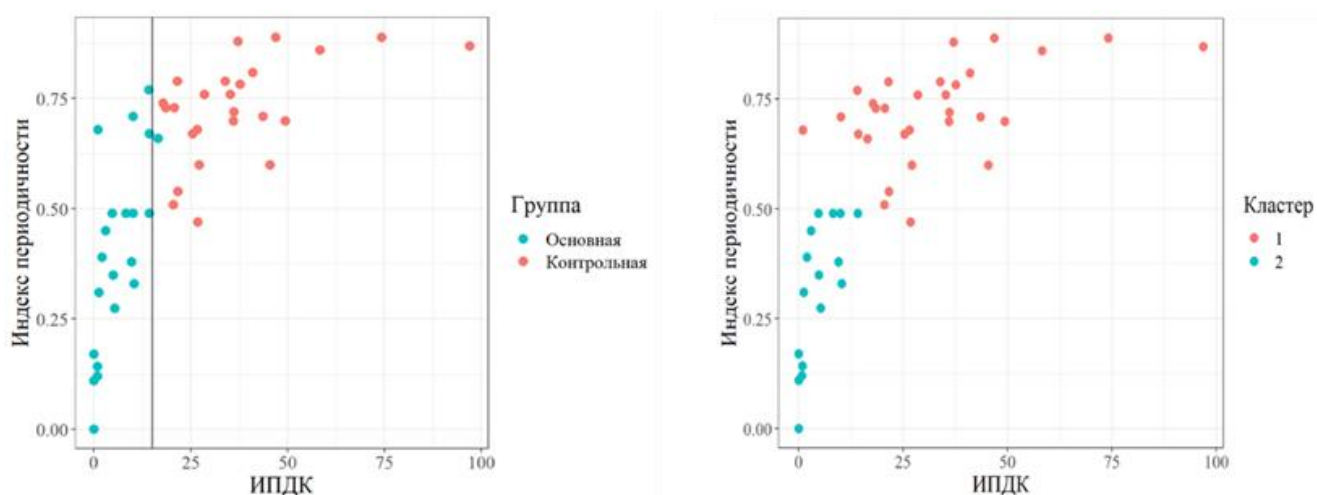


Рисунок 6 – Результаты деления выборки на группы на основании ИПДК (слева) и на основании кластеров, сформированных с учетом ИПДК и ИП

При оценке диаграмм рассеяния (Рисунок 6), построенных в системе координат с осями в виде обоих индексов – периодичности и периодических движений конечностей – выявляется неоптимальное разделение на группы с использованием ИПДК (график слева, черная вертикальная линия соответствует общепринятой точке отсечения в виде $\text{ИПДК} \geq 15$ движений в час), так как такая группировка не отвечает реальной геометрической близости точек. График справа показывает, как могли бы быть разделены испытуемые альтернативным образом с достижением большей электрофизиологической гомогенности. На графике видно, что для такого разделения больше подходит горизонтальная линия, то есть точка отсечения в виде индекса периодичности двигательной активности, а не ИПДК. Согласно полученным кластерам, значение ИП равное 0,5 могло бы претендовать на показатель, характеризующий периодическую двигательную активность во сне как патологическую.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

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

характеристик этой активности и отличается большей надежностью по сравнению с обычно используемым индексом ПДК.

ВЫВОДЫ

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Spektor E.**, Periodic Limb Movements Syndrome in Patients With Cerebral Small Vessel Disease: Protocol for a Prospective Observational Study / E. Spektor, I. Fietze, M.G. Poluektov // **Frontiers in Neurology**. – 2021. – Vol. 12:700151 [**Scopus**].
2. **Спектор, Е.Д.** Периодические движения конечностей во сне и клинико-морфологические проявления церебральной микроангиопатии / Е.Д. Спектор, М.Г. Полуэктов // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. Спецвыпуски. – 2021. – Т. 121. – №4-2. – С.75-79 [**Scopus**].
3. **Спектор, Е.Д.** Риск развития ишемического инсульта у пациентов с периодическими движениями конечностей во сне: результаты одного года наблюдения / Е.Д. Спектор, К.А. Магомедова, М.Г. Полуэктов // **Артериальная гипертензия**. – 2021. – Т. 27. – №5. – С.522-529 [**Scopus**].
4. **Spektor E.**, Periodic Limb Movements during Sleep and the Clinical-Morphological Signs of Cerebral Microangiopathy / E.D. Spektor, M.G. Poluektov // **Neuroscience and Behavioral Physiology**. – 2022. – Vol. 52. – P.326-329 [**Scopus**].
5. Периодические движения конечностей во сне и прогрессирование церебральной микроангиопатии: проспективное когортное исследование / **Е.Д. Спектор**, Н.Н. Коберская, Е.В. Шашакова, М.Г. Полуэктов // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. Спецвыпуски. – 2023. – Т. 123. – №5-2. – С.33-39 [**Scopus**].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГИБВ – гиперинтенсивное белое вещество

ИП – индекс периодичности

ИПДК – индекс периодических движений конечностей во сне

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПДК – периодические движения конечностей во сне

СПДК – синдром периодических движений конечностей во сне

ЦМА – церебральная микроангиопатия