

Нарушения сна и бодрствования при сосудистых когнитивных расстройствах

Т.Б. Меркулова, Г.В. Ковров, Н.Н. Яхно

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

Деменция — инвалидизирующая патология, которая значительно влияет на качество жизни пациентов и их родственников. Изучение и разработка методов лечения деменции является одним из приоритетных вопросов медицины с учетом темпов роста числа больных. Сосудистая деменция находится на 2-м месте в мире по распространенности после болезни Альцгеймера. Распространенный симптом нейропсихиатрических проявлений деменции — низкое качество сна. Нарушения сна — один из модифицируемых и значимых факторов риска сердечно-сосудистых расстройств, в частности, сосудистых когнитивных нарушений. У пациентов с сосудистой деменцией ряд расстройств сна выражен больше, чем у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера.

В обзоре собраны данные об изменениях цикла сон—бодрствование, которые часто встречаются при сосудистых когнитивных нарушениях. Описаны вероятные механизмы связи нарушений сна и сосудистых когнитивных расстройств. Показана возможность прогнозирования развития сосудистых когнитивных расстройств по выявленным нарушениям сна и отражена перспективность изучения и разработки методов лечения расстройств сна для предупреждения развития сосудистых когнитивных расстройств.

Ключевые слова: *сосудистые когнитивные расстройства; нарушения сна и бодрствования; деменция; болезнь Альцгеймера; апноэ.*

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8. НТПБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.
E-mail: dily1@yandex.ru. Меркулова Т.Б.

Для цитирования: Меркулова Т.Б., Ковров Г.В., Яхно Н.Н. Нарушения сна и бодрствования при сосудистых когнитивных расстройствах. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(2): 76–81.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.10

Поступила 29.10.2019 / Принята в печать 17.02.2020

Sleep and Wakefulness Disorders in Vascular Cognitive Impairment

Tatyana B. Merkulova, Gennadiy V. Kovrov, Nikolay N. Yakhno

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Dementia is a pathology that leads to disability and significantly affects the quality of life of patients and their relatives. The study and development of treatment methods for dementia is a priority in medicine, given the rate of growth in the number of patients. Vascular dementia is the second most common type of dementia in the world after Alzheimer disease. Poor sleep quality is a common feature of the neuropsychiatric profile in dementia patients. Sleep disorders are a modifiable and significant risk factor for cardiovascular disorders, in particular, vascular cognitive impairment. Several sleep disorders are more pronounced in patients with vascular dementia than in patients with dementia due to Alzheimer disease.

This review contains data on changes in the sleep-wake cycle, often found in vascular cognitive impairments. The likely mechanisms connecting sleep disorders and vascular cognitive impairments are described. The possibility of predicting the development of vascular cognitive impairment based on identified sleep disorders is shown, as well as the potential for studying and developing methods to treat sleep disturbances to prevent vascular cognitive impairment are presented.

Keywords: *vascular cognitive impairment; sleep-wake disorders; dementia; Alzheimer disease; apnoea.*

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: dily1@yandex.ru. Merkulova T.B.

For citation: Merkulova T.B., Kovrov G.V., Yakhno N.N. [Sleep and wakefulness disorders in vascular cognitive impairment]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(2): 76–81. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.10

Received 29.10.2019 / Accepted 17.02.2020

Введение

Число больных с деменцией стремительно возрастает, и прогнозируется, что распространенность деменции удвоится в промежутке между 2020 и 2040 гг. К 2015 г. годовые затраты на лечение деменции достигли 818 млрд долл., что составляет 1,1% мирового валового продукта. Сосудистая деменция (СД) находится на 2-м месте по распространенности после болезни Альцгеймера (БА) и составляет 10–20%. Средняя продолжительность жизни пациентов с установленным диагнозом СД равна 3–5 годам, что значительно меньше, чем у пациентов с БА [1, 2].

Нарушения в цикле сон–бодрствование сопутствуют когнитивным расстройствам [3, 4]. Согласно данным опроса людей, которые ухаживали за пациентами, наиболее частый нейропсихиатрический симптом деменции — инсомния [5]. Похожее исследование проведено с участием группы афроамериканцев, в котором прицельно изучалась деменция, ассоциированная с инсультом. Инсомния также оказалась одним из самых распространенных нейропсихиатрических симптомов [6].

В ряде работ отражены большая распространенность и выраженность нарушений сна у пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами (СКР) по сравнению с БА. В исследовании [7], где изучались нейропсихиатрические нарушения при БА, сосудистой мультиинфарктной деменции и сосудистой подкорковой деменции, показано, что только нарушения сна имели статистически значимые различия между этими формами деменции. На 1-м месте по распространенности нарушений сна находилась мультиинфарктная деменция, на 2-м — подкорковая и на 3-м — БА. В исследовании [8] также показано, что инсомния, дневная сонливость (ДС), апноэ сна встречаются в 2,5 раза чаще при СД по сравнению с БА.

Синдром обструктивного апноэ во сне

Ряд исследований показал связь синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) с сердечно-сосудистыми заболеваниями [9–13]. Прицельно изучалась связь нарушения дыхания во сне с цереброваскулярными заболеваниями и, как следствие, с СКР. Показано, что СОАС связан с нарушением когнитивных функций: внимания, способности к целенаправленной деятельности, скорости мышления, эпизодической памяти и др. [14, 15]. Продемонстрирована связь изменений перивентрикулярного белого вещества с наличием СОАС. У пациентов с апноэ средней и тяжелой степени риск изменений белого вещества был в 2 раза больше [16].

Предполагается, что при СОАС наблюдаются преимущественно когнитивные нарушения подкоркового типа. Предположение основывается на исследовании пациентов с впервые выявленным СОАС, которые сравнивались с пациентами с мультиинфарктной деменцией, БА, тяжелой хронической обструктивной болезнью легких. Группа пациентов с СОАС разделилась на две подгруппы: пациенты с более высокими показателями по нейропсихологическому тестированию и пациенты с низкими показателями.

Пациенты с низкими показателями нейропсихологического статуса имели паттерн когнитивных расстройств, который отличался от остальных групп нарушением мышления. Пациенты с СОАС и когнитивными нарушениями и пациенты с мультиинфарктной деменцией имели схожие средние баллы нейропсихологического тестирования [17].

В масштабном обзоре, включившем работы по изучению влияния терапии апноэ сна при помощи CPAP-терапии на когнитивные функции, показано, что некоторые когнитивные домены улучшаются, а другие — нет [18]. В половине проанализированных исследований не выявлено улучшения управляющих функций — одного из нарушений при СКР.

Дневная сонливость

ДС рассматривается как независимый фактор риска развития деменции. Десятилетнее исследование, в которое были включены 1986 мужчин в возрасте 55–69 лет, показало, что ДС и другие нарушения цикла сон–бодрствование могут быть прогностическими маркерами развития СД [19]. Для оценки качества сна использовался Висконсинский опросник сна (Wisconsin Sleep Questionnaire). Исследователи изучили возможность прогнозирования развития СКР по наличию ДС и нарушениям ночного сна (СОАС, синдром беспокойных ног, инсомния). Около трети испытуемых сообщили о нарушениях сна, 55% участников — о ДС. Все нарушения сна показали связь с развитием когнитивных нарушений и деменции именно сосудистой этиологии. Наиболее сильная корреляция определялась между ДС и СКР, также показана вероятная прогностическая роль ДС в их развитии.

Обнаружена связь ДС с событиями, которые являются факторами риска СКР [20]. В исследование вошли более 7000 испытуемых. ДС оценивалась участниками субъективно по четырем степеням выраженности: нет ДС, бывает редко, периодически и часто. Проявления депрессии, когнитивных нарушений, использование снотворных препаратов, храп, инсомния увеличивались по частоте (хотя и статистически незначимо) с ростом показателей ДС. У пациентов с выраженной ДС отмечалось увеличение риска развития инсульта более чем в 2 раза по сравнению с легкой сонливостью.

Продолжительность сна и инсомния

Характерное изменение ночного сна при СКР — изменение его продолжительности. Авторы метаанализа, в который вошли 18 исследований с общим числом пациентов 97 624 человека, изучили вопрос, как нарушения когнитивных функций различного генеза у пожилых людей связаны с продолжительностью сна. За короткий сон принимался сон продолжительностью 5 ч или менее, за продолжительный — более 9 ч. Во всех исследованиях, которые вошли в метаанализ, продолжительность сна оценивалась у пациентов с использованием опросников. Показано, что как избыточная, так и недостаточная продолжительность сна связаны с нарушением когнитивных функций. В одномоментных исследованиях значимая связь обнаружена между изменением продолжительности сна и управляющими

функциями (нарушение которых характерно для СКР), рабочей и вербальной памятью. В проспективных исследованиях обнаружена связь только между общим снижением когнитивных функций и продолжительностью сна [21].

В исследовании [22] сравнивали данные 45 пациентов с умеренными когнитивными нарушениями амнестического или неамнестического типов. Когнитивные функции оценивали по тесту MMSE и клинической рейтинговой шкале деменции. Оценку сна проводили с использованием «Опросника симптомов нарушения сна» (The Sleep Disturbance Symptom Questionnaire SDSQ) и сенсоров движения, расположенных в домах испытуемых, — датчики определяли, встает ли пациент с постели, бодрствует, лежа в постели, или спит. У больных с неамнестическими нарушениями зафиксированы большее количество движений в постели, более частые пробуждения. Однако по данным инструментального наблюдения общее время сна и субъективная оценка сна были одинаковыми в двух группах.

Полисомнографические характеристики сна

В исследовании, проведенном в Китае [23], приняли участие 20 пациентов в возрасте 55–80 лет с додементными СКР. МРТ выявила перенесенный инфаркт головного мозга, преимущественно лакунарного подтипа, у всех испытуемых. В контрольную группу вошли здоровые субъекты того же возраста. Результат полисомнографического исследования показал увеличение времени бодрствования после засыпания, удлинение первой стадии, уменьшение второй и третьей стадий, сокращение стадии быстрого сна. Латентный период стадии быстрого сна значимо не различался в двух группах. Авторы исследования [23] полагают, что такой паттерн сна может быть специфичным и служить маркером сосудистых когнитивных нарушений.

Заслуживает внимания исследование [24], в котором анализировались изменения сна при СКР и БА. Полисомнография проводилась в 3 группах по 12 человек: пациенты с БА, пациенты с СД и контрольная группа. Исследователи анализировали период времени от выключения света до начала второй стадии сна. Обнаружено, что флуктуация положения источника α -ритма вдоль передне-задней оси мозга во время перехода от бодрствования к сну выражена сильнее при СД, чем при БА. Авторы исследования полагают, что полученный результат поддерживает гипотезу о снижении эффективности механизмов поддержания бодрствования при СД, поскольку флуктуация положения источников ЭЭГ варьирует в зависимости от уровня бодрствования. Разницы в латенции сна между двумя типами деменции не выявлено.

В другом исследовании характеристик сна при СКР, проведенном в Китае [25], приняли участие 56 пациентов с додементными СКР. Развитие когнитивных нарушений после инсульта явилось одним из критериев включения, критерием исключения — наличие БА. Когнитивные функции оценивали при помощи МоСА-теста, сон — при помощи Питтсбургского опросника качества сна и полисомнографии. В исследование вошли две контрольные группы: здоровые испытуемые и испытуемые, перенесшие инсульт, но не имевшие когнитивных нарушений. Пациенты с когнитивными нарушениями имели более высокий балл по Питтсбургскому опроснику, что указывает на большую степень нарушений сна. У пациентов с когнитивными нарушениями и у пациентов, перенесших инсульт, но без

когнитивных нарушений, по данным полисомнографии наблюдалось уменьшение продолжительности сна, уменьшение представленности медленноволнового сна и стадии быстрого сна, снижение эффективности сна, а также увеличение времени засыпания, индекса периодических движений конечностей во сне и индекса пробуждений, который высчитывался как количество пробуждений за 1 час сна. Индекс периодических движений конечностей во сне у пациентов с синдромом беспокойных ног был значимо выше в группе с когнитивными нарушениями. Кроме того, показана значимая положительная корреляция между эффективностью сна и баллом МоСА-теста.

Несмотря на то что синдром периодических движений конечностей во сне не относится к типичным изменениям при СКР, показано, что он является риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [26–28]. На основании этого проведена работа, которая показала, что высокий индекс периодических движений конечностей во сне связан с большим уровнем гиперинтенсивности белого вещества по данным МРТ [29]. Авторы исследования полагают, что индекс движений во сне может стать маркером развития «болезни мелких сосудов головного мозга».

Вероятные механизмы взаимосвязи нарушений цикла сон–бодрствование и сосудистых когнитивных нарушений

Цикл сон–бодрствование регулируется сложным взаимодействием между супрахиазмальным ядром гипоталамуса, базальными отделами переднего мозга, дорсальным и центральным верхними ядрами шва, ретикулярной формацией моста и продолговатого мозга. Часть звеньев этой системы участвует в регуляции когнитивных функций и памяти. Повреждение этих структур вызывает нарушения как сна, так и когнитивных функций [30].

Механизмы связи сна и когнитивных расстройств наиболее детально рассматриваются на примере БА, в то время как механизмы сна при наличии СКР без признаков БА остаются малоизученными. В некоторых работах рассматриваются зоны, которые могут быть поражены и при сосудистом процессе. Депривация сна вызывает дегенерацию клеток голубого пятна, что негативно влияет на когнитивные функции [31]. Повреждение голубого пятна ускоряет нейродегенерацию у животных с моделями БА и болезни Паркинсона [32]. Авторы полагают, что повторяющаяся нехватка сна (например, у людей, работающих по сменному графику) приводит к постепенному повреждению нейронов голубого пятна и к развитию нейродегенеративных процессов и когнитивных нарушений.

Дегенерация супрахиазмального ядра — главного генератора циркадианных ритмов и холинергических нейронов базального ядра Мейнерта, которая отмечается при БА, может быть причиной развития как расстройств цикла сон–бодрствование, так и когнитивного дефекта [33]. Ацетилхолин — нейромедиатор, который участвует в регуляции цикла сон–бодрствование. Крупный кластер холинергических нейронов — педункулопонтинное и дорсолатеральное ядра покрышки моста. Проекция этих клеток идет к холинергическим клеткам таламуса и базальным ядрам переднего мозга. Стимуляция педункулопонтинного ядра приводит к быстрому пробуждению, а на ЭЭГ возникают высокочастотные ритмы, схожие с ритмами бодрствования, низкочастотные ритмы подавляются. Недостаточная активность клеток этого ядра уменьшает представленность стадии быстрого сна.

Влияние холинергических нейронов педункулопонтинного ядра на формирование стадии быстрого сна неоднозначно. Некоторые исследователи показали, что холинергические нейроны участвуют в поддержании стадии БС. Другие обнаружили, что разрушение этих клеток не приводит к существенному изменению сна. В связи с этим выдвинута гипотеза, что холинергические нейроны педункулопонтинного ядра ингибируют медленноволновую активность и инициируют бодрствование и стадию быстрого сна, но не поддерживают их [34]. Исследование, которое показало связь структурных повреждений холинергических нейронов с нарушением циркадианных ритмов и когнитивных функций, проведено на трансгенных мышцах TG2576 — модели БА. Циркадианные нарушения были аналогичны таковым у пациентов с БА (увеличение времени циркадианного периода). Авторы объясняют это нарушением экспрессии гена холинергических рецепторов ЦНС и недостаточностью холинергической иннервации супрахиазмального ядра. Введение ингибитора холинэстеразы (донепезила) оказывало меньший пробуждающий эффект у трансгенных мышей по сравнению с интактными животными [35].

Вероятно, связь изменений сна и СКР опосредуется через факторы риска последних (атеросклероз, артериальная гипертензия, диабет, ишемическая болезнь сердца и др.). Механизм связи нарушений сна с сердечно-сосудистой патологией до конца не изучен, однако существует несколько объяснений: дисрегуляция гипоталамо-гипофизарной оси, измененная функция автономной нервной системы и избыточная симпатическая активность, повышенный уровень системного воспаления и ускоренный атерогенез. Инсомния связана с увеличением активности симпатической системы и, соответственно, с повышенным уровнем «гормонов бодрствования», таких как кортизол, что предполагает избыточную активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Кроме того, в ряде исследований показано, что у пациентов с инсомнией повышены концентрация норадреналина в плазме крови и моче, а также частота сердечного ритма [36]. Помимо связи инсомнии непосредственно с сердечно-сосудистыми заболеваниями повышенная активность симпатической системы нарушает метаболизм глюкозы и приводит к диабету, что также играет роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Чрезмерная экспрессия ряда цитокинов, фактора некроза опухолей, хемокинов играет роль в развитии атеросклероза [37]. При искусственно вызванной инсомнии (депривации и ограничении времени сна) наблюдается повышенный уровень воспалительных цитокинов, включая те, которые участвуют в атерогенезе, — С-реактивный белок, фактор некроза опухолей- α и интерлейкин [38, 39]. Оксидативный стресс — еще один механизм, который лежит в основе повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при инсомнии. Активные формы кислорода влияют на сократимость миокарда, являются пусковым механизмом аритмий, запускают ремоделирование миокарда. Избыточный уровень активных форм кислорода вызывает оксидативное повреждение сосудов [40]. Показана связь между оксидативным стрессом и расстройствами дыхания во сне у пожилых людей с риском развития деменции [41].

Недавнее открытие лимфатической системы может пролить свет на связь нарушений сна и когнитивных расстройств, т.к. показано, что ее функционирование привязано к циклу сон—бодрствование, а пик активности приходится на сон. Предполагается, что одна из функций лимфатической системы — клиренс различных соединений и избыточной жидкости из ЦНС в цереброспинальную жидкость и далее в лимфатическую систему, а нарушение ее функционирования может приводить к развитию нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний [42, 43].

Заключение

Проведенные исследования показывают связь между изменениями в цикле сон—бодрствование и развитием СКР. Наиболее изученные и общие формы отклонений в цикле сон—бодрствование при сердечно-сосудистой патологии — изменение продолжительности сна, апноэ, инсомния, ДС, которые выступают факторами риска развития когнитивного дефицита. На формирование хронической ишемии головного мозга и развитие СКР дополнительное негативное влияние могут оказывать синдромы беспокойных ног и периодических движений конечностей. Тем не менее остается ряд нерешенных вопросов и противоречий, которые могут быть связаны с трудностью проведения крупных проспективных исследований с использованием объективных методов оценки сна.

В большинстве работ, которые касаются изучения СКР, авторы не дифференцируют типы когнитивных нарушений [44] либо фокусируются на амнестическом варианте когнитивных расстройств. Отчасти сложившаяся ситуация связана с большой распространенностью деменции смешанного генеза, когда дифференцировать эти состояния затруднительно.

Ограничение большинства работ — недостаточность использования объективных методов исследования сна и, в частности, полисомнографии. Работы, которые основываются на полисомнографическом исследовании, демонстрируют, что нарушения архитектуры сна и его качественных характеристик могут быть дополнительными диагностическими маркерами развития СД.

Выдвинуто много гипотез о связи когнитивных нарушений и расстройств сна, однако большинство из них основывается на модели БА. Связь СКР и сна может быть опосредована через факторы риска сосудистых заболеваний, но данный вопрос изучен не в полной мере.

С учетом распространенности и значимости СД представляется важным изучать изменения сна, используя объективные методы исследования, с целью поиска прогностических маркеров развития этого заболевания.

Список литературы

1. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Geneva: World Health Organization; 2017. 52 p
2. Rizzi L., Rosset I., Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int* 2014; 2014:908915. DOI: 10.1155/2014/908915. PMID: 25089278

References

1. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Geneva: World Health Organization; 2017. 52 p
2. Rizzi L., Rosset I., Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int* 2014; 2014:908915. DOI: 10.1155/2014/908915. PMID: 25089278

3. Полуэктов М., Преображенская И. Нарушения сна и когнитивных функций, подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2014; 6(1): 68–73. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-1-68-73.
4. Исаев Р.И., Яхно Н.Н. Нарушения сна при болезни Альцгеймера. *Неврологический журнал* 2017; 22(5): 228–236 DOI: 10.18821/1560-9545-2017-22-5-228-236.
5. do Vale F.A.C., Guarnieri R., Liboni M. et al. Reports by caregivers of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Dement Neuropsychol* 2007; 1(1): 97–103. DOI: 10.1590/S1980-57642008DN10100015. PMID: 29213374.
6. Harris Y., Gorelick P.B., Cohen D. et al. Psychiatric symptoms in dementia associated with stroke: a case-control analysis among predominantly African-American patients. *J Natl Med Assoc* 1994; 86: 697–702. PMID: 7966434.
7. Bandyopadhyay T.K., Biswas A., Roy A. et al. Neuropsychiatric profiles in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17: 325–330. DOI: 10.4103/0972-2327.138520. PMID: 25221405.
8. Cipriani G., Lucetti C., Danti S., Nuti A. Sleep disturbances and dementia. *Psychogeriatrics* 2014; 15: 65–74. DOI: 10.1111/psyg.12069. PMID: 25515641.
9. Moore T., Rabben T., Wiklund U. et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109: 659–663. DOI: 10.1378/chest.109.3.659. PMID: 8617073.
10. Xie C., Zhu R., Tian Y., Wang K. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: e013983. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013983. PMID: 29275335.
11. Mohsenin V. Obstructive sleep apnea and hypertension: a critical review. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16: 482. DOI: 10.1007/s11906-014-0482-4. PMID: 25139780.
12. Тазартукова А.Д., Стаховская Л.В. Прогнозирование отдаленных исходов мозгового инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2018; 118(9) Спецвыпуск: 37–41. DOI: 10.17116/jnevro201811809237.
13. Лутохин Г.М., Гераскина А.В., Фонякин М.Ю., Максимова М.Ю. Оптимизация ранней реабилитации больных с ишемическим инсультом и нарушением дыхания во сне. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2017; 11(2): 5–13. DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.
14. Jackson M.L., Howard M.E., Barnes M. Cognition and daytime functioning in sleep-related breathing disorders. *Prog Brain Res* 2011; 190: 53–68. DOI: 10.1016/b978-0-444-53817-8.00003-7. PMID: 21531244.
15. Bucks R.S., Olaithe M., Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: A meta-review. *Respirology* 2011; 18: 61–70. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02255.x. PMID: 22913604.
16. Kim H., Yun C.-H., Thomas R. J. et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for cerebral white matter change in a middle-aged and older general population. *SLEEP* 2013; 36: 709–715. DOI: 10.5665/sleep.2632. PMID: 23633753.
17. Incalzi R.A., Marra C., Salvigni B.L. et al. Does cognitive dysfunction conform to a distinctive pattern in obstructive sleep apnea syndrome? *J Sleep Res* 2014; 13: 79–86. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2004.00389.x. PMID: 14996039.
18. Matthews E.E., Aloia M.S. Cognitive recovery following positive airway pressure (PAP) in sleep apnea. *Prog Brain Res* 2011; 190: 71–88. DOI: 10.1016/b978-0-444-53817-8.00004-9. PMID: 21531245.
19. Elwood P.C., Bayer A.J., Fish M. et al. Sleep disturbance and daytime sleepiness predict vascular dementia. *J Epidemiol Community Health* 2010; 65: 820–824. DOI: 10.1136/jech.2009.100503. PMID: 20675705.
20. Blachier M., Dauvilliers Y., Jaussent et al. Excessive daytime sleepiness and vascular events: the three city study. *Ann Neurol* 2013; 71: 661–667. DOI: 10.1002/ana.22656. PMID: 22271307.
21. Lo J.C., Groeger J.A., Cheng G.H. et al. Self-reported sleep duration and cognitive performance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2016; 17: 87–98. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.08.021. PMID: 26847980.
22. Hayes T.L., Riley T., Mattek N. et al. Sleep habits in mild cognitive impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; 28: 145–150. DOI: 10.1097/wad.000000000000010. PMID: 24145694.
23. Zhu M.F., Deng L.Y., Gong L.M. et al. Macrostructure of sleep in patients with vascular cognitive impairment-no dementia. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2011; 31: 295–298. PMID: 21354915.
24. Tsuno N., Shigeta M., Hyoki K. et al. Fluctuations of source locations of EEG activity during transition from alertness to sleep in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 267–272. DOI: 10.1159/000079982. PMID: 15365227.
25. Jiang B., Ding C., Yao G. et al. Polysomnographic abnormalities in patients with vascular cognitive impairment-no dementia. *Sleep Med* 2013; 14: 1071–1075. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.07.003. PMID: 24051120.
26. Walters A.S., Rye D.B. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep* 2009; 32: 589–597. DOI: 10.1093/sleep/32.5.589. PMID: 19480225.
27. Bekci T.T., Kayrak M., Kiyici A. et al. The relation between Lp-PLA2 levels with periodic limb movements. *Sleep Breath* 2012; 16: 117–122. DOI: 10.1007/s11325-010-0464-y. PMID: 21221825.
28. Chappell D.C., Varner S.E., Nerem R.M. et al. Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. *Circ Res* 1998; 82: 532–539. DOI: 10.1161/01.res.82.5.532. PMID: 9529157.
29. Boulos M.I., Murray B.J., Muir R.T. et al. Periodic limb movements and white matter hyperintensities in first-ever minor stroke or high-risk transient ischemic attack. *Sleep* 2016; 40: zsw080. DOI: 10.1093/sleep/zsw080. PMID: 28329254.
3. Poluektov M., Preobrazhenskaya I. [Sleep and cognitive dysfunctions. Therapeutic approach]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2014; 6(1): 68–73. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-1-68-73. (In Russ.)
4. Isaev R.I., Yakhno N.N. [Sleep disorders in Alzheimer's disease]. *Neurologicheskiy Zhurnal* 2017; 22(5): 228–236. DOI: 10.18821/1560-9545-2017-22-5-228-236. (In Russ.)
5. do Vale F.A.C., Guarnieri R., Liboni M. et al. Reports by caregivers of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Dement Neuropsychol* 2007; 1(1): 97–103. DOI: 10.1590/S1980-57642008DN10100015. PMID: 29213374.
6. Harris Y., Gorelick P.B., Cohen D. et al. Psychiatric symptoms in dementia associated with stroke: a case-control analysis among predominantly African-American patients. *J Natl Med Assoc* 1994; 86: 697–702. PMID: 7966434.
7. Bandyopadhyay T.K., Biswas A., Roy A. et al. Neuropsychiatric profiles in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17: 325–330. DOI: 10.4103/0972-2327.138520. PMID: 25221405.
8. Cipriani G., Lucetti C., Danti S., Nuti A. Sleep disturbances and dementia. *Psychogeriatrics* 2014; 15: 65–74. DOI: 10.1111/psyg.12069. PMID: 25515641.
9. Moore T., Rabben T., Wiklund U. et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109: 659–663. DOI: 10.1378/chest.109.3.659. PMID: 8617073.
10. Xie C., Zhu R., Tian Y., Wang K. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: e013983. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013983. PMID: 29275335.
11. Mohsenin V. Obstructive sleep apnea and hypertension: a critical review. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16: 482. DOI: 10.1007/s11906-014-0482-4. PMID: 25139780.
12. Tazartukova A.D., Stakhovskaya L.V. [Long-term outcome prediction in patients with stroke]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2018; 118: 37–41. DOI: 10.17116/jnevro201811809237. (In Russ.)
13. Lutokhin G.M., Geraskina L.A., Fonyakin A.V., Maksimova M.Yu. [Optimization of early rehabilitation of patients with ischemic stroke and sleep-disordered breathing]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2017; 10(2): 5–13. DOI: 10.18454/ACEN.2017.2. (In Russ.)
14. Jackson M.L., Howard M.E., Barnes M. Cognition and daytime functioning in sleep-related breathing disorders. *Prog Brain Res* 2011; 190: 53–68. DOI: 10.1016/b978-0-444-53817-8.00003-7. PMID: 21531244.
15. Bucks R.S., Olaithe M., Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: A meta-review. *Respirology* 2011; 18: 61–70. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02255.x. PMID: 22913604.
16. Kim H., Yun C.-H., Thomas R. J. et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for cerebral white matter change in a middle-aged and older general population. *SLEEP* 2013; 36: 709–715. DOI: 10.5665/sleep.2632. PMID: 23633753.
17. Incalzi R.A., Marra C., Salvigni B.L. et al. Does cognitive dysfunction conform to a distinctive pattern in obstructive sleep apnea syndrome? *J Sleep Res* 2014; 13: 79–86. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2004.00389.x. PMID: 14996039.
18. Matthews E.E., Aloia M.S. Cognitive recovery following positive airway pressure (PAP) in sleep apnea. *Prog Brain Res* 2011; 190: 71–88. DOI: 10.1016/b978-0-444-53817-8.00004-9. PMID: 21531245.
19. Elwood P.C., Bayer A.J., Fish M. et al. Sleep disturbance and daytime sleepiness predict vascular dementia. *J Epidemiol Community Health* 2010; 65: 820–824. DOI: 10.1136/jech.2009.100503. PMID: 20675705.
20. Blachier M., Dauvilliers Y., Jaussent et al. Excessive daytime sleepiness and vascular events: the three city study. *Ann Neurol* 2013; 71: 661–667. DOI: 10.1002/ana.22656. PMID: 22271307.
21. Lo J.C., Groeger J.A., Cheng G.H. et al. Self-reported sleep duration and cognitive performance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2016; 17: 87–98. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.08.021. PMID: 26847980.
22. Hayes T.L., Riley T., Mattek N. et al. Sleep habits in mild cognitive impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; 28: 145–150. DOI: 10.1097/wad.000000000000010. PMID: 24145694.
23. Zhu M.F., Deng L.Y., Gong L.M. et al. Macrostructure of sleep in patients with vascular cognitive impairment-no dementia. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2011; 31: 295–298. PMID: 21354915.
24. Tsuno N., Shigeta M., Hyoki K. et al. Fluctuations of source locations of EEG activity during transition from alertness to sleep in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 267–272. DOI: 10.1159/000079982. PMID: 15365227.
25. Jiang B., Ding C., Yao G. et al. Polysomnographic abnormalities in patients with vascular cognitive impairment-no dementia. *Sleep Med* 2013; 14: 1071–1075. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.07.003. PMID: 24051120.
26. Walters A.S., Rye D.B. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep* 2009; 32: 589–597. DOI: 10.1093/sleep/32.5.589. PMID: 19480225.
27. Bekci T.T., Kayrak M., Kiyici A. et al. The relation between Lp-PLA2 levels with periodic limb movements. *Sleep Breath* 2012; 16: 117–122. DOI: 10.1007/s11325-010-0464-y. PMID: 21221825.
28. Chappell D.C., Varner S.E., Nerem R.M. et al. Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. *Circ Res* 1998; 82: 532–539. DOI: 10.1161/01.res.82.5.532. PMID: 9529157.
29. Boulos M.I., Murray B.J., Muir R.T. et al. Periodic limb movements and white matter hyperintensities in first-ever minor stroke or high-risk transient ischemic attack. *Sleep* 2016; 40: zsw080. DOI: 10.1093/sleep/zsw080. PMID: 28329254.

30. Zhong G., Naismith S.L., Rogers N.L., Lewis S.J.G. Sleep-wake disturbances in common neurodegenerative diseases: a closer look at selected aspects of the neural circuitry. *J Neurol Sci* 2011; 307: 9–14. DOI: 10.1016/j.jns.2011.04.020. PMID: 21570695.
31. Zhang J., Zhu Y., Zhan G. et al. Extended wakefulness: compromised metabolites in and degeneration of locus ceruleus neurons. *J Neurosci* 2014; 34: 4418–4431. DOI: 10.1523/jneurosci.5025-12.2014. PMID: 24647961.
32. Rey N. L., Jardanhazi-Kurutz D., Terwel D. et al. Locus coeruleus degeneration exacerbates olfactory deficits in APP/PS1 transgenic mice. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 426.e1–426.e11. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.009. PMID: 21109328.
33. Sterniczuk R., Dyck R.H., LaFerla F.M., Antle M.C. Characterization of the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease: Part 1. Circadian changes. *Brain Res* 2010; 1348: 139–148. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.05.013. PMID: 20471965.
34. Kroeger D., Ferrari L.L., Petit G. et al. Cholinergic, glutamatergic, and GABAergic neurons of the pedunculopontine tegmental nucleus have distinct effects on sleep/wake behavior in mice. *J Neurosci* 2017; 37: 1352–1366. DOI: 10.1523/jneurosci.1405-16.2016. PMID: 28039375.
35. Wisor J.P., Edgar D.M., Yesavage J. et al. Sleep and circadian abnormalities in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease: A role for cholinergic transmission. *Neuroscience* 2005; 131: 375–385. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.11.018. PMID: 15708480.
36. Javaheri S., Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease. *Chest* 2017; 152: 435–444. DOI: 10.1016/j.chest.2017.01.026. PMID: 28153671.
37. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 456S–460S. DOI: 10.1093/ajcn/83.2.456s. PMID: 16470012.
38. Shearer W.T., Reuben J.M., Mullington J.M. et al. Soluble TNF- α receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 165–170. DOI: 10.1067/mai.2001.112270. PMID: 11150007.
39. Sauvet F., Drogou C., Bougard C. et al. Vascular response to 1week of sleep restriction in healthy subjects. A metabolic response? *Int J Cardiol* 2015; 190: 246–255. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.04.119. PMID: 25932797.
40. Münzel T., Camici G.G., Maack C. et al. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 212–229. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.035. PMID: 28683969.
41. Duffy S.L., Lagopoulos J., Terpening Z. et al. Association of anterior cingulate glutathione with sleep apnea in older adults at-risk for dementia. *Sleep* 2016; 39: 899–906. DOI: 10.5665/sleep.5650. PMID: 26856906.
42. Николенко В.Н., Оганесян М.В., Яхно Н.Н. и др. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2018; 10(4): 94–100. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-94-100.
43. Jessen N.A., Munk A.S.F., Lundgaard I., Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res* 2015; 40: 2583–2599. DOI: 10.1007/s11064-015-1581-6. PMID: 25947369.
44. Beaulieu-Bonneau S., Hudon C. Sleep disturbances in older adults with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 2009; 21: 654–666. DOI: 10.1017/s1041610209009120. PMID: 19426575.
30. Zhong G., Naismith S.L., Rogers N.L., Lewis S.J.G. Sleep-wake disturbances in common neurodegenerative diseases: a closer look at selected aspects of the neural circuitry. *J Neurol Sci* 2011; 307: 9–14. DOI: 10.1016/j.jns.2011.04.020. PMID: 21570695.
31. Zhang J., Zhu Y., Zhan G. et al. Extended wakefulness: compromised metabolites in and degeneration of locus ceruleus neurons. *J Neurosci* 2014; 34: 4418–4431. DOI: 10.1523/jneurosci.5025-12.2014. PMID: 24647961.
32. Rey N. L., Jardanhazi-Kurutz D., Terwel D. et al. Locus coeruleus degeneration exacerbates olfactory deficits in APP/PS1 transgenic mice. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 426.e1–426.e11. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.009. PMID: 21109328.
33. Sterniczuk R., Dyck R.H., LaFerla F.M., Antle M.C. Characterization of the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease: Part 1. Circadian changes. *Brain Res* 2010; 1348: 139–148. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.05.013. PMID: 20471965.
34. Kroeger D., Ferrari L.L., Petit G. et al. Cholinergic, glutamatergic, and GABAergic neurons of the pedunculopontine tegmental nucleus have distinct effects on sleep/wake behavior in mice. *J Neurosci* 2017; 37: 1352–1366. DOI: 10.1523/jneurosci.1405-16.2016. PMID: 28039375.
35. Wisor J.P., Edgar D.M., Yesavage J. et al. Sleep and circadian abnormalities in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease: A role for cholinergic transmission. *Neuroscience* 2005; 131: 375–385. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.11.018. PMID: 15708480.
36. Javaheri S., Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease. *Chest* 2017; 152: 435–444. DOI: 10.1016/j.chest.2017.01.026. PMID: 28153671.
37. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 456S–460S. DOI: 10.1093/ajcn/83.2.456s. PMID: 16470012.
38. Shearer W.T., Reuben J.M., Mullington J.M. et al. Soluble TNF- α receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 165–170. DOI: 10.1067/mai.2001.112270. PMID: 11150007.
39. Sauvet F., Drogou C., Bougard C. et al. Vascular response to 1week of sleep restriction in healthy subjects. A metabolic response? *Int J Cardiol* 2015; 190: 246–255. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.04.119. PMID: 25932797.
40. Münzel T., Camici G.G., Maack C. et al. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 212–229. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.035. PMID: 28683969.
41. Duffy S.L., Lagopoulos J., Terpening Z. et al. Association of anterior cingulate glutathione with sleep apnea in older adults at-risk for dementia. *Sleep* 2016; 39: 899–906. DOI: 10.5665/sleep.5650. PMID: 26856906.
42. Nikolenko V.N., Oganesyanyan M.V., Yakhno N.N. et al. [The brain's glymphatic system: physiological anatomy and clinical perspectives]. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2018; 10(4): 94–100. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-94-100. (In Russ.)
43. Jessen N.A., Munk A.S.F., Lundgaard I., Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res* 2015; 40: 2583–2599. DOI: 10.1007/s11064-015-1581-6. PMID: 25947369.
44. Beaulieu-Bonneau S., Hudon C. Sleep disturbances in older adults with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 2009; 21: 654–666. DOI: 10.1017/s1041610209009120. PMID: 19426575.

Информация об авторах

Меркулова Татьяна Борисовна — аспирант НИО неврологии Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Ковров Геннадий Васильевич — д.м.н., проф., г.н.с. НИО неврологии Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; Президент ассоциации «Национальное сомнологическое общество»

Яхно Николай Николаевич — д.м.н., проф., акад. РАН, зав. НИО неврологии Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Information about the authors

Tatyana B. Merkulova, postgraduate student, Scientific and research neurological department, Scientific and Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
Gennadiy V. Kovrov, D. Sci (Med.), Prof., main researcher, Scientific and research neurological department, Scientific and Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Nikolay N. Yakhno, D. Sci. (Med.), Prof., Head, Scientific and research neurological department, Scientific and Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia