

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И
РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»**

На правах рукописи

Бердина Ольга Николаевна

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ГОРМОНАЛЬНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ
ДЕТЕРМИНАНТЫ КОГНИТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ С
СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА**

3.1.21 – Педиатрия

3.3.3 – Патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Рычкова Любовь Владимировна

доктор медицинских наук

Мадаева Ирина Михайловна

Иркутск – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА В ПЕДИАТРИИ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ВЛИЯНИЕ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	19
1.1. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна у детей и подростков: этиопатогенетические и клинические аспекты.....	21
1.2. Макроструктура и нейрофизиологические паттерны сна при синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна: особенности у педиатрических пациентов.....	30
1.3. Современные диагностические и лечебные подходы при синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна в педиатрической практике.	39
1.4. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна и ожирение в педиатрии: точки соприкосновения.....	43
1.5. Когнитивные нарушения при синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна: особенности клинических проявлений, универсальные патогенетические механизмы и гормонально- молекулярные аспекты.....	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
2.1. Общие сведения, дизайн и объекты исследования.....	58
2.2. Методы исследования.....	64
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДРОСТКОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ.....	89
3.1. Общая характеристика обследованных подростков.....	89
3.2. Сравнительная клинико-anamнестическая характеристика	

участников исследования с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна при различной массе тела.....	91
ГЛАВА 4. СУБЪЕКТИВНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТТЕРНА СНА И АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЕГО НАРУШЕНИЙ У СТАРШИХ ПОДРОСТКОВ ПО ДАННЫМ АНКЕТИРОВАНИЯ.....	108
4.1. Характеристика паттерна сна и анализ распространенности его нарушений у старшеклассников г. Иркутска по данным анкетирования (популяционное исследование).....	110
4.2. Особенности паттерна сна и распространенности его нарушений у старших подростков с ожирением (клинико-популяционное исследование).....	121
4.3. Особенности субъективных показателей сна и дневного функционирования у мальчиков-подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна в зависимости от массы тела.....	132
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЪЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СНА У МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА (РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛИСОМНОГРАФИИ).....	138
5.1. Макроструктурная организация сна у подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна: особенности при ожирении.....	138
5.2. Особенности микроструктурной организации и специфические электроэнцефалографические паттерны сна у мальчиков-подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна в зависимости от отсутствия или наличия ожирения.....	149
ГЛАВА 6. СОСТОЯНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА ПРИ НОРМАЛЬНОЙ МАССЕ ТЕЛА И ОЖИРЕНИИ.....	158
6.1. Сравнительная характеристика состояния вербальной и	

невербальной когнитивной деятельности у мальчиков-подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна при разной массе тела (по Векслеру).....	160
6.2. Дополнительная оценка когнитивных функций у подростков мужского пола с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна с нормальной массой тела и ожирением.....	165
ГЛАВА 7. ЦИРКАДНЫЕ ПРОФИЛИ ГОРМОНОВ (МЕЛАТОНИНА И КОРТИЗОЛА) В СЛЮННОЙ ЖИДКОСТИ У МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ МАССЕ ТЕЛА.....	171
7.1. Сравнительная оценка суточных профилей мелатонина у обследованных подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна в зависимости от отсутствия или наличия ожирения.....	171
7.2. Особенности циркадного профиля кортизола у мальчиков-подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна при различной массе тела.....	178
ГЛАВА 8. КОНЦЕНТРАЦИИ МАРКЕРОВ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ (БЕТА-АМИЛОИДА 42) И КЛЕТОЧНОГО СТРЕССА (БЕЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКА 70) В КРОВИ ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТСУТСТВИЯ ИЛИ НАЛИЧИЯ ОЖИРЕНИЯ.....	187
8.1. Сравнительная оценка концентраций бета-амилоида 42 и белка теплового шока 70 в крови обследованных подростков.....	187
ГЛАВА 9. АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ, ПОЛИСОМНОГРАФИЧЕСКИХ, НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ДАННЫХ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ У МАЛЬЧИКОВ-	

ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА ПРИ НОРМАЛЬНОЙ МАССЕ ТЕЛА И ОЖИРЕНИИ.....	195
9.1. Анализ совместной изменчивости показателей клинико-анамнестического, функционального и лабораторного обследования мальчиков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна в зависимости от отсутствия или наличия ожирения.....	195
9.2. Анализ силы и направленности связей данных психологического обследования с клинико-анамнестическими, полисомнографическими, нейрофизиологическими и лабораторными показателями в группах мальчиков-подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна.....	201
ГЛАВА 10. ПОИСК ЗНАЧИМЫХ АССОЦИАЦИЙ И ДЕТЕРМИНАНТ КОГНИТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА...	211
10.1. Регрессионный анализ клинико-функциональных, лабораторных и когнитивных характеристик у мальчиков-подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна.....	211
10.2. Клинико-функциональные и молекулярно-гормональные детерминанты снижения уровня общего когнитивного развития у мальчиков-подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна в зависимости от массы тела.....	225
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	234
ВЫВОДЫ.....	252
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	255
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	257
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	261
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	317

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

В последние десятилетия внимание педиатров обращено к проблемам сна у школьников. В подростковом возрасте частота нарушений сна закономерно увеличивается в связи с воздействием биологических и социально-поведенческих факторов, что обуславливает актуальность данной проблемы [41-43, 51, 97, 223, 248, 270, 340, 409, 411, 413, 420].

Известно, что сон выполняет различные биологические функции в организме, позволяющие поддерживать и восстанавливать его активность и здоровье [23, 45, 77, 97, 173]. В настоящее время широкое распространение получила информационно-психологическая концепция назначения сна, согласно которой сон способствует восстановлению когнитивных функций и обеспечивает нейропластичность [25, 161]. Следует подчеркнуть, что последствия недостаточного и/или неполноценного сна у старших подростков варьируют от невнимательности, снижения исполнительных функций и плохой академической успеваемости до повышенного риска кардиометаболической дисфункции, расстройств настроения, асоциального поведения, суицида, спортивных травм и т.п. [51, 134, 145, 157, 325, 380].

Серьёзным расстройством сна, имеющим ряд указанных последствий для здоровья, является синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОА/ГС) – это хроническое патологическое состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим коллапсом верхних дыхательных путей на уровне глотки, десатурацией и фрагментацией сна [72, 405]. Распространенность СОА/ГС среди подросткового населения составляет не менее 2%, а при наличии ожирения достигает 25–60% [15, 143, 425].

За последние десятилетия в связи с развитием медицинских диагностических технологий раскрыто множество патогенетических механизмов СОА/ГС и его последствий, в том числе когнитивной дисфункции, сформированы

новые патофизиологические концепции, разработаны пути профилактики и коррекции [48, 49, 68, 69, 71, 73, 75, 78, 110, 288, 371, 398, 492]. Однако имеющиеся данные в педиатрической популяции немногочисленны и противоречивы.

Интересным аспектом проводимых исследований явилось изучение изменения активности электроэнцефалографических (ЭЭГ) паттернов сна - «сонных веретен» (СВ) и k-комплексов (КК), участвующих в процессах консолидации памяти и нейропластичности [218, 307, 403], при нарушениях сна [159, 239, 337, 383, 401]. Известно, что в подростковом возрасте происходит заключительная реорганизация головного мозга, активная синаптическая элиминация или прунинг, однако оставшиеся синапсы становятся более сложноорганизованными и эффективными [150]. Факт участия указанных нейрофизиологических паттернов в адекватном функционировании высших корковых функций и в формировании синаптической пластичности позволяет оценивать их изменения в течение жизни при различных неблагоприятных воздействиях на головной мозг, в том числе, при СОА/ГС и его коморбидных состояниях, что является крайне актуальным вопросом для изучения в педиатрии, а подобные ассоциации у подростков старшего возраста ранее не были изучены.

Достаточно разработанной является проблема циркадной дизритмии у взрослых пациентов с нарушениями сна, в том числе с СОА/ГС, обусловленной нарушением суточной вариации концентраций мелатонина с одновременным снижением его нейропротекторных свойств, а также модулированной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса с гипер- или гипокортизолемией, вызывающей нейродегенеративные изменения в гиппокампе [73, 75, 110, 192, 288]. Существующие особенности континуума «сон-бодрствование» в подростковом возрасте могут изменять регуляцию циркадных ритмов, что в свою очередь приведёт к ещё более значимым нарушениям сна, и, как следствие, проблемам со здоровьем и когнитивным функционированием. Однако проблема нарушений циркадных ритмов в ассоциации с СОА/ГС и

другими патологическими состояниями в педиатрии остается мало изученной, а имеющиеся данные неоднозначны.

Согласно современной патофизиологической парадигме формирования когнитивных расстройств, нарушение деятельности глиальной лимфатической системы мозга при фрагментации сна способствует накоплению нейротоксичных метаболитических «отходов», например, белка бета-амилоида 42 (A β 42), являющегося маркером нейродегенерации [63, 77, 216, 328, 338, 371, 393]. В свете «дренажной» теории сна, также открываются новые перспективы в изучении взаимосвязи СОА/ГС и нейродегенеративных процессов в мозговой ткани и их предпосылки в детском и подростковом возрасте, особенно, учитывая единичные работы в данном направлении [226, 280].

Вместе с тем физиологические особенности подросткового периода в сочетании с высоким адаптационным потенциалом, а также наличие сопутствующей хронической патологии могут вносить существенные изменения в этиопатогенез заболевания, его течение и прогноз, что диктует необходимость и делает актуальным проведение дополнительных исследований в этой области.

Таким образом, на основании вышеизложенного, поиск особенностей известных патофизиологических взаимоотношений и новых ассоциаций при СОА/ГС у подростков, особенно при коморбидности с ожирением, является актуальным и своевременным для научной и практической сфер детского здравоохранения. Сложность гетерогенных подходов к пониманию некоторых клиничко-патогенетических аспектов заболевания и его осложнений, необходимость оптимизации существующих алгоритмов медицинского сопровождения и разработки научно обоснованных программ ранней доклинической диагностики, профилактики нарушений, восстановления соматического статуса и когнитивного здоровья таких пациентов позволило определить цель и разработать задачи исследования.

Цель исследования: установить у старших подростков с СОА/ГС при различной массе тела (МТ) распространенность заболевания, клиничко-функциональные и гормонально-молекулярные особенности и когнитивные

характеристики для патогенетического обоснования оптимизации подходов к диагностике, профилактике и коррекции когнитивных изменений.

Задачи исследования:

1. Оценить структуру и распространенность субъективных нарушений сна, в том числе СОА/ГС, в старшем подростковом возрасте с учетом половой принадлежности и наличия ожирения.

2. Определить клинико-anamnestические особенности у мальчиков 15–17 лет с верифицированным диагнозом СОА/ГС в зависимости от МТ.

3. Охарактеризовать изменения макро- и микроструктурной организации сна у мальчиков-подростков с СОА/ГС в зависимости от МТ.

4. Провести сравнительный анализ показателей состояния когнитивной деятельности у подростков мужского пола с СОА/ГС при нормальной массе тела (НМТ) и ожирении.

5. Определить особенности циркадного ритма гормонов (мелатонина и кортизола) в слюнной жидкости и содержания маркеров нейродегенерации и клеточного стресса (A β 42 и белка теплового шока, HSP70) в крови у мальчиков-подростков с СОА/ГС в зависимости от отсутствия или наличия ожирения.

6. Установить ассоциации клинико-anamnestических, полисомнографических, нейрофизиологических и лабораторных показателей с когнитивными характеристиками у мальчиков-подростков 15-17 лет с СОА/ГС, и выявить наиболее информативные индикаторы для диагностики когнитивного снижения в зависимости от МТ.

7. Разработать патогенетически обоснованные принципы медицинского сопровождения, диагностических, профилактических и лечебных мероприятий у детей старшего подросткового возраста с СОА/ГС, направленных на сохранение и восстановление их когнитивных возможностей, на основании выявленных патофизиологических особенностей и механизмов, детерминант и диагностических маркеров.

Научная новизна

Новыми являются данные о распространенности и структуре нарушений сна и циркадных ритмов у старших школьников г. Иркутска и Иркутской области с учетом половой принадлежности и МТ. Выявлено, что инсомнические нарушения чаще встречаются у девочек, а симптомы СОА/ГС – у мальчиков. Однако наличие ожирения нивелирует значимые различия по полу в частоте симптомов СОА/ГС у подростков.

Впервые, на выборке старших подростков с СОА/ГС, характеризованы ЭЭГ-феномены сна – «сонные веретена» и k-комплексы, как нейрофизиологические маркеры нарушений гомеостаза сна и когнитивных функций в зависимости от наличия ожирения. Подтверждена их ассоциация с когнитивным статусом и определена диагностическая роль ЭЭГ-феноменов сна в изменении уровня когнитивного развития у мальчиков-подростков с СОА/ГС.

Приоритетными стали данные о суточных вариациях концентраций гормонов (мелатонина и кортизола) у мальчиков-подростков с СОА/ГС в зависимости от МТ. Установлено, что ожирение, увеличивая степень тяжести данного заболевания, способствует более выраженному десинхронозу циркадных ритмов указанных гормонов, чем при НМТ.

Впервые в России у педиатрических пациентов, в том числе с СОА/ГС, в периферической кровотоке определены известные во взрослой популяции молекулярные маркеры нейродегенерации и клеточного стресса, такие как Аβ42 и белок теплового шока – шаперон HSP70. Доказано повышение их концентраций у подростков с ожирением. Установлены ассоциации этих белков со степенью тяжести СОА/ГС и уровнем когнитивных способностей. Повышение концентрации Аβ42 в крови признано значимым фактором риска снижения уровня общего когнитивного развития у мальчиков-подростков с СОА/ГС и коморбидным ожирением.

Выявлено, что наиболее значимым в отношении ранней диагностики когнитивных изменений при СОА/ГС у подростков с НМТ является окружность шеи, а у их сверстников с ожирением – фактор тяжести дыхательных расстройств

во время сна (выраженности ночной гипоксемии и нарушений структуры сна). Определены диагностически значимые пороговые величины этих показателей.

Впервые в педиатрической популяции установлены специфические нейрофизиологические и молекулярные механизмы адаптации к хронической ремитирующей гипоксии у подростков с СОА/ГС, направленные на компенсацию нарушенных познавательных функций и адаптацию к гипоксии во время сна для сохранения и дальнейшего когнитивного развития индивидуума. Доказано, что подростки с СОА/ГС, не имеющие лишнего веса, демонстрируют частичное сохранение вербальных и невербальных когнитивных способностей. При этом у подростков с ожирением возникает частичная компенсация вербальных функций без восстановления свойств невербальной деятельности, что можно трактовать как переходную стадию к когнитивной дизадаптации.

Теоретическая и практическая значимость работы

С теоретической точки зрения, полученные данные дополняют имеющиеся сведения и расширяют представления о структуре и распространенности нарушений сна и циркадных ритмов в популяции старших подростков – жителей г. Иркутска и Иркутской области, в том числе страдающих ожирением.

Результаты настоящей диссертационной работы вносят существенный вклад в теорию дизрегуляционных состояний подросткового возраста, в том числе характеризующихся коморбидным течением нескольких заболеваний, а также расширяют представления о патогенетических основах формирования когнитивной дисфункции в педиатрической популяции с позиции сомнологии с охватом нейрофизиологических, нейробиологических и молекулярно-клеточных аспектов СОА/ГС.

Обоснована необходимость выделения групп риска по развитию СОА/ГС и последующих когнитивных изменений среди детей и подростков, имеющих хронические заболевания ЛОР-органов, ожирение, случаи нарушений дыхания во время сна в семейном анамнезе и проблемы в перинатальном периоде.

Практически значимым является включение инструментального скринингового мониторинга респираторных событий и уровня сатурации

крови во время сна (а при возможности, проведения полного полисомнографического исследования) в программу медицинского сопровождения пациентов с жалобами на беспокойный сон, нарушения дыхания во время сна и сложности дневного функционирования, в том числе в когнитивно-познавательной сфере для своевременной диагностики СОА/ГС и его последствий и раннего начала коррекционно-реабилитационных мероприятий.

Предложено, что выявленная при нейрофизиологическом исследовании сна специфичная для СОА/ГС трансформация ЭЭГ-паттернов, заключающаяся в изменении основных характеристик активности СВ и вызванных КК, может послужить основой для их последующего мониторинга в условиях коррекции данного заболевания, в том числе для оценки адекватности восстановления когнитивного статуса.

Обнаруженные изменения макроструктурных компонентов сна и его нейрофизиологических феноменов, циркадного ритма мелатонина и кортизола, а также концентраций белков А β 42 и HSP70 в периферической крови при СОА/ГС могут явиться основой для разработки медицинских рекомендаций, предусматривающих включение эффективных методов, направленных на восстановление кислородного градиента и гомеостаза сна.

Выявленные изменения параметров когнитивной деятельности предполагают проведение курсов комплексной когнитивной реабилитации, направленной на активизацию более сохранных функций и восстановление нарушенных компонентов. При этом особое внимание следует уделять подросткам с сочетанной патологией, в том числе с ожирением, ввиду увеличения степени гипоксии и фрагментации сна, дополнительно предусматривая психологическую коррекцию нарушенного пищевого поведения, образа жизни и т. д.

Одним из важных практических аспектов исследования явилось создание логистических математических моделей и построение ROC-кривых для выявления основных детерминант снижения уровня когнитивного развития с определением их диагностически значимых пороговых величин для разработки и

внедрения новых подходов к профилактике и ранней диагностике изменений когнитивных функций у подростков с СОА/ГС.

Результаты настоящего исследования могут быть применены в практической деятельности врачей общей практики, педиатров, подростковых терапевтов, сомнологов, оториноларингологов, эндокринологов, пульмонологов, медицинских психологов, неврологов амбулаторно-поликлинического звена, консультативно-диагностических центров и отделений педиатрических стационаров, в учебном процессе кафедр нормальной и патологической физиологии, педиатрии, детской эндокринологии, ЛОР-болезней, детской неврологии, психологии, пульмонологии, а также – в программах подготовки аспирантов и соискателей по медико-биологическим специальностям, прикрепленных к научно-исследовательским учреждениям.

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы соответствовала принципам проведения научных исследований в области сомнологии и медицины сна, и основана на анализе достаточного объема научных трудов отечественных и зарубежных ученых по проблеме нарушений сна и их последствий для соматического и психологического здоровья, в том числе у детей и подростков. Исследование проводилось в 2017–2023 гг. на базе ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, программа включала один предварительный (отбор участников и формирование выборок) и три основных этапа, каждому из которых соответствовал определенный набор методов научного исследования для решения поставленных задач.

Подготовительный этап – формирование выборок участников исследования из числа учащихся 10-х классов средних общеобразовательных учреждений г. Иркутска (n=624) и подростков с ожирением, госпитализированных в Клинику ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (n=150). В исследование был включен 541 респондент: 414 учащихся (262 девочки и 152 мальчика, популяционная выборка) и 127 подростков с ожирением (53 девочки и 74 мальчика, госпитальная выборка).

I этап - изучение особенностей режима сна и распространенности субъективных нарушений сна (в т. ч. симптомов СОА/ГС) у подростков 15–17 лет с учетом половой принадлежности и МТ. Для проведения сравнительного анализа показателей анкетного опроса из обеих выборок по принципу случай-контроль были сформированы 2 основные (ОГ-1 и ОГ-2) и 2 контрольные группы (КГ-1 и КГ-2) подростков разного пола с ожирением и НМТ, соответственно;

II этап – изучение клинико-anamnestических, полисомнографических, гормонально-молекулярных и когнитивных особенностей у мальчиков-подростков 15–17 лет с верифицированным СОА/ГС при различной МТ. Участники данного этапа исследования были набраны из числа подростков популяционной и госпитальной выборок, соответствовавших критериям включения и подписавших (совместно с законными представителями) информированное добровольное согласие (ИДС) на дополнительное обследование согласно протоколу исследования, представленному в приложении к ИДС – информационном листе пациента. Всего включено 92 человека, завершили все процедуры исследования 75 человек: 35 мальчиков с ожирением и 40 мальчиков с НМТ. Все участники были разделены на 3 группы исследования: основная группа I (ОГ-I) – с СОА/ГС и НМТ (n=20), основная группа II (ОГ-II) – с СОА/ГС и ожирением (n=35), контрольная группа (КГ) – без СОА/ГС с НМТ (n=20).

III этап – проведение корреляционного и многомерного математического анализа для определения значимых клинико-anamnestических, инструментальных и лабораторных коррелятов и детерминант когнитивных изменений у мальчиков-подростков СОА/ГС и различной МТ (n=55) с оценкой их процентного вклада в вариативность значений показателя общих когнитивных способностей (ПОКС), вербальных и невербальных функций, определение пороговых величин диагностически значимых показателей в отношении снижения уровня общего когнитивного развития.

Этапы исследования были реализованы в рамках инициативных и госбюджетных тем НИР: «Психофизиологические и социально-демографические

корреляты связанного со здоровьем качества жизни у подростков старшего школьного возраста», «Кардиометаболические нарушения у детей и подростков как патогенетическая основа формирования высокого кардиоваскулярного риска», «Ключевые закономерности и механизмы формирования нарушений здоровья детей и подростков как основа персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике в современной педиатрии», «Особенности макро- и микроархитектуры сна и гормонально-метаболические изменения при обструктивных нарушениях дыхания во время сна», «Поиск диагностических паттернов и прогностических маркеров ранних (додементных) когнитивных расстройств у больных с нарушениями сна в различных возрастных и гендерных группах».

В программу обследования подростков были включены следующие методы: анкетирование, анализ первичной медицинской документации, сбор жалоб и анамнеза, антропометрия, общий клинический осмотр, тонометрия, расширенное полисомнографическое ночное исследование, оценка когнитивной деятельности, лабораторные исследования (определение суточных вариаций концентраций мелатонина и кортизола в слюнной жидкости, определение концентраций белков A β 42 и HSP70 в крови). Для обработки всех полученных результатов применялись статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Подростки старшего возраста являются группой повышенного риска формирования расстройств сна: девочки – инсомнических нарушений, мальчики – СОА/ГС. Наличие ожирения повышает риск СОА/ГС у подростков обоего пола.

2. Изменение макро- и микроструктуры сна, десинхроноз циркадных ритмов мелатонина и кортизола, нарушение клиренса бета-амилоида у мальчиков-подростков с СОА/ГС ассоциированы с ухудшением когнитивной деятельности с преимущественным снижением невербального компонента.

3. Выраженность стресс-индуцируемых изменений системы гомеостаза сна и циркадных ритмов, а также уровень амилоидемии у мальчиков-подростков с

СОА/ГС зависит от интенсивности действующего фактора – ночной ремитирующей гипоксии.

4. Интенсификация адаптационно-компенсаторных механизмов в условиях хронического гипоксического стресса у мальчиков с ожирением проявляется в более выраженном изменении гомеостаза сна и гиперэкспрессии шаперонов, но не приводит к достижению когнитивной адаптации.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объёмом клинического материала и выполненными, использованием современных методов, сертифицированного оборудования и реактивов, теоретическим обоснованием полученных результатов. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов современных статистических компьютерных программ.

Апробация результатов

Материалы диссертации представлены и обсуждены на научных заседаниях отделов педиатрии и персонализированной медицины, учёного совета ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. Основные результаты работы представлены на: Международном форуме молодых ученых стран BRICS (Китай, Гуанчжоу, 2017), 27th Annual Congress of European Childhood Obesity (ECOG) (Италия, Рим, 2017); Школе-семинаре «Ожирение у детей как междисциплинарная проблема» (Россия, Иркутск, 2018); Научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарные аспекты современной медицины сна», посвященной 30-летнему юбилею Института педиатрии и репродукции человека (Россия, Иркутск, 2019); Съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Россия, Москва, 2020, 2022, 2023); Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Россия, Иркутск, 2020, 2022); 10th Europaediatrics (Хорватия, Загреб, 2021); 19th Congress of the Asian College of Psychosomatic Medicine (Россия, Иркутск, 2022); Всероссийской научно-практической конференции «Клиническая сомнология» (Россия, Москва, 2023); Всероссийской научно-практической конференции с

международным участием «Актуальные проблемы сомнологии» (Россия, Москва, 2022, 2024); 30th IPA Congress & 60th PEDICON 2023 Conference (Индия, Гандинагар, 2023); VII Summer School "Neuro-Sleep Complex System" (Россия, Саратов, 2023); XVII научно-практической конференции Байкальской психосоматической ассоциации «Психосоматика 2023» (Россия, Иркутск, 2023); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье семьи – здоровье нации: фундаментальные и прикладные исследования», посвященной 300-летию РАН и 80-летию РАМН (Россия, Иркутск, 2024); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (Россия, Иркутск, 2024); Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки и образования: теория и практика» (Россия, Иркутск, 2024).

Личное участие автора

Автору принадлежит ведущая роль постановке и выполнении задач диссертационного исследования и разработке его дизайна, непосредственном участии в получении исходного материала (автором лично выполнено и проанализировано 92 полисомнографических мониторинга). Автором лично проведен анализ и обобщение известных литературных сведений по направлению исследования, сформирована база данных, выполнена статистическая обработка и интерпретации полученных результатов на всех этапах исследования, подготовлены к печати основные публикации и материалы для апробации результатов, оформлен текст докторской диссертации.

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы диссертации внедрены в образовательный процесс кафедр детских болезней и детских инфекций, патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России; в практическое здравоохранение (Клиника ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 32 научные работы, включая 31 публикацию в ведущих отечественных (19 работ в журналах, рекомендованных

ВАК Минобрнауки РФ) и зарубежных (12 работ) рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных и системах цитирования Scopus и Web of Science, и 1 патент на изобретение.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 348 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, восьми глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Основной текст диссертационной работы иллюстрирован 22 таблицами и 25 рисунками, а также имеет 7 приложений, содержащих 14 таблиц и 2 рисунка. Список литературы содержит 500 источников, из них 128 – на русском и 372 – на иностранных языках.

**ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ
ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА В ПЕДИАТРИИ:
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ВЛИЯНИЕ НА КОГНИТИВНЫЕ
ФУНКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

В педиатрии существует немного проблем, которые были бы так же широко распространены и оказывали бы такое же значительное воздействие на здоровье и качество жизни детей и подростков, как расстройства сна [1, 41-43, 51, 97, 223, 248, 270, 336, 408, 409, 411, 413, 420, 453]. По данным популяционных исследований, те или иные проблемы, связанные со сном отмечаются у 84% младенцев и детей до 3 лет, у 13,5-25% дошкольников, и у 30-40% детей школьного возраста [1, 86, 315]. Нарушения сна в педиатрии отличаются разнообразием этиологических факторов и клинических проявлений [174]. Однако для того чтобы адекватно оценивать наличие расстройств сна у детей и подростков, важно иметь представления о «нормальной» архитектуре и паттернах сна, а также поведенческие проявлениях, которые эволюционируют по мере роста ребенка, изменяя свои черты в различные периоды детства. При этом необходимо помнить, что последствия расстройств сна, в связи с его «колоссальным» значением для растущего организма, у детей и подростков носят серьезный характер и охватывают спектр от ухудшения дневного самочувствия и ретенции развития ребенка до значительных поведенческих и когнитивных проблем, а также соматической патологии (например, кардиометаболических нарушений), в то же время, своевременная диагностика и адекватная терапия может способствовать их эффективному устранению или предотвращению. К документам, регламентирующим постановку диагноза нарушений сна в детском и подростковом возрасте можно отнести Международную классификацию болезней (МКБ) 10-го пересмотра (Приложение А, Таблица А.1), Руководство по диагностике и статистике психических расстройств DSM-5 (APA, 2013)

(Приложение А, Таблица А.2), Международную классификацию расстройств сна (ICSD, 2014) [423] (Приложение А, Таблица А.3). Однако в данных документах расстройства сна детского возраста не выделены в отдельную группу. Наиболее интересующим нас моментом стало выделение в МКБ-10 таких патологических состояний, как пиквикский синдром (Е66.2), апноэ во сне у новорожденных (Р28.3) и синдром детского обструктивного апноэ сна (G47.33). Важно, что в DSM-5 подчеркивается необходимость лечения расстройства сна независимо от того, имеются ли другие коморбидные психические или соматические нарушения. Следует отметить, что в педиатрической практике встречаются нарушения сна из всех категорий, упомянутых в классификациях расстройств сна: инсомнии, гиперсомнии центрального генеза, нарушения дыхания во время сна (НДС), расстройства хронобиологических ритмов, парасомнии [310, 423].

Актуальной и часто встречающейся в педиатрической практике проблемой, связанной со сном, являются НДС, которые по механизму возникновения могут быть: 1) обструктивными – обусловленными коллапсом верхних дыхательных путей (ВДП) при продолжающихся дыхательных усилиях, при этом функция дыхательного центра сохранена (СОА/ГС); 2) центральными (дыхание Чейна–Стокса и другие формы) – возникающими вследствие снижения функции или остановки дыхательного центра и прекращения дыхательных усилий, но при этом ВДП остаются открытыми; и 3) смешанными – когда присутствуют оба компонента патогенеза [21, 67, 423]. Среди центральных НДС у детей наиболее часто встречаются апноэ во сне у новорожденных, которые возникает у недоношенных новорожденных с очень и экстремально низкой массой тела (около 25%) в связи с незрелостью центральных механизмов регуляции дыхания [53], и рассматривается исследователями как очевидное жизнеугрожающее событие, приводящее синдрому внезапной детской смерти [54].

В целом следует отметить, что для диагностики и коррекции любых нарушений сна в педиатрии требуется дифференцированный комплексный подход, способствующий профилактике психической и соматической патологии, повышению эффективности лечения, улучшению качества жизни ребенка и его

семьи, а немедикаментозные методы лечения должны предшествовать и сопровождать лекарственную терапию. Наиболее яркому и потенциально опасному в плане развития серьезных последствий для здоровья у детей школьного возраста представителю обструктивных НДС – СОА/ГС, будет посвящен представленный далее обзор литературы.

1.1. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна у детей и подростков: этиопатогенетические и клинические аспекты

СОА/ГС принято рассматривать как крайнее проявление спектра обструктивных НДС, включающего дополнительно первичный храп и синдром повышенной резистентности ВДП (СПРВДП). Это состояние характеризуется наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, а также десатурацией и грубой фрагментацией сна [72, 405].

Перед более подробным рассмотрением этого патологического состояния следует ввести ряд дефиниций [151]:

Храп – это звуковой феномен, возникающий в результате вибрации мягких тканей ВДП при дыхании во время сна;

Обструктивное апноэ – это дыхательная пауза во время сна (при наличии дыхательных усилий), определяемая как отсутствие или значительное (на $\geq 90\%$ от исходного) уменьшение воздушного потока на уровне рото- и/или носоглотки длительностью не менее 10 секунд (для взрослых и старших подростков) или 2 и более циклов дыхания более 10 секунд (для младенцев и детей раннего возраста);

Гипопноэ – представляет собой уменьшение ороназального воздушного потока или амплитуды торакоабдоминальных дыхательных движений более чем на 30% по сравнению с исходными, связанное с реакцией активации на ЭЭГ или десатурацией на 3% и более;

Десатурация - снижение степени насыщения крови кислородом вследствие апноэ и гипопноэ;

Индекс обструктивных апноэ/ гипопноэ (ИАГ) – число обструктивных респираторных событий (апноэ и гипопноэ) с десатурацией $\geq 4\%$ за 1 час сна;

Индекс десатурации (ИД) – число эпизодов десатурации $\geq 4\%$ за 1 час сна.

СОА/ГС представляет собой многофакторное состояние, включающее генетические, анатомические и функциональные патофизиологические механизмы, связанное со значительными последствиями для соматического и психического здоровья, и встречается у детей всех возрастных групп [137, 443]. Распространенность СОА/ГС в детской популяции составляет от 1 до 4%. В некоторых, ранее проведенных исследованиях, сообщается о более высокой распространенности СОА/ГС среди дошкольников – от 7,3% до 12,8% [283, 297], в то время как в других было обнаружено, что распространенность выше среди детей школьного возраста [356]. В подростковой популяции данный синдром регистрируется с частотой около 2% [15]. Следует отметить, что на эти результаты могли повлиять такие факторы, как гетерогенность исследований и учет только субъективных показателей в большинстве работ. При этом считается, что пик роста случаев СОА/ГС приходится на возраст от 2 до 8 лет [349]. В исследованиях была также продемонстрирована прямая зависимость мужского пола и наличия более высокого ИАГ во всех возрастных группах детей от 3 до 18 лет, но больше у подростков [269]. Однако необходимо отметить, что частота встречаемости этой патологии у детей и подростков с ожирением значительно возрастает и достигает 25–60%, при этом имеет место нивелирование гендерных различий (частота встречаемости СОА/ГС у девочек с ожирением в возрасте от 8 до 19 лет достигает 46,6%) [225].

Этиологические факторы СОА/ГС в педиатрической популяции во многом зависят от этапа онтогенетического развития ребенка [477]. Так, известно, что у новорожденных и детей первого года жизни предрасположены к обструктивным явлениям и десатурации во время сна из-за высокого сопротивления потоку воздуха в носовой полости, пониженной жесткости дыхательных путей, высокой

податливости грудной клетки, сниженная функциональная остаточная емкость [272]. Кроме того установлено, что лишь небольшая часть младенцев переключается на ротовое дыхание после назальной окклюзии [448], поэтому обструкция носовых ходов вследствие респираторной инфекции или стеноза хоан может привести к развитию тяжелого СОА/ГС [272]. Обструкция ВДП в этом возрасте может также возникнуть в результате ларингоспазма (или ларингомалации) и отека дыхательных путей вследствие гастроэзофагеального рефлюкса [374]. Ведущее место в этиологии СОА/ГС у детей грудного возраста занимают черепно-лицевые аномалии (преждевременное сращение костей черепа при синдроме Крузона и Аперта, деформация лицевых костей при синдроме Дауна) и патологии, вызывающие увеличение мягких тканей (например, макроглоссия при синдроме Дауна и Вейдмана-Беквита).

В дошкольном и младшем школьном возрасте ведущей причиной СОА/ГС становится адено tonsиллярная патология и другие заболевания ЛОР-органов [359]. По данным исследователей, максимальное сужение ВДП у детей обычно находится на уровне глоточной миндалины и мягкого неба. Наибольшая узость ВДП наблюдается в «области перекрытия», где глоточная миндалина перекрывает язычные в верхних двух третях глотки. Было высказано предположение, что адено tonsиллярная патология у больных с СОА/ГС ассоциируется с системным воспалением в носоглотке, в результате действия транскрипционных факторов, в частности ядерного фактора «каппа-В» - универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [278]. Этот фактор обладает способностью модулировать активность провоспалительных реакций, увеличивая продукцию фактора некроза опухолей (ФНО), интерлейкинов (ИЛ)-1 α , ИЛ-8 и ИЛ-6 [291], а также С-реактивного белка (СРБ), что поддерживает хроническое тканевое воспаление. [326]. Такая заболевания ЛОР-органов, как искривление носовой перегородки, хронический ринит и гипертрофия мягкого неба, также играют немаловажную роль в развитии СОА/ГС в подростковом возрасте, особенно при НМТ [138]. Признанным фактором риска СОА/ГС также является ожирение (см. п.1.4.) [299]. У

подростков, ожирение и связанные с ним анатомические факторы риска СОА/ГС, как увеличение парафарингеальных жировых отложений, языка (включая жировую клетчатку языка), боковых стенок глотки и мягких тканей ВДП, выходят на первый план в этиологии СОА/ГС [299]. Кроме того, у пациентов с СОА/ГС определяется увеличение абдоминального висцерального жира [350]. Во всех возрастных группах имеют значение нервно-мышечные заболевания и прием некоторых медикаментозных препаратов, вызывающих снижение тонуса мышц глотки и гортани, например седативные и снотворные препараты [154].

Следует отметить, что для всех фенотипов СОА/ГС физиологические факторы, участвующие в механизме обструкции и, следовательно, в его патогенезе делятся на две категории: те, которые связаны со структурой верхних дыхательных путей, и те, которые связаны с нервно-мышечной функцией. Их следует рассматривать не независимо, а скорее через взаимодействие друг с другом и другими анатомическими и физиологическими явлениями во время роста и развития.

Хорошо известно, что ВДП человека представляют собой пространство, форма которого формируется окружающими его анатомическими структурами и тканями. Они участвуют в трех основных функциях: дыхании, глотании и речи. Каждая функция предъявляет к ВДП разные требования, например при произнесении слов и глотании на первый план выходит податливость дыхательных путей. Однако функция дыхания, особенно во время сна, когда исчезает контроль сознания, лучше осуществляется при более жестких дыхательных путях, которые сохраняют проходимость. В процессе онтогенеза у человека происходят структурные и пространственные изменения ВДП, что само по себе является фактором риска СОА/ГС. Так, мягкое небо и надгортанник при рождении находятся в непосредственной близости друг от друга, делая дыхательные пути более «безопасными», но примерно к 18 месяцам гортань опускается до уровня пятого шейного позвонка, в результате чего ВДП становятся более склонными к спадению с ретрофарингеальным сегментом ротоглотки (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Снимки в сагиттальной плоскости, полученные при магнитно-резонансной томографии области головы и шеи у ребенка (А) и взрослого (Б) Верхние дыхательные пути показаны черным цветом; NP – носоглотка; OP_{RP} – ротоглотка; HP – гортаноглотка; OP_{RG} – ретрофарингеальный сегмент ротоглотки; Ad – аденоидная ткань (глочочная миндалина); SP - мягкое небо (Воспроизведено из [369])

Интересной находкой в теории патогенеза СОА/ГС оказалось представление ВДП как резистора Старлинга (Рисунок 2), представляющий эластичную складную трубку (ВДП в целом), заполненную жидкостью (в случае с ВДП – воздухом), ограниченную жесткими сегментами выше по потоку (носовая полость) и ниже по потоку (трахея) [140]. Коллапс или обструкции ВДП со снижением или отсутствием притока воздуха (эпизод гипопноэ или апноэ) возникает, когда давление, окружающее складной сегмент ВДП – критическое тканевое давление (КТД), становится больше, чем давление внутри складного сегмента ВДП, и когда давление выше по потоку (в носовой полости) становится ниже, чем КТД. В случае, когда КТД примерно равно давлению в ВДП, их структуры начинают колебаться (автоколебания) при периодическом походе воздуха, создавая феномен храпа. Следует отметить, что КТД, в дополнение к свойствам тканей ВДП, зависит от состоятельности иннервации мышц глотки. Так, например, у ребенка с СОА/ГС вследствие анатомически узких ВДП и адено tonsиллярной гипертрофии, ВДП остаются открытыми во время бодрствования за счет нормального тонуса мышц, который компенсирует их

уость, предрасполагающую к коллапсу. Однако во время сна эта компенсаторная возможность исчезает, что приведет к обструкции дыхательных путей.

Типичным для педиатрических пациентов с СОА/ГС является избыточная активация моторной зоны коры больших полушарий, в которой формируется преинспираторный потенциал, фиксируемый на ЭЭГ [369]. Это локальное возбуждение обуславливает корково-подкорковую диссоциацию и влечет избыточную активацию бульбоспинальных мотонейронов, тем самым оказывая повышенное тонизирующее влияние на мышцы-расширители ВДП, препятствуя их смыканию [305]. Таким образом, отмечается постоянное повышение сопротивления ВДП во время бодрствования. Этот феномен рассматривается как компенсаторная дисфункция ВДП при СОА/ГС.

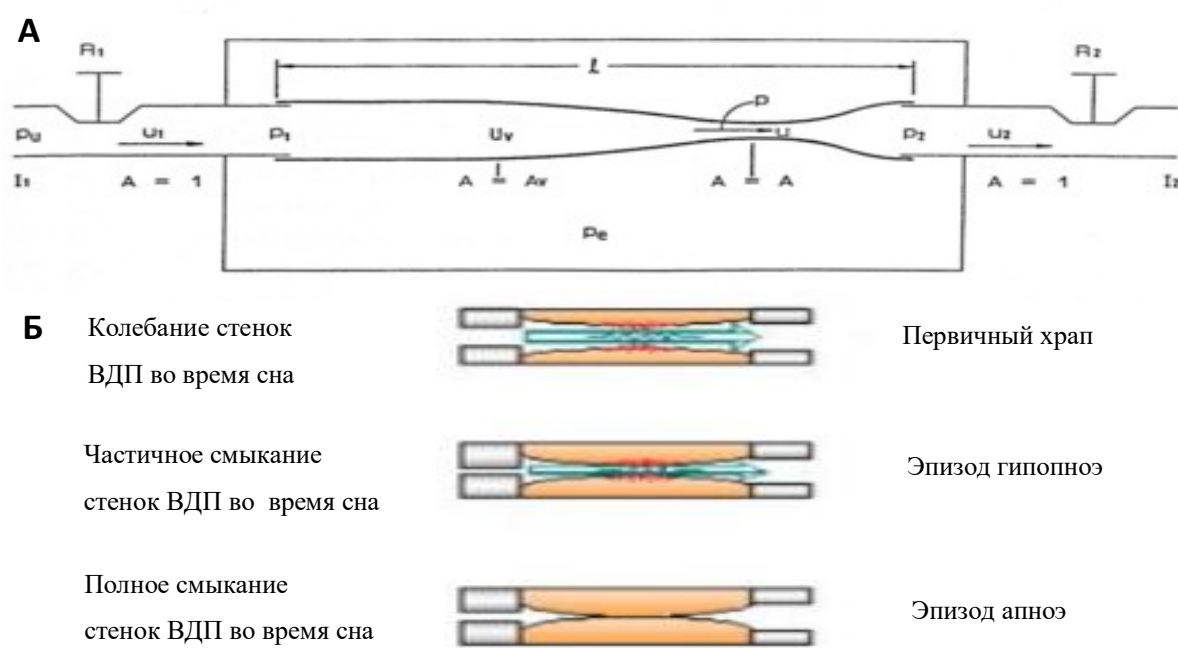


Рисунок 2 – Схема резистора Старлинга (А) и схема обструкции ВДП при СОА/ГС (Б). ВДП – верхние дыхательные пути (Воспроизведено из [249])

В патогенезе ближайших и отдаленных последствий СОА/ГС рассматривается несколько основных патофизиологических механизмов – фрагментация сна, ремитирующая ночная гипоксемия, повышение тонуса

симпатической нервной системы (СНС), окислительный стресс и поддержание хронического тканевого воспаления [417].

Экспериментальные исследования доказывают, что фрагментация сна оказывает значительное влияние на уровни провоспалительных цитокинов, таких как ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6 в тканях организма, в том числе головном мозге и сердце, инициируя хроническое воспаление и стимулирует выработку кортикостероидов [372]. Хроническая деструктуризация сна, наряду с другими звеньями патогенеза СОА/ГС и его осложнений (стимуляцией периферических артериальных хеморецепторов ремитирующей гипоксией, ингибированием влияния вагуса во время сна, «arousals») приводят к избыточной активации СНС [45, 369]. При этом гуморальным коррелятом этого состояния является повышение уровня катехоламинов в крови и моче, особенно норадреналина. Последствия такой активации у пациентов с СОА/ГС могут проявляться в виде ишемического поражения миокарда [230], повышением уровня артериального давления и формированием артериальной гипертензии (АГ) [124, 231], активации процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, развитию дислипидемии и инсулинорезистентности [115].

Исследования показали, что окислительный стресс, ассоциированный с влиянием на организм хронической ремитирующей гипоксемии, вызывающей ишемическое реперфузионное повреждение тканей, также является важным патогенетическим механизмом при СОА/ГС [48, 49, 69, 76, 78, 339] и приводит к повреждениям органов-мишеней [250]. Установлено, что у пациентов с тяжелой степенью апноэ снижена общая антиоксидантная способность [76, 78].

На сегодняшний день накоплены данные о том, что возникновение, течение и степень тяжести СОА/ГС модулируются особенностями человеческого генома [481]. В исследованиях показано, что активность патологического процесса, вызванного интермитирующей гипоксией, может регулироваться эндогенными короткими некодирующими РНК (микроРНК), которые в комплексе с белками-аргонавтами образуют микроРНК-индуцируемый сайленсинг-комплекс, осуществляющий посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов, вызывая

деградацию микроРНК, репрессию трансляции, или полное ингибирование трансляции микроРНК [127, 327]. В условиях гипоксии рекрутируются специфичные микроРНК (например, микроРНК-212-5p, микроРНК-3574 и др.), основной функцией которых является регулирование экспрессии своих генов-мишеней, тем самым уменьшая апоптоз, вызванный окислительным стрессом, и повышая жизнеспособность клеток [182, 467]. При проведении исследований по генотипированию, в том числе в педиатрической популяции, ученые доказали генетическую детерминированность высокого риска развития СОА/ГС. Например, геном-кандидатом, предложенным в качестве одного из предиктора СОА/ГС для их прогнозирования, исследователи назвали ген PER3, а точнее количество его Т-аллелей (rs228729) [200]. Важным также является доказанная ассоциация риска развития СОА/ГС и детерминация его степени тяжести с полиморфизмами генов 5-НТ 2А / 2G рецепторов – одного из видов рецепторов серотониновой системы организма [493]. Учитывая известный факт, что аллель полиморфизма гена А-1438G выявляется преимущественно у пациентов мужского пола, что может детерминировать половые особенности распространенности СОА/ГС наряду с другими факторами [475]. В литературе имеются сведения о том, что однонуклеотидных полиморфизмы генов СРБ (rs2794521), ФНО (rs1800629) и ИЛ-6 (rs1800796) могут быть связаны с риском развития и тяжестью СОА/ГС у детей и взрослых [277, 492].

Возникающие при СОА/ГС фрагментация сна и ремитирующая гипоксемия, через цепь вышеуказанных событий, приводят к активации ещё одного важного патофизиологического механизма, как развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) [281]. В настоящее время в литературе широко обсуждаются различные биомаркеры ЭД и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у взрослых и педиатрических пациентов с СОА/ГС [20, 162, 281, 292].

Необходимо отметить, что некоторые авторы называют СОА/ГС синдромом дисфункции ВДП, учитывая гетерогенность их этиологии и разнообразие патогенетических механизмов [358], которые определяют развитие и полифункциональность ранних и долгосрочных последствий СОА/ГС в детском и

более старшем возрасте, таких как ССЗ, ожирение и метаболический синдром, поддержание хронического системного воспаления, иммунные нарушения, нейрокогнитивная дисфункция и поведенческие проблемы и др. [217, 398].

Клинические проявления СОА/ГС во многом зависят от тяжести нарушений дыхания и возраста пациента. Так легкое, неосложненное течение СОА/ГС, чаще проявляются только ночными симптомами в виде периодического или постоянного храпа, хотя некоторые авторы сообщают о дневных поведенческих проблемах и снижении школьной успеваемости [223]. Следует отметить, что во время храпа происходит снижение мышечного тонуса орофарингеальных структур, что при продолжительном течении заболевания приводит к их нарушениям в виде воспалительной инфильтрации тканей структурных элементов ВДП. Неизбежным последствием этих изменений является нарушение слуховой функции (чаще у старших детей) с частым исходом в хроническую сенсоневральную тугоухость во взрослом возрасте [80]. При наличии средней и тяжелой степени СОА/ГС дневные и ночные симптомы становятся разнообразнее, однако их появление в клинической картине зависит от возраста. Так, если у маленьких детей СОА/ГС может сочетаться с эпизодами парадоксального дыхания (втягивание грудной клетки при вдохе), избыточностью движений во время сна (иногда ночными кошмарами), сном в «вычурных» позах, повышенным потоотделением и энурезом [97], то в подростковом возрасте отмечается схожесть ночных проявлений СОА/ГС с таковыми у взрослых, например, может наблюдаться сочетание с инсомнией, ощущения «падения» во время сна, ксеростомия, «неосвежающий силы» сон, никтурия. К дневным проявлениям СОА/ГС у дошкольников и младших школьников часто относят поведенческие изменения в виде синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а в подростковом возрасте – утренние головные боли, носовые кровотечения (иногда), повышенную дневную сонливость, наличие АГ и/или ожирения, снижение качества жизни, тревожно-депрессивные расстройства, школьную дезадаптацию [236]. При этом у детей всех возрастных групп (чаще старший дошкольный, когда начинается активная познавательная деятельность, и

школьный возраст, когда возрастает академическая нагрузка) характерными клиническими проявлениями СОА/ГС являются проблемы в когнитивной сфере (подробнее см. в п.1.5.).

Итак, многочисленные этиологические факторы СОА/ГС в детском и подростковом возрасте обуславливают наличие его различных фенотипов и разнообразие клинических симптомов, что является важным аспектом для понимания патофизиологических механизмов, апноэ-ассоциированных мозговых электрофизиологических изменений во время сна, а также выбора наиболее эффективной тактики терапии СОА/ГС в педиатрии.

1.2. Макроструктура и нейрофизиологические паттерны сна при синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна: особенности у педиатрических пациентов

Хорошо известно, что сон – это функция головного мозга. Как и другие функции мозга, сон организован так, чтобы генерировать предсказуемые электроэнцефалографические (ЭЭГ) паттерны, которые составляют его основу [141]. Физиологический ночной сон является ритмичным, циклическим процессом, в котором чередуются два отчетливо различающихся состояния: фаза сна с быстрыми движениями глазных яблок (фаза «быстрого» сна, ФБС) и фаза сна с отсутствием быстрых движений глазных яблок или фаза «медленного» сна (ФМС). В свою очередь, в ФМС можно выделить три стадии (I, II и III). Каждое состояние (фазы и стадии) имеет определенные анатомические, электрофизиологические и поведенческие характеристики [381] (подробнее о нейрофизиологической характеристике отдельных состояний сна см. в Главе 2, п.2.2.3.). Совокупность всех состояний (фаз и стадий) называют архитектурой сна, а последовательную их смену – гомеостазом сна, что можно отобразить графически в виде гипнограммы (циклограммы). Нормальная архитектура ночного сна включает 4–6 циклов сна. Каждый цикл сна длится примерно 90

минут, начинается с первых стадий ФМС и завершается ФБС. В первых двух циклах преобладает ФМС, в последних — ФБС, а «дельта-сон» резко сокращен и даже может отсутствовать [24]. Таким образом, циклограмма сна складывается из динамики ЭЭГ-волн. Однако в течение сна на ЭЭГ отмечаются активационные сдвиги – «arousals», которые представляют собой переход от более глубокой к более поверхностной стадии сна или состоянию бодрствования. Во сне они поддерживают гомеостаз сна. Согласно мнению экспертов American Sleep Disorders Association (ASDA, 1992), продолжительность одного «arousal» на ЭЭГ составляет от 3 до 30 сек., а нормальная частота возникновения их в течение сна достигает 21 события/час.

В процессе онтогенеза структурная организация сна претерпевает выраженную трансформацию. Так, если у новорожденного процент времени, приходящийся на ФМС, составляет от 9 до 25%, то к 6 мес. представленность этой фазы увеличивается до 17-36%, а к 1 году «медленный» сон занимает от 21 до 42% общего времени сна. По мере созревания физиологических систем головного мозга, связанных с регуляцией сна, ФМС занимает доминирующую позицию и к подростковому возрасту её продолжительность достигает 55-73%. Параллельно происходит уменьшение представленности «быстрого» сна с 50-80% у новорожденных, до 40% к 3-5 мес., к 3-5 годам продолжительность ФБС достигает уровня подростков и взрослых, составляя 20-25% от общей продолжительности сна [488].

Указанные изменения макроструктуры сна при СОА/ГС принципиальны для организма, особенно в детском и подростковом возрасте, учитывая важность отдельных фаз и стадий сна в поддержании здоровья. В настоящее время считается, что ФМС и ФБС выполняют различные функции.

Основная функция ФМС – восстановительная или анаболическая, когда после усиленных катаболических затрат во время активной деятельности возобновляются энергетические запасы головного мозга и организма в целом: в «дельта-сне» выявляется максимальная секреция различных гормонов (в т.ч., соматотропного гормона), пополнение количества клеточных белков и

рибонуклеиновых кислот, фосфатергических связей. В последние годы широко обсуждается функция оптимизации управления внутренними органами. Российским ученым И.Н. Пигаревым была разработана оригинальная концепция «висцеральная теория сна» [94, 95]. К проявлению восстановительной функции ФМС можно отнести и улучшение деятельности иммунной системы. Сравнительно новой функцией ФМС является недавно сформулированная «дренажная» теория сна. При этом головной мозг можно рассматривать как один из внутренних органов (по И.Н. Пигареву), и, как и все органы, он нуждается в удалении веществ, образующихся в процессе метаболизма. Предполагается, что связанный со сном клиренс потенциально нейротоксичных метаболических отходов, например белков, вырабатываемых в процессе жизнедеятельности нейронов и не несущих полезной функции (альфа-синуклеины, А β , тау-протеины) [371, 404] происходит посредством их «перехода» из интерстициальной жидкости в церебро-спинальную жидкость (ЦСЖ) (т.е. через так называемую глиальную лимфатическую систему мозга или «глимфатическую» систему), а затем выведения через основные лимфатические сосуды в системный лимфоток [216]. В эксперименте стало известно, что время «дельта-сна», повышается текучесть ликвора и увеличивается поток жидкости через глимфатическую систему у мышей, тем самым увеличивается клиренс экзогенных индикаторов, таких как красители и меченый радиоактивным изотопом А β , с поверхности коры больших полушарий в паренхиму мозга [331]. Это происходит вследствие расширения пространств между астроцитами до 60% от уровня в бодрствовании, через которые более интенсивно начинают удаляться балластные белки из клеток в периваскулярные (околоунозные) пространства в ЦСЖ, омывающую мозг [472]. В работе E. Fn et al. (2019) продемонстрирована положительная связь дельта-ритма, регистрируемого во время МВС, со скоростью мозгового кровотока и тока ЦСЖ [220]. В недавних экспериментах было показано, что хроническая фрагментация/депривация сна приводит к образованию существенно большего количества амилоидных бляшек, по сравнению с мышами, жившими в нормальном ритме сна и бодрствования [362, 385]. Результаты экспериментов на

грызунах были подтверждены и при исследовании с участием людей. Оказалось, что уровень балластных белков в ЦСЖ здоровых взрослых также изменялся в течение суток: понижался во время сна и повышался после пробуждения и прогрессивно нарастал за время бодрствования [247]. В сравнительно недавних экспериментах было продемонстрировано, что даже одна ночь без сна увеличивает накопление А β в гиппокампе на 5% [439]. При этом применение препаратов для лечения инсомнии резко снижало фосфорилирование тау-протеинов и концентрацию А β в ЦСЖ [329]. Открытие «очистительной» функции сна произвело научный и медицинский «фурор», т.к. было известно, что «сладжинг» указанных белков в головном мозге способствует развитию болезни Альцгеймера (БА), а, иногда, и ранней деменции.

В последние годы большое распространение получила информационно-психологическая концепция назначения сна, как ФМС, так и ФБС. Предполагается, что важной функцией ФМС является переработка и упорядочивание информации, поступившей в мозг в период бодрствования, и включение ее в механизмы памяти [161, 458]. Оптимизация организации нейрональных связей (синаптогенеза) во время ФМС является важнейшим условием для успешного функционирования и восстановления нервной системы, а также процессов запоминания и обучения. Это свойство мозга, заключающееся в его возможности изменяться (появление новых нейронов и синаптических связей (или разрушение избыточно созданных)) под воздействием опыта, и восстанавливать связи, утраченные после повреждения или в ответ на внешние воздействия, было определено учеными как нейропластичность [418]. Наиболее популярной теорией, объясняющая механизм обеспечения процессов запоминания во время сна посредством нейропластичности, выступает гипотеза синаптического гомеостаза, предложенная учеными из университета Висконсина G. Tononi и C. Cirelli в 2003 г. [456] и развиваемая ими в последующие годы [185, 186, 457]. По мнению авторов этой теории «сон — это цена, которую мозг платит за пластичность». Во время активного бодрствования происходит получение новых впечатлений, освоение навыков и умений, и их запоминание. Все это

требует «построения» и «укрепления» синаптических связей между нейронами в головном мозге для обеспечения функционирования следов памяти и продуктивного обучения. Однако учеными было доказано, что если такие процессы будут происходить в течение продолжительного времени, то образуется избыточное количество синапсов и нейроны окажутся не в состоянии поддерживать их вследствие потери большого количества энергии (молекул АТФ) и медиаторов. Поэтому необходим регулярный переход от состояния бодрствования к состоянию сна, чтобы прекратить получение внешней информации и получить возможность перераспределить информационные потоки проходящих через нейроны следов памяти, а также нормализовать синаптическую активность и восстановить клеточный гомеостаз, тем самым обеспечивая процесс консолидации памяти [457]. Интересной формой нейропластичности, имеющей отношение ко сну, является ремэппинг (remapping, или «переделка карты мозга»), т. е. функциональная реорганизация головного мозга. Этот процесс представляет собой изменение протяженности корковых зон, ответственных за ту или иную функцию, например, при восстановительном лечении после ишемического повреждения головного мозга [293], а состояние сна способствует их «закреплению» и более быстрому сенсомоторному восстановлению [214]. Можно предположить, что ремэппинг может происходить и у пациентов с СОА/ГС при адекватной коррекции, однако подобных исследований найдено не было. Также показано, что ремэппинг возникает и у здоровых людей в процессе обучения [361]. Основной ФБС ролью считают обеспечение психической адаптации организма к изменяющимся условиям внешнего мира. Во время «быстрого» сна происходит восстановление объемов кратковременной памяти и создание программы поведения на будущее, стабилизация эмоциональной сферы, что позволяет рассматривать сон как важный механизм психологической защиты организма человека [161].

Как было отмечено ранее, во сне присутствуют определенные фазы и стадии с различными ЭЭГ особенностями, составляющие его макроструктуру. Более глубокое понимание нейронной активности головного мозга во время сна

возможно при исследовании микроструктуры сна посредством проведения ночных нейрофизиологических исследований. Следует отметить, что «неотъемлемыми» признаками на ЭЭГ в ФМС являются такие графоэлементы, как СВ и КК – признаки перехода от дремоты в состояние устойчивого сна. Эти ЭЭГ-паттерны сна характеризуются определенными параметрами активности, изучаемыми и оцениваемыми при проведении нейрофизиологических исследований (см. Главу 2, п.2.2.3.).

Наиболее важными с функциональной точки зрения паттернами на ЭЭГ кривой во время ФМС являются СВ, которые претерпевают различные изменения на протяжении жизни [117]. Это «вспышки» кривой, веретенообразной формы, которые появляются, усиливаются и исчезают в течение примерно 1 секунды. СВ имеют частоту от 9 до 16 Гц (чаще всего 12–14 Гц) [190]. Топографически СВ могут регистрироваться над определенными областями коры больших полушарий, преимущественно в центральных отделах [396], и распространятся по всей коре, демонстрируя сложные закономерности межрегиональной синхронизации. По частоте эти ЭЭГ-паттерны сна можно классифицировать на два типа: «медленные» (около 10 Гц) и «быстрые» (около 13 Гц) [190]. Считается, что «быстрые» СВ вносят основной вклад в увеличение мощности ЭЭГ во время ФМС [245]. Также, в исследованиях на мышах было показано, что «быстрые» высокоамплитудные СВ регистрируются над зоной коры, отвечающей за активное исследование и обучения, зависящее от опыта [218]. Основным водителем ритма СВ признано ретикулярное ядро таламуса, при этом их экспрессия и синхронизация полностью координируется таламо-кортикальными нейронными сетями [343].

Общепринятое мнение, подтвержденное недавними исследованиями, заключается в том, что СВ могут играть роль «шлюза» для внешней сенсорной информации во время сна, представляя собой ЭЭГ феномен основного механизма, который инициирует и поддерживает состояние сна [218]. СВ являются не только маркерами ФМС, но и определяют его гомеостаз. В эксперименте было показано, что усиление веретеноподобной ритмичности у мышей оказывает прямой

стабилизирующий эффект на продолжительность ФМС, что подтверждает протективную роль СВ [282]. Активность СВ регулируется гомеостатическими и циркадными процессами [156], что делает их частью восстановительных и адаптивных функций ФМС [441]. Как было отмечено ранее, во время сна имеет место повторное воспроизведение событий, происходивших в состоянии бодрствования, а активность ответственных участков головного мозга сохраняется и во время сна, т.е. обнаруживается «консолидация активных систем», проявляясь СВ [218, 228]. В проведенных исследованиях было продемонстрировано обратная U-образная связь между активностью СВ и когнитивными функциями, согласно которой как слишком малое, так и избыточное их количество «компрометирует» умственные способности. В исследовании, в котором участвовали в основном женщины, плотность СВ и их общее количество в ФМС коррелировали с невербальным интеллектом, тогда как вербальный интеллект коррелировал с параметрами ФБС [361]. Также, по данным корреляционного анализа, было установлено, что эти нейрофизиологические феномены сна также тесно связаны с уровнем общего интеллекта и познавательной деятельностью, как у одаренных школьников [154], так и в результате наблюдений за детьми и подростками с интеллектуальными расстройствами [437]. Ученые также подтвердили реактивацию коры во время «быстрых» СВ, активируемых во время вспоминания во сне, тем самым способствуя корковой консолидации «следов» памяти [144].

Другим неотъемлемым компонентом микроструктурной организации ФМС являются КК, фазические события, возникающие как в виде изолированных разрядов, так и в совокупности с СВ [238]. КК являются сложным ЭЭГ графоэлементами, что отражается в их названии. Они представляют собой первые медленные волны, появляющиеся в ФМС (II стадия), и состоящие из короткой негативной высокоамплитудной острой волны (амплитудой более 75 мкВ) с последующим медленным позитивным отклонением с периодом не менее 0,5 с [237]. Топографически, в отличие от СВ, КК регистрируются преимущественно в

лобных отделах головного мозга (F3 и F4 отведения на ЭЭГ по международной системе 10-20) [464].

Функциональная роль КК до конца не ясна, но существует предположение, что они могут инициировать и синхронизировать СВ посредством кортикоталамической обратной связи. Исследователями установлено, что КК могут спонтанными или вызванными стимуляцией, например, сенсорными раздражителями, связаны с признаками вегетативной активации и иногда сопровождаются возбуждением на ЭЭГ, что позволяет предположить, что они могут быть функционально связаны с системами возбуждения и отражать процесс поддержания сна, включающий реакцию на стимуляцию, которая тормозит пробуждение и предотвращает фрагментацию сна [307].

Когда архитектура (гомеостаз) сна нарушается, сон не может больше считаться «здоровым» и человек не осознанно лишается всех его восстановительных «преимуществ» [55, 167]. Это может происходить по различным причинам, например, недостаточное общее количество сна, воздействие света, шума, кофеина, алкоголя, лекарств, различные расстройства сна, в том числе СОА/ГС, и многим другим.

Изменения макроархитектуры сна достаточно хорошо изучены посредством полисомнографии у взрослых пациентов с СОА/ГС [70, 72, 422, 468, 491]. Продемонстрировано значительное сокращение «глубокого» сна и ФБС, увеличение общего времени бодрствования в течение ночи, снижение общей латентности сна и быстрота появления ФБС (при клинически выраженной повышенной дневной сонливости), а также общей эффективности сна. Также, у пациентов с тяжелой степенью заболевания, было отмечено появление специфического феномена – «альфа-дельта-сна» - фрагменты альфа-ритма, переходящего в дельта-ритм во время ФМС [72], что расценивается как выраженное нарушение интегративной деятельности сомногенных структур головного мозга.

Однако достаточно неоднозначные данные о макроструктуре сна при СОА/ГС представлены в литературе в основном у детей дошкольного и младшего

школьного возраста, подобные результаты у подростков крайне немногочисленны. Так, в исследовании P. Durdik et al. (2018), проведенном среди детей 3-8 лет с СОА/ГС, продемонстрированы изменения архитектуры сна, в целом схожие с таковыми у взрослых пациентов, а именно снижение доли «дельта-сна» и увеличение представленности поверхностного сна (за счет 1 стадии) по сравнению со здоровыми детьми [211]. Однако, в отличие от взрослых, в «детской» особенностью СОА/ГС стало увеличение общей латентности сна, отсутствие изменения представленности ФБС и 2-й стадии ФМС, а также относительное сохранение структуры и цикличности сна. Противоречивые данные обнаружены в более поздних работах зарубежных авторов у детей старше 12 мес. и подростков, указывающие как на большую, так и меньшую продолжительность общего времени сна, низкую представленность ФБС, увеличение доли поверхностного сна и общего времени бодрствования в течение ночи при СОА/ГС [155, 206]. В работе отечественных ученых [128], отмечена деструктуризация ночного сна у детей дошкольного возраста с обструктивными сонными апноэ, которая характеризовалась его фрагментацией, уменьшением общего времени сна, увеличении латентности «глубокого» сна и сокращении времени ФБС. Во всех педиатрических исследованиях также было показано увеличение количества «arousals».

Изменение микроструктуры сна и его основных ЭЭГ-паттернов также достаточно хорошо освещены у взрослых пациентов с СОА/ГС. Авторы указывают на снижении плотности и частоты СВ в лобной и центрально-теменной областях коры веретен, а также увеличением амплитуды, по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста или пола [312, 337, 364]. При этом выраженность морфологических изменений СВ и их активность имеет непосредственную связь с тяжестью заболевания [387]. Имеются данные о частичном восстановлении паттерна СВ на фоне неинвазивной вентиляции легких постоянным положительным давлением в ВДП или, так называемой PAP-терапии, в течение 6 месяцев [425, 481].

Однако подобные исследования у педиатрических больных крайне немногочисленны, а данные по подросткам не найдены в доступной литературе. Так, P. Brockmann et al. (2018, 2020) показали снижение индекса СВ у детей допубертатного возраста с СОА/ГС [160], а также их положительную ассоциацию с уровнем дневной сонливости [159]. Выявлено, что у педиатрических пациентов мощность сигма ритма (СВ) обратно коррелировала с процентом времени храпа [354]. В недавнем исследовании G.V. Senel et al. (2023) продемонстрировали снижение не только плотности СВ, но и их продолжительности у детей с СОА/ГС, но не с первичным храпом, что, в очередной раз, подтвердило гипотезу о влиянии гипоксии и фрагментации сна на паттерн активности данного ЭЭГ-феномена [429]. В работе M. Shetty et al. (2023) было показано снижение всех показателей активности СВ у детей 3–12 лет с СОА/ГС [435].

Таким образом, учитывая функциональную значимость отдельных стадий сна и рассмотренных нейрофизиологических феноменов, а также их способность модулировать свою активность в ответ на патологические изменения, происходящие в организме, позволяет рассматривать их как отражение, так и потенциальные биомаркеры нарушения гомеостаза сна и нейродегенерации, в том числе при СОА/ГС, не только во взрослом, но и в детском возрасте.

1.3. Современные диагностические и лечебные подходы при синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна в педиатрической практике

Мультисимптомность, зачастую маскированное и коморбидное течение СОА/ГС в детском и подростковом возрасте требует от специалиста знания диагностических возможностей, а развитие различных, иногда жизнеугрожающих, осложнений данного заболевания диктует необходимость назначения своевременной патогенетически обоснованной терапии. Диагностика СОА/ГС основана на сочетании клинических симптомов, субъективных (опрос и анкетирование) и объективных методов обследования (кардиореспираторный

мониторинг или полисомнография, ПСГ). Опросниками, направленными на выявление симптомов СОА/ГС в педиатрической популяции, могут служить: Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ), Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) Sleep Clinical Record, OSA-18 score, Brouillette score, «I'm Sleepy» questionnaire и «Sleeping Sleepless Sleepy Disturbed Rest» questionnaire. Еще в 2007 г. R.D. Chervin et al. Разработали и валидизировали шкалу по СОА/ГС для опросника PSQ [183]. Эти опросники вошли в последние рекомендации Европейского респираторного сообщества от 2015 г., некоторые переведены на разные языки (испанский, португальский, турецкий, корейский, французский, русский) [42, 61, 166, 454, 265]. Положительным качеством анкетных методик является простота и быстрота их проведения и возможность субъективно оценить качество сна и предположить наличие НДС на основании ощущений и жалоб пациента и/или его родственников. Однако применяемые русскоязычные версии, в том числе PSQ, показали достаточно высокую чувствительность, но низкую специфичность, и неоднозначность корреляций с параметрами сна, оценёнными методами объективного обследования (см. далее) у детей и подростков [61].

Скрининговым методом объективной диагностики СОА/ГС, возможным для применения в педиатрической практике, является мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия [57] с последующим уточнением диагноза с помощью расширенной ночной диагностики, в том числе с помощью полиграфической системы, регистрирующей ограниченный набор параметров – кардиореспираторного мониторинга [91]. Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии, скрининговое исследование на предмет СОА/ГС необходимо у всех детей и подростков с храпом. «Золотым стандартом» диагностики СОА/ГС в педиатрической популяции по-прежнему остается ПСГ исследование в лаборатории сна под видео- и аудиоконтролем (методику см. в Главе 2 п.2.2.3.) [2]. Однако её проведение в стационарных условиях является дорогостоящим и затратным с точки зрения материальных и человеческих ресурсов исследованием. В связи с этим, как за рубежом, так и в России огромную ценность представляют беспроводные амбулаторные системы для

записи ПСГ и ЭЭГ [29, 64, 257]. Современной разработкой ученых является метод амбулаторной компьютерной сомнографии для определения качества сна по тону периферических артериальных сосудов и подсчета респираторных событий [184], однако такой метод не рекомендован к применению в детском и подростковом возрасте, в первую очередь из-за высокой лабильности вегетативной нервной системы. Общеизвестным критерием степени тяжести СОА/ГС во все возрастные периоды является ИАГ. При этом следует отметить, что до сих пор не существует единого критерия для постановки диагноза СОА/ГС у детей и подростков. В работах было показано, что диагноз СОА/ГС является установленным при наличии на записи обследования сна одного или обоих признаков, таких как: один эпизод и более обструктивных апноэ, смешанных апноэ или гиповентиляции за один час сна (индекс дыхательных расстройств) ≥ 1 эпизода/час сна), наличие одного паттерна обструктивной гиповентиляции, определяемой как гиперкапния ($PCO_2 > 50$ мм. рт. столба) не менее чем в течение 25% времени [229]. В 2016 г. А. Kaditis et al. был разработан пошаговый подход к диагностике СОА/ГС у детей от 2 до 18 лет и оптимальной тактике ведения пациентов, включающий выявление факторов риска (шаг 1), коморбидной патологии (шаг 2), поиск факторов риска длительного течения СОА/ГС (шаг 3), инструментальное обследование с определением степени тяжести (шаг 4), выбор тактики лечения (шаг 5), разработка схемы терапии (шаг 6) и медицинское сопровождение пациента с персистирующим СОА/ГС (шаг 7) [267]. Согласно этим данным СОА/ГС верифицируется при наличии характерных симптомов в сочетании: со значением обструктивного ИАГ ≥ 2 эпизодов/час сна или значением обструктивного ИА ≥ 1 эпизод/час; или при значении ИАГ ≥ 1 эпизод/час сна (включая центральные события). Критерий верификации СОА/ГС у подростков в возрасте от 13 до 18 лет, а именно 2 эпизода/час сна (для подростков с симптомами СОА/ГС, аденотонзиллярной гипертрофией, ожирением) и 2,1 эпизода/час (для подростков без симптомов СОА/ГС во время сна или заболеваний, предрасполагающих к СОА/ГС), предложенный данной группой авторов был взят за основу для постановки диагноза в данном диссертационном

исследовании. Также разнятся и показатели степени тяжести СОА/ГС используемые исследователями в работе с педиатрическими пациентами. По одним данным, представленным С. Guillemainault et al. ещё в 1983 г. легкая степень СОА/ГС подтверждается при ИАГ менее 5 эпизодов/час сна, средняя (умеренная) – ИАГ $\geq 5 < 15$ эпизодов/час сна, тяжелая – ИАГ ≥ 15 эпизодов/час сна [234]. В более поздних исследованиях ученые указали на необходимость диагностики средней и тяжелой степени СОА/ГС у детей от 1 года до 17 лет при ИАГ (включающим обструктивный и центральный компонент) 5-10 эпизодов/час и более 10 эпизодов/час, соответственно [434].

Современным и уникальным методом в комплексной диагностике СОА/ГС и определения тактики медицинского сопровождения таких пациентов, особенно в педиатрической практике, является слипэндоскопия (СЭ) - это медицинская процедура, предназначенная для выявления участков обструкции ВДП (иногда многоуровневой) в состоянии медикаментозного сна [254]. СЭ также часто применяется в случае рецидивов аденотонзилэктомий (АТЭ) [368].

Как уже упоминалось ранее, по международным стандартам аденотонзиллэктомия является «первой линией» или методом выбора в терапии детей с СОА/ГС, особенно дошкольного возраста при средней и тяжелой степени заболевания. Кроме того, абсолютным показанием к ее проведению является гипертрофия небных миндалин и аденоидных вегетаций IV степени у детей с СОА/ГС [57]. Однако у детей были также изучены и предложены и другие методы хирургического лечения СОА/ГС, поскольку удаление миндалин и аденоидов не всегда приводит к терапевтическому успеху, например, увулопалатофарингопластика [461]. При этом в исследованиях было показано, что у 85,6 % пациентов отмечалось субъективное улучшение, а 25,6 % пациентов сообщали об осложнениях. Существуют и медикаментозные методы коррекции данной патологии у детей. Так, в случае сочетания СОА/ГС с аллергическим ринитом, носовой обструкцией и аденотонзиллярной гипертрофией препаратами выбора являются топические кортикостероид. Однако, по результатам рандомизированных исследований, значимый клинический эффект был достигнут

только в 44% случаев, а также наблюдались побочные явления, такие как носовые кровотечения и раздражение слизистой оболочки носа [147]. Поэтому возникла необходимость расширить терапевтический арсенал при лечении СОА/ГС у детей и подростков, а главное, внедрить менее травматичные, немедикаментозные и более эффективные методы терапии. О первом опыте применения РАР-терапии у младенцев с СОА/ГС было сообщено С. Guilleminault et al. еще в 1995 г. [234]. Далее её применение было предложено для подростков, у которых остались симптомы после удаления миндалин и аденоидов, а также детей разного возраста с черепно-лицевыми пороками развития и ожирением [259, 289]. РАР-терапия по настоящее время остается эффективным способом коррекции СОА/ГС у педиатрических пациентов всех возрастных групп и профилактики его осложнений [188, 235].

Таким образом, оценку нарушений сна, в том числе диагностику СОА/ГС, современными методами можно проводить на разных уровнях, из которых наиболее распространены и изучены субъективный, поведенческий и функциональный, а лечение данного заболевания у детей не всегда требует фармакологического или хирургического вмешательства. Дальнейшего исследования требуют молекулярно-клеточный и генетический уровни в подходах к диагностике и терапии СОА/ГС, в том числе у педиатрических пациентов.

1.4. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна и ожирение в педиатрии: точки соприкосновения

По причине стремительного распространения ожирения среди детского и подросткового населения еще в 2006 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала это хроническое неинфекционное заболевание глобальной «эпидемией» и отнесло его к числу важнейших проблем медицины XXI века. Ожирение – это мультисистемное хроническое заболевание, имеющее

разрушительные последствия для соматического и психоэмоционального состояния организма, особенно в детском и подростковом возрасте [268]. В настоящее время в развитых странах частота встречаемости данного заболевания достигает 17 % среди детского и подросткового населения от 2 до 17 лет [232]. В РФ ожирение имеют 5,5% детей и подростков, проживающих в сельской местности, и 8,5% - в городской. Было также выявлено, что ожирение у подростков 12–17 лет достоверно чаще встречаются у мальчиков, чем у девочек (2,5% против 1,6%, соответственно) [93]. Распространенность ожирения среди подростков Иркутской области за последние семь лет возросла в 2,5 раза: показатель заболеваемости увеличился с 789,9 до 1947,7 на 100 тысяч подростков (1,95%, по данным Роспотребнадзора по Иркутской области, 28.07.22). Известно, что ожирение у детей и подростков связано с множественными сопутствующими заболеваниями и осложнениями. Оно наиболее часто ассоциируется с сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистой патологией, нарушениями функции репродуктивной и дыхательной систем, опорно-двигательного аппарата и желудочно-кишечного тракта [33, 44, 58, 88, 89, 168]. Доказанным является факт того, что кроме социально-этических факторов риска развития ожирения (например, повышение разнообразия пищи и её потребления, избирательность в пище, снижение физической активности, нарушение режима дня) на драматическое повышение распространённости ожирения среди детей и подростков большое влияние оказывают и медицинские (наличие у ребенка ряда патологических состояний, влияющих на обмен веществ и массу тела). Как отмечалось ранее, с ожирением могут быть ассоциированы и некоторые патологические состояния, в том числе возникающие во время сна, ярким примером которых являются СОА/ГС. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ожирение увеличивает вероятность СОА/ГС в 4,5 раза, а дети с ожирением имеют меньший размер адено tonsиллярной ткани при одинаковой степени СОА/ГС, даже несмотря на то, что адено tonsиллярная гипертрофия продолжает быть значимым фактором у детей с ожирением и СОА/ГС [369]. Причиной ассоциации ожирения и повышенного риска СОА/ГС,

как было отмечено выше, является, прежде всего, такое изменение анатомических характеристик ВДП, которое предрасполагает к их спадению во время сна. В исследованиях было показано, что у детей и подростков с ожирением выявляется увеличение тканей лимфоглоточного кольца, формирование парафарингеальных жировых отложений, избыточное накопление аципоцитов в мягких тканях шеи, что в целом приводит к ограничению проходимости фарингеального пространства. Интересной находкой у детей с ожирением явилось выявление 3-х основных переменных в качестве факторов риска для СОА/ГС методом кластерного анализа, таких как ИМТ, возраст и окружность шеи: значения этих показателей были значимо выше в группе с СОА/ГС, чем без нарушений паттерна дыхания во время сна [225, 477]. Ещё одним важным моментом этиопатогенеза СОА/ГС при ожирении является снижение функциональной остаточной емкости легких за счет отложения жира в грудной клетке, что нарушает дыхательные экскурсии диафрагмы, особенно в позиции «на спине» во время сна [171]. Это приводит к снижению респираторного комплайенса, развитию гиповентиляции, формированию ателектазов, нарушению вентиляционно-перфузионного отношения, что в свою очередь вызывает снижение устойчивости ВДП к коллапсу во время сна. Важным патофизиологическим аспектом патогенеза, как при ожирении, так и при СОА/ГС является персистирующее тканевое воспаление. Таким образом, ожирение и СОА/ГС способствуют формированию цепочки системных воспалительных реакций, которые создают дополнительные предпосылки поддержания и утяжеления обоих заболеваний. Принципиально значимым является понимание того, что СОА/ГС также могут предрасполагать к формированию ожирения и метаболического синдрома, путем запуска каскада патофизиологических реакций, инициированных ремитирующей ночной гипоксемией и фрагментацией сна [41].

Важно отметить, что кроме нарушения углеводного обмена, общим осложнением ожирения и СОА/ГС, у пациентов часто является сердечно-сосудистая дисфункция, прежде всего за счет изменения свойств эндотелия сосудистой стенки комплексом факторов инсулинорезистентности –

гипергликемии, дислипидемии и АГ, а также действия провоспалительных цитокинов и оксидативного стресса [6, 33, 50, 126].

В проведённых ранее исследованиях сообщается о заинтересованности когнитивной деятельности у пациентов с ожирением, оценённой с помощью нейропсихологического тестирования, и проявляющейся в нарушении внимания, его избирательности, уменьшении скорости обработки информации, ухудшении памяти и пространственного мышления [373]. Однако более поздние работы не подтвердили однозначного влияния ожирения на когнитивное функционирование в подростковом возрасте [482]. В свою очередь, доказано, что СОА/ГС также являются фактором риска развития нейрокогнитивного дефицита, часто в сочетании с ожирением (см. п. 1.5.). Важным аспектом клинических проявлений, как ожирения, так и СОА/ГС, является присутствие у пациентов симптомов тревоги и депрессии, а также снижения качества жизни [104, 107, 115, 120].

Все вышеизложенное доказывает, что эпидемия ожирения и СОА/ГС среди детского и подросткового населения имеет серьёзные последствия в плане не только увеличения частоты кардиометаболической патологии, но и формирования психокогнитивных нарушений. Поэтому причины возникновения и особенности течения, как самого ожирения, так и его последствий и коморбидных состояний, например СОА/ГС, а также выбор тактики ведения пациентов и прогноз всегда следует рассматривать с учётом всех процессов и изменений, происходящих как во время бодрствования, так и в период ночного сна. Данный факт является серьёзным вызовом для педиатрического здравоохранения в рамках необходимости проведения своевременной диагностики и коррекции нарушений сна в качестве превентивных мер в отношении, как формирования ожирения, так и развития коморбидной патологии в соматической и психической сфере.

1.5. Когнитивные нарушения при синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна: особенности клинических проявлений, универсальные патогенетические механизмы и гормонально-молекулярные аспекты

Важнейшей функцией сна представляется обеспечение эффективной деятельности центральной нервной системы. Как было отмечено выше, многочисленные исследования, проведенные в разные годы, подтвердили активную роль сна в процессах когнитивного функционирования, которое направлено на познание человеком себя и окружающего мира (от лат. *cognition* – познание), включающее в себя четыре основных взаимосвязанных компонента: восприятие информации, обработку и анализ информации, запоминание и хранение информации, обмен информацией, построение и осуществление программы действий [36]. Учитывая данный факт, не вызывает сомнения и подтверждается достаточным объемом популяционных исследований среди пациентов разного возраста, взаимосвязь расстройств сна с когнитивными нарушениями, неврологической и нейродегенеративной патологией [208, 301, 427]. СОА/ГС является наиболее изученным и освещенным в научной литературе нарушением сна в отношении риска формирования расстройств когнитивной деятельности. Многочисленные исследования продемонстрировали наличие значительного количества «когнитивных» жалоб у взрослых пациентов с СОА/ГС: нарушения внимания (от 2 до 30%), бдительности, долговременной зрительной и слухоречевой памяти (9%), пространственного и конструктивного праксиса и исполнительных функций (15–42%) [314, 412]. При этом имеются противоречивые данные о состоянии речевой функции и оперативной памяти при СОА/ГС [202, 391].

Особенно неблагоприятные нейрокогнитивные эффекты нарушений дыхания во время сна выявлены у детской популяции. Впервые они были описаны еще в 1889 г. в статье «О некоторых причинах отставания у детей» врача W. Hill в составе симптомокомплекса еще неизвестного тогда заболевания:

«Упрямый, отстающий, ленивый ребенок, страдающий частыми головными болями в школе, дышит через рот, а не нос, храпит, беспокоен ночью и просыпается с сухостью во рту утрам, заслуживает особого внимания школьного врача». В современной литературе есть большое количество доказательств, что у детей, имеющих СОА/ГС, отмечаются задержки психоречевого развития, более низкая академическая успеваемость и показатели общего когнитивного развития по сравнению с их здоровыми сверстниками [143]. Уникальным оказалось исследование корково-корковых взаимодействий во время и после респираторных событий у детей с СОА/ГС [182, 436]. У детей 7-17 лет с СОА/ГС была продемонстрирована тенденция к снижению вербальных и невербальных когнитивных способностей относительно контроля [450]. Интересной находкой явилось выявление ассоциации степени ухудшения свойств невербальной (но не вербальной) деятельности со снижением дельта-активности в ФМС. Было обнаружено заметное увеличение дисбаланса информационного потока внутри и между полушариями, что демонстрирует уникальные мозговые закономерности при данном заболевании в детском возрасте, предполагая наличие новых патофизиологических аспектов СОА/ГС. Практически значимым является факт обнаружения потенцирующего влияния детского ожирения на ухудшение когнитивных функций при СОА/ГС [487]. Обсуждается влияние СОА/ГС на развитие фронтальной коры больших полушарий головного мозга [485]. Было также показано, что у подростков с СОА/ГС, помимо нарушений памяти и планирования своего поведения, изменяется способность к оценке рисков, связанных с принятием решений. Продemonстрированное в некоторых исследованиях отсутствие достоверной связи изменения речевой функции с СОА/ГС у взрослых пациентов, опровергается данными обследования детей младшего возраста с синдромом апноэ во сне, а именно в период формирования моторной речи (2–5 лет) [40].

Следует напомнить, что основными патогенетическими механизмами этого заболевания являются ремитирующая гипоксемия и фрагментация ночного сна, коррелирующие с когнитивными нарушениями у пациентов с СОА/ГС. Ученые

также высказывают предположение, что нарушения внимания в большей степени связаны с изменением структуры сна, а глобальное нарушение когнитивных процессов – с периодами ночной десатурации и гипоксией, прежде всего клеток головного мозга. При этом неперенным патогенетическим звеном расстройства процессов консолидации памяти во время сна остается его фрагментация с нарушением макро- и микроструктурной организации [129]. Указанные триггеры когнитивной дисфункции при СОА/ГС через каскад патофизиологических реакций (см. п. 1.1.) вызывают нарушения клеточного и биохимического гомеостаза, приводящие к метаболическим и морфофункциональным изменениям в головном мозге. R. Kumar et al. продемонстрировали снижение плотности серого вещества гиппокампа и префронтальной коры, а также нарушение межрегиональных связей височной области, задних теменных отделов, передней поясной извилины и базальных ганглиев у таких пациентов [298]. При этом у детей 7–17 лет с СОА/ГС не было получено корреляции между толщиной серого вещества головного мозга и когнитивными функциями [450]. Однако наличие ожирения у детей повлияло на значимость подобных ассоциаций [191].

В исследованиях, проведенных с применением метода магнитно-резонансной спектроскопии, было доказано наличие мозговых метаболических изменений, обусловленных действием ремитирующей ночной гипоксемии. Так, в работе A. Barcelo et al. (2017) было представлено изменение метаболизма N-ацетиласпартата, глутамата и холина во взрослой и детской популяции больных с СОА/ГС [148]. В частности, было констатировано, что нарушение обмена N-ацетиласпартата ингибирует синаптическую пластичность и повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера, преимущественно в области префронтальной коры и поясной извилины, функции которых непосредственно связаны с процессами памяти и обучения [319]. Кроме этого, данными нейровизуализационных исследований у пациентов с СОА/ГС продемонстрирована дисфункция белого вещества, преимущественно лобных долей головного мозга с развитием аксональной дисфункции, что способствует разобщению префронтальной коры с другими зонами. Более современные

исследования демонстрируют микроструктурные мозговые изменения у педиатрических пациентов с СОА/ГС, а именно, снижение показателей средней диффузионной способности тканей левой зубчатой извилины гиппокампа, которая коррелировала со степенью тяжести заболевания (по ИАГ) и числом «arousals», а также памятью и уровнем обучения [177].

Выделяют несколько универсальных патогенетических механизмов, обуславливающих формирование когнитивных нарушений при СОА/ГС. Как отмечалось ранее, ведущим звеном в данном процессе является ремитирующая ночная гипоксемия, которая на ранних этапах обуславливает нарушения клеточного метаболизма в головном мозге. Далее индуцируются механизмы окислительного стресса с гиперпродукцией свободных радикалов, а также процессы нейровоспаления, опосредуемые активацией лейкоцитов и изменёнными адаптивными и иммунновоспалительными сигнальными путями [78, 111, 306]. Свободные радикалы повреждают мембраны нейронов и внутриклеточных компонентов, деструктурируют белки и ДНК [47]. Как показали исследования, эти патологические процессы опосредуют гибель нервных клеток в совокупности с их триггером – прерывистой ночной гипоксией, в результате чего активируется апоптоз, наиболее выраженный в нейронах префронтальной коры и гиппокампе, с развитием морфофункциональных изменений [476]. Учеными показана положительная корреляционная взаимосвязь между степенью тяжести СОА/ГС и связанных с ней патологических реакций, и выраженностью когнитивных расстройств [478]. Другим важным механизмом, опосредуемым ремитирующей гипоксемией, и оказывающим непосредственное влияние на формирование когнитивной дисфункции при СОА/ГС, является эндотелиальная дисфункция, особенно в микроциркуляторном русле тканей головного мозга. Это приводит к возникновению условий для развития ишемических повреждений серого и белого вещества, а, следовательно, и когнитивных нарушений. При этом, по мнению исследователей, для детей играет в этом процессе решающую роль играет не столько уровень периодических десатураций, сколько их частота в течение ночи [370].

Фрагментация сна также является немаловажным компонентом патогенеза когнитивных нарушений при СОА/ГС. В исследованиях было показано, что искусственно вызванное нарушение архитектуры сна в течение нескольких ночей у здоровых добровольцев, приводила к указанному ранее патологическому процессу, характерному для пациентов с апноэ сна, дисфункции передней зубчатой извилины гиппокампа, и, следовательно, снижению памяти [204]. В недавнем экспериментальном исследовании было показано, что хроническая фрагментация сна способствует развитию окислительного стресса и нейрометаболическим нарушениям. Были идентифицированы такие потенциальные сывороточные биомаркеры нарушения когнитивного функционирования, как уровни холина, валина, мочевой кислоты, аллантоевой кислоты, карнитина и ретиноидов.

Изменения микроструктуры сна при СОА/ГС также играет ключевую роль в формировании когнитивных нарушений в различные возрастные периоды, учитывая «витальное» значение СВ в процессах консолидации памяти и нейропластичности. Достаточное количество работ посвящено изучению ассоциаций этих ЭЭГ паттернов сна с когнитивным функционированием у взрослых пациентов с СОА/ГС [445, 451, 495]. Однако у детей подобные исследования малочисленны и противоречивы. К. Maski et al. (2017) [354], а позже Р. Brockmann et al. (2020) [160] в своих исследованиях продемонстрировали положительные ассоциации мощности СВ с процессами консолидации памяти, индексом вербального восприятия, индексом рабочей памяти, индексом скорости обработки и уровнем общего когнитивного развития у детей с СОА/ГС. М. Shetty et al. (2023) показали, что более высокий индекс СВ связан с лучшими показателями исполнительных функций и зрительных способностей, наиболее низкими показателями вербального внимания и навыков общения [435]. Однако приведенные исследования не предусматривали включения детей подросткового возраста.

Данные последних исследований позволяют ассоциировать СОА/ГС с высоким риском формирования нейродегенеративных патологических состояний,

в том числе с развитием деменции и БА. Как было представлено выше, учеными было доказано, что продолжительное бодрствование, дефицит сна или его нарушения приводят к накоплению развернутых и неправильно свернутых белков (в том числе Аβ42) [63]. В дополнение к этому выявлено, что ремитирующая ночная гипоксемия при СОА/ГС связана с повышенной продукцией и сниженным клиренсом амилоидного белка. В свете данной гипотезы, открываются новые перспективы в изучении взаимосвязи нарушений сна (в том числе СОА/ГС) и нейродегенеративных процессов в мозговой ткани [165, 318, 478]. Ряд исследований показал, что накопление неправильно свернутых белков во время их интенсивного биосинтеза в «дельта-сне» предотвращают белки шапероны – HSP. Основная группа шаперонов, принимающая непосредственное участие в процессах фолдинга и рефолдинга белков – это HSP70 (мол. масса 70 кДа). Накопление «уродливых» белков запускают экспрессию стресс-индуцируемых шаперонов, наряду с подавлением экспрессии других белков в головном мозге [444]. В исследовании И.М. Мадаевой и соавт. (2019) было доказано, что у взрослых пациентов мужского пола нарушения дыхания во время сна средней и тяжёлой степени связаны со снижением уровня Аβ42 в плазме крови [338]. Несмотря на то, что существуют доказательства присутствия Аβ42 в организме человека с раннего возраста [226, 347], в доступной литературе было найдено только одно исследование, посвящённое изучению биомаркеров при СОА/ГС, в том числе Аβ42, у детей допубертатного возраста [280]. По результатам данного исследования было выявлено значимое повышение уровня Аβ42 у детей с ожирением (в 1,3 раза), а при сочетании СОА/ГС и ожирения (более чем в 4 раза) по сравнению со здоровыми сверстниками. Однако проведение подобного рода исследований в подростковом возрасте как одном из критических периодов онтогенеза также не менее актуально.

В крупном исследовании тайваньских ученых проспективное исследование с участием 1414 пациентов с СОА/ГС выявило увеличение риска развития деменции в 1,7 раза, по сравнению со здоровыми лицами, при этом отмечался половой диморфизм данного эффекта со значимым превышением количества

женщин [319]. Учеными также была доказана роль полиморфизма генов аполипопротеина E (ApoE4), принимающего участие в транспорте и метаболизме липопротеинов, в формировании нейрокогнитивного дефицита и БА у пациентов с СОА/ГС. Было показано, что дети и взрослые, несущие ApoE4, более восприимчивы к развитию когнитивной дисфункции на фоне СОА/ГС, по сравнению с лицами, несущими другие аллели данного гена [348]. Предполагают, что патофизиологическим механизмом подобного явления может быть потенцирующий эффект ApoE4 на повышение уязвимости нейронов к окислительному стрессу, вызванному ночной ремитирующей гипоксемии [169], с одной стороны, и развитие атеросклеротических изменений в сосудах головного мозга, с другой стороны [56]. Ученые обнаружили, что важным модератором связи между СОА/ГС и когнитивной дисфункцией является ожирение посредством активации провоспалительных цитокинов, секретируемых адипоцитами, которые могут потенцировать нейровоспаление и/или увеличения тяжести ночной десатурации [274]. Другим доказательством связи генетических факторов и когнитивных нарушений при СОА/ГС, является исследование Y. Huang et al. (2023), в котором были показаны тесные корреляции объема серого вещества и амплитуды низкочастотных колебаний во время сна с пространственной экспрессией 427 генов, что позволяет предположить полигенную природу морфологических и функциональных изменений в головном мозге при СОА/ГС [251].

Согласно ранее проведенным исследованиям, решающую роль в регуляции двигательной активности и цикла «сон-бодрствование» играют ионные каналы. При СОА/ГС активность этих каналов нарушается, что может влиять на возбудимость и торможение нейронов [221, 285]. Неполноценный сон также вызывает изменения в молекулярной передаче сигналов и экспрессии генов и потенцирует изменения синаптической структуры нейронов и проблемы с трансинаптической передачей между ними [334, 494]. Это неизбежно приводит к снижению когнитивных функций, например, к трудностям с обучением и нарушением памяти [198].

Важным звеном патогенеза когнитивной дисфункции при СОА/ГС является имеющаяся у пациентов модулированная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса (ГГНК) (от гиперактивации до снижения ответа на действие тропных гормонов), за счет хронического стрессирующего действия патофизиологических триггеров, описанных ранее, и, как следствие, нарушение профиля продукции главного «гормона стресса» - кортизола. Известно, что повышение концентрации кортизола при стрессе сопровождается нейродегенеративными изменениями в гиппокампе, инсулинорезистентностью и гипергликемией, что оказывает неблагоприятное воздействие на когнитивный статус [103, 473]. Вторым важным структурным образованием головного мозга, на которое влияет повышенная концентрация кортизола, является миндалевидное тело (амигдала), которое участвует в реализации поведенческих реакций, связанных с реагированием на опасность. В экспериментах также установлено, что действие хронического стресса приводит к уменьшению количества дендритных шипиков и снижению их плотности в медиальной префронтальной коре, а также к снижению количества синапсов пирамидных клеток этой области. Это сопровождается избирательным ухудшением внимания при сохранении способности к обучению и познавательной активности [65].

Другим гормоном, имеющим выраженный циркадный ритм концентрации в биологических жидкостях, и потенциально играющим немаловажную и перспективную в плане возможностей коррекции роль в развитии когнитивного дефицита у пациентов с СОА/ГС, благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам, является мелатонин [110, 486]. Этот гормон секретируется шишковидной железой (эпифизом) в условиях низкой освещенности, что регулируется функционированием центрального циркадного осциллятора – супрахиазматическим ядром (СХЯ). Все виды позвоночных, независимо от их специфической циркадной активности, имеют повышенную секрецию мелатонина эпифизом в течение ночи (максимально с 3 до 4 ч.) с минимальным синтезом данного гормона в течение дня [187]. Ритм секреции мелатонина является единственным ритмом, который чётко зависит от

чередования светлого и тёмного периодов, а сам гормон оказывает прямое влияние на регуляцию сна [102]. Следует отметить, что циркадный ритм мелатонина необходим для регуляции нормального цикла «сон – бодрствование», который важен для оптимального здоровья. При этом развитие патологического состояния во многом обусловлено возникновением рассогласованности функций между собой – десинхронозом. Если кратковременный десинхроноз можно рассматривать как реакцию адаптации на изменение временных отношений с внешней средой [52], то длительное рассогласование функций организма приводит к формированию стойких патологических состояний, при этом вид, характер и степень десинхроноза позволяет не только диагностировать, но и прогнозировать развитие различных заболеваний, отражать нарушения функционального состояния, напряжённость регуляторных систем [459]. Нарушение хронобиологических ритмов и секреции мелатонина доказано у пациентов с СОА/ГС [75], однако, его взаимосвязь с когнитивными функциями у этих пациентов еще предстоит изучить, в том числе в детской популяции. В настоящее время в литературе обсуждается протективная роль мелатонина при хронической гипоперфузии головного мозга (модель СОА/ГС) в эксперименте [308], а также при БА [196]. Учеными констатировано, что циркадные вариации активности СВ синхронизированы по фазе с изменениями концентрации мелатонина, маркера ритма «сон-бодрствование». Так, перед пиком секреции мелатонина генерируются веретена более низкой частоты, на пике – более высокой частоты [131]. Интересным фактом является то, что концентрация мелатонина в течение ночи также может регулировать плотность и амплитуду СВ [400], что может стать перспективным дополнением к патогенезу когнитивной дисфункции при нарушении хронобиологических ритмов у пациентов с СОА/ГС.

Учитывая приведенные данные, несомненным и доказанным является факт того, что устранение основного триггера, самостоятельно запускающего каскад патофизиологических реакций, а также способствующего деструктуризации сна и её последствиям, положительно влияют на показатели когнитивного статуса, как во взрослой, так и в детской популяции, даже при тяжелой степени заболевания

[210, 438]. Приведенные методы коррекции СОА/ГС улучшают морфоструктурные характеристики в области лобной доли и гиппокампа, а также способствуют устранению повреждений нейронов и уменьшению аксональной дисфункции. Вследствие чего улучшаются некоторые когнитивные домены, в частности психомоторные функции, память и внимание. При этом проблема ранней профилактики, своевременной диагностики и патогенетической коррекции когнитивных расстройств еще на доклиническом этапе в детском и молодом возрасте, остается весьма актуальной и открытой для дискуссий, а также требует разработки новых способов её решения.

Резюме

Таким образом, за последние десятилетия значительно возросла осведомленность ученых и практикующих специалистов обо всех аспектах СОА/ГС в педиатрической популяции, знания постоянно обновляются, совершенствуются подходы к диагностике и терапии данного заболевания, а также лучшей идентификации групп риска его формирования. Учитывая важность функций сна для развития и поддержания жизнедеятельности человека на всех этапах онтогенеза, особенно в детском и подростковом возрасте, биологическую роль кислорода, как основного биогенного элемента, входящего в состав молекул всех важнейших веществ, обеспечивающих структуру и функции клеток, необходимо помнить, что краткосрочные и долгосрочные последствия СОА/ГС для детского организма могут быть очень серьезными, в связи с этим, разработка и внедрение в практическую деятельность педиатрических служб мер профилактики, способов ранней диагностики и высокоэффективных методов лечения должны являться приоритетным звеном в системе современного здравоохранения с образованием тандема педиатрии и сомнологии. На основе анализа представленной в данном обзоре отечественной и зарубежной литературы, можно заключить, что, к настоящему моменту изучено множество

патогенетических механизмов, напрямую или опосредованно участвующих в формировании расстройств когнитивной деятельности у пациентов с СОА/ГС, однако, многогранность факторов риска, малая предсказуемость и большая вариативность ответных реакций при развитии любого патологического процесса, в том числе с вовлечением субстрата психических процессов и познавательной деятельности – головного мозга, в детском и подростковом возрасте указывает на существующую необходимость и актуальность продолжения проведения подобных исследований в педиатрической популяции.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общие сведения, дизайн и объекты исследования

Основная работа по набору материала и проведению предусмотренных исследований выполнена на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск) (директор – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор Рычкова Л. В., главный врач Клиники ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ д.м.н. Бугун О.В.) с участием следующих научных и клинических подразделений: лаборатории сомнологии и нейрофизиологии (руководитель д.м.н. Мадаева И.М.), лаборатории патофизиологии (руководитель д.б.н. Гребенкина Л.А.), лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы (руководитель д.м.н., профессор Шолохов Л.Ф.), лаборатории нейропсихологии и психосоматической патологии детского возраста (руководитель к.б.н. Прохорова Ж.В.), лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии (руководитель д.м.н. Погодина А.В.), отделения педиатрии (зав. отделением к.м.н. Шенеман Е.А.) и отделения детской и подростковой гинекологии (зав. отделением к.м.н. Храмова Е.Е.), с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ в период с 2017 по 2023 год.

Статистическая обработка данных произведена с использованием учебных пособий, разработанных на кафедре педагогических и информационных технологий «Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (ИГМАПО) - филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (зав. кафедрой – к.г.-м.н., доцент Михалевич И. М.).

Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (протоколы №5 от 16.05.2016 г. и №1 от 09.03.2017 г.) – клинико-популяционное исследование и протокол №3 от 26.02.2018 г – госпитальное исследование). На проведение первого этапа исследования также получено разрешение в Департаменте образования комитета по социальной политике и культуре администрации г. Иркутска. Все подростки и их законные представители получили исчерпывающую устную и письменную информацию о предполагаемом исследовании и подписали информированное добровольное согласие (ИДС). Схема протокола исследования представлена на Рисунке 3.

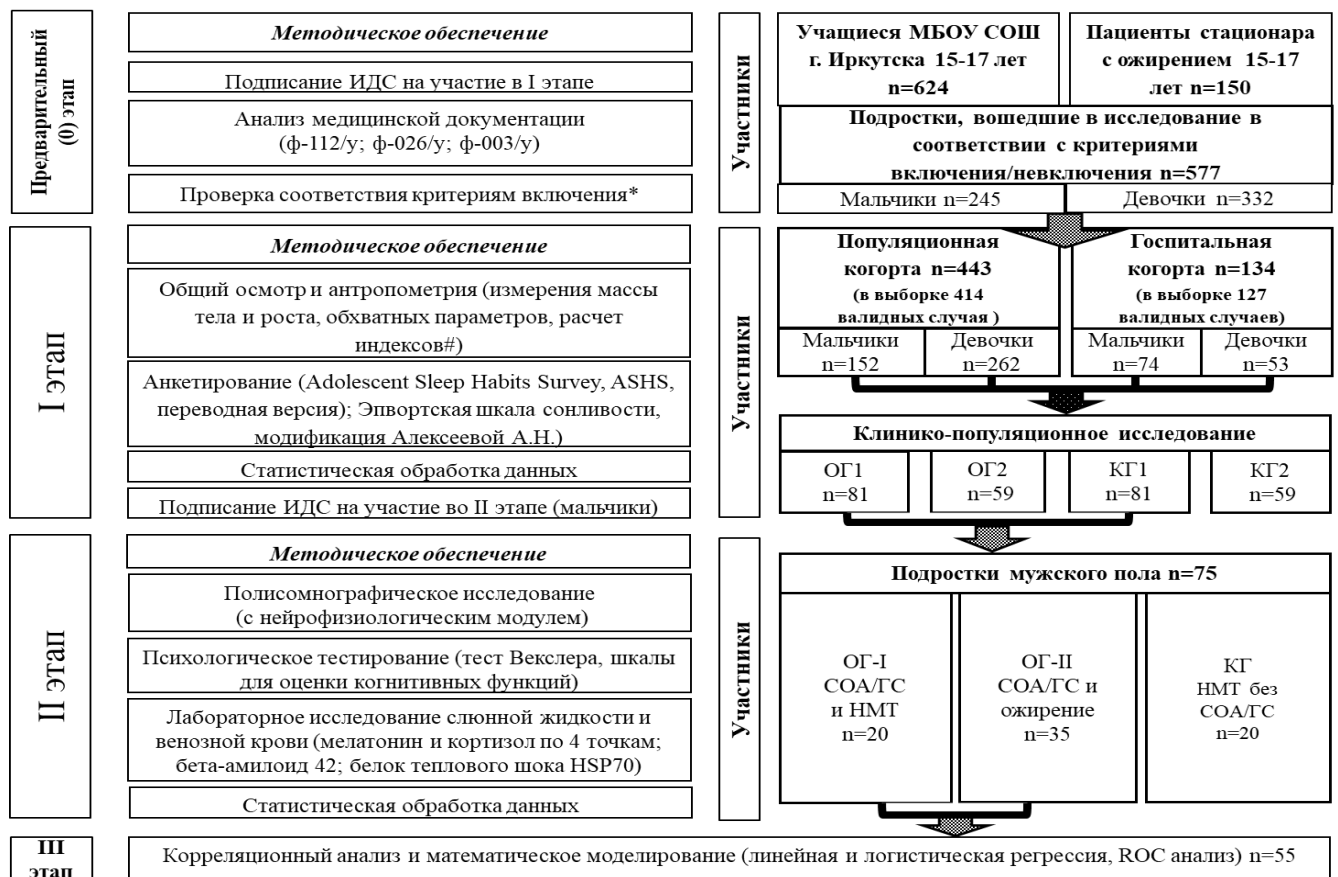


Рисунок 3 – Схема протокола диссертационного исследования.

ИДС – информированное добровольное согласие; НМТ – нормальная масса тела; ОГ – основная группа; КГ – контрольная группа; ОГ1 и 2 – мальчики и девочки с ожирением; КГ1 и 2 – мальчики и девочки с НМТ; СОА/ГС – синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна. * - дополнительная проверка соответствия критериям включения/исключения в исследовании проводилась перед началом II этапа и в ходе его проведения. # - окружность шеи, окружность талии, окружность бедер, индекс талия/бедра, индекс массы тела (ИМТ), SDS ИМТ

Предварительный этап предусматривал отбор участников исследования из числа обучающихся в 10-х классов средних общеобразовательных учреждений г. Иркутска (n=624) и подростков, госпитализированных в Клинику ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (n=150) по поводу ожирения. Возраст участников был лимитирован 15-17 годами. Всего в исследование было включено 577 подростка (245 мальчиков и 332 девочки).

Критериями включения на данном этапе работы явились:

- возраст 15-17 лет 11 мес. 28 дней;
 - наличие подписанного ИДС пациента на участие в I этапе;
 - наличие диагноза «ожирение» (для пациентов стационара).
- } Для всех участников

Подростки *не включались в исследование* в случае:

- нежелания участвовать или трудностей в понимании ИДС или целей и требований исследования;
- тяжелых черепно-мозговых травм и нейроинфекций;
- наличия тяжелых соматических, психических и неврологических заболеваний, симптоматических, ятрогенных, моногенных и синдромальных форм ожирения;
- наличия установленного диагноза «Артериальная гипертензия» и/или уровня офисного артериального давления ≥ 95 перцентиля (в 15 лет) или $\geq 140/90$ (в 16-17 лет) (Александров А.А., 2020).

Последовательность формирования выборок и групп исследования продемонстрирована на Рисунке 4.

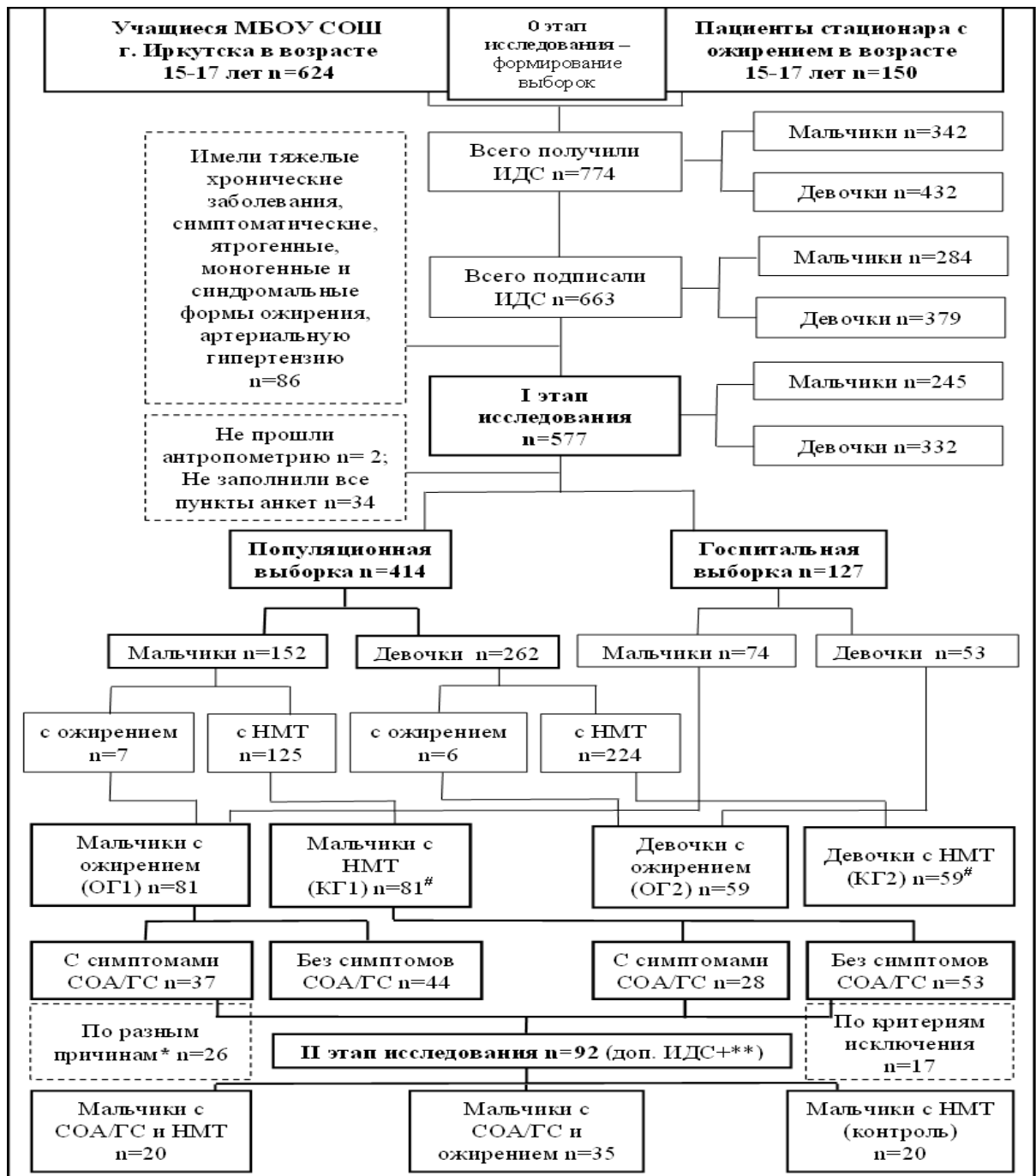


Рисунок 4 – Последовательность формирования выборок и групп диссертационного исследования. ИДС – информированное добровольное согласие; НМТ – нормальная масса тела; ОГ – основная группа; КГ – контрольная группа; СОА/ГС – синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна. Количество подростков, не включенных или выбывших из исследования, и причины не включения/исключения указаны в прямоугольниках, обозначенных пунктирной линией. [#]- КГ 1 и 2 были сформированы по принципу случай-контроль относительно ОГ 1 и 2. *- приём лекарственных средств, прописанных в критериях не включения, острые заболевания, отказ от продолжения участия в исследовании. ** - всем мальчикам, подлежащим включению во II этап исследования, было предложено подписать ИДС на дополнительные виды исследования, включая инвазивные процедуры (забор венозной крови)

На первом этапе проведено изучение особенностей режима «сон-бодрствование», а также анализ распространенности субъективных нарушений сна (в т.ч. симптомов СОА/ГС) у подростков, включенных в исследование, с учетом половой принадлежности и МТ. Валидным для анализа оказался 541 случай: 414 школьников – популяционная выборка, и 127 подростков с ожирением – госпитальная выборка. Отдельно были проанализированы анкетные данные учащихся школ для оценки указанных показателей в популяции старшеклассников. Для сравнительного анализа показателей проведено исследование в подобранных парах (копиях-парах): каждому случаю ожирения соответствовал контрольный случай с НМТ, сопоставленный по возрасту и полу. По этому принципу из обеих выборок были сформированы 2 основные (ОГ-1 и ОГ-2) и 2 контрольные группы (КГ-1 и КГ-2) подростков разного пола с ожирением и нормальной массой тела (НМТ), соответственно.

Критериями включения в группы исследования на данном этапе были:

- SDS индекса массы тела (ИМТ) от -1,0 до +1,0 (для КГ1 и КГ2);
- SDS ИМТ +2,0 и более (для ОГ1 и ОГ2);

Критериями исключения явились:

- отказ от проведения антропометрии;
- отсутствие полноценной информации, предусмотренной в опросниках (частичное заполнение, «пустая» анкета)

Во второй этап исследования были включены только мальчики-подростки, удовлетворяющие критериям включения и согласившиеся на продолжения участия в данном научном проекте (подписавшие ИДС на дополнительное обследование согласно протоколу исследования, n=119). Мужской пол был выбран в качестве критерия включения, учитывая более высокую распространенность СОА/ГС, а также необходимость проведения исследований у девочек-подростков с учетом фазы менструального цикла для предотвращения получения некорректных результатов. Программа этапа предусматривала проведение комплексного клинико-anamnestического, психологического, функционального и лабораторного обследования. После ПСГ из исследования

выбыло 17 человек, соответствующих критериям исключения. 75 мальчиков-подростков (35 с ожирением 40 с НМТ) завершили все процедуры второго этапа исследования, средний возраст составил 17 лет [25–75%, 16,0-17,0]. Данные были проанализированы в зависимости от наличия или отсутствия СОА/ГС. Критерием постановки диагноза явилась величина ИАГ ≥ 2 событий/час (для подростков с симптомами нарушений дыхания во время сна, аденотонзиллярной гипертрофией, ожирением) и ИАГ $\geq 2,1$ событий/час (для подростков без симптомов нарушений дыхания во время сна или заболеваний, предрасполагающих к СОА/ГС) [Kaditis, A.G., et al., 2016]. Пятьдесят пять пациентов (73,3%) имели СОА/ГС, медиана ИАГ по всей выборке составила 3,9 эпизода в час (25–75%, 1,3-7,2, min-max, 0,1-18,7). Для проведения сравнительной оценки результатов обследования все участники были поделены на 3 группы:

Основная группа-I (ОГ-I, n=20)– с СОА/ГС и НМТ;

Основная группа-II (ОГ-II, n = 35) – с СОА/ГС и ожирением;

Контрольная группа (КГ, n = 20) – без СОА/ГС с НМТ.

Группы были сопоставимы по возрасту, длительности течения СОА/ГС (ОГ-I и ОГ-II группы, со слов подростков или их законных представителей по давности появления жалоб на храп и/или остановки дыхания во время сна) и характеру сопутствующей патологии.

Критериями включения в группы исследования на данном этапе были:

- объективно подтвержденный диагноз «СОА/ГС» (для ОГ-I и ОГ-II групп);
- ИАГ < 2 событий/час (для КГ группы);
- ИМТ от -1 до +1 (для ОГ-I и КГ групп) и ИМТ $\geq +2$ (для ОГ-II группы);
- подписанное ИДС на участие во II этапе.

Критериями не включения/ исключения стали:

- наличие острых или обострение хронических заболеваний;
- прием препаратов мелатонинового ряда, блокаторов обратного захвата серотонина, L-триптофана, снотворных средств, антидепрессантов, кортикостероидных препаратов;
- черепно-лицевые аномалии;

- лечение СОА/ГС в анамнезе и/или проводимая РАР-терапия на момент включения в исследование;
- верифицированный диагноз нарушений сна, отличных от СОА/ГС.
- отказ от продолжения участия в исследовании.

Третий этап диссертационного исследования предусматривал проведение корреляционного и многомерного математического анализа для определения значимых клинико-анамнестических, функциональных и лабораторных коррелятов и детерминант изменений когнитивных функций у мальчиков-подростков с СОА/ГС при НМТ и ожирении (n=55) с оценкой их процентного вклада в вариативность значений показателя общих когнитивных способностей (ПОКС), вербальных и невербальных функций, выявление наиболее информативных диагностических маркеров когнитивного снижения в зависимости от МТ.

2.2. Методы исследования

Для решения поставленных задач в данной работе использован комплекс субъективных и объективных методов исследования: анкетирование, клинико-анамнестический, психологические, функциональные, лабораторные и статистические.

2.2.1. Анкетирование

Для изучения особенностей режима «сон-бодрствование», общей распространенности нарушений сна (в т.ч. симптомов СОА/ГС), а также их структуры среди подростков 15-17 лет в зависимости от пола и МТ, был использован метод анкетного опроса. Скрининг подростков был проведен на репрезентативной выборке с помощью специализированных анкет. Анализ

изучаемой распространенности проводили с использованием методов дескриптивной статистики (см. подраздел «Статистические процедуры»).

Анкетирование подростков проводилось с использованием следующих опросников:

1. Adolescent Sleep Habits Survey (ASHS) [432] (русскоязычная адаптированная версия). Данный опросник позволяет получить общую информацию о ритме «сон-бодрствование», субъективном качестве сна и привычках, связанных со сном за последние 2 недели перед обследованием, а также выявить возможные нарушения сна и ритма «сон-бодрствование». Он представляет собой структурированный опросник, включающий в себя как открытые вопросы, так и вопросы с несколькими вариантами ответов (Приложение Б).

2. Эпвортская шкала сонливости (Epworth sleepiness scale, ESS, модифицированная версия для подростков) для определения выраженности дневной сонливости (в баллах) [27, 264]. Анкета состоит из 8 пунктов (за каждый начисляется от 0 до 3 баллов), по которым подросток оценивал вероятность засыпания в 8 повседневных ситуациях с итоговым количеством баллов от 0 до 24. Применялась следующая градация баллов: 0–8 баллов — норма, нет признаков избыточной дневной сонливости; 9–12 баллов — легкая дневная сонливость, 13–16 баллов — умеренная дневная сонливость, более 16-20 баллов — значительная дневная сонливость, более 20 баллов – сильно выраженная дневная сонливость) (Приложение В).

2.2.2. Клинико-anamнестический метод

Данные генеалогического и биологического анамнеза пациентов, информация о перенесенных заболеваниях и сопутствующей патологии были получены при личной беседе с подростком и/или его законным представителем, а также при анализе медицинской документации: выписок из родильных домов,

амбулаторных поликлинических карт (форма 112/у) и медицинских карт стационарного больного (форма 003/у).

При сборе *anamnesis vitae* обращалось внимание на следующие факты:

- порядковый номер беременности, от которой рожден ребенок, и характер ее течения (наличие экстрагенитальной и генитальной патологии, общие инфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний, патология беременности), отягощенность акушерского анамнеза;

- порядковый номер родов, их срок (гестационный возраст), течение и способ родоразрешения;

- морфометрические показатели ребенка при рождении, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни, течение периода ранней адаптации новорожденного;

- перенесенные заболевания, в том числе, инфекционные, и хирургические вмешательства. Для индивидуальной оценки резистентности организма к ОРЗ вычисляли индекс резистентности по Формуле 1:

$$\text{ИР} = \frac{\text{суммарное количество ОРЗ за год, предшествующий обследованию}}{12 \text{ (месяцев)}}, \quad (1)$$

где ИР – индекс резистентности; ОРЗ – острые респираторные заболевания.

Применяли следующую градацию оценок резистентности по ИР: 0-0,32 – хорошая; 0,33-0,49 – сниженная; 0,5-0,6 – низкая; 0,67 и выше – очень низкая.

- аллергологический анамнез: наличие аллергических заболеваний, а также реакций на пищевые продукты, лекарства, укусы насекомых и т.д.

- генеалогический (семейный) анамнез (ГА): наличие хронических или наследственных заболеваний у близких родственников (в пределах 3-х поколений), причины смерти, включая всех детей в семье. Особое внимание уделялось наличию заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ, в первую очередь ожирением, и ассоциированными с ним сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а также нарушений сна (инсомнии, храпа, ночных апноэ, нарушений поведения во сне и т.д.). Отягощенность по заболеванию (-ям) устанавливалась при его (их) наличии, по крайней мере, у одного из родителей

подростка. Для количественной оценки отягощенности ГА (ОГА) использовали индекс отягощенности ГА или генеалогический индекс (ГИ) по Формуле 2:

ГИ = суммарное количество заболеваний у кровных родственников пробанда / общее число кровных родственников, о которых есть сведения о состоянии здоровья, (2)

где ГИ - генеалогический индекс.

Использовали следующие критерии ОГА по ГИ: 0-0,2 – низкая; 0,3-0,5 – умеренная; 0,6-0,8 – выраженная; 0,9 и более – высокая.

Перечень диагнозов, ранее установленных подросткам, представляли в соответствии с МКБ-10.

При общем физикальном осмотре подростка применяли стандартные методы обследования (общий осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация), антропометрия, измерение артериального давления (тонометрия), определение характеристик пульса, частоты дыхания.

Для визуальной оценки степени проходимости верхних дыхательных путей, что имеет определенное значение в развитии обструктивных нарушений дыхания во время сна, использовали тест Mallampati в модификации Samsoon & Young [346, 421]. Оценивается картина при визуальной фарингоскопии: I степень – виден зев, небные дужки, мягкое небо, небный язычок; II степень – видно мягкое небо, зев, небный язычок; III степень – видно мягкое небо, основание небного язычка; IV степень – мягкое небо не видно (Приложение Г). Нормальная проходимость верхних дыхательных путей диагностируется при I-II степени [38].

При оценке физического развития подростка проводили внешний осмотр (соматоскопию) и соматометрию по стандартным методикам, также оценивали степень полового созревания по шкале Таннера (I-V). Массу тела, продольный рост, окружность шеи (ОкрШ), окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ) измеряли утром в день включения подростка в исследование в стандартной легкой одежде и без обуви при проведении соматометрии. Измерение массы тела проводилось на электронных медицинских весах с точностью до 0,1 кг. Измерение продольного роста выполнялось с помощью медицинского ростомера

(стадиомера) жестко фиксированного к стене со скользящей планкой в положении стоя и состоянии максимального выдоха с точностью измерения до 0,1 см. Измерение ОкрШ, ОТ и ОБ проводили с помощью гибкой измерительной ленты с точностью до 0,1 см.

Исходя из измеренных величин, высчитывали следующие индексы и отношения:

1) индекс массы тела (индекс Кетле, кг/м²) по Формуле 3:

$$\text{ИМТ} = \text{МТ} / \text{ПР}^2, \quad (3)$$

где ИМТ – величина индекса массы тела; МТ — масса тела (кг), ПР — продольный рост (м);

2) отношение ОТ/ОБ (у.е.) по Формуле 4:

$$\text{Отношение ОТ/ОБ} = \text{ОТ/ОБ}, \quad (4)$$

где ОТ – окружность талии (см), ОБ – окружность бедер (см);

3) отношение ОкрШ/рост (у.е.) по Формуле 5:

$$\text{Отношение ОкрШ/рост} = \text{ОкрШ/ПР}, \quad (5)$$

где ОкрШ – окружность шеи (см), ПР — продольный рост (см);

4) отношение ОТ/рост (у.е.) по Формуле 6:

$$\text{Отношение ОТ/рост} = \text{ОТ/ПР} \quad (6)$$

где ОТ – окружность талии (см), ПР — продольный рост (см).

Оценку весо-ростовых показателей осуществляли с использованием контрольных значений, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ, 2007 г) Соответствие массы и длины тела нормативным показателям определяли по значениям величины коэффициента стандартного отклонения (Standard Deviation Score, SDS) – SDS ИМТ и SDS роста. НМТ для данного возраста и пола у конкретного подростка определялась при нахождении полученной величины в диапазоне от ± 1 SDS (15-ый - 85-ый перцентиль); ожирение диагностировали при значениях SDS ИМТ $> +2,0$ (> 95 -го перцентилья) [90].

Характер жировоголожения оценивали по величине значения ОТ и ОТ/ОБ. ОТ отражает степень висцерального ожирения (андроидный, или абдоминальный

тип), а отношение ОТ/ОБ — степень развития подкожной жировой клетчатки (гиноидный, или периферический тип). Для определения характера распределения подкожно-жировой клетчатки использовались центильные таблицы. ОТ \geq 90 перцентиля по полу и возрасту, расценивали, как патологический (висцеральное ожирение). При оценке отношения ОТ/ОБ, использовались следующие нормативы: равномерное жиросотложение (от 0,7 до 0,9 для мальчиков и 0,85 для девочек), абдоминальный тип жиросотложения ($>0,9$ для мальчиков и $>0,85$ для девочек), и периферический тип жиросотложения (менее 0,7 для обоих полов) (ВОЗ). Значение отношения ОТ/рост считали пороговым в отношении метаболического здоровья/нездоровья у пациентов с ожирением при его величине у мальчиков менее 0,53, у девочек – менее 0,5 [9].

Офисное измерение уровня артериального давления (АД) проводили в первой половине дня, не ранее чем через час после физической и умственной нагрузки, после 5–10 минутного отдыха, при помощи полуавтоматического тонометра Omron S1 (Япония) трёхкратно с интервалом между измерениями 2–3 минуты с точностью до 2 мм рт. ст. и регистрировали среднее значение. Полученные показатели сравнивались с нормативными значениями уровня АД для данного пола и возраста по оценочным центильным таблицам [4].

2.2.3. Полисомнографическое исследование (с нейрофизиологическим компонентом)

В качестве функционального метода исследования был проведен расширенный ПСГ-мониторинг с помощью системы для амбулаторной регистрации ЭЭГ и ПСГ «Нейрон-Спектр-СМ» (регистрационное удостоверение № РЗН 2016/4807 от 21.12.17 (ООО «Нейрософт», г. Иваново)). Исследование осуществлялось в ночное время в условиях палаты лаборатории сомнологии и нейрофизиологии и длилось непрерывно в течение 7-8 часов.

Для записи физиологических сигналов использовались специальные электроды и маленькие легкие датчики, которые накладывались на волосистую часть головы и лицо. Производили регистрацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в 6 отведениях с наложением референтных электродов на сосцевидные отростки (F4/A2, F3/A1, C3/A2, C4/A1, O1/A2, O2/A1); движений глазных яблок правого и левого глаза - электроокулограммы (ЭОГ); электромиограммы (ЭМГ) с подбородочных и передних большеберцовых мышц; электрокардиограммы (ЭКГ) в одном стандартном отведении; ороназального воздушного потока дыхания посредством термопары; храпа; грудного и брюшного дыхательных усилий с помощью пьезокристаллических датчиков; насыщения крови кислородом (пульсоксиметрию) посредством наложения специального дигитального датчика.

Наложение электродов и датчиков, монтаж и физиологическую калибровку, устранение возможных артефактов, определение и оценку стадий сна проводили по стандартной методике [151]. В соответствии с рекомендациями, запись разбивают на эпохи длительностью 30 сек. и для каждой эпохи последовательно определяют стадии сна. Ключевыми параметрами для определения стадий сна являлись ЭЭГ, ЭОГ и ЭМГ (Таблица 1).

Таблица 1 – Физиологические характеристики стадий сна

Стадия	ЭЭГ	ЭМГ	ЭОГ
Расслабленное бодрствование	Альфа- и бета ритмы	Высокая амплитуда	Быстрые движения глазных яблок
I стадия	Редукция альфа-, появление бета и тета ритмов	Снижение амплитуды	Медленные движения глазных яблок
II стадия	Появление сигма ритма («сонные веретена») и К-комплексов	Снижение амплитуды	Редкие медленные движения глазных яблок
III стадия	Появление дельта-ритма	Низкая амплитуда	Движения глазных яблок отсутствуют
ФБС	«Пилообразный» тета-ритм, альфа- и бета волны	Очень низкая амплитуда, физиологические миоклонии сна	Быстрые движения глазных яблок

Примечание к Таблице 1

ЭЭГ – электроэнцефалограмма; ЭОГ – электроокулограмма; ЭМГ – электромиограмма; ФБС – фаза «быстрого» сна

При оценке фаз, стадий сна и особенностей ЭЭГ-активности использовались следующие частотные диапазоны: дельта (0,5 - 3 Гц), тета (4 - 8 Гц), сигма (9 - 16 Гц), альфа (8-14 Гц) и бета (14 - 40 Гц).

Для визуальной оценки структуры сна анализировали графические изображения (гипнограммы) – графики паттернов и смены стадий сна в течение всего времени записи [101] (Рисунок 5).

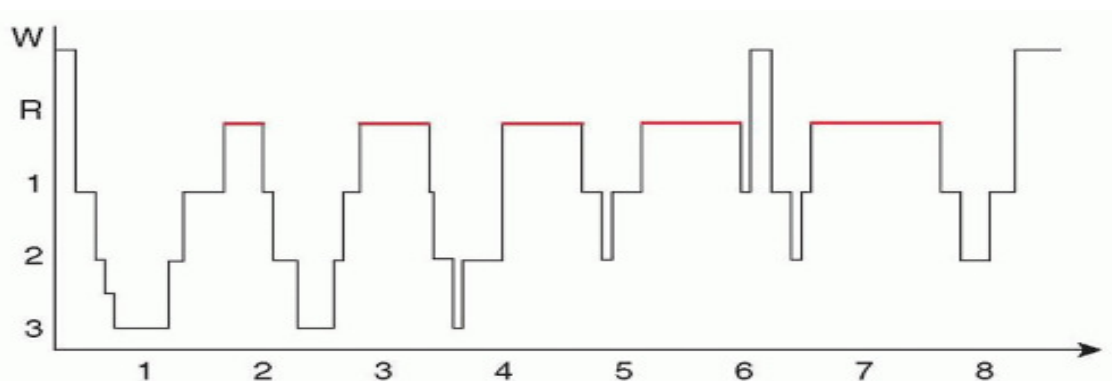


Рисунок 5 – Гипнограмма сна человека. W – стадия расслабленного бодрствования; R – стадия «быстрого» сна; 1 – I стадия фазы «медленного» сна (ФМС); 2 – II стадия ФМС; 3 – III стадия ФМС. На шкале в нижней части окна отображаются часы сна

Для объективной оценки качества сна подростков и диагностики его нарушений были проанализированы следующие показатели ПСГ, объединенные в четыре группы [376]:

- 1) Длительность: латентность сна, мин. (продолжительность времени, которое требуется для перехода от бодрствования ко сну); латентность и длительность I, II, III стадий ФМС, ФБС, мин;
- 2) Интенсивность (или мощность) сна: доля I, II, III стадий ФМС, соотношение ФБС/ФМС,%; соотношение стадий глубокого («дельта-сон», III стадия ФМС) и поверхностного (I-II стадии) сна;

- 3) Непрерывность: количество/индекс (количество пробуждений более 5 мин. за 1 час сна) пробуждений; индекс частоты смен стадий сна (ИСС, количество эпизодов от момента появления какой-либо стадии сна до момента ее окончания - перехода в другую стадию сна или бодрствование за 1 час сна); индекс переходов от «дельта-сна» к I-II стадиям ФМС (ИП, количество эпизодов от момента появления «дельта-сна» до момента ее перехода к I-II стадиям за 1 час сна; эффективность сна; время бодрствования после начала сна и до окончательного пробуждения (Wake Time After Sleep Onset – WASO);
- 4) Стабильность: параметры ЭЭГ паттернов сна (СВ и КК) (см. ниже), количество/индекс ЭЭГ-активаций.

Нормативные показатели некоторых параметров для оценки качества и продолжительности сна, предложенные Национальным фондом сна США для подростков в возрасте от 14 до 17 лет [246, 376] представлены в Приложении Д. Показатели ОВС и дневного сна были получены при анкетировании.

С помощью компьютерного программного обеспечения НейронСпектр производили подсчет следующих индексов: индекс реакций ЭЭГ-активаций (РЭА), событий/час – количество ЭЭГ-активаций за 1 час сна, идентифицированных как резкое изменение биоэлектрической активности головного мозга, означающее переход от «более глубокой» стадии медленного сна к «более поверхностной» стадии или от ФБС к бодрствованию с возможностью пробуждения; ИАГ, эпизодов/час - число обструктивных респираторных событий (эпизодов полного или частичного прекращения дыхания: апноэ или гипопноэ) с десатурацией $\geq 4\%$ за 1 час сна. СОА/ГС диагностировали при определенной величине ИАГ, установленной для подростков в возрасте от 13 до 18 лет (см. Глава 2, п.2.1.); ИД, эпизодов/час – число эпизодов десатурации $\geq 4\%$ за 1 час сна.

При анализе микроструктуры сна (нейрофизиологический компонент ПСГ-исследования) СВ и КК, возникающие во II стадии ФМС, рассматривали как неотъемлемые части паттерна сна, которые попадают либо в низкочастотный дельта-диапазон, либо в высокочастотный альфа-диапазон (Рисунок 6).

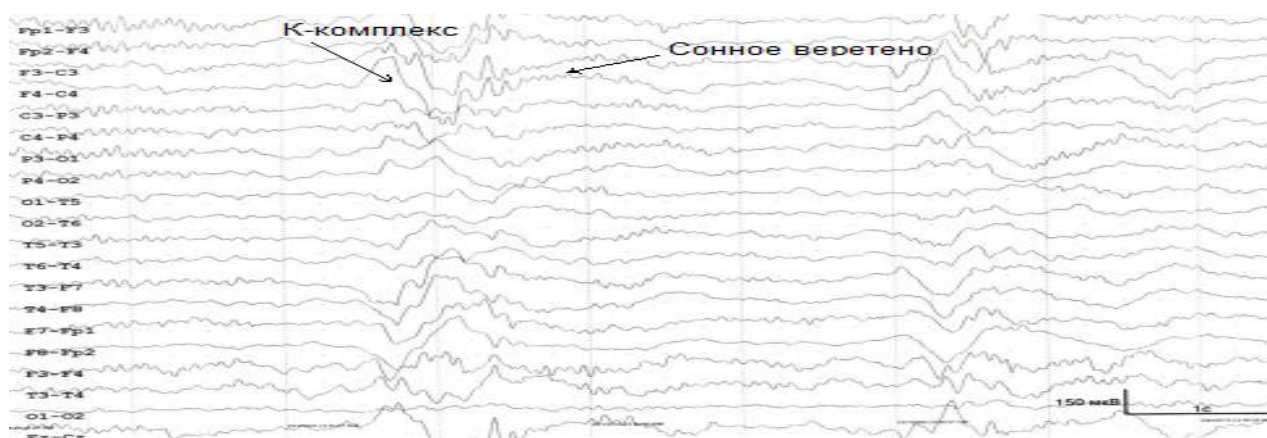


Рисунок 6 – К-комплексы и «сонные веретена» при мониторинге

СВ визуально идентифицировали в центральных отведениях (С4), как веретенообразную ЭЭГ-активность (с увеличивающейся и далее уменьшающейся амплитудой осцилляций) с частотой сигма-ритма (9-16 Гц) во время II стадии ФМС [160], связанные или не связанные с КК, амплитудой не менее 50 мкВ и длиной не менее 0,5 сек. В зависимости от частоты СВ подразделяют на «медленные» (9-12 Гц) и «быстрые» (12-16 Гц). Были подсчитаны и проанализированы следующие показатели активности: количество СВ, ед. - общее количество СВ в течение суммарного времени II стадии; индекс (плотность) СВ по формуле: общее количество СВ/общее количество минут II стадии, ед/мин.; продолжительность СВ, мсек. - величина, измеряемая от момента появления сигма-ритма (начала нарастания амплитуды вспышки) до момента полного угасания сигма-активности (конечная точка убывания амплитуды вспышки); амплитуда СВ, мкВ – максимальный размах волновых колебаний в сигма-ритме; частота СВ, Гц – количество волновых колебаний в сигма-ритме за 1 сек.

КК определяли в отведении F4-A1 в течение II стадии ФМС в виде двухфазных медленных потенциалов, состоящих из короткой негативной высокоамплитудной острой волны (амплитудой более 75 мкВ) с последующим медленным позитивным отклонением с периодом не менее 0,5 с. Оценивались следующие параметры: количество КК, ед. - общее количество КК в течение суммарного времени II стадии; индекс (плотность) КК по формуле: общее количество КК/общее количество минут II стадии, ед/мин; продолжительность

КК, мсек. - величина, измеряемая от начальной точки негативной волны до конечной точки позитивной волны; амплитуда КК, мкВ – величина, измеряемая от пика негативной острой волны до наивысшей точки позитивной волны; межкомплексный интервал, сек. – величина, характеризующая интервал времени между двумя соседними КК, зафиксированный от начальной точки негативной волны одного КК до начальной точки негативной волны последующего КК.

У подростков с СОА/ГС, все зарегистрированные КК подразделяли на три категории: КК, возникающие вне эпизода апноэ (спонтанные) в результате воздействие эндогенных или экзогенных стимулов; КК, возникающие во время эпизода апноэ («до события»); КК, возникающие после эпизода апноэ («после события») (Рисунок 7, воспроизведено из [447]).

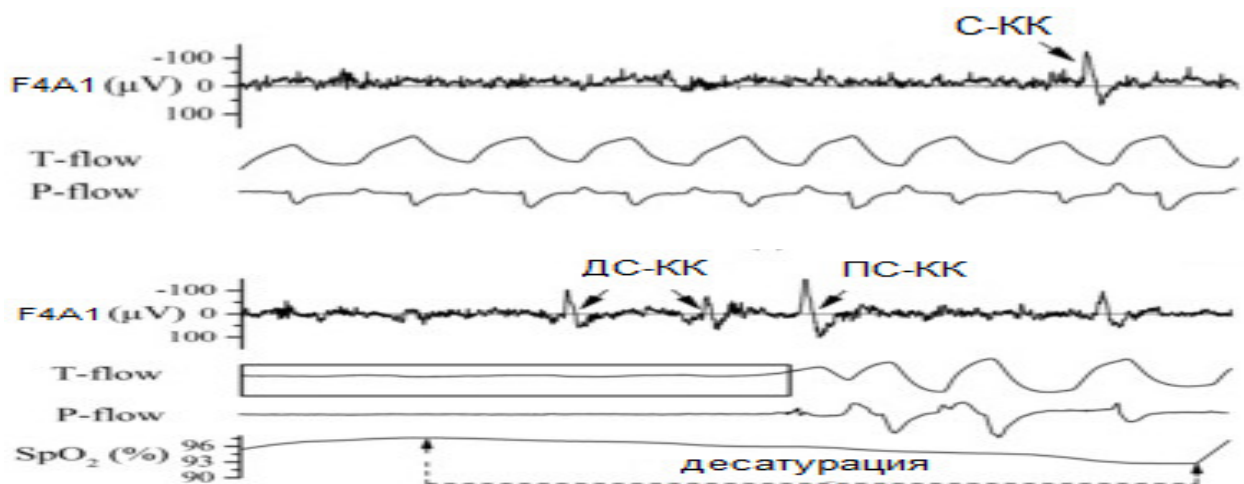


Рисунок 7 – Категории к-комплексов у пациентов с СОА/ГС. С-КК - к-комплексы вне эпизода апноэ (спонтанные); ДС-КК - к-комплексы во время эпизода апноэ; ПС-КК - к-комплексы после эпизода апноэ

2.2.4. Методы исследования когнитивной деятельности

Все предусмотренные в данной работе методы исследования когнитивной деятельности подростков проводились в утренние часы при соблюдении следующих условий:

- отсутствие чувства голода, наличие завтрака, но не позднее, чем за 1 час до исследования;
- отсутствие предварительных чрезмерных физических нагрузок;
- отсутствие приема седативных препаратов;
- количество времени сна ночью, предшествующей обследованию, не менее 7 часов;
- ночь, предшествующая обследованию, не предусматривала проведение ПСГ;
- положительный настрой подростка на проведение исследования.

Были отобраны достаточно простые, доступные для подростков, но хорошо изученные и референтные методики. Объем обследования был рассчитан на два посещения обследуемым клинического психолога. В первый день подростку предлагали выполнить комплексный тест для оценки общего уровня когнитивного, вербальных и невербальных способностей – тест Векслера, во второй – давалось задание на выполнение комплекса нейропсихологических методик для дополнительной оценки состояния внимания, памяти, речи, мышления. Перед началом обследования (1-й день) была предусмотрена 10-минутная беседа для установления контакта с подростком, выявления особенностей его поведения в кабинете психолога, характера эмоций, мимики, речи, коммуникабельности, сферы интересов, правильности ориентировки во времени и пространстве, социальной ориентировке и т.п. Переход от беседы к тестированию осуществлялся путем сообщения подростку о необходимости выполнения ряда заданий, инструкции к которым будут предоставлены им непосредственно перед проведением каждого из них. Во 2-й день также

оценивали готовность подростка к обследованию и сообщали соответствующие установки. Общее время обследования в 1-й день – 60-90 минут, во 2-й день – 120 мин.

2.2.4.1. Тест Д.Векслера

Для исследования состояния вербальных и невербальных способностей подростков с СОА/ГС и оценки уровня общего когнитивного развития проводили тест Д.Векслера (детский вариант) с использованием адаптированной и стандартизированной версии А.Ю. Панасюка с поправками Ю.И. Филимоненко и В.И. Тимофеева [119].

Тест состоит из 12 субтестов, которые определяют показатели развития вербальных функций: уровень вербального восприятия, когнитивная гибкость – числовой материал, рабочая память на вербальные стимулы, уровень развития абстрактно-логического вербального мышления, словарный запас, вербальное мышление и речь, вербальное внимание, и невербальных (конструктивных) функций: когнитивная гибкость – визуальный материал, зрительная рабочая память, пространственное мышление, планирование, процессы анализа и синтеза, скорость обработки информации, зрительное внимание, восприятие, зрительно-моторная координация.

Для представления и последующего анализа полученной информации все указанные субтесты были объединены в 5 групп, в соответствии с оцениваемыми когнитивными функциями: индекс вербального восприятия (ИВВ); зрительно-пространственный индекс (ЗПИ); индекс гибкости мышления (ИГМ); индекс рабочей памяти (ИРП); индекс скорости обработки информации (ИСО). Результат каждого из заданий субтестов оценивали в баллах (0-1, где 0 – не выполнение или неправильное выполнение, 1 – правильное выполнение; 0-1-2, где 0 - конкретный или «банальный» ответ, наличие 2-х и более ошибок или нет активности при ответе, 1 – неполный, но правильный ответ, указывались отдельные признаки, выполнение со второй попытки, наличие 1 ошибки, 2 – собственная активность, обобщение признаков, точное развернутое определение, выполнение с первой

попытки, безошибочное выполнение), количестве правильно воспроизведенных цифр или знаков. На выполнение каждого субтеста отводили от 30 до 120 сек.

В процессе обработки данных тестирования применяли следующие правила:

- определяли исходные оценки, полученные испытуемым за ответы по каждому субтесту;

- определяли возрастную группу, к которой относится испытуемый;

- определяли шкальные оценки по вербальным и невербальным субтестам в соответствии с нормативными таблицами.

- производили построение профиля шкальных оценок или профиля интеллектуального развития для конкретного испытуемого с целью графического представления общего уровня когнитивного развития, ведущих и «западающих» когнитивных функций;

- определяли сумму шкальных оценок по вербальным и невербальным субтестам с последующим переводом суммарных оценок в стандартную форму по специальным таблицам;

- определение итоговых показателей, характеризующих общий уровень когнитивного развития подростка (ПОКС), его вербальные (показатель вербальных способностей, ПВС) и невербальные (показатель невербальных способностей, ПНС) способности по величинам стандартизованных сумм шкальных оценок с помощью специальной таблицы. Для вычисления ПОКС использовали сумму вербальных и невербальных оценок.

Для интерпретации итоговых показателей теста Векслера по уровню общего когнитивного развития использовали следующую градацию: 130 баллов и выше – очень высокое когнитивное развитие; 120-129 баллов – высокое когнитивное развитие; 110-119 баллов – хорошая норма; 90-109 баллов – среднее когнитивное развитие (90-99 баллов – низкое среднее, 100-109 баллов – высокое среднее); 80-89 баллов – плохая норма.

2.2.4.2. Методики, направленные на исследование состояния когнитивных функций

Для дополнительного исследования состояния когнитивных функций у подростков, включенных в исследование, применялся набор нейро- и патопсихологических методик [7, 17, 18]. Последовательно предъявлялись задания, направленные на исследование уровня развития произвольного внимания, слухоречевой и зрительно-пространственной памяти, речевой активности, логического мышления:

1) Исследование произвольного внимания проводили по методике «Корректирующая проба» Б. Бурдона (Приложение Е, Таблица Е.1). Данная методика позволяет определять устойчивость внимания (интегральный показатель, полученный путем сложения баллов по оценке точности и продуктивности внимания) испытуемых к монотонной деятельности с однообразными зрительными раздражителями. Подростку предъявляли специальные бланки с рядами букв русского алфавита, напечатанных в случайном порядке. Он просматривал ряды и вычёркивал определённые, указанные в инструкции. Критериями оценки были: количество пропущенных (не зачёркнутых) букв за время выполнения задания в целом и за определённые отрезки времени (1 минута).

Рассчитывали продуктивность внимания, равную количеству просмотренных букв и точность, вычисленная по Формуле 7

$$K = m / n \times 100\%, \quad (7)$$

где K – точность внимания, n – количество букв, которые необходимо было вычеркнуть, m – количество правильно вычеркнутых букв.

Далее, оценки точности и продуктивности внимания переводили в баллы с помощью специальной таблицы и рассчитывали интегральный показатель устойчивости внимания (A) по Формуле 8:

$$A = B + C, \quad (8)$$

где В и С – балльные оценки точности и продуктивности, соответственно.

При проведении данного теста испытуемый в целом мог получить от 2 до 52 баллов.

2) Исследование процессов памяти:

А) слухоречевая память (СРП):

- методика «Заучивание десяти слов». Испытуемому зачитывали десять одно-двухсложных слов, затем он их повторял в любом порядке. Процедуру зачитывания и повторения слов повторяли 5 раз (кратковременная аудиальная память). Через 60 минут подростка просили воспроизвести без предварительного зачитывания запомнившиеся слова для проверки ретенции (долговременная аудиальная память). На основе подсчета общего количества воспроизведенных слов после каждого предъявления строили график («кривая памяти»): по горизонтали откладывали число повторений, по вертикали — число правильно воспроизведенных слов. По форме кривой делали выводы относительно особенностей запоминания. Состояние СРП оценивали в баллах в соответствии с объемом кратковременной и долговременной памяти:

4 балла – высокий уровень – запомнил 9 – 10 слов после 5-го предъявления, 8-9 слов при отсроченном воспроизведении;

3 балла – средний уровень – запомнил 6 – 8 слов после 5-го предъявления, 5 – 7 слов при отсроченном воспроизведении;

2 балла – ниже среднего – запомнил 3 – 5 слов после 5-го предъявления, 3 – 4 слова при отсроченном воспроизведении;

1 балл – низкий уровень – запомнил 0 – 2 слова после 5-го предъявления, 0 – 2 слов при отсроченном воспроизведении.

Б) зрительно-пространственная память (ЗПП):

- применялась методика запоминания невербализируемых геометрических фигур. Подростку на 10 секунд предъявляли карточку с шестью фигурами и просили запомнить их по порядку. Затем образец убрали и сразу предлагали нарисовать по порядку те фигуры, которые он запомнил (непосредственное воспроизведение, кратковременная зрительная память). Процедуру повторяли три

раза. Прочность хранения зрительной информации исследовали через 20 мин без дополнительного предъявления образца (отсроченное воспроизведение, долговременная зрительная память). Оценивали порядок воспроизведения фигур и объем зрительной памяти (количество единиц правильно воспроизведенного стимульного материала) при каждом предъявлении. Итоговую оценку состояния кратковременной и долговременной зрительно-пространственной памяти (ЗПП) представляли в баллах, исходя из суммы балльных оценок, полученных испытуемым при каждом воспроизведении:

1 балл – правильное воспроизведение одной фигуры;

0,5 балла – воспроизведение одной фигуры с небольшими изменениями или ошибка с самокоррекцией;

0 баллов – неправильное воспроизведение одной фигуры без самокоррекции.

Всего предъявлялось 6 фигур, таким образом, максимальный балл за продуктивность ЗПП в каждом воспроизведении составил 6 баллов.

3) Изучение особенностей логического мышления осуществляли по методике "Четвертый лишний" (Приложение Е, Рисунок Е.1). Проба способствует диагностике способности обследуемого к обобщению и умению выделять признаки предметов, характеризует процессы анализа и синтеза. Испытуемому предъявляли картинки четырех разных предметов (всего 5 карт; 1-я тренировочная карта не учитывалась при оценке пробы), после чего он должен был сформулировать общий признак для обобщения трех из них в группу. Время проведения пробы – 3 минуты. Показатель успешности по данному тесту вычисляли по Формуле 9:

$$A = B + T, \quad (9)$$

где B – оценка успешности, T – оценка времени

Общая оценка в баллах складывалась из оценок показателей успешности по всем картам, кроме A1 (Формула 10):

$$A = A2 + A3 + A4 + A5, \quad (10)$$

где А – общая оценка успешности, А2...А5 – значение показателя успешности по картам 2, 3, 4, 5

В зависимости от полученных баллов уровень развития вербально-логического мышления оценивали: средний – 20-36 баллов, выше среднего – 37-40 баллов, ниже среднего – 20 баллов.

4) Изучение особенностей семантической речи проводилось по методике «Рассказ на заданную тему». В течение 10 минут испытуемому необходимо составить и рассказать короткий рассказ о каждом времени года. Тест позволяет выявить нарушения свойств связной речи и способность к развёрнутому речевому высказыванию. Оценивали количество семантических единиц (слов) в рассказе. Результат оценивали в баллах: 15 баллов – 45 слов и больше; 10 баллов – 33-44 слова; 5 баллов – 21-32 слова; 0 баллов – 20 и менее слов.

2.2.5. Лабораторные методы обследования

2.2.5.1. Определение динамики концентрации мелатонина и кортизола в слюнной жидкости

2.2.5.1.1. Сбор и хранение биоматериала

Сбор образцов нестимулированной слюнной жидкости для изучения циркадных профилей мелатонина и кортизола производили в зимний период (январь-февраль). Биоматериал собирали четыре раза в течение суток по специально разработанной методике: (1) с 6 ч. до 7 ч., (2) с 12 ч. до 13 ч., (3) с 18 ч. до 19 ч., (4) с 23 ч. до 24 ч. [287]. Предварительно подростку выдавали 8 (по 4 пробирки на каждый вид исследования) специальных полиэтиленовых пробирок (SaliCaps, IBL), маркированных уникальным идентификационным кодом пациента и номером порции, и 8 специальных полипропиленовых трубочек для сбора биоматериала. Слюну собирали пассивно, без стимуляции, в объеме не менее 3 мл. Подростки были предварительно проинструктированы о правилах

подготовки и методике сбора образцов слюнной жидкости. Каждый собранный образец незамедлительно изымали у пациента, помещали в холодильник с температурным режимом 4 °С и в течение двух дней доставляли в лабораторию. Далее пробирки центрифугировали около 5 минут при 3000 об/мин и хранили в морозильной камере при температуре -20 °С до момента анализа (но не более 6 мес.), не допускались повторные циклы замораживания/оттаивания.

2.2.5.1.2. Методика проведения лабораторных исследований

А) Измерение концентрации мелатонина и кортизола в слюнной жидкости

Перед проведением анализа замороженные образцы медленно оттаивали при комнатной температуре. Концентрации мелатонина (пг/мл) и кортизола (нг/мл) в каждой из четырех порций слюнной жидкости измеряли по стандартной методике с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) на 96-луночных планшетах с использованием коммерческого набора Direct Saliva Melatonin ELISA (ЕК-DSM) (NovoLytiX GmbH, Швейцария) и Cortisol saliva ELISA (DBC, Канада) на автоматическом ридере для микропланшета ELx808™ (BioTek Instruments, Inc., VT, USA). Пробоподготовку и методику исследования осуществляли в строгом соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Значения концентраций мелатонина и кортизола определяли с использованием специализированного программного обеспечения. На основании полученных результатов анализа выстраивалась калибровочная кривая, по отношению к которой вычисляли концентрации мелатонина и кортизола в исследуемых образцах. Стандартная кривая для мелатонина имела диапазон 0,1-100 нг/мл, для кортизола – 1-100 нг/мл. Предел обнаружения мелатонина составлял 1,6 – 20,5 пг/мл. Чувствительность метода для кортизола составляла 1,0 нг/мл.

2.2.5.2. Определение концентраций специфических белков HSP70 и A β 42 в сыворотке крови

2.2.5.2.1. Сбор и хранение биоматериала

Материалом для определения содержания специфических белков HSP70 и A β 42 в организме являлась сыворотка венозной крови. Забор крови производили из локтевой вены натошак в утренние часы (с 7.00 до 8.00) до приема/введения лекарственных препаратов и проведения других видов обследования в пробирки VACUETTE 9,0 мл с К3 ЭДТА. Подростку рекомендовалось производить последний прием пищи не позже чем, за 8 часов перед проведением процедуры (негазированную воду разрешалось пить в обычном режиме), исключить накануне интенсивные физические и эмоциональные нагрузки, смену режима дня, прием энергетических напитков. Образцы крови, взятые для исследования, незамедлительно подвергались центрифугированию и сыворотка крови замораживалась в морозильной камере при температуре -40°C до момента анализа, не допускались повторные циклы замораживания/оттаивания.

2.2.5.2.2. Методика проведения лабораторных исследований

Перед проведением анализа замороженные образцы медленно оттаивали при комнатной температуре. Концентрации внеклеточных сывороточных белков A β 42 и HSP70 определяли по стандартной методике с помощью коммерческих наборов для количественного иммуноферментного анализа (IBL International GmbH, Hamburg, Germany) на 96-луночных планшетах полуавтоматическим методом (ELISA). Перед применением все реагенты, кроме стандарта и рабочего буфера, выдерживали при комнатной температуре в течение не менее 30 мин. Для постановки реакции предварительно готовили промывочный буфер и стандарты. Для получения оптимальных результатов все реагенты и образцы использовали в течение часа после приготовления. Все стандарты и образцы тестировали в дублях. Измерения проводили на автоматическом фотометре для микропланшета ELx808TM (BioTek Instruments, Inc., VT, USA). Значения концентраций A β 42 и HSP

70 определяли с использованием специализированного программного обеспечения. На основании средних значений оптических плотностей стандартов выстраивали калибровочную кривую, по отношению к которой вычисляли концентрации A β 42 и HSP70 исследуемых образцов. Стандартная кривая для HSP 70 имела диапазон 0,156-10 нг/мл, для A β 42 – 1,56-100 пг/мл. Образцы, уровни A β 42 и HSP70 в которых лежал за пределами измеряемых значений калибровочной кривой, тестировали еще раз в соответствующем разведении. Чувствительность метода составляла для HSP 70 составляла 0,062нг/мл, для A β 42 – 0,29 пг/мл. Разброс значений концентраций определяемых белков между дублями был минимальный.

2.2.6. Статистические процедуры

2.2.6.1. Расчет достаточности размера выборок

Размер выборки для проведения популяционного исследования рассчитывали при помощи онлайн-калькулятора RaoSoft ([http:// www.raosoft.com/](http://www.raosoft.com/)) для уровня точности оценки 5%, значение доверительного интервала (ДИ) составило 95% [121]. Рассчитанный необходимый минимальный объем выборки составил 376 человек (исходя из численности подростков обоего пола в возрасте 15-17 лет, проживающих в г. Иркутск по данным официальной статистики на 01.01.2017 год, составляющей 16327 человек). Окончательно сформированная выборка в 414 человек была расценена как репрезентативная.

Расчет размера выборки для проведения клинико-популяционного исследования производили по следующей формуле (Формула 11), исходя из того, что для медицинских исследований предельно допустимой ошибкой считается 5% [62].

$$n=pq/(E/Z)^2, \tag{11}$$

где n – численность выборочной совокупности; p – величина распространенности заболевания, %; q частота альтернативного признака, т.е. его отсутствия ($100 - p$), %; E – ошибка выборки; Z – статистика для 95%-го уровня значимости ($Z = 1,96$)

При предположительной величине распространенности нарушений сна у подростков 23,8% [125] размер выборки мог быть ограничен 279 подростками обоего пола. Полученная выборка в 280 подростков была расценена как репрезентативная.

Достаточный размер выборки для выполнения II этапа рассчитывали по вышеуказанной формуле, учитывая предположительную распространенность СОАС у подростков 2% [349], а также 5% предельно допустимую ошибку. Минимальный достаточный объем выборки в данном случае мог быть равен 30. Сформированная выборка из 55 пациентов с СОА/ГС была расценена как репрезентативная.

В связи с отсутствием официальных данных о распространенности когнитивных нарушений в детском и подростковом возрасте в доступной литературе, предварительный расчет минимального достаточного количества пациентов для выполнения III этапа исследования не производили. В дальнейшие процедуры статистического анализа были включены все подростки с СОА/ГС ($n=55$).

2.2.6.2. Статистические методы исследования

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 и пакетов прикладных программ: «Statistica for Windows» версии 10.0 (StatSoft, USA) и MedCalc (MedCalc Software, Бельгия) в соответствии с учебными пособиями и методическими рекомендациями [28, 81-85].

Демографические и анамнестические характеристики подростков, а также данные субъективного и объективного обследования представлены описательной статистикой. Непрерывные данные представляли как средние со стандартным отклонением при нормальном распределении или в виде медианы (Me) с

верхними и нижними квартилями [25 и 75 перцентили], минимальным-максимальным значением при не соответствии закону нормального распределения; качественные характеристики — как абсолютные величины и проценты наблюдений. Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Колмогорова—Смирнова (с поправкой Лиллиефорса) или критерия Шапиро—Уилка при малых размерах выборки ($n < 50$). Отклонение от нормального распределения считали существенным при значении $p < 0,05$, при $p > 0,05$ вероятность полагали, что значения переменной достаточно хорошо подчиняются нормальному закону распределения. При размере выборки < 20 человек предварительная проверка групп на нормальность распределения не проводилось, и распределение считали ненормальным. Достоверность различий между двумя независимыми выборками оценивали по критерию Стьюдента (t-критерий) для независимых выборок в случае подчинения выборки закону нормального распределения, и критерию Манна-Уитни (U-критерий) при установлении распределения, отличного от нормального. При одновременном сравнении трех групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) или критерий Краскела—Уоллиса (K-W критерий), соответственно. При сравнении групп по качественным признакам использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность в случае общего количества сравниваемых наблюдений < 30 . В случае малого числа единиц наблюдения (от 0 до 5 включительно в 1 из сравниваемых групп) применяли точный критерий Фишера. Поправку Бонферрони применяли при попарном сравнении показателей 3-х групп (граничное значение уровня значимости $\alpha=0,017$) [31]. Все различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Для установления связи между различными переменными, а также оценки их силы, применяли метод ранговой корреляции Спирмена. Для каждой пары переменных вычисляли коэффициент корреляции (r), отражающий степень (силу) взаимосвязи между переменными, и степень достоверности различий (p).

Используемые градации величины r для определения степени (силы) взаимосвязи определи с учетом численности групп [112]:

- при $n > 30$: сильная (r от $\pm 0,7$ до ± 1), средняя (r от $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$), слабая (r от 0 до $\pm 0,299$);

- при $n \leq 30$: сильная (r от $\pm 0,7$ до ± 1); средняя (r от $\pm 0,5$ до $\pm 0,699$); слабая (r от $0,2$ до $\pm 0,499$).

В условиях количественного определения влияния нескольких признаков на показатель-отклик (поиск потенциальных детерминант изменения когнитивных функций при СОА/ГС) проводили многомерный регрессионный анализ с построением модели показателя – уравнения регрессии. Коэффициенты модели при этом определяли методом наименьших квадратов.

В условиях качественных оценок показателя-отклика только на двух уровнях, а именно, величина ПОКС > 100 баллов (код 0, ненаступление события) или < 100 баллов (код 1, наступление события) у мальчиков-подростков с СОА/ГС, применяли метод бинарной логистической регрессии на базовых и скорректированных моделях. Значимость каждого показателя оценивалась по значениям отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Значения ОШ от 0 до 1 соответствуют снижению риска; более 1 - его увеличению. ОШ, равное 1, означает отсутствие влияния фактора. Уровень значимости параметра оценивали через значение « r » статистики Уальда.

Для определения пороговых величин диагностически значимых показателей в отношении снижения уровня общего когнитивного развития у мальчиков-подростков с СОА/ГС, установленных в ходе логистического регрессионного анализа, использовали метод построения кривых операционной характеристики (ROC-кривых) – графического представления зависимости двух величин: доли истинно положительных результатов (чувствительность) и доли ложноположительных результатов (специфичность). Для количественной интерпретации этого метода использовали показатель «площадь под кривой» - AUC (англ. Area Under Curve,) – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Значение площади под кривой

оценивали градиентно: 0,9–1,0 – отличное качество классификатора, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – среднее, 0,5–0,6 – неудовлетворительное. Также оценивали оптимальный порог отсечения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Значение на ROC-кривой с наибольшей суммой чувствительности и специфичности (по индексу Юдена) было определено как точка разделения параметра.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДРОСТКОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

3.1. Общая характеристика обследованных подростков

В анализ первого этапа были включены данные, полученные при обследовании 541 подростка в соответствии с протоколом исследования. Из них 414 человек составили популяционную выборку: 36,71% (n=152) мальчиков и 63,28% (n=262) девочек. Медиана возраста учащихся была равна 16 годам [25–75%,16,0–17,0] (у мальчиков 16 лет [25–75%,16,0–17,0], у девочек – 16 лет [25–75%,15,0–17,0] (p=0,070)). Средние значения SDS ИМТ составили $-0,14 \pm 1,14$ у мальчиков и $-0,11 \pm 0,96$ у девочек, соответственно (p=0,558). При этом НМТ имели 69,6% (67,1% мальчиков, n=102 и 70,99% девочек, n=186), а ожирением страдали 3,14% (4,6%, n=7 и 2,29%, n=6, соответственно) подростков. Сто двадцать семь пациентов педиатрического стационара с диагнозом «ожирение» составили госпитальную выборку, включенную в дальнейшее клинико-популяционное исследование (всего включено 280 человек). В соответствии с дизайном исследования, в две основные группы вошли мальчики (ОГ-1, n=81) и девочки (ОГ-2, n=59) с ожирением, обследованные в школах и стационаре; в две контрольные группы вошли подростки (81 мальчик, КГ-1, и 59 девочек, КГ-2) с НМТ из популяционной выборки. Группы были сопоставимы по возрасту и характеру сопутствующей патологии (кроме диагнозов G90 – синдром вегетативной дистонии пубертатного периода, K76.0 – жировой гепатоз и K86.8 – липоматоз поджелудочной железы, учитывая специфику ожирения). Медиана возраста в ОГ-1 – 16 лет [25–75%,16,0–17,0], в ОГ-2 – 16 лет [25–75%,16,0–17,0], в КГ-1 – 16 лет [25–75%,16,0–17,0], в КГ-2 – 16 лет [25–75%,16,0–17,0] (pK-W=0,408). Медиана SDS ИМТ в ОГ-1 составила 2,54 [25–75%, 2,31–2,99], в ОГ-2 – $-0,18$ [25–75%, $-0,55$ – $0,45$], в КГ-1 – 2,37 [25–75%, 2,03–2,74] и в КГ-2 – $0,10$ [$-0,50$ – $0,51$] (p_{ОГ-1-КГ-1}=0,000; p_{ОГ-2-КГ-2}=0,000). Медианы уровней САД и ДАД у мальчиков

и девочек с ожирением были выше, чем в контрольных группах, однако различия не были достоверными (ОГ-1 – 125 мм.рт.ст.[25–75%,122-128]/74 мм.рт.ст.[25–75%,70-76]; КГ-1 – 122 мм.рт.ст.[25–75%,118-127]/70 мм.рт.ст.[25–75%,67-75]; ОГ-2 – 112 мм.рт.ст.[25–75%,110-120]/70 мм.рт.ст.[25–75%,65-75]; КГ-2 – 110 мм.рт.ст.[25–75%,107-115]/70 мм.рт.ст.[25–75%,65-71]) ($p_{\text{ОГ-1-КГ-1}}=0,058/0,078$; $p_{\text{ОГ-2-КГ-2}}=0,067/0,629$). Сопутствующими хроническими соматическими заболеваниями у подростков с НМТ и ожирением явились: заболевания ЖКТ – хронический гастродуоденит, К29, функциональные кишечные нарушения, К59, дисфункция билиарного тракта, К82.8 (ОГ-1 – 16,05%, n=13; КГ-1 – 12,35%, n=10; ОГ-2 – 11,86%, n=7; КГ-2 – 16,94%, n=10) ($p_{\text{ОГ-1-КГ-1}}=0,499$; $p_{\text{ОГ-2-КГ-2}}=0,432$), метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП), К76.0 и липоматоз поджелудочной железы, К86.8 (ОГ-1 – 29,63%, n=24; ОГ-2 – 38,98%, n=23); нарушения менструального цикла N91, N92 (ОГ-2 – 28,81%, n=17; КГ-2 – 18,64%, n=11, $p=0,194$); миопия, H52.1 (ОГ-1 – 11,11%, n=9; КГ-1 – 13,58%, n=11; ОГ-2 – 6,78%, n=4; КГ-2 – 10,16%, n=6) ($p_{\text{ОГ-1-КГ-1}}=0,633$; $p_{\text{ОГ-2-КГ-2}}=0,507$); нарушения осанки, М41 (ОГ-1 – 16,05%, n=13; КГ-1 – 22,22%, n=18; ОГ-2 – 25,43%, n=15; КГ-2 – 18,64%, n=11) ($p_{\text{ОГ-1-КГ-1}}=0,318$; $p_{\text{ОГ-2-КГ-2}}=0,374$); синдром вегетативной дистонии пубертатного периода, G90 (ОГ-1 – 87,65%, n=71; КГ-1 – 38,27%, n=31; ОГ-2 – 86,44%, n=51; КГ-2 – 50,81%, n=30) ($p_{\text{ОГ-1-КГ-1}}=0,000$; $p_{\text{ОГ-2-КГ-2}}=0,000$); ЛОР-заболевания – смещенная носовая перегородка, хронический тонзиллит, аденоидит, J34.2, J35.0 (ОГ-1 – 33,33%, n=27; КГ-1 – 19,75%, n=16; ОГ-2 – 28,81%, n=17; КГ-2 – 23,73%, n=14) ($p_{\text{ОГ-1-КГ-1}}=0,051$; $p_{\text{ОГ-2-КГ-2}}=0,530$); эндемический зоб без нарушения функции щитовидной железы, E01 (ОГ-1 – 25,92%, n=21; КГ-1 – 18,52%, n=15; ОГ-2 – 16,95%, n=10; КГ-2 – 20,34%, n=12) ($p_{\text{ОГ-1-КГ-1}}=0,257$; $p_{\text{ОГ-2-КГ-2}}=0,636$).

На втором этапе были проанализированы результаты обследования 75 мальчиков-подростков из числа испытуемых, включенных ранее в ОГ-1 и КГ-1 (46,66% с ожирением, n=35 и 53,33% с НМТ, n=40). Пятьдесят пять из них (73,3%) имели СОА/ГС, медиана ИАГ по всей выборке составила 3,9 эпизодов/час (25–75%, 1,3-7,2, min-max, 0,1-18,7; среди пациентов с СОА/ГС – 7,5 эпизодов/час

[3,5-13,9], 2,2-18,7, соответственно). Все обследованные подростки были разделены на три группы: с СОА/ГС – основная группа I (ОГ-I n=20), с СОА/ГС и ожирением – основная группа II (ОГ-II группа, n=35), с НМТ – контрольная группа (КГ, n=20). Основные и контрольная группы были сопоставимы по возрасту, и характеру сопутствующей хронической патологии (кроме диагнозов J34.2, J35.0, K76.0, K86.8); ОГ-I и ОГ-II – по длительности течения СОА/ГС (со слов подростков или их законных представителей по давности появления жалоб на храп и/или остановки дыхания во время сна). Медиана возраста появления симптомов СОА/ГС соответствовала 13 годам в обеих основных группах: Me 13 (25–75%, 11,5–15, min-max, 6–16) для ОГ-I и Me 13 (25–75%, 12–15, min-max, 7–16,5) для ОГ-II (p=0,189). Клинико-анамнестическая характеристика мальчиков-подростков представлена в Разделе 3.2. и, в том числе, включает параметры, используемые при проведении математического анализа в рамках третьего этапа диссертационного исследования.

3.2. Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика участников исследования с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна при различной массе тела

3.2.1. Клинические особенности мальчиков-подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна

В Таблице 2 продемонстрирована клиническая характеристика подростков, включенных во второй этап исследования (жалобы и анамнестические сведения подростков представлены далее и включены в Таблицы 3, 4, 5 и Рисунок 8).

Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика обследованных мальчиков-подростков

Параметр	ОГ-I n=20 (1)	ОГ-II n=35 (2)	КГ n=20 (3)	p(H)
Демография				
Возраст, г.	16 [16–17] 15-17	16 [16–17] 15-17	16 [16–17] 15-17	0,981(0,038)
*U: $p^{1-3}=0,661$; $p^{1-2}=0,872$; $p^{2-3}=0,629$				
Этническая группа: Европеоиды Монголоиды	19(95%) 1(5%)	32(91,43%) 3(8,57%)	19(95%) 1(5%)	-
$p^{1-3}=1,000$, $\chi^2=0,00$; $p^{1-2}=0,624$, $\chi^2=0,24$; $p^{2-3}=0,624$, $\chi^2=0,24$				
Объективный осмотр				
SDS ИМТ	0,5 [-0,59–0,97] -0,95–0,98	2,7 [2,46–3,37] 2,05–4,83	0,25 [-0,26–0,62] -0,66–0,97	0,000(55,420)
*U: $p^{1-3}=0,057$, $p^{1-2}=0,000$; $p^{2-3}=0,000$				
SDS роста	0,53 [-0,09–0,99] -1,98–2,0	0,67 [0,05–1,15] -0,87–2,0	0,43 [0,11–0,72] -0,65–1,92	0,575(1,107)
*U: $p^{1-3}=0,489$; $p^{1-2}=0,978$; $p^{2-3}=0,238$				
ОкрШ, см	37,65 [36–38,5] 34,2–40	43,5 [40,3–47,2] 39–55,8	36,45 [34,8–36,9] 34–38,2	0,000(53,335)
*U: $p^{1-3}=0,196$, $p^{1-2}=0,000$; $p^{2-3}=0,000$				
ОТ, см	75 [69,5–78] 65–84	101 [96,2–110,5] 92–149	73 [71,5–75,5] 69–81	0,000(55,444)
*U: $p^{1-3}=0,587$, $p^{1-2}=0,000$; $p^{2-3}=0,000$				
ОБ, см	94 [90–95] 84–97	106,5 [98–118] 94–131	95 [93–96,5] 90–99	0,000(44,533)
*U: $p^{1-3}=0,054$, $p^{1-2}=0,000$; $p^{2-3}=0,000$				
ОШ/ОТ	0,49 [0,49–0,51] 0,46–0,55	0,41 [0,4–0,44] 0,36–0,48	0,51 [0,47–0,52] 0,45–0,65	0,000(50,234)
*U: $p^{1-3}=0,501$; $p^{1-2}=0,000$; $p^{2-3}=0,000$				
ОТ/ОБ	0,79 [0,78–0,82] 0,74–0,93	0,97 [0,96–0,98] 0,85–1,13	0,78 [0,77–0,79] 0,72–0,82	0,000(56,248)

Продолжение Таблицы 2

*U: $p^{1-3}=0,027$; $p^{1-2}=0,000$; $p^{2-3}=0,000$				
ОкрШ/рост	0,21 [0,21–0,21] 0,19–0,23	0,25 [0,24–0,27] 0,22–0,31	0,20 [0,18–0,20] 0,17–0,22	0,000(35,765)
*U: $p^{1-3}=0,687$; $p^{1-2}=0,000$; $p^{2-3}=0,000$				
ОТ/рост	0,42 [0,4–0,43] 0,38–0,47	0,58 [0,54–0,62] 0,49–0,82	0,41 [0,4–0,42] 0,38–0,44	0,000(55,320)
*U: $p^{1-3}=0,675$; $p^{1-2}=0,000$; $p^{2-3}=0,000$				
Шкала Таннера: стадии:				
4	3(15%)	9(25,7%)	5(25%)	-
5	17(85%)	25(71,4%)	15(75%)	
# $p^{1-3}=0,347$; $p^{1-2}=0,284$; $p^{2-3}=0,608$ $p^{1-3}=0,429$, $\chi^2=0,63$; $p^{1-2}=0,254$, $\chi^2=1,30$; $p^{2-3}=0,775$, $\chi^2=0,08$				
Шкала Маллампати: Классы:				
1	13(65%)	19(54,3%)	16(80%)	
2	5(25%)	9(25,7%)	4(20%)	-
3	2(10%)	5(14,3%)	0	
4	0	2(5,7%)	0	
$p^{1-3}=0,288$, $\chi^2=1,13$; $p^{1-2}=0,438$, $\chi^2=0,6$; $p^{2-3}=0,056$, $\chi^2=3,64$ # $p^{1-3}=0,500$; $p^{1-2}=0,632$; $p^{2-3}=0,199$ # $p^{1-2}=0,497$				
«Офисное» АД (САД/ДАД), мм.рт.ст.	126[121– 131] 110– 137/70[68– 76] 64–85	129[124– 132] 115– 138/74[70– 76] 65–86	123[120– 126] 105– 130/70[67– 75] 54–80	0,011(9,018)/ 0,208(3,141)
*U: $p^{1-3}=0,064$; $p^{1-2}=0,504$; $p^{2-3}=0,002$ / $p^{1-3}=0,486$; $p^{1-2}=0,371$; $p^{2-3}=0,079$				
Сопутствующие хронические заболевания**				
E01	6(30%)	9(25,71%)	4(20%)	-
# $p^{1-3}=0,358$; $p^{1-2}=0,977$, $\chi^2=0,00$; # $p^{2-3}=0,199$				
G90	7(35%)	21(60%)	8(40%)	0,144
$p^{1-3}=0,744$, $\chi^2=0,11$; $p^{1-2}=0,031$, $\chi^2=4,64$; $p^{2-3}=0,153$, $\chi^2=2,04$				
H52.1	5(25%)	5(13,28%)	2(10%)	-
# $p^{1-3}=0,203$; $p^{1-2}=0,262$; $p^{2-3}=0,203$				
J34.2, J35.0	11(55%)	18(51,43%)	3(15%)	-

Продолжение Таблицы 2

$\#p^{1-3}=0,009; p^{1-2}=0,799, \chi^2=0,07; \#p^{2-3}=0,007$				
K29, K59, K82.8	3(15%)	8(22,86%)	5(25%)	-
$p^{1-3}=0,347; \#p^{1-2}=0,370; p^{2-3}=0,553$				
K76.0, K86.8	-	12(34,28%)	-	-
M41	6(30%)	7(20%)	6(30%)	0,611
$p^{1-3}=0,730, \chi^2=0,12; p^{1-2}=0,610, \chi^2=0,26; p^{2-3}=0,730, \chi^2=0,12$				

Данные представлены в виде Me[25%-75%] и min-max; абс.(%). Me – значение медианы; n – число наблюдений; абс. – абсолютная частота распределения признака; % - частота встречаемости признака. ИМТ – индекс массы тела; ОкрШ – окружность шеи; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; SDS – standard deviation score. p - уровень статистической значимости различий показателей между группами по критерию Краскела-Уоллиса (H-критерий) ($p < 0,05$), по критерию Манна-Уитни (U-критерий)*, критерию хи-квадрат (χ^2) или критерию Фишера#. $P < 0,05$ для переменной «Шкала Маллампати класс 3»; $p < 0,017$ (с поправкой Бонферрони) для остальных переменных. ** - коды МКБ, приведенные в п.3.1

Из Таблицы 2 видно, что включенные во второй этап исследования подростки значимо не различались по возрасту, этнической принадлежности, ростовым показателям, уровню половой зрелости, оценкам по шкале Маллампати, уровню АД по данным «офисного» измерения (кроме уровня САД при ожирении с КГ). При этом другие антропометрические параметры, оцениваемые индексы и отношения, а также частота некоторых хронических заболеваний имели достоверные отличия у мальчиков основных и контрольной групп при аналогичной статистической обработке. Группы подростков с СОА/ГС и разной МТ не имели значимых различий по частоте выставленных сопутствующих диагнозов.

Как известно, у лиц с ожирением (во взрослой и детской популяциях) распространенность СОА/ГС может превышать среднестатистическую в 10 раз и более. Это происходит за счет наличия предпосылок к сдавлению и коллапсу дыхательных путей, а также снижению дыхательных объемов легких из-за

увеличения жировой массы в верхней половине тела. Доказано, что именно висцеральный тип ожирения играет ключевую роль в формировании нарушений дыхания во время сна и определяет их степень тяжести у пациентов мужского пола, в том числе у подростков [229]. При этом, такой антропометрический показатель, как ОкрШ, наряду с давно признанным маркером не только метаболического синдрома, но и СОА/ГС – ОТ, привлекает внимание специалистов в качестве предиктора дыхательных расстройств во время сна [273]. Помимо этого большой интерес представляет оценка отношения ОкрШ/рост (аналогично показателю, используемому для прогнозирования метаболических расстройств у пациентов с ожирением – отношению ОТ/рост) как предиктора СОАС в педиатрической популяции [273].

Как уже было отмечено весовые и обхватные параметры у подростков с НМТ (страдающих СОА/ГС и не имеющих дыхательных расстройств во время сна) и ожирением ожидаемо значимо различались. Среди подростков ОГ-I и КГ значимых различий по всем антропометрическим показателям (кроме ОТ/ОБ, $p=0,027$) обнаружено не было, что также требует поиска других предикторов СОА/ГС при отсутствии избыточного веса.

Известно, что СОА/ГС является установленным фактором риска повышенного уровня АД у взрослых, однако данная ассоциация в педиатрии еще обсуждается. В одном мета-анализе представлено, что средний уровень САД у детей с СОА/ГС значительно выше, чем у здоровых сверстников, и этот эффект был более выражен в ночное время [132]. Этот феномен также доказан в более раннем исследовании с участием мальчиков старшего подросткового возраста [124]. В недавней работе [279] была изучена распространенность повышенного уровня АД у подростков с ожирением и СОА/ГС. Результаты настоящего исследования согласуются с полученными ранее данными и указывают на более высокие уровни САД при СОА/ГС, достигающие уровня статистической значимости с контролем у подростков с ожирением ($p=0,002$).

Из представленных в Таблице 2 также видно, что мальчики с СОА/ГС значимо чаще страдали хроническими заболеваниями дыхательной системы (а

именно, патологией ВДП, вызывающей их сужение и приводящей к нарушению паттерна дыхания – гипертрофия миндалин и/или гипертрофия аденоидов, АТГ, включая случаи хронического тонзиллита, и смещение носовой перегородки, СНП), чем их сверстники в КГ (только случаи хронического тонзиллита) ($p=0,009$ и $p=0,007$ для ОГ-I и ОГ-II, соответственно). При этом наличие ожирения не влияло на уровень общей заболеваемости по данной группе нозологий ($p^{1-2}=0,799$). Однако следует отметить, что АТГ выходила на первый план в структуре заболеваний ВДП у подростков ОГ-II (46%), а СНП – у подростков ОГ-I (30%). Полученные результаты подтверждают известные литературные сведения о роли АТГ и СНП в этиопатогенезе СОА/ГС.

Несмотря на то, что АТГ всегда занимала лидирующую позицию в числе причин СОА/ГС у детей допубертатного возраста [359], исследования, посвященные изучению СОА/ГС у подростков [419], также показывают ее важную роль в развитии данной патологии, особенно при сопутствующем ожирении. СНП также описано в литературе как одна из причин СОА/ГС, но чаще во взрослой популяции [133]. При этом, данная особенность встречается даже у новорожденных [392] и сопровождает ребенка на протяжении всего периода взросления, с возможной последующей редукцией. В подростковом возрасте может также появляться постравматическое СНП (например, при занятиях определенными видами спорта). В исследовании P. Baddam et al. (2021) выявлено, что у подростков, чаще, чем у детей младшего возраста, СНП связано с более высокой субъективной оценкой по шкале нарушений дыхания во время сна [146].

Других хронических патологических состояний, наиболее характерных только для пациентов с СОА/ГС, в выборке обследованных подростков выявлено не было. Следует также отметить, что болезни печени и поджелудочной железы (МАЗБП и липоматоз поджелудочной железы), имели место только у пациентов с ожирением, несмотря на имеющиеся в литературе данные о наличии ассоциаций нарушений дыхания во время сна и МАЗБП у взрослых с разным статусом веса вследствие запуска периодической ночной гипоксией каскада патофизиологических реакций с развитием митохондриальной дисфункции,

оксидативного стресса и воспаления, споследующем повреждении и жировым перерождением клеток печени [360].

Таким образом, при изучении клинических особенностей пациентов с СОА/ГС была выявлено, что мальчики, страдающие ожирением, имеют более высокие уровни АД по систолическому компоненту и показывают тенденцию к более выраженному сужению ВДП на уровне глотки, что может быть обусловлено эффектом коморбидности и потенцированием неблагоприятного воздействия на организм данных заболеваний.

К клиническим данным обследованных подростков, требующих представления в тексте диссертации, следует отнести структуру предъявляемых жалоб (в данном разделе не представлены жалобы, связанные со сном, см. Главу 4) в группах (Таблица 3).

Таблица 3 – Спектр жалоб мальчиков-подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Жалоба	ОГ-I n=20 (1)	ОГ-II n=35 (2)	КГ n=20 (3)
Головные боли, в т.ч. утренние после пробуждения	15(75%) 9(45%)	30(85,71%) 21(60%)	8(40%) -
$p^{1-3}=0,025, \chi^2=5,01; p^{1-2}=0,322, \chi^2=0,98; p^{2-3}=0,000, \chi^2=12,45$ $p^{1-2}=0,282, \chi^2=1,15$			
Повышение АД (в пределах высоких нормальных значений), в т.ч. утреннее после пробуждения	6(30%) 4(20%)	11(31,43%) 7(20%)	- -
$p^{1-2}=0,912, \chi^2=0,01$ $\#p^{1-2}=0,629$			
Повышенная утомляемость	11(55%)	25(71,43%)	8(40%)
$p^{1-3}=0,342, \chi^2=0,90; p^{1-2}=0,218, \chi^2=1,52; p^{2-3}=0,022, \chi^2=5,24$			
Снижение концентрации внимания и памяти	5(25%)	10(28,57%)	2(10%)
$\#p^{1-3}=0,204; p^{1-2}=0,517; p^{2-3}=0,100$			
Нарушение зрения	5(25%)	5(13,28%)	2(10%)

Продолжение Таблицы 3

# $p^{1-3}=0,203$; $p^{1-2}=0,530$; $p^{2-3}=0,203$			
Повышенный аппетит	4(20%)	6(17,14%)	3(15%)
# $p^{1-3}=0,500$; $p^{1-2}=0,530$; $p^{2-3}=0,544$			
Утренняя ксеростомия	8(40%)	15(42,8%)	-
$p^{1-2}=0,836$, $\chi^2=0,04$			
Тошнота, боли в животе, нарушения стула	5(25%)	20(57,14%)	5(25%)
$p^{1-3}=0,642$; $p^{1-2}=0,021$; $p^{2-3}=0,021$			
Затруднение носового дыхания	9(45%)	15(42,86)	-
$p^{1-2}=0,875$; $\chi^2=0,02$			
Гипергидроз	7(35%)	15(42,86%)	5(35%)
# $p^{1-3}=0,365$; $p^{1-2}=0,567$, $\chi^2=0,33$; # $p^{2-4}=0,151$			

Данные представлены в виде абс.(%). n – число наблюдений; абс. – абсолютная частота распределения признака; % - частота встречаемости признака; АД – артериальное давление. p - уровень статистической значимости различий показателей между группами по критерию хи-квадрат (χ^2) или критерию Фишера#. Значимыми считались различия при $p < 0,05$ для следующих переменных: «утренние головные боли», «утреннее повышение АД», «утренняя ксеростомия» и «затруднение носового дыхания»; $p < 0,017$ для остальных переменных (с поправкой Бонферрони)

Из представленных данных видно, что наиболее распространенной жалобой всех подростков были головные боли различного характера и локализации с достижением уровня значимости различий с контролем только у мальчиков с ожирением ($p=0,000$). При этом данная жалоба у пациентов с СОА/ГС часто имела связь со временем суток, а именно, появлялась в утренние часы после пробуждения, как характерный симптом заболевания, и сопровождала повышение уровня АД. Головная боль в КГ была характерна для подростков с СВД и возникала при эмоциональном или физическом напряжении, а также при смене метеорологических условий. Другой жалобой, часто встречающейся у пациентов с СОА/ГС по данным литературы, является нарушение концентрации внимания и ухудшение памяти. Однако у наших пациентов не было обнаружено

достоверной разницы между частотой данных жалоб в группах с наличием нарушений дыхания во время сна и КГ, но с тенденцией ее увеличению у мальчиков с СОА/ГС (особенно при ожирении), что требует объективизации при проведении специализированного тестирования и будет представлено далее (см. Главу 6). Обращают на себя внимание наличие жалоб на утреннюю ксеростомию (чувство «сухого рта») у подростков с СОА/ГС, как патогномоничного симптома данного заболевания, с увеличением частоты данных жалоб при утяжелении заболевания (от 60% при легкой степени СОА/ГС до 88,9% - при тяжелой). Более частые гастроинтестинальные нарушения отмечались у мальчиков из ОГ-II по сравнению другими подростками ($p=0,021$ при сравнении с ОГ-I и КГ), что может быть связано с возникновением дистрофических изменений в печени и поджелудочной железе с замещением нормальных клеток жировыми (МАЖБП и липоматоз поджелудочной железы) и нарушением функции этих органов при ожирении [194], а также нарушением нормального состава микробиоты кишечника [44, 88]. Взаимосвязь СОА/ГС с этими нарушениями также широко обсуждается у взрослых и педиатрических пациентов. Так, ассоциация данного заболевания с МАЖБП может быть связана с влиянием интермиттирующей ночной гипоксемии, которая вызывает каскад различных патофизиологических процессов, имеющих ключевое значение для возникновения жирового гепатоза, включая дисрегуляцию метаболизма глюкозы и липидов, окислительный стресс, воспаление печени и фиброз [44, 266]. Изменение состава кишечной микробиоты также характерно для пациентов с СОА/ГС, часто проявляющееся в уменьшении количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты и увеличении количества условно-патогенных микроорганизмов, что может обуславливать появление функциональных расстройств кишечника и сопутствующих метаболических расстройств [466], часто выявляемых у пациентов ОГ-II группы. Другие жалобы, предъявлялись подростками с сопоставимой частотой, не зависимо от наличия СОА/ГС и ожирения.

Далее были изучены особенности биологического анамнеза у мальчиков с СОА/ГС в зависимости от МТ.

3.2.2. Особенности анте-, пери- и постнатального анамнеза (до момента обследования) у мальчиков-подростков с СОА/ГС

Генетические факторы играют немаловажную роль в развитии многих заболеваний. В настоящее время обсуждается наличие наследственной предрасположенности к нарушениям дыхания во время сна (храпу и СОА/ГС) [170]. Было доказано, что наличие 1 родственника с СОАС увеличивает риск апноэ на 50%, и этот риск неуклонно возрастает с увеличением числа больных родственников [406]. Исследования близнецов и семей также продемонстрировали наличие генетической предрасположенности к привычному храпу на 18–28% [393]. Учитывая, что нарушения дыхания во сне четко ассоциированы с избыточным весом, ученые высказывали предположение, что наследственная предрасположенность к СОА/ГС взаимосвязана с семейными формами ожирения. Однако случаи «передачи» данной патологии из поколения в поколение были описаны и в семьях, где родственники не имели избыточную массу тела [355]. В недавнем исследовании была показана значимая генетическая корреляция храпа с СОА/ГС (в том числе с минимальным уровнем насыщения крови кислородом во время сна), а также с ИМТ [170].

При анализе данных, полученных в текущем исследовании, была установлена частота НДС (неосложненного храпа и СОА/ГС), ожирения, ССЗ, смертей от ургентных состояний (мозгового инсульта и инфаркта миокарда), а также сочетания патологий в семьях обследованных подростков. В целом было отмечено, что ОГА имели 7 человек (35%) из ОГ-I группы (в т.ч. 20% по НДС) и 30 (85,71%) – из ОГ-II группы (в т.ч. 22,86% по НДС), 3 (15%) – из КГ (в т.ч. 1 человек по НДС): $\#_{\text{ОГ-I-КГ}}=0,240$ (0,152 по НДС); $\rho_{\text{ОГ-I-ОГ-II}}=0,000$, $\chi^2=14,87$ (0,544 по НДС); $\#_{\text{ОГ-II-КГ}}=0,000$ (0,086 по НДС). При количественной оценке степени индивидуальной отягощенности ГА у мальчиков-подростков с СОА/ГС на основании величины ГИ показано, что наибольшее значение его медианы наблюдалось в ОГ-II (0,51 [25–75%, 0,48–0,53] (Н-критерий = 33,76; $p=0,002$ за счет достоверной разницы по сравнению с ОГ-I и КГ). ГИ в ОГ-II группе указал

на высокуюотягощенность семейного анамнеза, однако подростки из ОГ-II и КГ также имели родственников с различными заболеваниями, но ГИ в этих группах соответствовал «средней» и «низкой» (III) отягощенности ГА, соответственно.

Таким образом, мы не можем сделать точный вывод о наследственной природе СОА/ГС у обследованных мальчиков (возможно из-за малой численности групп), но полученные данные позволяют предположить, подтвержденный в литературе факт семейных НДС, учитывая более высокую частоту случаев данной патологии у родственников подростков с СОА/ГС и ожирением, что требует дополнительных исследований на больших выборках.

Определенный интерес представляет изучение особенностей течения беременностей и родов, а также раннего постнатального периода у подростков с СОА/ГС. Известно, что у младенцев, страдавших хронической внутриутробной гипоксией, достоверно чаще отмечается снижение весовых показателей при рождении, а также нарушение вентиляционного контроля в первый месяц жизни с увеличением частоты апноэ. Нарушения адаптации к гипоксическим воздействиям из-за ослабления реакции каротидных хеморецепторов и «притупления» дыхательного ответа на гипоксию вследствие гипоксемии плода и новорождённого может сохраняться даже в подростковом возрасте [74, 367].

На основании анамнеза и анализа медицинской документации было выявлено, что в целом по наличию патологии беременности у матерей, ОГ-I и ОГ-II были сопоставимы: 20%, $n=4$ и 35%, $n=7$, соответственно ($p=0,629$), без значимых различий с группой контроля ($\#p=0,504$ и $\#p=0,500$). Однако представилось целесообразным изучить структуру различных осложнений антенатального периода, а также характер экстрагенитальной патологии у матерей обследованных мальчиков (Рисунок 8). Как представлено на диаграмме, наиболее частыми проблемами антенатального периода у мальчиков с СОА/ГС были угроза прерывания беременности (УПБ) и хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВУГП), при этом частота ее возникновения была сопоставима ($\#p=0,517$ и $p=0,567$, $\chi^2=0,33$, соответственно), но наблюдалась тенденция к превалированию данных состояний в анамнезе подростков ОГ-II. Не было

выявлено значимых различий по представленным на Рисунке 8 показателям между основными и контрольной группами, однако отмечалась тенденция к повышению частоты патологий беременности и хронических заболеваний у матерей мальчиков с СОА/ГС, более выраженная при ожирении. Данный факт может быть обусловлен наличием у пациентов явления коморбидности патологий, на развитие каждой из которых могла оказать влияние хроническая кислородная недостаточность опосредованно через структуры головного мозга плода, особенно гипоталамус, что в дальнейшем способствовало нарушению вегетативной регуляции и развитию заболеваний у ребенка.

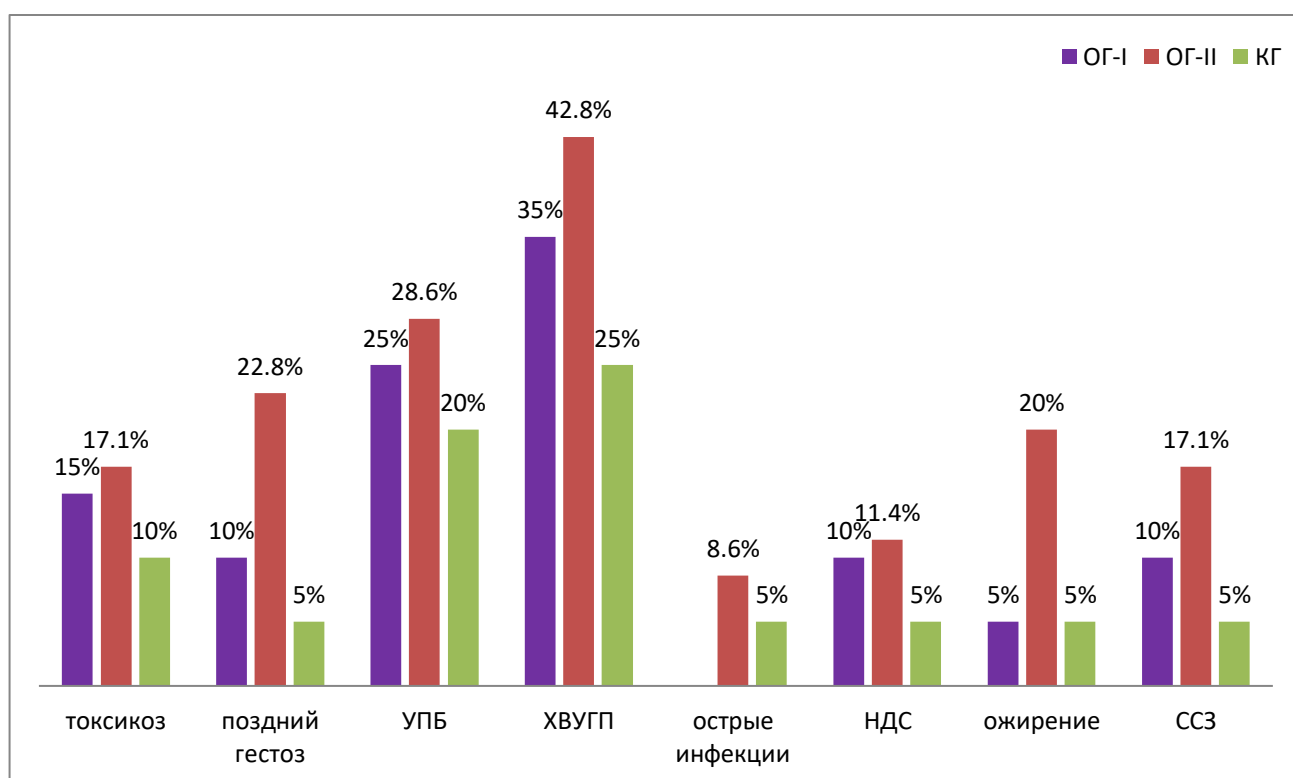


Рисунок 8 – Структура патологий беременности и соматических заболеваний у матерей мальчиков из обследуемых групп. УПБ – угроза прерывания беременности; ХВУГП – хроническая внутриутробная гипоксия плода; НДС – нарушения дыхания во время сна; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Далее были проанализированы сведения о течении интранатального периода у обследуемых подростков, однако не было обнаружено значимых различий между группами. Так показано, что оперативное родоразрешение

присутствовало в анамнезе у 20% (n=4) мальчиков из ОГ-I группы, 25,7% (n=9) – из ОГ-II группы, 15% (n=3) мальчиков из КГ ($\#p_{\text{ОГ-I-КГ}}=0,500$; $p_{\text{ОГ-I-ОГ-II}}=0,447$; $p_{\text{ОГ-II-КГ}}=0,284$), а аномалии родовой деятельности - у 5% (n=1), 17,1% (n=6) и 10% (n=2) мальчиков, соответственно ($\#p_{\text{ОГ-I-КГ}}=0,500$; $p_{\text{ОГ-I-ОГ-II}}=0,192$; $p_{\text{ОГ-II-КГ}}=0,383$).

Как уже было отмечено ранее, младенцы, рожденные от матерей с проблемами во время беременности, а именно, с ХВУГП, имеют более низкие весовые показатели и/или СЗРП, а также чаще появляются на свет раньше срока [74, 367]. Несмотря на то, что мы не получили значимых отличий по частоте ХВУГП в изучаемых группах, были оценены сроки родоразрешения и ростовые показатели при рождении у подростков с СОА/ГС в зависимости от статуса веса (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительная характеристика сроков гестации и морфометрических показателей при рождении у обследованных мальчиков

Показатель	ОГ-I n=20 (1)	ОГ-II n=35 (2)	КГ n=20 (3)	p (H)
Гестационный возраст, нед.	39[38–39] 35–40	39[38–40] 35–42	39,5[39–40] 38–40	0,078 (5,100)
*U: $p^{1-3}=0,026$; $p^{1-2}=0,136$; $p^{2-3}=0,313$				
Масса тела, гр.	3350[3075–3660] 2800–4040	3500[3000–3800] 2200–4900	3550[3325-3745] 2900–4030	0,479 (1,471)
*U: $p^{1-3}=0,180$; $p^{1-2}=0,649$; $p^{2-3}=0,495$				
Длина тела, см.	51[49–53] 47–59	52[50–54] 47–57	52[51–54] 50–56	0,268 (3,630)
*U: $p^{1-3}=0,110$; $p^{1-2}=0,298$; $p^{2-3}=0,453$				
СЗРП	2(10%)	5(14,28%)	1(5%)	-
$\#p^{1-3}=0,500$; $p^{1-2}=0,497$; $p^{2-3}=0,280$				

Данные представлены в виде Me[25%-75%] и min-max, абс.(%). Me – значение медианы; n – число наблюдений; абс. – абсолютная частота распределения признака; % - частота встречаемости признака; СЗРП – синдром задержки роста плода. p - уровень статистической значимости различий показателей между группами по критерию по критерию Краскела-Уоллиса (H-критерий) ($p<0,05$), критерию Манна-Уитни (U-критерий), критерию хи-квадрат или критерию Фишера[#]. Значимыми считались различия при $p<0,017$ (с поправкой Бонферрони)

Из Таблицы 4 видно, что в группах мальчиков с СОА/ГС в 3 случаях имели место преждевременные роды (1 человек в ОГ-I и 2 человека в ОГ-II группе). В КГ все подростки родились доношенными (более 37 недель гестации). Доли участников, рожденных с синдромом задержки роста плода (СЗРП), а также морфометрические показатели при рождении в разных группах были сопоставимы.

Далее были проанализированы особенности ранней неонатальной адаптации у подростков с СОА/ГС, течение которой во многом зависит от характера ante- и интранатального периодов (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика раннего неонатального периода у обследованных подростков

Показатель	ОГ-I n=20 (1)	ОГ-II n=35 (2)	КГ n=20 (3)	p (H)
Апгар 1, баллы	8[7–8] 7–8	8[7–8] 5–8	8[8–9] 7–9	0,017 (8,096)
*U: $p^{1-3}=0,026$; $p^{1-2}=0,136$; $p^{2-3}=0,016$				
Апгар 5, баллы	9[8–9] 8–10	9[8–9] 7–9	9[9–9] 8–10	0,264 (3,982)
*U: $p^{1-3}=0,180$; $p^{1-2}=0,853$; $p^{2-3}=0,094$				
Физиологическая адаптация	11(55%)	13(37,14%)	16(80%)	-
$p^{1-3}=0,091$, $\chi^2=2,85$; $p^{1-2}=0,199$, $\chi^2=1,65$; $p^{2-3}=0,022$, $\chi^2=9,38$				
ПФГ и ПГ	1(5%)	11(31,43%)	-	-
# $p^{1-2}=0,021$				
ГИП ЦНС	2(10%)	2(5,71%)	1(5%)	-
# $p^{1-3}=0,500$; $p^{1-2}=0,463$; $p^{2-3}=0,500$				
СДР с потребностью в ИВЛ	1(5%)	2(5,71%)	-	-
# $p^{1-2}=0,500$				
БЛД	1(5%)	1(2,86%)	-	-
# $p^{1-2}=0,599$				

Данные представлены в виде Me [25%-75%] и min-max, абс.(%). Me – значение медианы; n – число наблюдений; абс. – абсолютная частота распределения

признака; % - частота встречаемости признака. ПФГ - пролонгированная физиологическая гипербилирубинемия; ПГ – патологическая гипербилирубинемия; ГИП ЦНС – гипоксически-ишемическое поражения центральной нервной системы; СДР - синдром дыхательных расстройств; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; БЛД – бронхолегочная дисплазия. p - уровень статистической значимости различий показателей между группами по критерию Краскела-Уоллиса (H-критерий) ($p < 0,05$), по критерию Манна-Уитни (U-критерий)*, критерию хи-квадрат (χ^2) или критерию Фишера#. $P < 0,05$ для переменных «ПФГ и ПГ», «СДР» и «БЛД»; $p < 0,017$ (с поправкой Бонферрони) для остальных переменных

Из Таблицы 5 видно, что мальчики с СОА/ГС отличались от КГ по среднему количеству баллов, полученных на 1-й и 5-й минутах их внеутробной жизни. Показано, эти дети значимо чаще рождались с признаками длительного внутриутробного неблагополучия (ХВУГП), получая более низкую оценку по шкале Апгар даже после повторного осмотра (на 5-минуте). Данная тенденция наиболее характерна для подростков с ожирением. Физиологический период ранней неонатальной адаптации у подростков с СОА/ГС встречался реже, чем в КГ, независимо от статуса веса. Однако частоты в группах не достигали уровня статистической достоверности с учетом поправки на множественность сравнений. При этом у мальчиков с СОА/ГС и ожирением в раннем периоде новорожденности значимо чаще, чем при НМТ, регистрировались пролонгированные физиологические и патологические гипербилирубинемии ($p_{ог-1-огп} = 0,021$).

Как было отмечено ранее, значительную роль в формировании любой хронической патологии играют перенесенные заболевания [104]. Проанализировав сведения о болезнях, перенесенных подростками с СОА/ГС в зависимости от статуса веса, выявили следующие особенности: в ОГ-II зафиксировано наибольшее количество человек с частотой ОРИ более 4 эпизодов в год - 16 (45,7%), что в 2,1 раз превышало аналогичный показатель в КГ (22,2%, $p = 0,055$), в 1,8 раз – в ОГ-I группе (25%, $p = 0,128$); острым тонзиллитом болели 5 мальчиков из ОГ-I группы и 6 – из ОГ-II группы (различия статистически не

достоверны), острой пневмонией – 5 и 9 человек, соответственно ($p_{\text{ОГ-I} - \text{КГ}}=0,091$; $p_{\text{ОГ-I} - \text{ОГ-II}}=0,953$; $p_{\text{ОГ-II} - \text{КГ}}=0,055$), детскими инфекциями – 70% ($n=14$) и 51,42% ($n=18$) в ОГ-I и ОГ-II, соответственно (различия статистически не достоверны между группами и КГ), острой кишечной инфекцией – 0 и 4 подростка, соответственно. Также изучена частота аденотонзилэктомий, проведенных пациентам в раннем возрасте, и выявлено, что она была сопоставима между группами.

Резюме

Итак, анализ клинико-anamnestических данных выборки мальчиков-подростков показал, что пациенты с СОА/ГС и ожирением достоверно чаще имели высокий процент родственников с коморбидной патологией и сниженные адаптационные возможности в раннем неонатальном периоде. Резкая дисгармоничность развития также отличала их от сверстников с НМТ. При этом частота сопутствующей хронической патологии на момент обследования, а именно заболеваний ВДП, была сопоставима при наличии СОА/ГС, не зависимо от статуса веса, но имела свои особенности в группах: АТГ у мальчиков с СОА/ГС и ожирением, СНП при изолированном СОА/ГС. Некоторые антропометрические параметры, такие как ОкрШ, ОБ и отношение ОТ/ОБ имели тенденцию к повышению, если подросток с НМТ имел СОА/ГС. Среди жалоб, предъявляемых мальчиками, были некоторые, характерные для СОА/ГС: утренние головные боли и ксеростомия после пробуждения (в обеих группах с СОА/ГС, но чаще при ожирении). Однако, ожидаемые нами значимые межгрупповые различия (для пациентов с наличием и отсутствием нарушений дыхания во сне) в жалобах на нарушение концентрации внимания и ухудшение памяти обнаружены не были.

Увеличение частоты распространённости симптомов СОА/ГС в семейном анамнезе подростков подтверждает известный в литературе факт семейной

предрасположенности данного заболевания, а выявленное неблагоприятное течение перинатального периода и снижение адаптационных возможностей ребенка в раннем детстве может представлять определенный интерес в перспективе поиска значимых детерминант когнитивных изменений у подростков с СОА/ГС.

В следующих разделах данной работы будут подробно представлены результаты других методов анализа данных для выявления возможных особенностей и взаимосвязей при когнитивном снижении у подростков СОА/ГС.

ГЛАВА 4. СУБЪЕКТИВНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТТЕРНА СНА И АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЕГО НАРУШЕНИЙ У СТАРШИХ ПОДРОСТКОВ ПО ДАННЫМ АНКЕТИРОВАНИЯ

Как известно, сон является одним из важнейших факторов развития ребенка на всех этапах его постнатального онтогенеза. Он воздействует на работу нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и ряда других систем организма, существенно влияет на физическое и психомоторное развитие, эмоциональное состояние, память и умственную работоспособность [23, 45, 97, 173]. В последние десятилетия внимание исследователей обращено к проблемам сна у детей школьного возраста [41-43, 51, 97, 223, 248, 270, 340, 409, 411, 413, 420]. Учащение случаев нарушений сна у школьников часто связывают с изменяющимися условиями социальной жизни и психической адаптацией, наличием новых требований к распорядку дня, режиму занятий и отдыха, отсутствием адекватной гигиены сна, возрастающей когнитивной нагрузкой по мере в процессе обучения, половым созреванием, а также длительностью воздействия различных электронных устройств (смартфоны, планшеты, компьютеры и т.п.) [106, 270, 413]. Многие исследователи отмечают нарушения сна примерно у половины обследуемых детей [51, 430].

Установлено, что нормой продолжительности сна для подростков 14-17 лет считается 8-10 часов с суток, минимально допустимой (но не рекомендуемой) границей является 7 часов [246]. Однако даже при достаточном количестве времени сна подростки испытывают повышенную дневную сонливость по сравнению с детьми допубертатного возраста, что может быть результатом возрастных изменений в нейронных связях в головном мозге. Ученые считают, что недостаток сна, определяемый как продолжительность сна, недостаточная для удовлетворения потребностей во сне, и время сна, не соответствующее циркадным ритмам организма [380], имеет уровень эпидемии в популяции старшеклассников [411, 248]. Популяционные и клинические исследования среди подростков (11–17 лет) показали тесную связь между хроническим ограничением

времени сна и тревогой, депрессией и соматической болью [175]. Респонденты, которые сообщали о более короткой продолжительности сна, также демонстрировали снижение школьной успеваемости [145] и рискованное поведение, включая употребление алкоголя/или наркотиков и повышенную сонливость при выполнении ответственных действий (управление транспортным средством, занятиях спортом и т.п.) [325].

Тем не менее, проблемы, связанные со сном, и их последствия для соматического и психического здоровья у российских школьников остаются малоизученными. Среди доступных источников литературы найдены несколько исследований по оценке качества и показателей сна у школьников, проживающих в Северо-западных регионах РФ. В работе ученых из Института биологии Карельского научного центра РАН было показано, что у подростков с возрастом происходит закономерное уменьшение продолжительности сна [51]. Подобный паттерн ранее был зафиксирован у школьников из Мурманской области и Республики Коми [157]. Также выявлено, что качество сна хуже у девочек-старшекласниц, а уровень академической успеваемости достоверно зависит от значений социального джетлага, средней продолжительности сна и хронотипа.

В связи с вышеизложенным, интересным представилось изучение паттерна и поведения, связанного со сном, а также выявление его нарушений и их частоты у старших школьников г. Иркутска по данным анкетирования, проведенного среди общей популяции учащихся 10-х классов, а также среди старших подростков с ожирением – пациентов педиатрического стационара с последующим сравнением этих данных с контрольными значениями у подростков с НМТ из популяционной выборки для оценки влияния ожирения на исследуемые показатели.

4.1. Характеристика паттерна сна и анализ распространенности его нарушений у старшеклассников г. Иркутска по данным анкетирования (популяционное исследование)

На этапе популяционного исследования была произведена общая оценка ритма «сон-бодрствование», субъективного качества сна и привычек, связанных со сном, а также изучена распространенность и структура нарушений сна (в том числе симптомов СОА/ГС) по данным анкетирования у 414 старшеклассников школ г. Иркутска.

4.1.1. Субъективные параметры сна у школьников 15-17 лет

В Таблице 6 приведены основные параметры ритма «сон-бодрствование» у обследованных школьников в общей выборке и в зависимости от половой принадлежности.

Таблица 6 – Основные характеристики ритма сна и бодрствования у старших школьников г. Иркутска

Параметр	общая выборка n=414	мальчики n=152	девочки n=262	p
Продолжительность ночного сна в будни, ч.	7,5[6,7;8] 3 –10	8[7;8,25] 4,5 –10	7[6,5;8] 3 –10	0,000
менее 7 ч., абс.(%)	101(24,4%)	26(17,1%)	75(28,6%)	0,008* $\chi^2=6,92$
От 7 до 8 ч. (не включительно), абс.(%)	131(31,6%)	44(28,9%)	87(33,2%)	0,369 $\chi^2=0,81$
8 ч. и более, абс.(%)	182(44%)	82(54%)	100(38,2%)	0,000* $\chi^2=15,01$
Продолжительность ночного сна в выходные, ч.	9,5[8,5;10] 3 –14	9[8;10] 3 –12,5	9,85[8,5;10] 3 –14	0,193
менее 7 ч., абс.(%)	7(1,7%)	4(2,6%)	3(1,1%)	0,665 [#]
От 7 до 8 ч. (не включительно), абс.(%)	24(5,8%)	9(5,9%)	15(5,7%)	0,934 $\chi^2=0,01$

Продолжение Таблицы 6

8 ч. и более, абс.(%)	383(92,5%)	139(91,4%)	244(93,1%)	0,969
Время, необходимое для засыпания, мин.	15[10;30] 1 – 120	10[6;20] 1 – 120	15[10;30] 3 – 120	0,007
Время отхода ко сну в будни	23:00 [22:30;00:00] 21:00– 04:00	23:00 [23:00;01:00] 21:00– 03:00	23:00 [22:42;00:00] 21:00 – 04:00	0,128
Время отхода ко сну в выходные	24:00 [23:00;01:00] 20:00 – 06:00	24:00 [23:00;01:00] 20:00 – 06:00	24:00 [23:00;01:00] 20:00 – 05:00	0,707
Время утреннего пробуждения в будни	06:45 [06:30;07:15] 05:00 – 10:00	07:00 [06:42;07:30] 05:00 – 10:00	06:45 [6:30;07:00] 05:42 – 10:00	0,000
Время утреннего пробуждения в выходные	10:00 [09:00;11:00] 05:00 – 15:00	10:00 [09:00;11:00] 05:00 – 14:00	10:00 [09:30;11:30] 06:00 – 15:00	0,009
Социальный джетлаг (2 ч. и более)	104(25,1%)	42(27,6%)	62(23,7%)	0,370 $\chi^2=0,81$
Наличие дневного сна	252(60,8%)	69(45,4%)	183(69,8%)	0,000* $\chi^2=24,15$
Эпизодическая потребность (1-2 раза в неделю)	121(29,2%)	38(25%)	83(31,7%)	0,149 $\chi^2=2,07$
Регулярная потребность (3-4 и более раз в неделю)	131(31,6%)	31(20,4%)	100(38,1%)	0,000* $\chi^2=14,05$
Продолжительность дневного сна, мин.	40[25-50] 15 – 180	40[25-47,5] 15 – 110	40[25-55] 15 – 180	1,000
Хронотип:				
1) Утренний	33(8%)	17(11,2%)	16(6,1%)	0,066 $\chi^2=3,38$
2) Промежуточный	121(29,2%)	46(30,3%)	75(28,6%)	0,724 $\chi^2=0,12$
3) Вечерний	260(62,8%)	89(58,5%)	171(62,3%)	0,173 $\chi^2=1,86$

Время отхода ко сну и время утреннего пробуждения представлены в 24-ч. формате. Данные представлены в виде Me[25%;75%] и min-max, абс.(%). n – число наблюдений; абс. – абсолютная частота распределения признака; % - частота встречаемости признака. p - статистически значимые различия показателей между мальчиками и девочками по критерию Манна-Уитни (U-критерий), критерию хи-квадрат (χ^2)* или критерию Фишера[#]

Из представленного в Таблице 6 материала видно, что медиана времени пробуждения школьников составила 6:45 в будние дни и 10:00 – в выходные дни,

а времени отхода ко сну – 23:00 и 24:00, соответственно. При этом отмечено, что девочки во время школьной недели вставали раньше, чем мальчики ($p=0,000$), а в нерабочие дни - позже ($p=0,009$), что согласуется с данными некоторых исследователей [363]. Хотя по времени отхода ко сну в течение всей недели гендерных различий выявлено не было. В среднем школьникам требовалось от 10 до 30 минут (Me 15 мин.), чтобы уснуть как в будние, так и в выходные дни, однако девочки засыпали дольше, чем мальчики ($p=0,007$). Социальный джетлаг отмечался у $\frac{1}{4}$ всех школьников, но без достижения уровня статистической значимости по половому признаку.

Как было отмечено ранее, на параметры сна подростков (особенно в старшем возрасте) параллельно влияют изменяющиеся биорегуляторные механизмы и психосоциальные факторы, что приводит к значительному укорочению его продолжительности и неполучению достаточного количества сна во время учебной недели до 90% старшеклассников, а в выходные дни – до 60% [248]. В настоящем исследовании показано, что средняя продолжительность ночного сна в будние дни составила 7,5 ч. (8 ч. для мальчиков и 7 ч. для девочек, $p=0,000$). В выходные дни продолжительность сна была на 2 ч. больше, а различия по времени, затраченному на сон, у мальчиков и девочек не достигали уровня статистической значимости, но наблюдалась тенденция к его увеличению у подростков женского пола. Полученные данные согласуются с результатами зарубежных ученых, показавших, что девочки-подростки в выходные девочки спят больше, чем мальчики [51, 321, 364]. Изучение особенностей хронотипа у старшеклассников показало, что промежуточный и вечерний хронотип в данной популяции встречались значительно чаще, в пользу последнего, а доля подростков с утренним хронотипом составила всего 0,08 (8%) ($p=0,000$). При этом достоверных половых различий выявлено не было.

В целом следует отметить, что только 44% респондентов имели достаточный ночной сон в течение учебной недели. При этом наблюдались различия по гендерному признаку: мальчики значимо чаще, чем девочки спали более 8 часов ($p=0,000$). Следует также отметить, что недопустимо малое

количество часов сна (менее 7) для данной возрастной группы каждую ночь в будни имела четверть подростков. Однако в выходные дни школьники (без отличий по полу) ожидаемо позволяли себе «отоспаться», увеличивая данный показатель до 92,5% ($p=0,000$).

Важным показателем достаточности и качества ночного сна для детей школьного возраста и взрослых служит наличие или отсутствие потребности в дневном сне [376]. Согласно Рекомендациям, качество ночного сна для возрастной категории «14-17 лет» оценивается как «хорошее» при отсутствии потребности в дневном сне, и только 20% экспертов допускают наличие 1 эпизода сна в день. Продолжительность дневного сна менее 20 минут в день указывает на хорошее качество и достаточность времени ночного сна (20% экспертов допускается суммарная длительность 120 мин., однако качество сна признается удовлетворительным).

По нашим данным около 60% всех опрошенных школьников отметили наличие, по меньшей мере, 1-2 дневных снов в течение учебной недели (из них регулярно испытывали потребность во сне в дневное время около половины респондентов), при этом девочки достоверно чаще имели дневной сон, чем мальчики ($p=0,000$). Следует отметить, что продолжительность дневных снов в общей выборке составляла от 15 до 180 минут (Me 40), без значимых различий по полу. Также судить о качестве ночного сна в целом мы могли на основании таких сведений, как «удовлетворенность» подростков своим сном, «хороший» сон всю ночь, не более 3 пробуждений (предпочтительнее 1-2) за ночь длительностью менее 5 минут. В исследовании С.Н. Коломейчука и соавт. (2017) было показано, что 75,5% респондентов школьного возраста отмечали плохое и крайне плохое качество сна, при этом качество сна у девочек было значимо хуже, чем у мальчиков [51]. В настоящей работе было получено, что свой сон как «хороший» на протяжении всей ночи за две недели, предстоящие анкетированию, оценивали только 43% учащихся (48,6% составили мальчики), «неудовлетворенными» сном остались 43,4% мальчиков и 65,3% девочек ($p=0,000$), более 3 пробуждений за ночь имели 43,7% респондентов (30,3 и 51,5%, соответственно, $p=0,000$).

Полученные результаты позволяют судить о неадекватном качестве сна у значительного количества обследованных старшеклассников, с преобладанием подростков женского пола.

4.1.2. Распространенность и структура нарушений сна у старшеклассников г. Иркутска

Исходя из значительной распространенности нарушений сна у подростков по данным литературы, а также наличия выявленных изменений ритма «сон-бодрствование», как предрасполагающих к их появлению, так и являющихся следствием возможных нарушений паттерна сна, была проанализирована распространенность его расстройств и их структура в популяции старших школьников.

В Таблице 7 представлена распространенность нарушений сна по данным субъективной оценки школьниками наличия проблем со сном и дополнительного анализа анкет исследователем, что наиболее полно характеризует не только наличие проблем со сном, но и их особенности.

Таблица 7 – Распространенность симптомов нарушений сна у старшеклассников г. Иркутска по результатам анкетирования

Параметр	общая выборка n=414	мальчики n=152	девочки n=262	p
Наличие симптомов нарушений сна (самооценка)	164(39,6%)	41(27%)	123(47%)	0,000 $\chi^2=16,04$
Наличие симптомов нарушений сна (анализ анкет исследователем)	257(62%)	73(48%)	184(70,2%)	0,000 $\chi^2=20,14$
Адекватная оценка наличия проблем со сном	154(37,2%)	37(24,3%)	117(44,6%)	0,000 $\chi^2=16,99$
«Ложноположительный» ответ	10(2,4%)	4(2,6%)	6(2,3%)	0,533 [#]
«Ложноотрицательный» ответ	103(24,9%)	36(23,7%)	67(25,6%)	0,668 $\chi^2=0,18$

Данные представлены в виде абс.(%). n – число наблюдений; абс. – абсолютная частота распределения признака; % - частота встречаемости признака. p -

статистически значимые различия показателей между мальчиками и девочками по критерию хи-квадрат (χ^2) или критерию Фишера[#]

Как было отмечено выше, неполноценный сон ассоциируется с повышением риска задержки психического развития, ухудшением коммуникативной функции, избыточной массой тела и рядом других нарушений здоровья и качества жизни ребенка, а затем и взрослого [262, 455], а распространенность различных расстройств сна в детском и подростковом возрасте крайне высока [87, 125].

Из полученных нами результатов видно, что на наличие проблем со сном указывают 39,6% старшеклассников, при этом девочек почти в 2 раза больше чем мальчиков ($p=0,000$). Однако при дополнительной оценке анкет было выявлено, что распространенность симптомов нарушений сна у школьников г. Иркутска достигает 62%, за счет увеличения доли лиц, как мужского пола, так и женского, но при сохранении половых различий. Таким образом, обнаружено, что адекватно оценили наличие у себя расстройств сна 37% респондентов (девочки чаще, чем мальчики, $p=0,000$), 2,4% дали «ложноположительный» ответ (утверждение о наличии проблем со сном при их отсутствии по ответам на вопросы о процессе сна) и 24,9% - «ложноотрицательный» ответ (утверждение об отсутствии проблем со сном при их наличии по ответам на вопросы о процессе сна). Таким образом, при субъективной оценке наличия проблем со сном подростки могут с равной вероятностью дать, как адекватный ответ, так и недооценить имеющуюся ситуацию, особенно это касается мальчиков. Исходя из этого, необходим детальный анализ и сопоставление анкетных данных для адекватного понимания масштабов распространенности нарушений сна в данной возрастной группе даже на основании субъективной оценки. Частота жалоб на нарушения сна у подростков с ожирением при данном анализе не оценивалась из-за малого количества человек с данным диагнозом (7 мальчиков и 6 девочек из общей популяции старшеклассников), однако эти участники были включены в основные группы (подростки с ожирением) для дальнейшего исследования.

Кроме наличия симптомов нарушений сна, в процессе анкетирования выясняли также их длительность и возможные причины, по мнению школьников. Следует отметить, что данные показатели удалось оценить только у 60% респондентов (указали соответствующие данные в анкете, $n=154$), имевших их проявления по анализу анкет исследователем. Так, показано, что длительность симптомов нарушений сна (по субъективным ощущениям) менее 1 месяца составляла у 46 человек (30%), 1-6 месяцев – у 41 человек (26,6%), 6-12 месяцев – у 34 человек (22%), 1-5 лет – у 24 человек (15,6%) и более 5 лет – у 9 человек (5,8%).

Из представленных данных видно, что 70% опрошенных школьников предъявляли жалобы на нарушения сна длительностью более 1 месяца, а 43,5% – более 6 месяцев, что позволяет судить о хронизации расстройств [99]. На рисунке 9 представлено распределение респондентов по длительности нарушений сна на основании их субъективной оценки с учетом половой принадлежности. Следует отметить, что значимых различий обнаружено не было, однако показано, что мальчики чаще всего указывали период времени от 1 до 6 мес., а девочки – 0-1 месяцев. Также выявлена тенденция к преобладанию подростков мужского пола в категории «длительность проблем со сном более 5 лет» ($p=0,142$). На наличие симптомов нарушений сна длительностью более 6 месяцев указали 51% мальчиков и 41% девочек ($p=0,269$).

Наиболее распространенными причинами, приводящими к симптомам нарушений сна, по мнению старшеклассников, явились несоблюдение режима дня и стрессовые ситуации в семье и школе (включая проблемы в отношениях): их отметили 74,4% и 64,7% респондентов, соответственно. Проблемы со здоровьем и использование гаджетов перед сном расценили как провоцирующий фактор только 11,3% подростков. Сочетание нескольких причин отметили 47% респондентов. При этом девочки достоверно чаще, чем мальчики, указывали несоблюдение режима дня, как основную причину их проблем со сном ($p=0,022$, $\chi^2=5,27$).

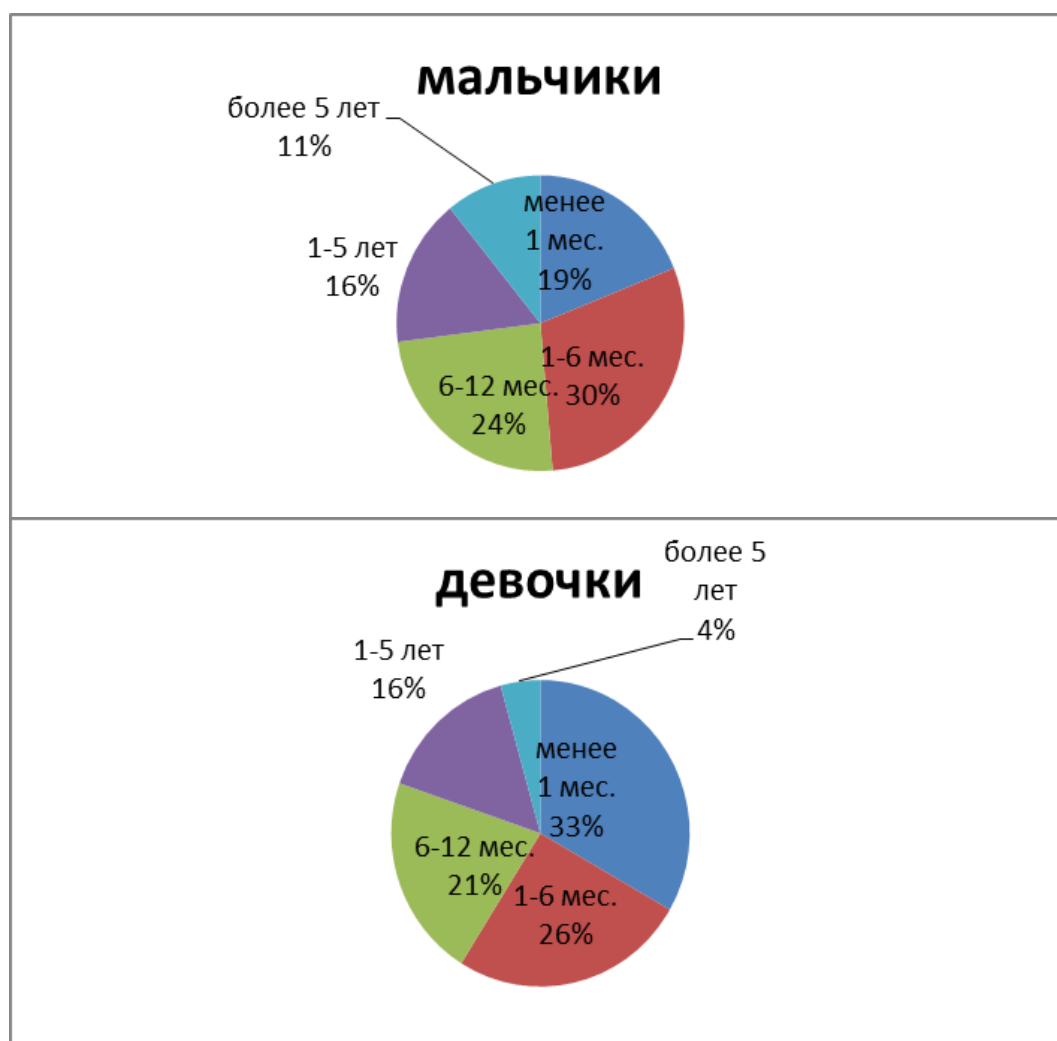


Рисунок 9 – Распределение школьников по длительности симптомов нарушений сна в зависимости от пола

Далее была проанализирована структура основных жалоб, связанных со сном, указываемых подростками при заполнении анкеты (Таблица 8).

По данным исследователей симптомы инсомнии (трудности инициации и поддержания сна) отмечают от 10 до 25% подростков 13-18 лет [205] и 18.5% (23,6% среди девочек и 12.5% среди мальчиков) старшеклассников 16-18 лет [253], а 35% сообщили, что «плохой» сон влияет на их дневное функционирование [205]; парасомнии (снохождение/сноговорение, ночные кошмары и др.) встречаются у 6-10% детей, однако к старшему подростковому возрасту их частота увеличивается до 28% с превалированием симптомов у девочек в соотношении примерно 2:1; симптомы СОА/ГС выявляют у 4-11% подростков [222].

Таблица 8 – Структура основных жалоб, связанных со сном, у старшеклассников

	Вся выборка n=414	мальчики n=152	девочки n=262	p (χ^2)
Трудности засыпания	184(44,4%)	47(31%)	137(52,3%)	0,000 (17,79)
Частые ночные пробуждения	166(40%)	41(27%)	125(47,7%)	0,000 (17,22)
Ранние утренние пробуждения	132(31,9%)	26(17,1%)	106(40,4%)	0,000 (24,15)
Ночные кошмары	111(26,8%)	25(16,4%)	86(32,8%)	0,000 (13,15)
Снохождение	34(8,2%)	11(7,2%)	23(8,8%)	0,582 (0,31)
Симптомы СОА/ГС	56(13,5%)	34(22,4%)	22(8,4%)	0,000 (14,88)

Данные представлены в виде абс.(%). n – число наблюдений; абс. – абсолютная частота распределения признака; % - частота встречаемости признака. p - статистически значимые различия показателей между мальчиками и девочками по критерию хи-квадрат (χ^2)

Как видно из Таблицы 8, наиболее частыми жалобами, связанными с процессом сна, среди обследованных школьников были ночные (более 3 за ночь) и ранние утренние пробуждения с неспособностью снова заснуть, а также ночные кошмары (негативно окрашенные сновидения с воспроизведением увиденного после пробуждения). Кроме этого подростки отмечали трудности засыпания, снохождения и нарушения дыхания во время сна. При этом у девочек значительно чаще отмечались симптомы инсомнии ($p=0,000$) и угрожающие сновидения ($p=0,000$) (что согласуется с указанными выше данными литературы), а у мальчиков – расстройства дыхания во время сна ($p=0,000$), что также подтверждает известные сведения о половом диморфизме в распространённости указанных нарушений сна в популяции среди взрослого населения [70, 120].

Следует отметить, что «старшая» школа — это период, когда учащиеся находятся под постоянным воздействием стрессоров, стараются оправдывать ожидания родителей и учителей, совмещать социальную жизнь, спорт и внеклассные мероприятия, увеличивается частота депрессий и тревожных расстройств. 27% старшеклассников сообщают о наличии хронического

школьного стресса, при этом девочки значимо чаще [284]. Любое стрессовое воздействие закономерно сопровождается эмоциональной гиперактивацией – возникает острая инсомния, а при хроническом действии стрессора, активируются поддерживающие факторы и развивается также нарушение работы системы деактивации, которая поддерживает регулярность цикла «сон—бодрствование», формируется хроническое нарушение сна.

В текущем исследовании на наличие хронического эмоционального стресса, расцениваемого как провоцирующий и поддерживающих фактор инсомнии, указали более 60% респондентов, с соотношением м:д, как 1:2 ($p=0,003$, $\chi^2=8,54$), а нарушение гигиены сна – до 75%. При этом симптомы инсомнии отмечают у себя 56% старшеклассников (36,8% мальчиков и 67% девочек, $p=0,014$), что указывает на вероятную взаимосвязь их появления и персистенции с указанными факторами. А наличие половых различий согласуется с известными данными литературы, подчеркивающими преобладание симптомов инсомнии у лиц женского пола, как в детской, так во взрослой популяции [109, 253]. При детальном анализе инсомнических жалоб, выявленных у подростков, показано, что регулярные (3 и более ночей в неделю) симптомы испытывают 32% респондентов (23,7% мальчиков и 37% девочек, $0,005$), а 16,2% старшеклассников (12,5% мальчиков и 18,3% девочек, $p=0,121$) указывают период от начала появления инсомнических жалоб не менее 1 месяца, что позволяет предположить синдромальный диагноз инсомнии.

Как отмечалось ранее, недостаточная продолжительность и нарушение качества сна отражается на возможностях дневного функционирования в любом возрасте. В настоящей работе было выявлено, что нарушение дневного функционирования в виде дневной усталости и сонливости отмечали 324 (78,3%) из 414 респондентов (70,4% мальчиков и 82,8% девочек, $p=0,003$), при этом регулярное снижение активности в течение дня испытывали 54,8% старшеклассников (33,5% и 67% соответственно, $p=0,000$). Однако, при бальной оценке выраженности дневной сонливости по Epworth, средний бал в популяции школьников г. Иркутска был равен 5 [3-7], что соответствует отсутствию

выраженной дневной сонливости. При этом анализ данных шкалы с учетом половой принадлежности выявил достоверную разницу в сумме баллов, так Me у мальчиков составила 3 балла [0-6] 0 – 19, а у девочек - 6 баллов [2-9] 0 – 21 ($p=000$), что свидетельствует о наличии части подростков с повышенной дневной сонливостью, более выраженной у лиц женского пола. Показанные половые различия объясняются меньшей продолжительностью ночного сна и большей частотой симптомов его нарушений у девочек.

Таким образом, учитывая, что постоянный дефицит сна и наличие его расстройств влияют на все сферы функционирования подростков, включая академическую, психологическую и поведенческую, имеется настоятельная необходимость и важность оценки состояния сна и ритма «сон-бодрствование» в этом возрасте, особенно при выраженном нарушении дневной активности. Таким подросткам рекомендуется проведение диагностики для выявления и уточнения наличия проблем со сном, как с помощью субъективных методов: анкетирования, подробного анамнеза и ежедневного дневника сна, так и с использованием объективного метода – полисомнографии. Кроме того необходимо исключение состояний и заболеваний, которые могут стать причиной нарушений сна и дневного функционирования, путем детального расспроса и направления к узким специалистам. В данной работе подтверждено, что наиболее уязвимым контингентом для возникновения инсомнических нарушений являются девочки, а нарушений дыхания во время сна – мальчики, что диктует необходимость дифференцированного подхода к дополнительному обследованию школьников (например, обязательное посещение психолога для девочек и ЛОР-врача для мальчиков с симптомами тех или иных нарушений сна). Учитывая наличие в исследуемой популяции старшеклассников с ожирением (см. Главу 3, п.3.1.), что в известной мере является как фактором риска, так и следствием расстройств сна (ассоциации симптомов нарушений сна у подростков с ожирением будут рассмотрены далее) [16, 41, 46], данным подросткам рекомендована консультация эндокринолога. Разработки и проведения своевременных профилактических и лечебных мероприятий, включающих лечение любых основных нарушений сна,

увеличение общей продолжительности сна, изменение привычного поведения, связанного со сном и улучшение других факторов окружающей среды, влияющих на сон, является важным для здоровья и функционирования подростков.

4.2. Особенности паттерна сна и распространенности его нарушений у старших подростков с ожирением (клинико-популяционное исследование)

4.2.1. Субъективные параметры сна и особенности поведения, связанного со сном, при ожирении у подростков

В Таблице 9 представлены основные параметры ритма «сон-бодрствование» у обследованных подростков в зависимости от МТ и пола.

Таблица 9 – Основные характеристики ритма сна и бодрствования у обследованных подростков

Параметр	ОГ-1 n=81 (1)	ОГ-2 n=59 (2)	КГ-1 n=81 (3)	КГ-2 n=59 (4)
Продолжительность ночного сна в будни, ч.	7,7[7;8] 4,5 –10	7[6,5;8] 4–9	8[7;8] 5 –11	7[6,5;8] 4,5 –10
	*U: $p^{1-3}=0,640$; $p^{2-4}=0,898$			
менее 7 ч., абс.(%)	16(19,75%)	17(28,81%)	15(18,52%)	16(27,12%)
	$p^{1-3}=0,842$, $\chi^2=0,04$; $p^{2-4}=0,838$, $\chi^2=0,04$			
От 7 до 8 ч. (не включительно), абс.(%)	27(33,33%)	21(35,59%)	24(29,63%)	24(40,67%)
	$p^{1-3}=0,612$, $\chi^2=0,26$; $p^{2-4}=0,570$, $\chi^2=0,32$			
8 ч. и более, абс.(%)	38(46,91%)	22(37,29%)	42(51,85%)	18(30,51%)
	$p^{1-3}=0,530$, $\chi^2=0,39$; $p^{2-4}=0,437$, $\chi^2=0,61$			
Продолжительность ночного сна в выходные, ч.	9,5[9;10] 3 –13	9,5[8,5;10] 4,5 –12	9,5[8;10] 5 –13	9,5[8;10] 6 –12
	*U: $p^{1-3}=0,812$; $p^{2-4}=0,895$			
менее 7 ч., абс.(%)	1(1,23%)	3(5,08%)	2(2,47%)	2(3,39%)

Продолжение Таблицы 9

	# $p^{1-3}=0,500$; $p^{2-4}=0,500$			
От 7 до 8 ч. (не включительно), абс.(%)	12(14,81%)	11(18,64%)	19(23,46%)	13(22,03%)
	$p^{1-3}=0,014$, $\chi^2=5,99$; $p^{2-4}=0,647$, $\chi^2=0,21$			
8 ч. и более, абс.(%)	68(83,95%)	45(76,27%)	60(74,07%)	44(74,57%)
	$p^{1-3}=0,123$, $\chi^2=2,38$; $p^{2-4}=0,830$, $\chi^2=0,05$			
Время, необходимое для засыпания, мин.	15[10;30] 2 – 120	15[10;30] 5 – 120	10[6,20] 2 – 60	15[10,30] 1 – 120
	*U: $p^{1-3}=0,297$; $p^{2-4}=0,171$			
Время отхода ко сну в будни	23:00 [23:00;00:00] 21:00– 03:00	23:30 [23:00;00:00] 21:00– 04:30	23:00 [22:30;00:00] 21:00 – 01:30	23:00 [23:00;00:15] 22:30 – 02:00
	*U: $p^{1-3}=0,240$; $p^{2-4}=0,015$			
Время отхода ко сну в выходные	24:00 [23:15;01:00] 21:00 – 04:00	24:00 [23:00;01:00] 21:00 – 05:00	24:00 [23:00;01:00] 20:00 – 04:00	24:00 [23:00;01:00] 20:00 – 03:00
	*U: $p^{1-3}=0,317$; $p^{2-4}=0,864$			
Время утреннего пробуждения в будни	07:00 [06:15;07:30] 05:00 – 10:00	07:00 [06:30;07:30] 06:00 – 10:00	07:00 [6:30;07:00] 05:00 – 10:00	06:45 [6:30;07:00] 05:00 – 9:30
	*U: $p^{1-3}=0,045$; $p^{2-4}=0,101$			
Время утреннего пробуждения в выходные	10:00 [09:00;11:00] 07:00 – 14:00	10:30 [09:30;11:00] 08:00 – 15:00	10:00 [09:30;11:00] 05:00 – 14:00	10:00 [09:00;11:00] 07:00 – 13:30
	*U: $p^{1-3}=0,174$; $p^{2-4}=0,176$			
Социальный джетлаг (2 ч. и более)	9(11,11%)	16(27,12%)	15(18,52%)	10(16,95%)
	$p^{1-3}=0,024$, $\chi^2=4,94$; $p^{2-4}=0,183$, $\chi^2=1,78$			
Наличие дневного сна Эпизодическая потребность (1-2 раза в неделю) Регулярная потребность (3 и более раз в неделю)	45(55,55%)	47(79,66%)	33(40,74%)	42(71,19%)
	$p^{1-3}=0,059$, $\chi^2=3,56$; $p^{2-4}=0,285$, $\chi^2=1,14$			
	28(34,57%)	17(28,81%)	21(25,92%)	24(40,68%)
	$p^{1-3}=0,231$, $\chi^2=1,43$; $p^{2-4}=0,176$, $\chi^2=1,83$			
	17(21%)	30(50,85%)	12(14,81%)	18(30,51%)
$p^{1-3}=0,305$, $\chi^2=1,05$; $p^{2-4}=0,024$, $\chi^2=5,06$				
Продолжительность дневного сна, мин.	45[30-60] 15 – 180	40[25-50] 15 – 130	40[30-45] 15 – 110	45[30-45] 15 – 180
	*U: $p^{1-3}=0,297$; $p^{2-4}=0,650$			

Примечание к Таблице 9

Время отхода ко сну и время утреннего пробуждения представлены в 24-ч. формате. Данные представлены в виде Me[25%;75%] и min-max, абс.(%). n – число наблюдений; абс. – абсолютная частота распределения признака; % – частота встречаемости признака; ОГ – основная групп; КГ – контрольная группа
p - статистически значимые различия показателей между группами по критерию Манна-Уитни (U-критерий), критерию хи-квадрат (χ^2)* или критерию Фишера# при $p < 0,05$

Результаты ранее проведенных исследований доказывают наличие связи между недостаточным и/или некачественным сном и избыточным весом, в том числе у подростков и молодых взрослых [15, 16, 215, 442]. Так, при обследовании 26 553 лиц данного возраста было определено отношение шансов (ОШ: 1,27) развития избыточной массы тела/ожирения при неполноценном сне, включая как его короткую продолжительность, так и низкое качество). Последующий детальный анализ показал более высокий риск развития ожирения (ОШ = 1,46) у лиц с плохим качеством сна независимо от его продолжительности [215].

Из представленной Таблицы 9 видно, что почти четверть обследованных подростков с ожирением (23,81%, n=33) спят менее 7 часов в течение ночи в будние дни, что является недопустимым для данной возрастной категории согласно Национальным рекомендациям [246]. При этом данный показатель не превышает среднепопуляционный уровень (24,4%), и не является более высоким, чем у подростков с НМТ (22,1%, n=31; $p=0,678$). Следует подчеркнуть, что наличие ночного сна более 8 часов (рекомендуемая норма) в равных долях отметили подростки с ожирением и НМТ (по 42,8% респондентов). Между основными и контрольными группами достоверной разницы по данному показателю не получено. Также, необходимо отметить, что подростки с ожирением обоего пола отходят ко сну в будни позднее, чем их сверстники с НМТ. При этом девочки с ожирением ложатся в кровать в течение учебной недели значимо позже, чем девочки с НМТ, а просыпаются несколько позже ($p=0,101$); мальчики из ОГ-1– просыпаются значимо раньше мальчиков из КГ-1 ($p=0,045$), а отходят ко сну без достоверной разницы с контролем. В выходные

дни продолжительность сна значительно увеличивается у всех подростков независимо от пола и статуса веса и составляет в среднем 9,5 ч., а более 8 часов спят 80,71% участников с ожирением и 74,28% с НМТ ($p=0,198$). Социальный джетлаг наблюдался в равных долях у подростков с ожирением и НМТ (17,85%).

Как отмечалось ранее, наличие дневного сна у подростков (более 0-1 в день, более 20 мин.) и лиц старшего возраста является критерием неудовлетворительного качества ночного сна. При обследовании подростков с ожирением выявлена повышенная потребность в дневном сне в целом по сравнению с их сверстниками с НМТ (65,71% и 53,57%, $p=0,038$). При этом выявлено значимое превышение количества регулярных дневных снов у респондентов с ожирением (33,57% против 21,43%, соответственно), что вероятно указывает на худшее качество сна в данной группе при относительно сохранной его общей продолжительности, а также наличия СОА/ГС у лиц в данной когорте, главным признаком которого является повышенная дневная сонливость. Также показано, что частота регулярных (но более коротких) дневных снов была выше у девочек с ожирением по сравнению с девочками с НМТ ($p=0,024$).

Далее были оценены особенности привычных действий, обычно совершаемых подростками с ожирением разного пола перед сном, находясь в постели. Результаты сравнительного анализа с группами контроля представлены в Таблице 10.

Как хорошо известно, нарушение гигиены сна, одним из правил которой является использование кровати только для сна, ведет к расстройствам ритма «сон-бодрствование», а, следовательно, к увеличению массы тела. Важными факторами развития ожирения также являются вечерние «перекусы» и увеличение экранного времени [142, 179]. Использование кровати перед сном «не по назначению» среди обследуемых подростков с ожирением достигало 75,31% ($n=61$) среди мальчиков и 84,74% ($n=50$) ($p=0,389$) среди девочек, по сравнению с 61,73% ($n=50$) и 69,5% ($n=41$) в контроле, соответственно ($p_{OG-1-KG-1}=0,063$; $p_{OG-2-KG-2}=0,712$).

Таблица 10 – Особенности привычного поведения перед сном у подростков с ожирением в зависимости от пола

Параметр	ОГ-1 n=81 (1)	ОГ-2 n=59 (2)	КГ-1 n=81 (3)	КГ-2 n=59 (4)
Использование гаджетов, просмотр ТВ	44(54,32%)	26(43,06%)	31(38,27%)	18(30,51%)
	$p^{1-3}=0,040, \chi^2=3,65; p^{2-4}=0,166, \chi^2=1,92$			
Прием пищи	30(37,03%)	18(30,51%)	23(28,39%)	13(22,03%)
	$p^{1-3}=0,241, \chi^2=1,37; p^{2-4}=0,318, \chi^2=1,00$			
Выполнение домашних заданий	14(17,28%)	19(32,2%)	21(25,92%)	25(42,37%)
	$p^{1-3}=0,181, \chi^2=1,79; p^{2-4}=0,253, \chi^2=1,30$			
Мысли перед сном	34(42%)	34(57,63%)	37(45,68%)	37(62,71%)
	$p^{1-3}=0,635, \chi^2=0,23; p^{2-4}=0,573, \chi^2=0,32$			

Данные представлены в виде абс.(%). n – число наблюдений; абс. – абсолютная частота аспределения признака; % - частота встречаемости признака; ОГ – основная групп; КГ – контрольная группа. p - статистически значимые различия показателей между ОГ и КГ по критерию хи-квадрат (χ^2) при $p < 0,05$

При сопоставлении числа респондентов одного пола в ОГ1-2 и КГ1-2 по занятию определенными видами деятельности в кровати значимые различия были отмечены у мальчиков только относительно привычки использования гаджетов и ТВ перед сном ($p_{ОГ-1-КГ-1}=0,040$). Также при ожирении отмечалась тенденция к приему пищи в вечернее и ночное время, как у мальчиков, так и у девочек ($p_{ОГ-1-КГ-1}=0,241$ и $p_{ОГ-2-КГ-2}=0,318$). При этом подростков с ожирением, указывающим на частое совершение подобных действий (4-7 дней в неделю), было также больше (без достижения уровня достоверности), чем их сверстников с НМТ ($p_{ОГ-1-КГ-1}=0,209; \chi^2=1,58$ и $p_{ОГ-2-КГ-2}=0,338; \chi^2=0,93$).

Таким образом, изучение особенностей режима «сон-бодрствование» и привычек, связанных со сном, у подростков с ожирением, в целом выявило сходные изменения, что и в общей популяции старших школьников обоих полов, согласующиеся с данными литературы. Однако выявлены известные факторы, предрасполагающие к развитию данного заболевания, такие как ухудшение качества сна и увеличение частоты негативных привычек, приводящих к

нарушению гигиены сна, а именно использование электронных устройств перед сном и потребность в приеме пищи, по сравнению с их сверстниками с НМТ.

4.2.2. Особенности распространенности и структуры нарушений сна у старших подростков с ожирением

Известно, что качество сна и наличие его нарушений ассоциированы не только со стрессом и неврологическими проблемами, но и с соматическими заболеваниями [3, 41, 43, 46, 409]. Исходя из этого, а также наличия выявленных изменений ритма «сон-бодрствование» у подростков с ожирением, предрасполагающих к их появлению, так и являющихся следствием возможных нарушений параметров сна, далее было проведено изучение особенностей распространенности проблем со сном, его качества и структуры нарушений по данным субъективной оценки у мальчиков и девочек с данным заболеванием по сравнению с их сверстниками с НМТ.

В Таблице 11 представлена сравнительная характеристика распространенности проблем со сном по оценкам самих подростков и анализа исследователя. По результатам проведенного анализа анкетных данных получено, что на наличие проблем со сном указали 47,86% (n=67) подростков с ожирением, что оказалось значимо больше, чем в контроле (33,57%, n=47, p=0,015). Девочки в ОГ-2 отмечали нарушения сна значительно чаще, чем их сверстницы из КГ-2 (p=0,027). Среди мальчиков наблюдалась только подобная тенденция (различия статистически не достоверны). Однако при дополнительной оценке анкет исследователем было получено, что распространенность симптомов нарушений сна у старших подростков с ожирением достигает 70% (n=98), а с НМТ – 53,57% (n=75, p=0,025), с сохранением тенденции к большей частоте жалоб у подростков ОГ-1 и ОГ-2 (больше у мальчиков с ожирением). Также следует отметить, что большинство респондентов, как мужского, так и женского пола, с ожирением и НМТ, недостаточно адекватно оценили наличие у себя расстройств сна.

Таблица 11 – Распространенность симптомов нарушений сна у подростков с ожирением разного пола по результатам анкетирования

Параметр	ОГ-1 n=81 (1)	ОГ-2 n=59 (2)	КГ-1 n=81 (3)	КГ-2 n=59 (4)
Наличие симптомов нарушений сна (самооценка)	32(39,51%)	35(59,32%)	24(26,63%)	23(38,98%)
$p^{1-3}=0,186, \chi^2=1,75; p^{2-4}=0,027, \chi^2=4,88$				
Наличие симптомов нарушений сна (анализ анкет исследователем)	56(69,13%)	43(72,88%)	35(43,20%)	40(67,79%)
$p^{1-3}=0,054, \chi^2=3,74; p^{2-4}=0,339, \chi^2=0,91$				
Адекватная оценка наличия проблем со сном	29(35,80%)	32(54,24%)	20(24,69%)	20(33,89%)
$p^{1-3}=0,124, \chi^2=2,37; p^{2-4}=0,138, \chi^2=2,20$				

Данные представлены в виде абс.(%). n – число наблюдений; абс. – абсолютная частота распределения признака; % - частота встречаемости признака; ОГ – основная групп; КГ – контрольная группа. p - статистически значимые различия показателей между ОГ и КГ по критерию хи-квадрат (χ^2) при $p < 0,05$

При сравнительном анализе длительности и возможных причин симптомов расстройств сна, по мнению подростков (данные 101 участника – 61 подросток с ожирением и 40 подростков с НМТ), получены следующие результаты. По данной субъективной оценки менее 1 месяца симптомы нарушений сна испытывали 19,67% (n=12) подростков с ожирением и 25% (n=10) подростков с НМТ ($p=0,526$); от 1 до 6 месяцев – 16,39% (n=10) и 32,5% (n=13), соответственно ($p=0,059$); от 6 до 12 месяцев – 21,31% (n=13) подростков с ожирением и 22,5% (n=9) подростков с НМТ ($p=0,887$); от 1 до 5 лет – 36,06% (n=22) и 12,5% (n=5), соответственно ($p=0,009$); и более 5 лет – 6,56% (n=4) подростков с ожирением и 7,5% (n=3) подростков с НМТ ($p=0,576$). Таким образом, расстройства сна длительностью более 1 месяца (т.е. истечение периода транзиторных расстройств и перехода к хронизации проблем со сном) субъективно отмечали 80,3% (n=49) подростков с ожирением, по сравнению с 75% (n=30) подростков с НМТ ($p=0,523$; $\chi^2=0,40$). При этом более 6 месяцев (хроническая форма расстройств сна) нарушениями сна по их мнению страдали 64% подростков из ОГ-1 – ОГ-2 и только 42,5% - из КГ-1 – КГ-2 ($p=0,034$; $\chi^2=4,49$), что подтверждает влияние ожирения на течение расстройств сна и/или поддерживающий эффект последних

для стабилизации метаболических нарушений. Результаты анализа указанных данных в группах с учетом полового признака представлены на Рисунке 10.

Из представленных диаграмм видно, что девочки из ОГ-2 чаще их сверстниц из группы контроля указывали длительность симптомов нарушений сна, включающую периоды 6-12 мес. ($p=0,288$) и 1-5 лет ($p=0,030$) и значительно реже – 0-1 мес. ($p=0,029$). При этом мальчики из ОГ-1 и КГ-1 отмечали периоды длительности проблем со сном в сопоставимом количестве, со сходной с девочками тенденцией только в отношении показателя «1-5 лет» ($p=0,126$).

Наиболее распространенными причинами, приводящими к симптомам нарушений сна, по мнению обследованных старшеклассников, как с ожирением, так и с НМТ, явились несоблюдение режима дня (в 88,52% и 75% случаях соответственно, $p=0,076$, $\chi^2=3,16$) и хронический эмоциональный стресс (в 62,29% и 55% случаях соответственно, $p=0,465$, $\chi^2=0,53$). Сочетание нескольких причин отметили 60,65% обследованных подростков в ОГ-1 – ОГ-2 и 62,5% - в КГ-1 – КГ-2 ($p=0,825$, $\chi^2=0,03$). Следует также отметить, что достоверных половых различий в частоте причин, провоцирующих нарушения сна в основных и контрольных группах, не выявлено. Полученные данные согласуются с известными литературными сведениями о влиянии хронического стресса и нарушения гигиены сна на формирование некоторых соматических заболеваний, в том числе ожирения [179, 215].

Кроме установления факта наличия или отсутствия симптомов нарушений сна у старшеклассников, была проанализирована структура основных жалоб, связанных со сном, указываемых респондентами, в зависимости от статуса веса. Результаты сравнительной оценки полученных данных представлены в Таблице 12.

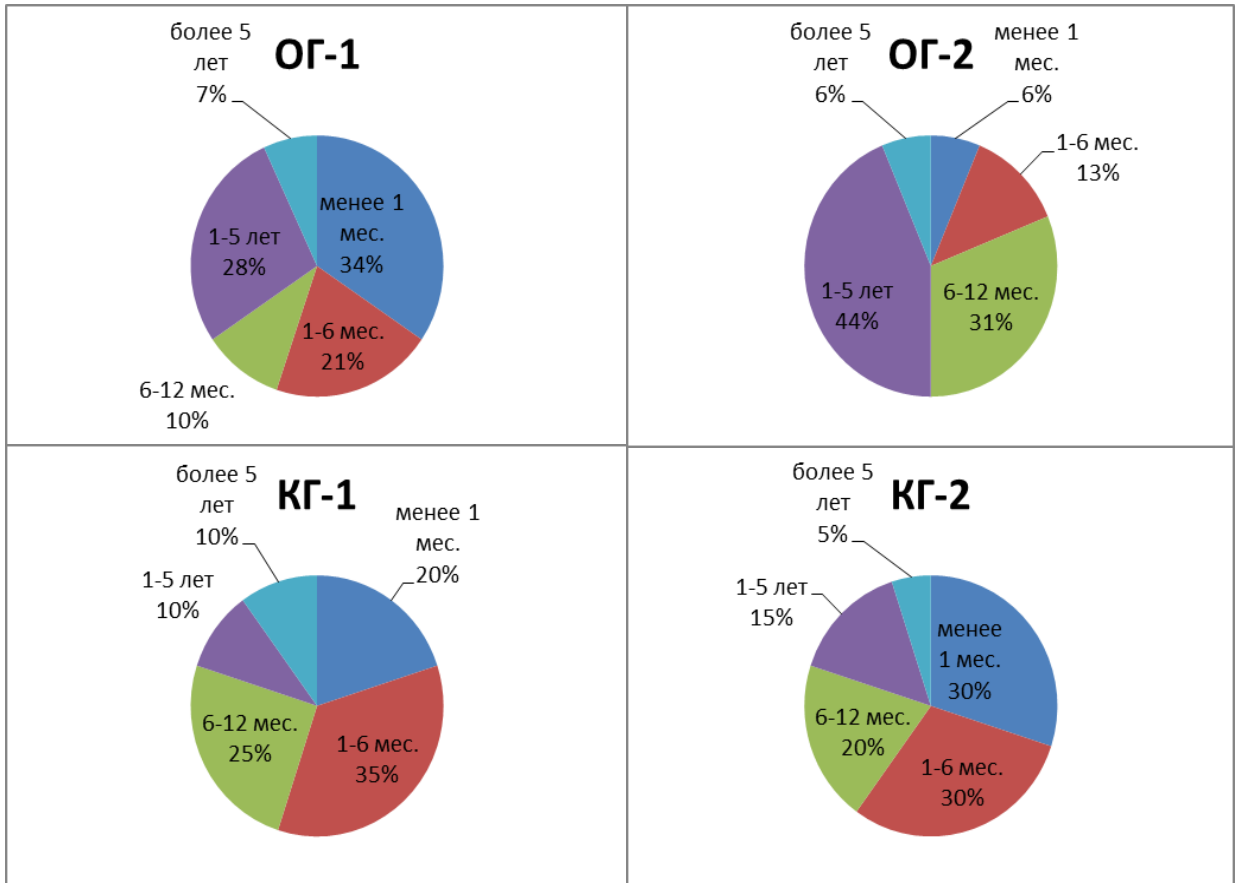


Рисунок 10 – Распределение респондентов с ожирением (ОГ-1 – ОГ-2) и нормальной массой тела (КГ-1 – КГ-2) по длительности субъективных симптомов нарушений сна с учетом половой принадлежности

Как уже было отмечено выше, симптомы нарушений сна у детей и подростков отличаются разнообразием и достаточно широкой распространенностью. Однако отмечено, что у педиатрических пациентов с ожирением данная проблема встречается значительно чаще [46]. При нарушениях сна у пациентов с ожирением запускается порочный круг, обуславливающий развитие ночной гипогликемии, инсулинорезистентности и изменения углеводного обмена, с угрозой развития серьезной метаболической патологии, например сахарного диабета 2-го типа. Однако существуют разногласия в результатах исследований различных ученых в отношении ассоциации избыточного веса/ожирения у детей и подростков с параметрами сна. Следует отметить, что симптомы нарушений сна в подростковом возрасте могут быть связаны не только с ожирением, а также с наличием других патологических состояний [123, 222, 409].

Таблица 12 – Структура жалоб, связанных со сном, у обследованных подростков

Параметр	ОГ-1 n=81 (1)	ОГ-2 n=59 (2)	КГ-1 n=81 (3)	КГ-2 n=59 (4)
Трудности засыпания	27(33,33%)	31(52,54%)	19(23,46%)	19(38,98%)
	$p^{1-3}=0,163, \chi^2=1,94; p^{2-4}=0,025, \chi^2=5,00$			
Частые ночные пробуждения	26(32,09%)	32(54,24%)	15(18,52%)	23(38,98%)
	$p^{1-3}=0,047, \chi^2=3,95; p^{2-4}=0,097, \chi^2=2,76$			
Ранние утренние пробуждения	15(18,52%)	21(35,59%)	19(23,46%)	20(33,89%)
	$p^{1-3}=0,440, \chi^2=0,60; p^{2-4}=0,847, \chi^2=0,04$			
Снохождение	4(4,94%)	4(6,78%)	4(4,94%)	5(8,47%)
	$\#p^{1-3}=0,640; p^{2-4}=0,500$			
Ночные кошмары	17(20,99%)	22(37,28%)	18(22,22%)	20(33,89%)
	$p^{1-3}=0,847, \chi^2=0,04; p^{2-4}=0,701, \chi^2=0,15$			
Симптомы СОА/ГС	37(45,68%)	22(37,28%)	28(34,57%)	10(16,95%)
	$p^{1-3}=0,149, \chi^2=2,08; p^{2-4}=0,013, \chi^2=6,17$			

Данные представлены в виде абс.(%). n – число наблюдений; абс. – абсолютная частота распределения признака; % - частота встречаемости признака; ОГ – основная групп; КГ – контрольная группа. p - статистически значимые различия показателей между ОГ и КГ по критерию хи-квадрат (χ^2) или критерию Фишера[#] при $p<0,05$

Из вышеприведенной таблицы видно, что в структуре расстройств сна у подростков с ожирением преобладают инсомнические нарушения, а именно, трудности инициации (41,43%, $p=0,012, \chi^2=6,34$) и поддержания сна (41,43%, $p=0,012, \chi^2=6,34$), а также симптомы СОА/ГС (42,14%, $p=0,008, \chi^2=6,96$). При анализе половых различий было обнаружено, что девочки с ожирением значительно чаще испытывали трудности засыпания ($p=0,025$), а мальчики – жаловались на частые ночные пробуждения ($p=0,047$), чем в контрольных группах. Известно, что проблема нарушений дыхания во время сна до сих пор является приоритетом мужской части населения, несмотря на стремительно меняющееся соотношение мужчин и женщин, страдающих СОА/ГС [70, 120], а при наличии ожирения их частота значимо возрастает [300]. В текущем

исследовании было показано, что симптомы СОА/ГС отмечали у себя 37% мальчиков из ОГ-1 и 22% девочек из ОГ-2, что превышало данный показатель у подростков соответствующего пола с НМТ ($p_{\text{ОГ-1-КГ-1}}=0,149$ и $p_{\text{ОГ-2-КГ-2}}=0,013$). Полученные данные не только подтверждают литературные сведения о более высокой распространенности СОА/ГС у лиц с ожирением и нивелировании гендерных различий по данному признаку у этой категории пациентов, в отличие от лиц с НМТ, где значимо преобладают мужчины.

Наличие инсомнических расстройств приводит к необходимости использования медикаментозных средств, нормализующих, часто, только по мнению пациента, паттерн сна. Список препаратов, применяемых пациентами с «бессонницей» разнообразен: от легких седативных средств (валериана, пустырник и т.п.) до сомногенных препаратов бензодиазепинового ряда [241, 484]. Бесконтрольное, необоснованное применение подобных препаратов может усугубить не только проблемы со сном, но и ухудшить состояние здоровья в целом, особенно в детском и подростковом возрасте. Следует также отметить, что применение снотворных препаратов у лиц с инсомнией на фоне СОА/ГС абсолютно противопоказано, в связи с угрозой для жизни [395]. В настоящем исследовании выявлено, что лекарственные средства для улучшения паттерна сна применяли 11,47% ($n=7$) подростков с ожирением и 22,5% ($n=9$) подростков с НМТ ($p=0,138$) (от всех респондентов, имеющих нарушения сна). Значимых различий между респондентами одного пола в ОГ и КГ также обнаружено не было. Среди препаратов, применяемых старшеклассниками, были отмечены седативные средства на основе

Как упоминалось ранее, недостаточная продолжительность и нарушение качества сна (в том числе, при СОА/ГС) отражается на возможностях дневного функционирования [302]. По результатам анализа данных исследования относительно активности старшеклассников в дневное время, в т.ч. во время школьных занятий, было обнаружено, что подростки с ожирением отмечали дневную усталость, утомляемость и сонливость в 65% случаев, а с НМТ – в 52% случаев. Такое соотношение в целом было обусловлено наличием регулярно

измененного дневного функционирования у 86,44% лиц в ОГ-2 против 69,49% - в КГ-2 ($p=0,026$; $\chi^2=4,93$) и у 50,62% лиц в ОГ-1 против 39,51% - в КГ-1 ($p=0,206$; $\chi^2=1,60$), что вероятно обусловлено привычным дефицитом ночного сна во время учебной недели в данной возрастной группе, более выраженным у подростков с ожирением. Также, нельзя не отметить, что на наличие более выраженной дневной сонливости, как патогномоничного признака СОА/ГС, у подростков с ожирением может влиять нахождение в выборке большего количества респондентов с симптомами этих расстройств сна.

4.3. Особенности субъективных показателей сна и дневного функционирования у мальчиков-подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна в зависимости от массы тела

Далее, интересным представилось изучение субъективного качества сна, особенностей ритма «сон-бодрствование» и дневного функционирования у подростков мужского пола, страдающих СОА/ГС, в зависимости от статуса веса. Изучение структуры нарушений сна у данной выборки участников исследования не проводилось, в связи с невключением в исследование подростков, имеющих симптомы расстройств сна, отличных от СОА/ГС (см. Главу 5, п. 5.1.), по данным субъективной и объективной оценки.

4.3.1. Сравнительная оценка ритма «сон-бодрствование» и субъективных показателей качества сна у мальчиков-подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Основные показатели ритма «сон-бодрствование», качества ночного сна и особенности дневного функционирования у обследованных мальчиков-

подростков с СОА/ГС в зависимости от статуса веса, а также их сравнительный анализ, в т.ч. с КГ, приведены в Таблице 13.

Таблица 13 - Характеристика ритма сна и бодрствования, показателей субъективного качества сна и дневного функционирования у обследованных подростков

Параметр	ОГ-I n=20 (1)	ОГ-II n=35 (2)	КГ n=20 (3)	p (H)
Продолжительность ночного сна в будни, ч.	8 [7-9] 6-11	8[7-8] 6-10	8[7-8,5] 6-10	0,738 (0,606)
*U: $p^{1-3}=0,825$; $p^{1-2}=0,900$; $p^{2-3}=0,715$				
Продолжительность ночного сна в выходные, ч.	10[9-11] 8-13	9,5[9-10] 7-12	9,25[9-11] 8-13	0,756 (0,559)
*U: $p^{1-3}=0,760$; $p^{1-2}=0,546$; $p^{2-3}=0,289$				
Время, необходимое для засыпания, мин.	15 [6-20] 2-30	15 [6-15] 2-30	20[10-20] 5-45	0,153 (3,758)
*U: $p^{1-3}=0,241$; $p^{1-2}=0,573$; $p^{2-3}=0,064$				
Количество пробуждений, ед.	4 [2;4] 1-6	4 [3;5] 2-7	3 [1;3] 1-4	0,000 (29,651)
*U: $p^{1-3}=0,001$; $p^{1-2}=0,487$; $p^{2-3}=0,000$				
Пробуждение из-за позывов к мочеиспусканию	2(10%)	5(14,3%)	-	0,345 (4,023)
# $p^{1-2}=0,497$				
Время отхода ко сну в будни	23:00 [22:15;23:00] 22:00-00:00	23:00 [23:00;23:30] 21:00-03:00	23:00 [23:00;23:00] 22:00-01:00	0,184 (3,383)
*U: $p^{1-3}=0,222$; $p^{1-2}=0,084$; $p^{2-3}=0,003$				
Время отхода ко сну в выходные	00:00 [23:00;00:00] 23:00-01:30	00:00 [23:30;01:00] 22:00-02:30	00:00 [23:00;00:00] 23:00-02:00	0,228 (2,959)
*U: $p^{1-3}=0,955$; $p^{1-2}=0,288$; $p^{2-3}=0,220$				
Время утреннего пробуждения в будни	07:00 [6:15;07:45] 06:00-10:00	07:00 [07:00;08:00] 06:00-10:00	07:00 [6:15;07:20] 06:30-11:00	0,079 (5,086)
*U: $p^{1-3}=0,494$; $p^{1-2}=0,242$; $p^{2-3}=0,165$				

Продолжение Таблицы 13

Время утреннего пробуждения в выходные	10:00 [9:00;11:00] 09:00 – 13:00	10:00 [09:45;11:00] 08:30 – 13:00	10:00 [9:00;13:00] 08:00 – 14:00	0,357 (3,231)
*U: $p^{1-3}=0,423$; $p^{1-2}=0,498$; $p^{2-3}=0,659$				
Социальный джетлаг (более 2ч.)	2(10%)	4(11,43%)	1(5%)	
# $p^{1-3}=0,500$; $p^{1-2}=0,623$; $p^{3-4}=0,394$				
Дневная сонливость	13(65%)	25(71,43%)	8(40%)	
$p^{1-3}=0,113$, $\chi^2=2,51$; $p^{1-2}=0,619$, $\chi^2=0,25$; $p^{2-3}=0,022$, $\chi^2=5,24$				
Наличие регулярного дневного сна	6(30%)	7(20%)	-	
$p^{1-2}=0,134$, $\chi^2=2,25$				
Продолжительность дневного сна, мин.	22,5[17,5-30] 15 – 35	45[40-75] 20 – 180	-	0,018 (8,607)
*U: $p^{1-2}=0,009$				
Шкала Epworth, балл	4[2-8] 0 – 13	5[2-8] 0 – 18	3[1-4] 0 – 9	0,073 (5,233)
*U: $p^{1-2}=0,691$; $p^{1-3}=0,048$; $p^{2-3}=0,042$				

Время отхода ко сну и время утреннего пробуждения представлены в 24-ч. формате. Данные представлены в виде Me[25%;75%] и min-max, абс.(%). n – число наблюдений; абс. – абсолютная частота распределения признака; % – частота встречаемости признака. p–уровень статистической значимости различий показателей между группами по критерию по критерию Краскела-Уоллиса (H-критерий) ($p<0,05$), Манна-Уитни (U-критерий)*, критерию хи-квадрат (χ^2) или критерию Фишера#. Значимыми (с поправкой Бонферрони) считались различия при $p<0,017$ для всех переменных, кроме «Пробуждение из-за позывов к мочеиспусканию», «Наличие регулярного дневного сна» и «Продолжительность дневного сна» ($p<0,05$)

Хорошо известно, что наличие СОА/ГС приводит к ухудшению качества сна, и чем выше степень нарушений дыхания во время сна, тем более выраженными будут патофизиологические изменения, сопровождаемые данным синдромом, с параллельным снижением доли ресторативного сна [415]. Наличие избыточной массы тела/ожирение и метаболическое здоровье пациентов с СОА/ГС, а также выбор тактики терапии и её успешность, зависят как от величины ИАГ, так и индекса качества сна [341]. Широко освещенным в литературе феноменом и неизменным следствием неполноценного сна является

повышенная дневная сонливость [189, 428]. При этом было установлено, что выраженные нарушения дневного функционирования наблюдаются не только у большинства пациентов с ожирением, и не всегда связаны с наличием СОА/ГС. Так, ранее проведенные исследования показали, что первичными детерминантами наличия жалоб на повышенную дневную сонливость являются депрессия, метаболические нарушения (например, ожирение, СД 2 типа, инсулинорезистентность и др.), а также отсутствие достаточной физической активности, а во вторую очередь это наличие СОА/ГС и неполноценный сон.

В настоящей работе были оценены показатели ритма сна и бодрствования, качества ночного сна и особенности дневного функционирования у подростков с СОА/ГС в зависимости от статуса веса. Как видно из Таблицы 13, не было получено значимых межгрупповых различий по средней продолжительности ночного сна в течение календарной недели. При этом подростки с ожирением и СОА/ГС отходили ко сну достоверно позднее в будние дни, только по сравнению с подростками КГ ($p=0,003$). Время, необходимое обследуемым подросткам для засыпания, и число лиц с социальным джетлагом между группами значимо не различалось. Количество ночных пробуждений было максимальным у подростков ОГ-II со значимыми различиями как в сравнении с ОГ-I, так и с КГ ($p=0,001$ и $p=0,000$, соответственно). При этом поводом для ночных пробуждений как в ОГ-I, так и в ОГ-II могли являются позывы к мочеиспусканию (без достоверной разницы между группами), что согласуется с данными литературы [431]. Таким образом, изменения показателей ритма «сон-бодрствование» и качества сна было выявлено, как при изолированном течении СОА/ГС, так и при коморбидности с ожирением (в большей степени). При этом выраженность и частота этих проявлений может быть связана как с нарушением режима сна или стрессовыми факторами, так и обусловлена характерной для СОА/ГС фрагментацией сна и ночной ремитирующей гипоксемией, более выраженной у подростков с ожирением, что будет показано в следующем разделе настоящей работы.

Как было отмечено ранее, отражением недостаточного количества ночного сна и/или неудовлетворительного его качества является нарушение дневного

функционирования. Как выявлено в данном исследовании, жалобы на повышенную дневную усталость и сонливость предъявляли большинство мальчиков с СОА/ГС, что сопровождалось регулярной потребностью в дневной сне у части подростков. Наиболее выраженной сонливостью обладали подростки с коморбидным ожирением, что увеличивало продолжительность их регулярного дневного сна по сравнению с их сверстниками из ОГ-I ($p=0,009$). Однако превышение нормы данного показателя для старших подростков выявлено в обеих группах с СОА/ГС.

При исследовании уровня дневной сонливости по сумме баллов шкалы Epworth, одновременное сравнение групп по критерию Круска-Уоллиса не выявило достоверных различий ($p=0,073$). Погрупповой сравнительный анализ показал выраженную тенденцию к превышению среднего балла у подростков с СОА/ГС по сравнению с КГ (с учетом поправки Бонферрони), как в ОГ-I, так и ОГ-II ($p=0,048$ и $p=0,042$, соответственно). Однако более высокий суммарный балл был зафиксирован у подростков с СОА/ГС и ожирением. Полученные результаты согласуются как с вышеприведёнными литературными данными по превалированию частоты случаев повышенной дневной сонливости при СОА/ГС, как патогномоничного признака данного состояния, а также наличие более выраженного нарушения дневного функционирования у пациентов с ожирением.

Резюме

Резюмируя результаты данного раздела диссертационного исследования, можно констатировать, что старшие школьники часто испытывают дефицит сна вследствие несоблюдения режима сна и бодрствования, а также физиологических особенностей данного возраста в виде склонности к вечернему хронотипу и «социальному джетлагу». При этом более половины респондентов страдают различными нарушениями сна, из которых лидирующую позицию занимают стрессиндуцированные расстройства: инсомнии и парасомнии (в виде ночных

кошмаров), с традиционным превалированием у представительниц женского пола в отношении частоты указанных проблем со сном. Однако первое место в структуре жалоб у мальчиков-подростков, неизменно, принадлежит симптомам СОА/ГС. Полученные данные свидетельствуют о наличии у старших школьников факторов нарушения гигиены сна, часто являющимися пусковыми моментами расстройств сна и формирования некоторых соматических заболеваний (например, ожирения), что также подтверждается собственными результатами. Доказано, что наличие ожирения в популяции старших подростков ассоциировано со значительным увеличением распространенности нарушений сна, и прежде всего, симптомов СОА/ГС с нивелированием половых различий у этой категории пациентов, в отличие от лиц с НМТ, где значимо преобладают мальчики. Наличие как СОА/ГС, так ожирения, оказывает негативное влияние на возможности дневного функционирования старшеклассников, повышая уровень сонливости, достигая наибольшей выраженности при коморбидности патологий. Подобная тенденция проявляется и в отношении субъективного ощущения подростком когнитивного снижения. Однако здесь на первый план выходит взаимосвязь с симптомами СОА/ГС, а не статусом веса, что будет подробно освещено далее в данной работе. Таким образом, учитывая, что постоянный дефицит сна и наличие его расстройств влияют на все сферы жизни подростков, включая соматическую и когнитивную, имеется настоятельная необходимость и важность оценки состояния сна и ритма «сон-бодрствование» в этом возрасте, особенно при выраженном нарушении дневной активности, с последующей разработкой и внедрением в практику своевременных профилактических и лечебных мероприятий, включающих коррекцию любых нарушений сна, увеличение общей продолжительности сна, изменение привычного поведения, связанного со сном и улучшение других факторов окружающей среды, влияющих на сон, как важного элемента здорового функционирования индивидуума.

В соответствии с дизайном настоящего исследования, в Главе 5 будут представлены объективные характеристики сна обследованных мальчиков-подростков с СОА/ГС при различной МТ.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЪЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СНА У МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА (РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛИСОМНОГРАФИИ)

Всего методом ПСГ было обследовано 92 мальчика-подростка с различной МТ: 37 человек с ожирением (с симптомами СОА/ГС) и 55 человек с НМТ (с наличием и без симптомов СОА/ГС); сравнительному анализу были подвергнуты 75 полисомнографических записей подростков, которые составили ОГ-I, ОГ-II и КГ в соответствии с критериями включения (см. Главу 2, п.2.1.). При этом были зафиксированы некоторые различия в распределении подростков по степеням тяжести СОА/ГС в зависимости от значения ИАГ, указывающие на более тяжелое течение заболевания при ожирении. Так соотношение представленности легкой (ИАГ < 5 соб./час), средней (ИАГ от 5 до 15 соб./час) и тяжелой степени (ИАГ более 15 соб./час) составило 50%:50%:0% при НМТ и 40%:46%:14% при ожирении, соответственно.

Далее представлен сравнительный анализ макро- и микроструктурных характеристик сна по данным ПСГ (с расширенной регистрацией ЭЭГ) у мальчиков-подростков с СОА/ГС в зависимости от МТ.

5.1. Макроструктурная организация сна у подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна: особенности при ожирении

Следует напомнить, что относительная продолжительность отдельных стадий сна (или их процентное соотношение) служит диагностическим критерием в оценке его нарушений вследствие действия каких-либо факторов внешней и/или внутренней среды. Изучение данного показателя является ключевым моментом при клинической интерпретации результатов по структурной организации сна, так же, как и оценка его эффективности [98]. При этом «золотым» стандартом инструментальной диагностики до сих пор остается ПСГ. Представленные ранее

литературные сведения показывают, что при СОА/ГС происходит изменение соотношения отдельных фаз и стадий сна, т.е. меняется его гомеостаз. Однако результаты подобных исследований в педиатрической популяции крайне неоднозначны, в т.ч. при наличии коморбидных заболеваний.

В данном разделе диссертации приведены результаты ПСГ с оценкой и сравнительным анализом оновных показателей и параметров макроструктуры обследованных подростков с СОА/ГС в зависимости от МТ. Результаты представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Полиграфические показатели у обследованных мальчиков-подростков с СОА/ГС

Параметр	ОГ-I n=20 (1)	ОГ-II n=35 (2)	КГ n=20 (3)	p
ИАГ, событий/час	5,71 [3,35;7,4] 2,2 – 11,1	9,27 [4,2;13,9] 2,2 – 18,7	0,87 [0,55;1,1] 0,1 – 1,7	0,000 H=44,904
*U:p ¹⁻³ =0,000;p ¹⁻² = 0,041; p ²⁻³ = 0,000				
Мин. SaO ₂ , %	89,92 [88,5;92,25] 83,0 – 94,9	88,6 [88,0;92,0] 69,0 – 94,0	95,72 [95;96,17] 94,0 – 97,5	0,000 H=43,446
*U:p ¹⁻³ =0,000;p ¹⁻² = 0,036; p ²⁻³ = 0,000				
Общее время при SaO ₂ < 90%, мин.	1,55 [0;5,9] 0 – 10,2	2,1 [0;5,4] 0 – 23,4	-	-
*U:p ¹⁻² = 0,985				
ИД, событий/час	4,35 [1,6;6,3] 0,1 – 9,7	8,7 [5,5;12,2] 4,1 – 21,8	0,0 [0,0;0,05] 0,0 – 0,6	0,000 H=54,461
*U:p ¹⁻³ =0,000;p ¹⁻² = 0,029; p ²⁻³ = 0,000				
Общая латенция сна, мин.	15,5 [12,0;19,0] 5,0 – 40,0	15,0 [10,0;17,0] 7,0 – 33,0	20,0 [15,0;21,5] 10,0 – 45,0	0,012 H=8,809
*U:p ¹⁻³ =0,091;p ¹⁻² = 0,246; p ²⁻³ = 0,004				
WASO, мин.	13,68±2,49	13,32±1,66	13,8±2,18	0,000 F=37,61
**p ¹⁻³ =0,596;p ¹⁻² = 0,566; p ²⁻³ = 0,890				

Продолжение Таблицы 14

Количество пробуждений, ед.	3 [2;4] 1 – 5	4 [3;4] 2 – 6	2 [1;3] 1 – 4	0,000 H=24,548
*U:p ¹⁻³ =0,002; p ¹⁻² = 0,233; p ²⁻³ = 0,000				
Эффективность сна, %	94,0 [93,0;94,5]	93,5 [93,0;94,5] 90,0 – 95,5	95,0 [94,0;95,5] 89,0 – 97,0	0,004 H=10,972
*U:p ¹⁻³ =0,004;p ¹⁻² = 0,422; p ²⁻³ = 0,005				
I и II стадии, мин.	302,7±24,67	312,7±32,35	246,34±18,47	0,000 F=57,59
** p ¹⁻³ =0,000;p ¹⁻² = 0,237; p ²⁻³ = 0,000				
Доля I и II стадий (ПС), %	70,16±3,21	72,16±4,64	56,24±2,02	0,000 F=186,49
** p ¹⁻³ =0,000;p ¹⁻² = 0,094; p ²⁻³ = 0,000				
MBC (дельта-сон), мин.	61,6 [56,0;65,25] 48,0–95,0	58,9 [54,0;65,0] 44,0 – 79,0	105,42 [98,0;113,0] 89,0 – 121,0	0,000 H=43,385
*U:p ¹⁻³ =0,000 p ¹⁻² = 0,410; p ²⁻³ = 0,000				
Доля MBC, %	14,25[13,15;15,0] 11,2–19,6	14,0 [12,0;15,0] 10,7 – 19,8	23,2 [22,0;24,5] 18,6 – 25,7	0,000 H=43,703
*U:p ¹⁻³ =0,000; p ¹⁻² = 0,253; p ²⁻³ = 0,000				
Латентный период первого эпизода дельта-сна	54,5[42,0;65,5] 40,0 – 73,0	51,0[35,5;59,0] 32,0 – 68,0	64,0 [51,0;75,5] 34,0 – 75,0	0,000 H=57,134
*U:p ¹⁻³ =0,000; p ¹⁻² = 0,676; p ²⁻³ = 0,000				
ФБС, мин.	66,37±11,19	60,84±12,93	94,54±4,4	0,000 F=136,48
** p ¹⁻³ =0,000;p ¹⁻² = 0,115; p ²⁻³ = 0,000				
Доля ФБС, %	15,32±2,05	14,09±3,11	20,62±0,59	0,000 F=136,48
** p ¹⁻³ =0,000;p ¹⁻² = 0,120; p ²⁻³ = 0,000				
Латентный период первого эпизода «быстрого» сна, мин.	72,5 [57,0;83,5] 51,5 – 97,0	71,0 [55,0;81,0] 50,5 – 97,0	90,0 [79,0;95,5] 69,5 – 105,0	0,000 H=53,675
*U:p ¹⁻³ =0,000;p ¹⁻² = 0,779; p ²⁻³ = 0,000				
ФБС/ФМС	0,18 [0,16;0,2] 0,13 – 0,23	0,16 [0,13;0,21] 0,1 – 0,27	0,26 [0,25;0,27] 0,24 – 0,27	0,000 H=43,024
*U:p ¹⁻³ =0,000;p ¹⁻² = 0,045; p ²⁻³ = 0,000				

Продолжение Таблицы 14

МВС/ПС	0,2 [0,18;0,22] 0,16 – 0,31	0,2 [0,13;0,2] 0,12 – 0,32	0,41 [0,38;0,45] 0,31 – 0,48	0,000 N=44,108
*U:p ¹⁻³ =0,000; p ¹⁻² = 0,255; p ²⁻³ = 0,000				
Индекс сегментов сна и бодрствования, ед./час	6,5 [5,5;8,0] 4,5 – 9,6	7,5 [6,5;10,1] 5,2 – 16,1	2,8 [2,7;4,8] 1,5 – 5,5	0,000 N=19,986
*U:p ¹⁻³ =0,002;p ¹⁻² = 0,157; p ²⁻³ = 0,000				
Индекс переходов от МВС к ПС, событий/час	0,75 [0,6;0,9] 0,4 – 1,5	0,8[0,5;1,3] 0,5 – 2,0	0,55 [0,45;0,7] 0,3 – 0,8	0,000 N=40,502
*U:p ¹⁻³ =0,011; p ¹⁻² = 0,598; p ²⁻³ = 0,004				

Данные представлены в виде $M \pm \sigma$; $Me[25\%-75\%]$ и min-max. М – значение среднего; σ – стандартное отклонение; Me – значение медианы; n – число наблюдений; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; ИД – индекс десатурации; ПС – поверхностный сон; МВС – медленноволновой сон; ФМС – фаза медленного сна (I-II стадии сна + МВС); ФБС – фаза быстрого сна; SaO₂ – уровень насыщения крови кислородом (сатурация); WASO – общее время бодрствования после засыпания. p - уровень статистической значимости различий между группами по критерию Стьюдента (t-критерий)^{**} или критерию Манна-Уитни (U-критерий)^{*}. Значимыми (с поправкой Бонферрони) считались различия при $p < 0,017$ для всех переменных, кроме «Общее время при SaO₂ < 90%» ($p < 0,05$). F-критерий или H-критерий использовали для оценки различий при одновременном сравнении групп ($p < 0,05$)

Как видно из представленной таблицы, сопоставление участников с НМТ и ожирением по СОА/ГС-ассоциированным показателям (ИАГ, минимальный уровень SaO₂ во время сна, общее время снижения SaO₂ во время сна ниже 90%, ИД), не выявило наличие достоверных различий между ОГ-I и ОГ-II (не значимо с учетом поправки Бонферрони на множественность сравнений, $p < 0,017$) группами в зависимости только от наличия СОА/ГС, но не от ИМТ. Однако худший результат (с высокой степенью достоверности с КГ) при анализе данных с каналов респираторного мониторинга, ожидаемо, получен в ОГ-II, т.е. у мальчиков, имеющих сочетание СОА/ГС и ожирения. В данном случае ожирение может выступать, как фактором провоцирующем формирование СОА/ГС, так и являться его последствием [471]. В клинической практике хорошо известен

синдром гиповентиляции при ожирении, встречающийся у 0,4% лиц с ИМТ>30 кг/м², и проявляющийся как нарушениями дыхания во время сна с выраженной гипоксией, так и дневной гиперкапнией [353]. Это доказывает утяжеление проявлений СОА/ГС и его коморбидном течение с ожирением, а также увеличивает риск развития сердечно-сосудистых и метаболических осложнений, а также дыхательной недостаточности не только во взрослой, но и в педиатрической популяции [275]. Ученые также небезосновательно полагают, что рост распространенности ожирения в мире (в том числе у детей и подростков) будет сопровождаться устойчивым ростом заболеваемости СОА/ГС [139].

Следует отметить, что при оценке объективных показателей качества ночного сна у большинства мальчиков-подростков с СОА/ГС оно было «хорошее» и «удовлетворительное» (Приложение Д). Однако при сравнительном анализе отдельных индикаторов качества сна, были получены следующие результаты. Так, Ме и средние значения показателей для индикатора «Длительность сна» соответствовали нормальным и допустимым значениям в категории «Латентность сна» (≤ 15 мин. и 16-45 мин., соответственно) во всех группах исследования, а «Латентность к ФБС» (90 мин. и более) - только в КГ. При этом установленная норма для данной возрастной категории была зафиксирована только для «Латентности сна» у подростков из ОГ-II (в основном за счет характерного для пациентов с СОА/ГС сокращения времени засыпания вследствие повышенной сонливости). По другим категориям данного индикатора качества сна нормативных значений для данной возрастной группы подростков найдено не было. Медианы и средние значения показателей для индикатора «Интенсивность (мощность) сна» была оценена по нормативам параметров качества сна в категориях «Доля I-II стадий сна», «Доля МВС» и «Доля ФБС». Показано, что установленной норме соответствуют значения медианы показателя «Доля МВС» (20-25%) и средние значения показателя «Доля ФБС» (21-30%) только у мальчиков КГ. При этом средние значения данных показателей для пациентов с СОА/ГС оставались в пределах допустимых (6-20% и 11-20%, соответственно), но нежелательных для оптимального развития и

функционирования подростка, значений. Также при СОА/ГС медианы показателей в категории «Доля I-II стадий сна» считались допустимыми ($\leq 61-80\%$). По другим категориям данного индикатора качества сна подобная оценка не проводилась, в связи с отсутствием нормативных данных для данной возрастной группы. Медианы показателей для индикатора «Непрерывность сна» (оцененных только в категориях «Эффективность сна», «WASO» и «Количество пробуждений»), были в пределах нормативных значений во всех группах для первых двух категорий ($\geq 85\%$ и ≤ 20 мин., соответственно). Значения медианы показателя «Количество пробуждений» были расценены как нежелательные (2-3 эпизода) для подростков ОГ-I и не нормальные (больше 3) – для подростков ОГ-II.

Все показатели ПСГ также были оценены с помощью сравнительного погруппового анализа (с учетом с учетом поправки Бонферрони на множественность сравнений, $p < 0,017$). В целом, наличие СОА/ГС достоверно изменяло показатели макроструктуры сна у подростков. При этом не было выявлено статистически значимых различий между ОГ-I и ОГ-II. Однако факт коморбидности с ожирением предполагал дополнительное ухудшение ряда параметров ПСГ. Выявлено, что в подросткам с СОА/ГС необходимо меньшее количество времени для засыпания по сравнению с их сверстниками из КГ ($p=0,091$ и $p=0,004$, соответственно), что подтверждает ранее доказанный факт укорочения латенции сна у таких пациентов, несмотря на соответствие этого показателя нормативным значениям [366, 496], а также большее количество ночных пробуждений ($p=0,002$ и $p=0,000$, соответственно). Следует подчеркнуть, что, как полные, так и микропробуждения у пациентов с СОА/ГС обуславливают фрагментацию сна, выраженность которой зависит от тяжести нарушений паттерна дыхания и степени гипоксии во время сна. Эффективность сна при этом в ОГ-I и ОГ-II также оказалась значительно сниженной по сравнению с контролем ($p=0,004$ и $p=0,005$, соответственно). При анализе длительности различных стадий сна выявлено, что в группе мальчиков с СОА/ГС и ожирением получено наибольшее среднее значение продолжительности поверхностного сна (I-II

стадии), и наименьшие значения длительности МВС и ФБС, значимо отличающиеся от КГ (см. Таблицу 14). При сравнительном анализе длительности латентных периодов к стадиям сна (включая эпизоды бодрствования после засыпания), также характеризующих качество сна, получены следующие результаты. Так время, прошедшее до наступления устойчивого сна (стадия II) в целом было сопоставимо со временем, необходимым для засыпания (учитывая среднюю длительность I стадии сна не более 5 минут) и не имело значимых различий по группам. При этом латентный период к «дельта-сну» был значимо короче у подростков с СОА/ГС, чем в КГ ($p_{\text{ог-1} - \text{кг}}=0,000$ и $p_{\text{ог-II} - \text{кг}}=0,000$). Подобный паттерн структурной организации наблюдался и в отношении ФБС.

Кроме суммарной длительности отдельных стадий сна за ночь важным критерием качества сна является его сегментарная организация. Как хорошо известно, сон - это процесс последовательного чередования функциональных состояний головного мозга (стадий сна). Сегментами сна называют непрерывные участки стадий сна, а переходы из одной в другую стадию сна или бодрствование (смена стадий) – межстадийными переходами. Учеными было сформулировано представление о том, что формирование стадий сна отражает его адаптационные возможности [101]. В настоящем исследовании были оценены и проанализированы такие параметры индикатора «Непрерывность сна» (кроме указанных выше), как ИСС и ИП. Было показано, что самый высокий ИСС был зафиксирован в группе подростков с СОА/ГС и ожирением, на фоне значительного количества реакций ЭЭГ активаций, эпизодов апноэ/гипопноэ и десатураций (Me составила 7,5 на час сна; $p=0,000$ при сравнении с подростками из КГ) (Рисунок 11).

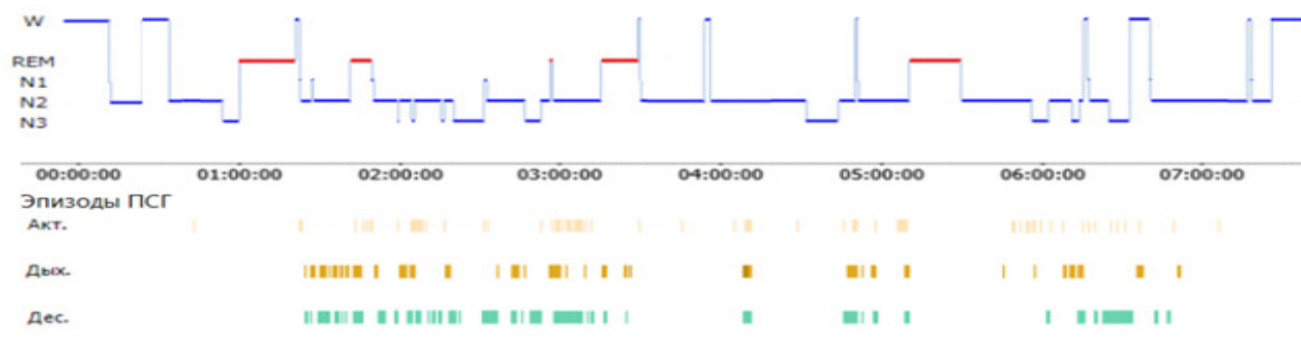


Рисунок 11 – Пример гипнограммы с эпизодами ПСГ подростка 16 лет с СОА/ГС и ожирением. Индекс смен стадий – 7,1 событий/час, индекс апно/гипопноэ – 14,2 события/час, минимальный уровень сатурации крови – 87%, индекс десатураций – 16,2 событий/час, индекс активаций=30,7 событий/час.

ПСГ – полисомнография; W – стадия бодрствования; REM – фаза быстрого сна; N1 – I стадия сна; N2 – II стадия сна; N3 – III стадия сна («дельта-сон»); акт. – ЭЭГ активации; дых. – эпизоды апноэ/гипопноэ; дес. – эпизоды десатураций

Однако значения данного показателя не имели достоверных различий со значениями в группе подростков с СОА/ГС, но без ожирения (Me 6,5 за час сна; $p=0,157$) (Рисунок 12). При этом мальчики из данной группы также имели значимо более высокий ИСС по сравнению с их сверстниками из КГ ($p=0,002$).

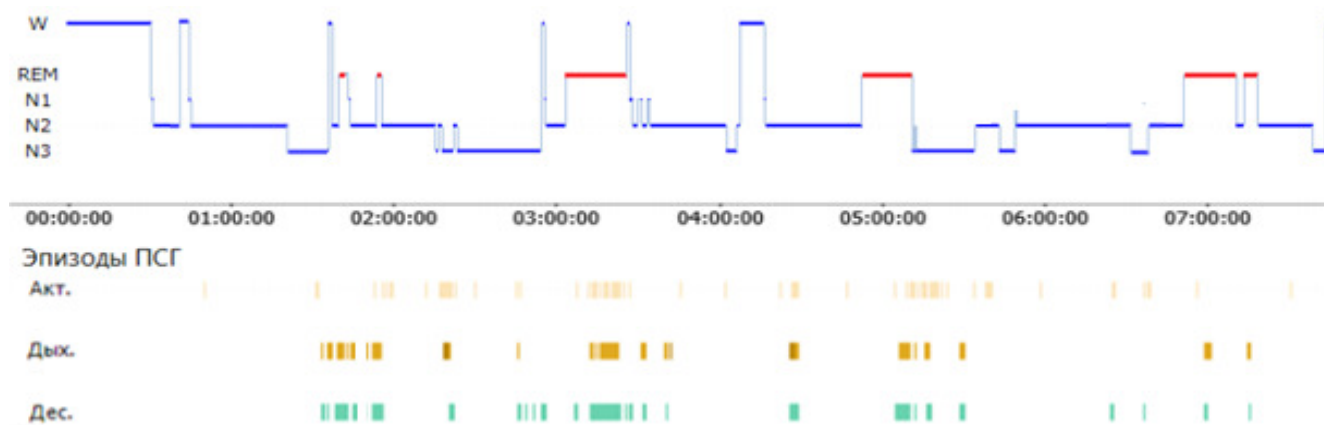


Рисунок 12 – Пример гипнограммы с эпизодами ПСГ подростка 17 лет с СОА/ГС и НМТ. Индекс смен стадий – 5,7 события/час, индекс апноэ/гипопноэ – 6,2 события/час, минимальный уровень сатурации крови – 89,6%, ИД – 9,7 событий/час, индекс активаций=28,4 событий/час. НМТ – нормальная масса тела (другие сокращения см. Рисунок 11)

Для визуального сравнения на Рисунке 13 представлен паттерн макроструктуры сна с эпизодами ПСГ у подростка без СОА/ГС.

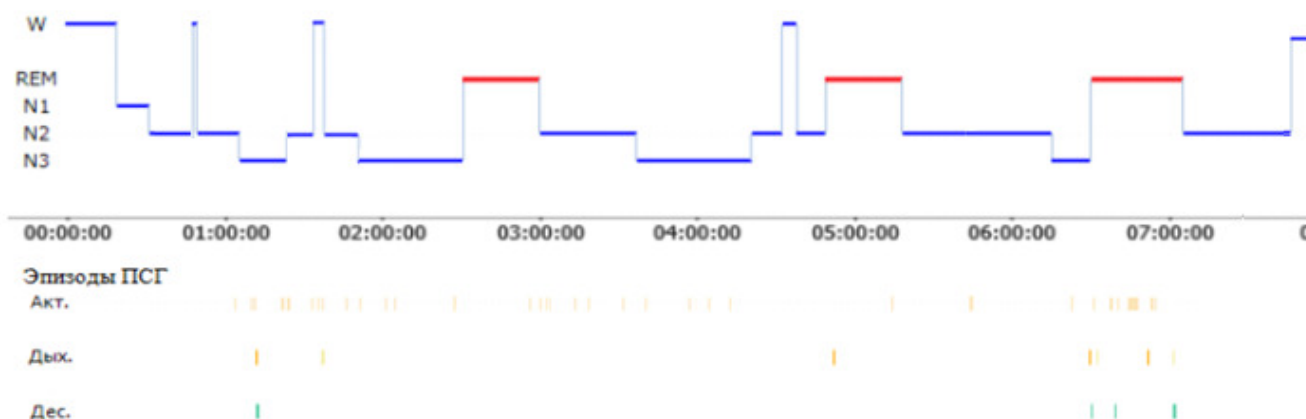


Рисунок 13 – Пример гипнограммы с эпизодами ПСГ подростка 17 лет без нарушения паттерна дыхания во время сна с НМТ. Индекс смен стадий – 2,2 события/час, индекс апноэ/гипопноэ – 0,5 события/час, минимальный уровень SaO₂ – 97,5%, индекс десатураций – 0,8 событий/час, индекс активаций – 16,9 событий/час. НМТ – нормальная масса тела (другие сокращения см. Рисунок 11)

Наличие такой закономерности у подростков с СОА/ГС может быть обусловлено наличием факторов, способствующих фрагментации сна, а именно эпизодов остановок дыхания и храпа, вызывающих микропробуждения головного мозга, обнаруживаемые на ЭЭГ сна, как реакции активации, и/или полные кратковременные пробуждения. Их частота коррелирует со степенью тяжести дыхательных нарушений, которая, как указано ранее, была больше у подростков с ожирением. Следует отметить, что в исследованиях, опубликованных зарубежными учеными в разные годы [153, 449, 468], показаны схожие результаты при обследовании взрослых пациентов, указывающие на увеличенное число переходов между стадиями сна, а также сном и бодрствованием в течение ночи у пациентов с СОА/ГС.

Следует отметить, что другой изучаемый показатель непрерывности сна – ИП, имеющий наибольшую величину значения у подростков с СОА/ГС и ожирением, являлся отражением более плохого качества сна в данной группе, а напрямую указывал на высокую неустойчивость «дельта-сна» – важного функционального состояния головного мозга. Медиана значения данного

параметра в группе ОГ-II составила 0,8 события/час, что оказалось значимо выше по сравнению с КГ ($p=0,004$). При этом разница значений медиан ИП у подростков из ОГ-I и КГ также достигала уровня статистической достоверности ($p=0,011$). Это указывает на более выраженные нарушения гомеостаза сна за счет фрагментации и более поверхностного сна у подростков с СОА/ГС.

Далее были проанализированы показатели индикатора «Интенсивность сна» у обследованных мальчиков-подростков в зависимости от принадлежности к группе. Соотношение долей стадий сна в группах закономерно соответствовало ранее рассмотренному распределению по количеству времени, затраченному в среднем в группе на ту или иную стадию сна. Так, показано, что в группе мальчиков-подростков с ожирением и СОА/ГС зафиксировано наибольшее значение среднего по показателю «доля ПС» и наименьшие значения по показателям «доля МВС» и «доля ФБС» с достоверной разницей относительно КГ. При этом погрупповой анализ выявил, что группы подростков с СОА/ГС не имеют статистически достоверной разницы ни по одному из представленных параметров структуры сна. Полученные результаты отражают известный факт, что ожирение может утяжелять нарушения у пациентов с СОА/ГС [72; 340]. При обработке данных ПСГ большое внимание следует уделять анализу процентных соотношений стадий и фаз сна. Согласно Национальным рекомендациям по оценке качества сна [376], к таким показателям следует относить расчетный коэффициент соотношений доли ФБС к доли ФМС и доли МВС (дельта-сна) к доли ПС в общей структуре сна, которые характеризуют его «мощность». Учитывая факт, что представленность дельта-сна и ФБС у пациентов с СОА/ГС значимо ниже, чем у лиц без нарушения паттерна дыхания, а доля ПС (и, соответственно, общая представленность ФМС) выше, можно констатировать наличие меньших значений указанных соотношений у мальчиков с расстройствами дыхания во время сна, как и представлено в Таблице 14.

Следует отметить, что результаты настоящего исследования, проведенного среди старших подростков, отчасти являются сопоставимыми, отчасти несколько противоречат данным зарубежных авторов, полученным при обследовании лиц

среднего и старшего возраста, страдающих СОА/ГС в зависимости от наличия или отсутствия ожирения [500]. Так ученые сообщили, сходные результаты, что по сравнению с пациентами, не страдающими ожирением, у пациентов с ожирением наблюдался значительно более высокий ИАГ ($p < 0,001$) и более низкие средние и минимальные значения насыщения крови кислородом ($p < 0,001$), а также более высокий ИД ($p < 0,001$). Однако эффективность сна была достоверно ниже за счет более частых пробуждений по сравнению с пациентами с ожирением ($p < 0,05$), что не согласуется с полученными данными у подростков. Ранее J. Iriarte et al. (2009) отметили подобные изменения на полисомнограмме у пациентов среднего возраста с СОА/ГС без учета ИМТ [268], что не позволяет оценить сопоставимость данных с результатами, полученными в настоящем исследовании. Известно, что интегративные процессы, происходящие в мозге во время сна, определяют последовательность протекания различных фаз и стадий (гомеостаз сна) и характеризуют способность систем мозга достигать основных целей сна — восстановления и сохранения метаболического здоровья [207]. Любое неблагоприятное воздействие на организм, в первую очередь на мозг, неизбежно может привести к изменению гомеостаза сна и его восстановительных возможностей [377]. Таким образом, если ожирение, как отмечалось выше, способствует появлению нарушений гомеостаза сна, то его коморбидность с СОА/ГС не только утяжеляет течение этих заболеваний, но и в разы увеличивает выраженность изменений макроструктуры сна вследствие влияния юолее выраженной ремитирующей гипоксии. Показатели гомеостаза сна при демонстрируют критическую напряженность компенсаторно-приспособительных механизмов с возможностью их срыва, дезинтеграции сомногенных структур и трансформации физиологической функциональной системы гомеостаза сна в патологическую при увеличении длительности патологического состояния и его тяжести. Несмотря на то, что представленность МВС и ФБС у подростков с СОА/ГС была значительно ниже, чем в группе контроля, она оставалась в пределах допустимой, но всё же нежелательной нормы для восстановительного эффекта сна. При этом более короткие латентные периоды к этим стадиям сна

можно рассматривать как адаптационный механизм в условиях нарушенного гомеостаза (реакция саногенеза). Однако заметный рост числа переходов между различными функциональными состояниями сна за счет повышения количества активаций головного мозга под влиянием периодической ночной гипоксии характеризует фрагментацию сна и нарушение сегментарной структуры, особенно выраженной у мальчиков с коморбидным ожирением. Сон становится худшего качества сна с точки зрения его восстановительной функции и адаптивной роли [72]. Можно предположить, что устранение факторов патогенеза СОАС при адекватном лечении позволит снизить напряженность функциональной системы, повысить саногенетические возможности ночного сна, тем самым положительно повлиять на течение и исход заболевания.

5.2. Особенности микроструктурной организации и специфические энцефалографические паттерны сна у мальчиков-подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна в зависимости от отсутствия или наличия ожирения

Макроструктурные показатели сна, включающие в себя как качественные, так и количественные характеристики, позволяют в целом объективно охарактеризовать его качество по большинству индикаторов, а именно, «длительность», «интенсивность» и «непрерывность» сна, как было представлено выше. Оценивать эти показатели позволяют возможности любых полиграфических систем. Современные подходы к изучению сна базируются на возможностях современной сомнологии и нейрофизиологии, а современное оборудование для расширенного мониторинга с использованием компьютерного анализа ночных ЭЭГ паттернов позволяет изучать и анализировать не только его макроархитектуру, но и понять нейронную активность головного мозга при исследовании микроструктурной организации [66, 105]. Следует отметить, что

именно с помощью анализа характеристик определенных ЭЭГ феноменов сна можно оценить состоятельность такого важного индикатора качества сна, как «Стабильность» (см. Главу 2, п. 2.2.3.) Наиболее очевидными и узнаваемыми микроструктурными паттернами сна человека являются СВ и КК, о которых упоминалось ранее.

Учитывая, что СОА/ГС характеризуются периодической ночной гипоксемией, корковой гиперактивацией и, как следствие, фрагментацией и изменением гомеостаза сна, следует предполагать появление «ответа» со стороны указанных нейрофизиологических паттернов в виде изменения их активности и возникновения специфических феноменов, ассоциированных с альтернативой микроструктуры сна, т.е. нарушением его стабильности. Следует отметить, что исследования по оценке ЭЭГ паттернов сна у взрослых и педиатрических пациентов с СОА/ГС (при наличии и отсутствии ожирения) дали неоднозначные результаты, однако изменения параметров микроструктуры сна (СВ и КК) у были зарегистрированы в обеих популяциях [159, 160, 239, 312, 337, 364, 388].

При анализе данных настоящего исследования было выявлено, что существовали значительные различия между такими характеристиками СВ, как плотность, амплитуда и частота (см. Главу 2, п.2.2.3.) в группах подростков с СОА/ГС по сравнению с КГ ($p=0,000$ по Н-критерию). Однако не наблюдалось статистически значимых различий между группами подростков с СОА/ГС независимо от МТ. Результаты данного сравнительного анализа представлены в Таблице 15. Было констатировано, что самая высокая плотность СВ, наряду с их низкой амплитудой и частотой, зарегистрирована в ОГ-II, а самая высокая – в КГ.

Таблица 15 – Особенности характеристик паттерна «сонных веретен» у мальчиков-подростков с СОА/ГС

Параметр	ОГ-I n=20 (1)	ОГ-II n=35 (2)	КГ n=20 (3)	p(H)
Плотность (индекс), ед/мин.	4,3	4,5	1,0	0,000 (44,837)
	[3,9;4,85]	[4,3;5,0]	[0,9;1,1]	
	3,4-5,4	3,5-6,0	0,8-1,3	
*U: p ¹⁻³ =0,000; p ¹⁻² = 0,125; p ²⁻³ = 0,000				
Продолжительность, мсек.	100	130	100	0,046 (6,176)
	[90;150]	[90;170]	[60;140]	
	50-180	70-190	40-190	
*U: p ¹⁻³ =0,341; p ¹⁻² = 0,135; p ²⁻³ = 0,020				
Амплитуда, мкВ	20	20	30,8	0,000 (45,002)
	[19;21,5]	[19;21]	[29,5;32]	
	18-23	18-22	28-34	
*U: p ¹⁻³ =0,000; p ¹⁻² = 0,139; p ²⁻³ = 0,000				
Частота, Гц	11,5	11	14	0,000 (42,089)
	[11;12,5]	[10;12]	[13,5;15]	
	10-15	9-12,5	13-16	
*U: p ¹⁻² = 0,282; p ²⁻³ = 0,000; p ¹⁻³ =0,000				

Данные представлены в виде Me[25%-75%] и min-max. Me – значение медианы; n – число наблюдений. p - уровень статистической значимости различий между группами по критерию Манна-Уитни (U-критерий)*. Значимыми (с поправкой Бонферрони) считались различия при $p < 0,017$. H-критерий использовали для оценки различий при одновременном сравнении групп ($p < 0,05$)

Хорошо известно, что головной мозг является важнейшим регулятором всех функций организма, в том числе и во время сна, благодаря интегральному участию его основных отделов, тем самым обеспечивая его стабильность [24]. Одним из важных показателей стабильности сна, и, соответственно его качества, являются активации на ЭЭГ, оцениваемые по величине соответствующего индекса, которые еще в 2001 году ученый F. Raschke описал как ограниченное во времени изменение функционального состояния, при котором организм повышает состояние возбуждения с низкого уровня

на более высокий. Учитывая тот факт, что часть обследованных мальчиков-подростков имели в анамнезе перинатальную патологию и ее последствия, а также наличие у них определенных нарушений макро- и микроструктурной организации сна, большой интерес представило выявление и сравнительный анализ данных ЭЭГ феноменов (Рисунок 14).

Известны данные, что по сравнению с пациентами, не страдающими ожирением, у взрослых пациентов с ожирением и СОА/ГС наблюдался значительно более высокий индекс активаций ($p < 0,001$) [500]. Полученные результаты подтверждают этот факт. Однако у мальчиков с СОА/ГС и НМТ также отмечался высокий индекс ЭЭГ активаций, сопоставимый с таковым в ОГ-II ($p=0,779$). В целом, следует отметить, что нормативным принято считать значение данного показателя, не превышающее 21 событие/час сна. Таким образом, значения медианы ($Me_{ОГ-I}=28,7$ соб/час; $Me_{ОГ-II}=28,9$ соб/час; $Me_{КГ}=16,05$ соб/час) этого показателя были выше нормативных только у подростков с СОА/ГС. Эти данные, наряду с результатами анализа СВ, подтверждают факт нарушения стабильности сна при СОА/ГС.

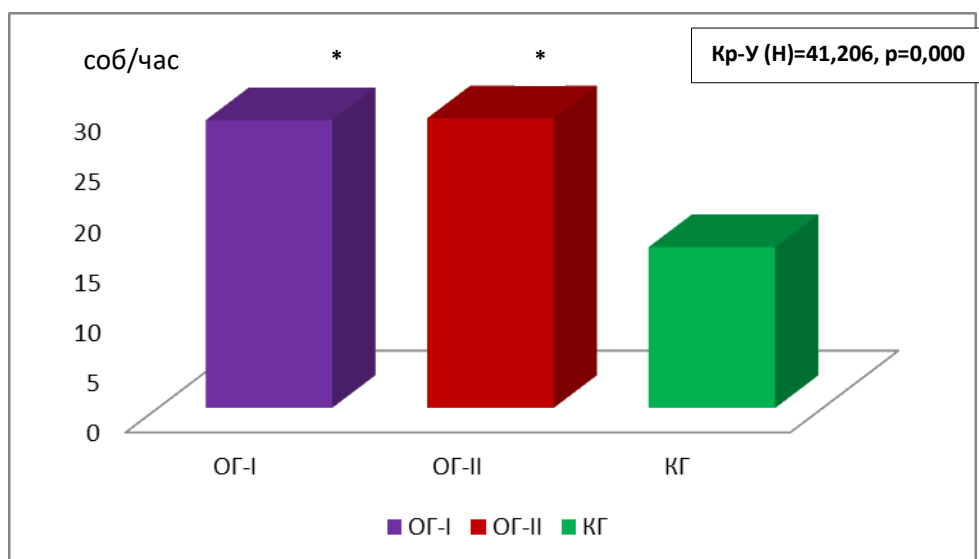


Рисунок 14 – Характеристика индекса активаций у мальчиков с СОА/ГС в зависимости от статуса веса. ЭЭГ – электроэнцефалографический. p - уровень статистической значимости различий между группами по критерию Манна-Уитни (U-критерий). * - значимые различия между основными и контрольной группами ($p < 0,017$). Н-критерий использовали для оценки различий при одновременном сравнении групп ($p < 0,05$)

Как уже было указано выше, важными показателями стабильности сна и маркерами активирующих событий во время сна являются КК, как в условиях физиологического сна, так и при различных патологических состояниях.

Далее был проведен сравнительный межгрупповой анализ таких характеристик активности КК, как плотность, продолжительность, амплитуда и межкомплексный интервал (см. Главу 2, п.2.2.3.) у мальчиков-подростков с СОА/ГС и КГ. Результаты приведены в Таблице 16.

Таблица 16 – Особенности характеристик к-комплексов у обследованных подростков мужского пола с СОА/ГС в зависимости от массы тела

Параметр	ОГ-I n=20 (1)	ОГ-II n=35 (2)	КГ n=20 (3)	p(H)
Плотность (индекс), ед/мин.	3,2[2,6;3,6]	3,3[2,7;4,4]	1,0[0,95;1,2]	0,000
	2,3-5	2,2-5,8	0,8-1,4	(43,827)
*U:p ¹⁻³ =0,000;p ¹⁻² = 0,446; p ²⁻³ =0,000				
Продолжительность, мсек.	715[687;744]	667[628;712]	747[679;800]	0,002
	643-780	609-786	627-865	(12,208)
*U:p ¹⁻³ =0,303;p ¹⁻² = 0,007; p ²⁻³ = 0,003				
Амплитуда, мкВ	167[155;198]	167[125;201]	170[155;200]	0,589
	128-219	105-217	122-231	(1,058)
*U:p ¹⁻³ =0,616; p ¹⁻² = 0,611; p ²⁻³ = 0,326				
Межкомплексный интервал, сек.	18,75[16,5;23]	19 [13,5;21,5]	54[50;63]	0,000
	12-26	10,5-27	43-75	(43,797)
*U:p ¹⁻³ =0,000; p ¹⁻² = 0,472; p ²⁻³ = 0,000				

Данные представлены в виде Me[25%-75%] и min-max. Me – значение медианы; n – число наблюдений. p - уровень статистической значимости различий между группами по критерию Манна-Уитни (U-критерий)*. Значимыми (с поправкой Бонферрони) считались различия при p<0,017. H-критерий использовали для оценки различий при одновременном сравнении групп (p<0,05)

Из представленного материала видно, что большинство из указанных характеристик имели значимые различия между основными и контрольной

группами, за исключением показателя амплитуды ($p=0,589$ по Н-критерию). При этом не было получено достоверных различий между группами подростков с СОА/ГС независимо от МТ.

Следует отметить, что в условиях сна без нарушения паттерна дыхания (в КГ) появление КК на ЭЭГ обусловлено только активирующим воздействием внешних или внутренних стимулов (Рисунок 15).

При появлении таких раздражителей, как храп, эпизоды апноэ/гипопноэ, десатурации можно заметить возникновение дополнительных КК измененной морфологии [447], которые вероятно следует рассматривать, как вариант защитной реакции организма в ответ на воздействие периодической гипоксии, ингибируя глубину сна с возможностью пробуждения. Таким образом, значительно более частое появление КК меньшей продолжительности во время 2-й стадии ФМС у пациентов с СОА/ГС, отмеченное в настоящем исследовании, является следствием наличия дополнительной стимуляции, связанной эпизодами нарушения дыхания.

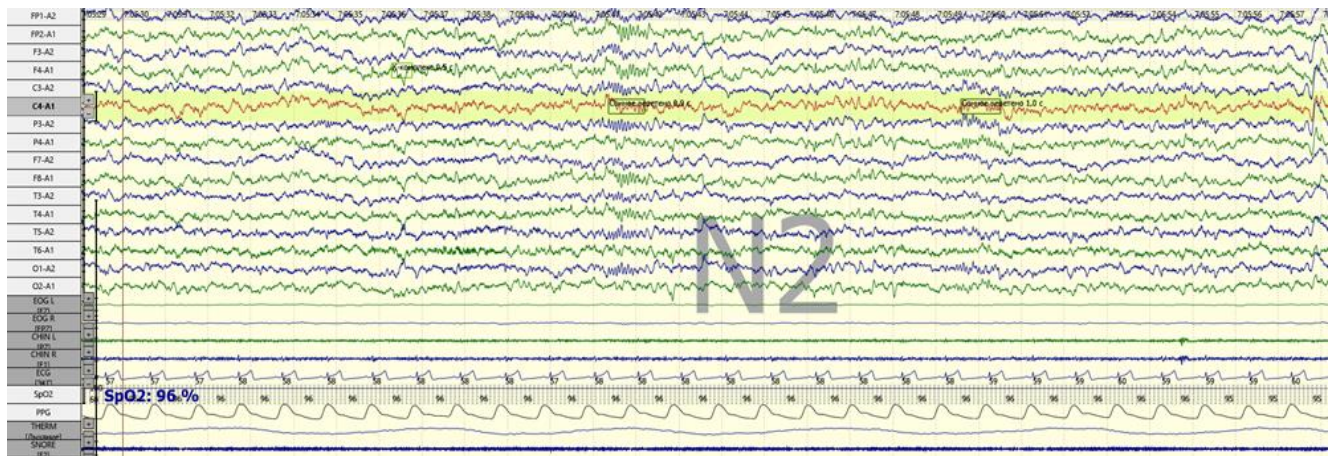


Рисунок 15 – Фрагмент записи ПСГ подростка 17 лет без СОА/ГС. Индекс СВ – 1,4 соб./мин., индекс КК – 1,0 соб./мин., минимальная SaO_2 – 96%. Присутствует спонтанный к-комплекс. ПСГ – полисомнография; SaO_2 – насыщение крови кислородом; СВ – «сонные» веретена; КК – к-комплексы; N2 – 2 стадия фазы медленного сна

У подростков с СОА/ГС из обеих основных групп кроме спонтанных КК было отмечено возникновение таких фазических ЭЭГ феноменов, как КК, возникающие во время эпизода апноэ/гипопноэ («во время события») (Рисунок 16) и КК, возникающие после эпизода апноэ/гипопноэ («после события») (Рисунок 17). При этом наименьшие значения средней продолжительности и амплитуды были обнаружены в категории КК «во время события», в то время как средние значения плотности и межкомплексного временного интервала были сопоставимы с КК «после события». Спонтанные КК у подростков с СОА/ГС встречали на записях в среднем в 4 раза реже, чем вызванные эпизодами нарушений дыхания во время сна.

Полученные результаты сравнительного анализа ЭЭГ феноменов сна у мальчиков при наличии или отсутствии нарушений паттерна дыхания во сне свидетельствуют о нарушении гомеостаза сна у пациентов с СОА/ГС не только на макро, но и на микроструктурном уровне организации, вызванном воздействием периодической ночной гипоксии, более выраженном при коморбидном ожирении.

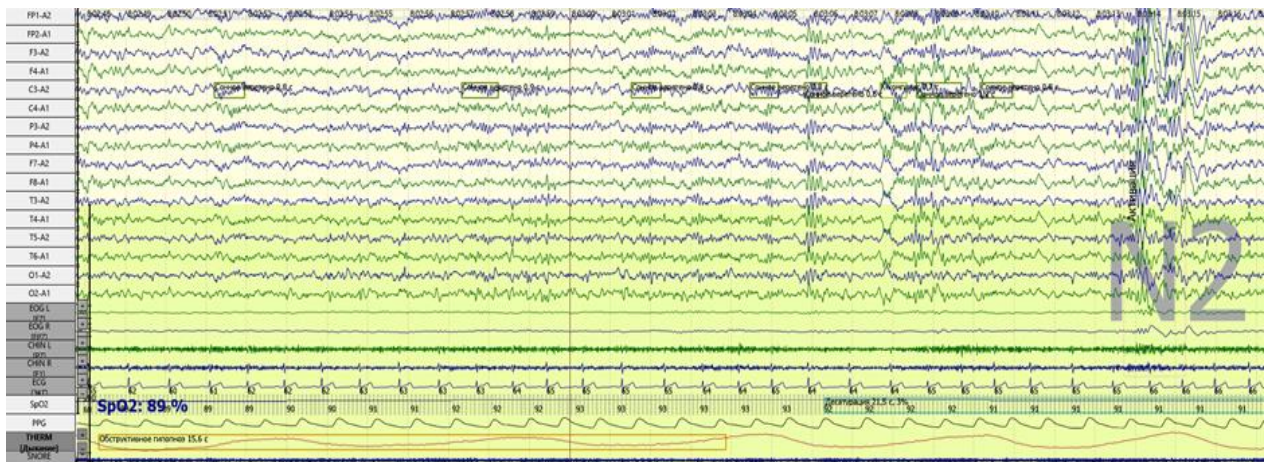


Рисунок 16 – Фрагмент записи ПСГ пациента 16 лет с СОА/ГС и ожирением. Индекс СВ – 5,6 соб./мин., индекс КК – 3,4 соб./мин., минимальная SaO_2 – 89%. Присутствует к-комплекс «после события» - эпизода обструктивного гипопноэ. ПСГ – полисомнография; SaO_2 – насыщение крови кислородом; СВ – «сонные» веретена; КК – к-комплексы; N2 – 2 стадия фазы медленного сна

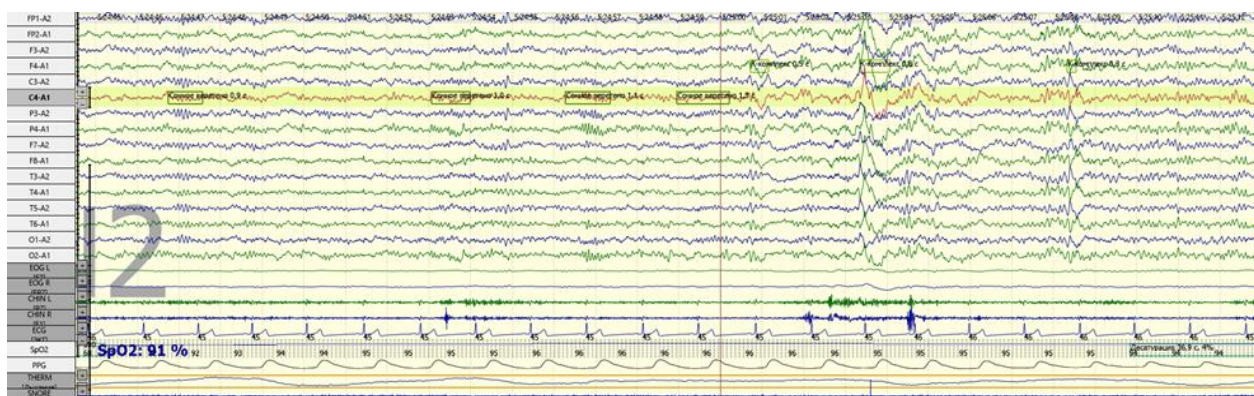


Рисунок 17 – Фрагмент записи ПСГ пациента 17 лет с СОА/ГС и НМТ. Индекс СВ – 4,8 соб./мин., индекс КК – 3,2 соб./мин., минимальная SaO_2 – 91%. Присутствует к-комплекс «во время события» - эпизода обструктивного гипопноэ. ПСГ - полисомнография; SaO_2 – насыщение крови кислородом; СВ – «сонные» веретена; КК – к-комплексы; N2 – 2 стадия фазы медленного сна

Следует отметить, что они являются как сходными, так и противоречащими данным ранее проведенных исследований среди взрослых пациентов [384] и детей допубертатного возраста [160]. В настоящем исследовании показано, что механизм ингибции сна во время 2-й стадии ФМС у пациентов с СОА/ГС был нарушен за счет частых появлений вызванных КК. Короткий интервал времени между их генерацией их отражает изменение периодичности этих событий на ЭЭГ [447]. Закономерным ответом на эти чрезмерные стимулы у подростков с СОА/ГС является частое появление низкоамплитудных и низкочастотных СВ, как попытка «протекции» головного мозга от возбуждающих раздражителей и восстановления нарушенного гомеостаза сна.

Учитывая тот факт, что рассмотренные ЭЭГ паттерны сна связаны с широким спектром функций головного мозга, такими, как память и нейропластичность, общий интеллект и познавательная деятельность [160, 199]. В настоящей работе интересным также представилось проведение анализа ассоциаций специфических особенностей характеристик СВ и КК у подростков с СОА/ГС и параметров когнитивной деятельности (см. Главу 9).

Резюме

Таким образом, продемонстрированные в данном исследовании изменения макро- и микроструктуры сна у мальчиков-подростков с СОА/ГС в зависимости от статуса веса, в очередной раз подтверждают факт серьёзного влияния периодических респираторных событий и гипоксии, частота которых закономерно возрастает с увеличением массы тела, на объективный паттерн сна, изменяя его гомеостаз, делая сон более поверхностным и фрагментированным. Говоря о подростковом возрасте с точки зрения нейрофизиологии, в первую очередь, необходимо отметить, что это период активных и непрерывных процессов синаптического ремоделирования, являющимися нейрофизиологической основой пластичности мозга, и происходящими преимущественно во время сна. Влияние СОА/ГС на когнитивные функции в этом возрасте является чрезвычайно значимым, так как неблагоприятное воздействие на пластические структуры головного мозга может изменить нервно-психическое развитие, навыки обучения и социальные взаимодействия. Но показано, чем тяжелее степень данного влияния, тем более выраженными становятся компенсаторно-приспособительные реакции за счет изменения характеристик специфических нейрофизиологических феноменов сна для попытки восстановления его физиологического гомеостаза или поддержания выраженности изменений на имеющемся уровне. Однако постоянное неустранимое воздействие провоцирующего фактора может привести к истощению адаптационных резервов и дальнейшему негативному изменению параметров макро- и микроструктуры сна, и, соответственно, ухудшению показателей когнитивного здоровья.

В следующей главе будут представлены результаты оценки когнитивной деятельности у подростков с различной МТ при воздействии ночной ремитирующей гипоксии.

ГЛАВА 6. СОСТОЯНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА ПРИ НОРМАЛЬНОЙ МАССЕ ТЕЛА И ОЖИРЕНИИ

Известно, что состояние когнитивных функций может изменяться при воздействии различного рода факторов, например, острых и хронических заболеваний, стресса, переутомления, а также различного рода деприваций [8]. Как уже было отмечено ранее, важнейшим фактором, влияющим на состояние когнитивной сферы, как у взрослых, так и у детей и подростков, является сон. Его немаловажной функцией представляется обеспечение эффективной деятельности центральной нервной системы, а точнее, её главной части – головного мозга. Доказано, что чем дольше человек остается бодрствующим, тем в большей степени у него ухудшаются такие когнитивные функции, как внимание, память, планирование и т.д. Наиболее хорошо изучены расстройства когнитивных функций при СОА/ГС. Данные последних исследований позволяют ассоциировать СОА/ГС с высоким риском развития нейродегенеративных заболеваний, в том числе с БА [165, 316, 480]. Когнитивная дисфункция является типичным проявлением СОА/ГС. Многими авторами продемонстрированы результаты психологических исследований, показывающие нарушения внимания, контролирующих функций, долговременной зрительной и слухоречевой памяти, пространственного и конструктивного праксиса, скорости обработки и анализа информации [460]. При этом имеются противоречивые сведения о наличии или отсутствии у пациентов с СОА/ГС нарушений речевой функции и кратковременной памяти [202, 391].

Так, в работе корейских ученых было показано, что худшее качество сна и большая тяжесть СОА/ГС у пациентов старше 60 лет были ассоциированы с нарушениями речи, что позволило предположить у пациентов лобно-височную сосудистую деменцию. В подобном итальянском исследовании, изучавшим расстройства дыхания во сне также в большей степени выявлялась деменция

сосудистого характера, чем другие ее типы. В качестве патогенетических звеньев в развитии нарушений мнестико-интеллектуальной деятельности рассматривают повышенное накопление $A\beta_2$ в головном мозге, эпизодическую ночную гипоксемию, окислительный стресс, нейровоспаление и системные сопутствующие заболевания (например, ожирение) [352]. Было показано, что степень когнитивных изменений коррелирует с тяжестью гипоксемии и выраженностью фрагментации сна. В одном из последних исследований среди пациентов с СОА/ГС использование метода функциональной магнитно-резонансной томографии показало изменение функционирования нейронных сетей, заключающееся в снижении частоты переключений у пациентов с средней и тяжелой степенью СОА/ГС ($p = 0,002$) [251]. Авторами высказано предположение, что нарушение динамических функциональных сетей может быть потенциально решающим механизмом нейрокогнитивной дисфункции у таких пациентов.

Особо неблагоприятное воздействие СОА/ГС оказывает на развивающийся мозг [324, 336]. Также было доказано, что у детей и подростков с нарушениями дыхания во время сна значительно ниже общий уровень когнитивного развития и школьная успеваемость по сравнению со здоровыми сверстниками. [323]. Следует отметить, что если взаимосвязь между СОА/ГС и ухудшением состояния когнитивных функций у детей школьного возраста хорошо известна, то подобные ассоциации при коморбидном течении с ожирением по настоящее время являются предметом дискуссий.

6.1. Сравнительная характеристика состояния вербальной и невербальной когнитивной деятельности у мальчиков-подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна при разной массе тела (по Векслеру)

Учитывая деструктивное влияние периодической ночной гипоксемии на головной мозг и структуру сна, а также доказанное изменение различных когнитивных способностей у пациентов при СОА/ГС, обосновано было предположить снижение у них уровня общего когнитивного развития. Такие исследования ранее проводились зарубежными учеными во взрослой и детской популяциях, в том числе у лиц с ожирением. Изучение уровня когнитивных способностей у школьников с СОА/ГС выявило снижение средненормативных показателей по нескольким субтестам шкалы Векслера ($p=0,034$). Также выявлена ассоциация степени ухудшения невербальных способностей у детей с СОА/ГС со снижением доли «дельта-сна» [378]. Однако вопрос об изменениях показателей когнитивной деятельности по состоянию конкретных функций у пациентов с нарушением паттерна дыхания во время сна остается дискуссионным.

Далее представлены результаты обследования подростков с СОА/ГС по методике Д. Векслера и сравнительный анализ полученных данных в зависимости от отсутствия или наличия ожирения (Таблица 17).

Таблица 17 – Показатели теста Векслера у мальчиков-подростков с СОА/ГС

Показатель	ОГ-I n=20 (1)	ОГ-II n=35 (2)	КГ n=20 (3)	p(H)
ПОКС, баллы*	104 [91;115] 86 – 120	99 [92;112] 87 – 120	115,5 [112;118] 99 – 139	0,000 (16,292)
*U: $p^{1-3}=0,003$; $p^{1-2}=0,999$; $p^{2-3}=0,000$				
ПВС, баллы	58 [46;62,5] 44 – 68	60 [50;65] 45 – 78	62 [54,5;68] 46 – 86	0,065 (5,466)

Продолжение Таблицы 17

*U: $p^{1-3}=0,030$; $p^{1-2}=0,155$; $p^{2-3}=0,169$				
ПНС, баллы	50 [46;57,5] 45 – 71	48 [45;53] 45 – 65	60 [61;66] 46 – 71	0,000 (15,822)
*U: $p^{1-3}=0,018$; $p^{1-2}=0,137$; $p^{2-3}=0,000$				
ИВВ, баллы	14 [13,5;15,5] 10 – 21	15 [14;16] 12 – 20	16 [15;16] 13 – 23	0,136 (3,994)
*U: $p^{1-3}=0,043$; $p^{1-2}=0,268$; $p^{2-3}=0,281$				
ЗПИ, баллы	37 [36;38] 36 – 40	36 [36;38] 32 – 40	40 [36,5;40] 36 – 40	0,009 (9,321)
*U: $p^{1-3}=0,030$; $p^{1-2}=0,217$; $p^{2-3}=0,005$				
ИГМ, баллы	31,5 [27,5;33,5] 24 – 36	30 [28;32] 22 – 35	33,5 [30,5;34,5] 29 – 37	0,009 (9,522)
*U: $p^{1-3}=0,215$; $p^{1-2}=0,147$; $p^{2-3}=0,002$				
ИРП, баллы	16 [15;17,5] 12 – 22	15 [13;17] 10 – 20	18 [16;22] 14 – 25	0,025 (7,384)
*U: $p^{1-3}=0,031$; $p^{1-2}=0,178$; $p^{2-3}=0,006$				
ИСО, баллы	17 [16,5;19] 13 – 20	16,5 [13;17] 10 – 20	19 [18;20] 16 – 20	0,000 (20,401)
*U: $p^{1-3}=0,016$; $p^{1-2}=0,038$; $p^{2-3}=0,000$				

Данные представлены в виде Me[25%-75%] и min-max. Me – значение медианы; n – число наблюдений; ПОКС – показатель общих когнитивных способностей; ПВС – показатель вербальных способностей; ПНС – показатель невербальных способностей; ИВВ – индекс вербального восприятия; ЗПИ – зрительно-пространственный индекс; ИГМ – индекс гибкости мышления; ИРП – индекс рабочей памяти; ИСО – индекс скорости обработки информации. p – уровень статистической значимости различий между группами по критерию Манна-Уитни (U-критерий)*. Значимыми (с поправкой Бонферрони) считались различия при $p < 0,017$. H-критерий использовали для оценки различий при одновременном сравнении групп ($p < 0,05$). *В зависимости от субтеста: 0 баллов – не выполнение или неправильное выполнение задания, конкретный или «банальный» ответ, наличие 2-х и более ошибок или отсутствие активности при ответе; 1 балл – правильное выполнение задания, неполный, но правильный ответ, выполнение со второй попытки, наличие 1 ошибки; 2 балла – безошибочное выполнение задания с первой попытки, точное развернутое определение, собственная активность при ответе

Из представленного в Таблице 17 материала видно, что одномоментное сравнение групп по Н-критерию показало достоверную значимость различий 4 из 5 показателей, характеризующих вербальную и невербальную когнитивную деятельность. При этом значимые межгрупповые различия были также достигнуты по уровню общего когнитивного развития (показатель общих когнитивных способностей, ПОКС) и невербальных функций (показатель невербальных способностей, ПНС) ($p=0,000$ для обоих показателей). Интересные, но ожидаемые результаты получены и при попарном сравнении групп. Так, показатель, характеризующий общий уровень когнитивного развития – ПОКС, был значимо ниже у мальчиков с СОА/ГС, чем в КГ ($p_{\text{ОГ-I} - \text{КГ}} = 0,003$ и $p_{\text{ОГ-II} - \text{КГ}}=0,000$), не зависимо от МТ (медианы составили 104 и 99 баллов ($p_{\text{ОГ-I} - \text{ОГ-II}}=0,999$)). Анализируя состояние вербальной и невербальной когнитивной деятельности, можно сделать вывод, что подростки обследуемых групп в целом были сходны только по уровню вербальных способностей (показатель вербальных способностей, ПВС). Однако у подростков с СОА/ГС медианные значения данного показателя были ниже, чем в КГ, но без значимых статистических различий (с учетом апостериорного критерия Бонферрони, $p<0,017$), но с тенденцией к меньшему количеству баллов в ОГ-I. Однако уровень невербальных способностей в группах с СОА/ГС был значимо ниже по сравнению с соответствующим показателем в группе контроля ($p_{\text{ОГ-I} - \text{КГ}} = 0,018$ и $p_{\text{ОГ-II} - \text{КГ}}=0,000$), но только при наличии ожирения (с учетом поправки Бонферрони). При этом достоверных различий по данному показателю между группами с СОА/ГС не получено ($p_{\text{ОГ-I} - \text{ОГ-II}}= 0,137$), что также согласуется с вышеприведенными литературными данными.

Далее представлены результаты погруппового сравнения по показателям теста Векслера, характеризующим состоятельность каждого вида когнитивных способностей. Следует отметить, что уровень вербального развития позволяет судить о возможностях индивидуума получать, анализировать и использовать информацию об окружающем мире. Так, рассматривая главную составляющую вербального функционирования – индекс вербального восприятия (ИВВ), можно

отметить, что все группы были сходны по уровню данного показателя. Это позволяет судить об отсутствии значимого влияния гипоксии и фрагментации сна при СОА/ГС в подростковом возрасте на уже приобретенный опыт (бытовой, социальный) и социальную адаптацию, накопленный уровень знаний, имеющийся лексический запас и общую образованность, возможно вследствие относительно небольшой субъективной длительности заболевания (Me в обеих группах составила 3 года). При этом уровень развития вербально-логического мышления (по субтесту «Сходство») в структуре ИВВ имел выраженную тенденцию к снижению у подростков с СОА/ГС, независимо от статуса веса, предположительно из-за обсуждаемого в литературе влияния ремитирующей гипоксии на фронтальную кору. Задание с повторением цифр не вызвало явных затруднений, но сумма баллов по субтесту была ниже относительно контроля (без значимых различий), преимущественно за счет неустойчивости внимания.

Невербальные способности опираются на образы и представления, т.е. визуализацию, и тесно взаимосвязаны с развитием мыслительной деятельности наглядно-действенного типа. У большинства подростков с СОА/ГС отмечалось ухудшение понимания и оценки зрительно-пространственных отношений, определяемое по величине зрительно-пространственного индекса (ЗПИ) (медианы баллов составили 37 и 36 в ОГ-I и ОГ-II, и 40 в КГ). Однако уровень статистической значимости (с учетом поправки Бонферрони, $p < 0,017$) был достигнут только в отношении ОГ-II и КГ ($p = 0,005$), а в ОГ-I наблюдалась выраженная тенденция к уменьшению значения ЗПИ относительно КГ ($p = 0,030$). При этом не выявлено различий между ОГ-I и ОГ-II ($p = 0,217$). Следует отметить снижение медианных значений ИГМ в группах с СОА/ГС, более выраженной и значимой (по сравнению с КГ) при коморбидном ожирении ($p = 0,002$), а именно снижение остроты восприятия (по субтесту «Недостающие детали») и устойчивости произвольного внимания (наличие большего количества ошибок в субтесте «Лабиринты»). При этом было отмечено, что у мальчиков с СОА/ГС независимо от МТ не возникало значительных сложностей в решении простых арифметических задач, что подтверждает менее выраженные изменения

вербальных способностей. Как уже было показано выше, состояние памяти тесно связано с адекватностью других когнитивных функций, особенно с уровнем произвольного внимания. Следует отметить, что именно показатель рабочей, или оперативной, памяти (в отличие от долговременной памяти) дает возможность оценить способность индивида к умению кратковременно хранить и использовать полученную информацию с целью осуществления таких комплексных когнитивных задач, как понимание речи, чтение, обучение или рассуждение. При сравнительном анализе значений индекса рабочей памяти (ИРП) у обследованных групп пациентов было выявлено снижение данного показателя у подростков с СОА/ГС обеих групп. Однако статистически значимой (с учетом поправки на множественность сравнений) оказалась только разница значений ИРП между ОГ-П и КГ ($p=0,006$), что подтверждает влияние заболевания на механизмы кратковременной памяти у пациентов с сопутствующим ожирением, утяжеляющим течение СОА/ГС. Учитывая, что данный индекс позволяет оценить способность к концентрации внимания, умению планировать свое поведение и социальные действия (в отличие от умения моделирования поведения, как одной из составляющих вербального интеллекта), а также оценивать возможные риски, связанные с принятием решений, следует констатировать нарушение этих способностей у пациентов с СОА/ГС, более выраженное при ожирении. Необходимо отметить, что данные умения являются крайне необходимыми в старшем подростковом возрасте для минимизации риска развития опасного поведения. Полученные данные объясняются предположительным влиянием гипоксии на префронтальную и височную кору больших полушарий, а также гиппокамп, которые и являются по современным представлениям анатомическими субстратами рабочей памяти и мышления [12, 414]. Еще одной, заключительной, составляющей оценки уровня интеллекта (невербальной части теста Векслера), является индекс скорости обработки информации (ИСО). Он позволяет комплексно оценить свойства внимания (концентрация, распределение, переключение), восприятие, зрительно-моторную координацию, скорость формирования новых навыков и обработки информации, зрительную память,

обучаемость, двигательную активность индивида. При анализе полученных данных, было показано, что медианные значения ИСО в группах подростков значимо различались ($p=0,000$ по Н-критерию) вследствие статистически достоверной разницы значений между основными и контрольной группами (см. Таблицу 17).

6.2. Дополнительная оценка когнитивных функций у подростков мужского пола с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна с нормальной массой тела и ожирением

Учитывая выявленные изменения различных компонентов когнитивной деятельности нами было проведено дополнительное исследование когнитивных функций у мальчиков-подростков с различной МТ, включенных во II этап диссертационного исследования. Результаты сравнительного анализа представлены в Таблице 18.

Из таблицы видно, что группы обследованных подростков значимо различались при одномоментном сравнении по двум из пяти показателей когнитивной сферы ($p=0,000$). При попарном сравнении групп было выявлено, что указанная достоверность различий достигалась значимым снижением показателей зрительно-пространственной памяти и произвольного внимания у подростков с СОА/ГС относительно КГ, без достижения уровня значимости различий между ОГ-I и ОГ-II (с учетом поправки Бонферрони).

Таблица 18 – Особенности показателей когнитивной сферы у мальчиков-подростков с СОА/ГС при НМТ и ожирении

Показатель	ОГ-I n=20 (1)	ОГ-II n=35 (2)	КГ n=20 (3)	p(H)
Слухоречевая память, баллы*	3 [2,5;4] 2 – 4	3 [3;4] 2 – 4	4 [3;4] 3 – 4	0,111 (4,393)
U: $p^{1-3}=0,018$; $p^{1-2}=0,679$; $p^{2-3}=0,070$				
Зрительно-пространственная память, баллы**	15,5 [14;21] 12 – 23	14 [12;16] 9 – 22	22 [20,5;23,75] 17,5 – 24	0,000 (34,349)
U: $p^{1-3}=0,000$; $p^{1-2}=0,027$; $p^{2-3}=0,000$				
Произвольное внимание, баллы***	33,5 [31;36,5] 19 – 49	32 [22;35] 19 – 45	42 [36;46] 31 – 51	0,000 (22,532)
U: $p^{1-3}=0,002$; $p^{1-2}=0,116$; $p^{2-3}=0,000$				
Логическое мышление, баллы****	31 [21,5;36] 19 – 39	29 [21;34] 18 – 38	32 [28;36,5] 27 – 40	0,071 (5,276)
U: $p^{1-3}=0,232$; $p^{1-2}=0,405$; $p^{2-3}=0,021$				
Семантическая речь, баллы*****	10 [10;15] 5 – 15	10 [10;15] 5 – 15	15 [10;15] 10 – 15	0,083 (4,983)
U: $p^{1-3}=0,027$; $p^{1-2}=0,305$; $p^{2-3}=0,104$				

Данные представлены в виде Me[25%-75%] и min-max. Me – значение медианы; n – число наблюдений. p – уровень статистической значимости различий между группами по критерию Манна-Уитни (U-критерий). Значимыми (с поправкой Бонферрони) считались различия при $p < 0,017$. H-критерий использовали для оценки различий при одновременном сравнении групп ($p < 0,05$). * 1 балл - низкий уровень запоминания (0-2 слова); 2 балла – уровень запоминания ниже среднего (3-5 слов); 3 балла – средний уровень запоминания (6-7 слов); 4 балла - высокий уровень запоминания (8-10 слов). ** 0 баллов – неправильное воспроизведение одной фигуры без самокоррекции; 0,5 балла – воспроизведение одной фигуры с небольшими изменениями или ошибка с самокоррекцией; 1 балл – безошибочное воспроизведение одной фигуры (максимальная оценка за тест 24 балла). *** баллы определяли по специальной таблице, исходя из оценок точности и продуктивности внимания (см. Главу 2, п.2.2.4.2 и Приложение 8) (максимальная оценка за тест 52 балла). **** баллы определяли по специальной таблице, исходя из оценок успешности и времени (см. Главу 2, п.2.2.4.2 и Приложение 9): 37-40 баллов – уровень мышления выше среднего; 20-36 баллов – средний уровень мышления; 20 баллов – уровень мышления ниже среднего. ***** 15 баллов – 45 слов и больше; 10 баллов – 33-44 слова; 5 баллов – 21-32 слова; 0 баллов – 20 и менее слов

При исследовании слухоречевой памяти не было отмечено значимого ухудшения состояния данной когнитивной функции у подростков с СОА/ГС независимо от статуса веса, что подтверждает отсутствие выраженного влияния патогенетических факторов заболевания на вербальные функции. У большинства испытуемых определяли средний и высокий уровень запоминания речевых стимулов. Однако выявлена выраженная тенденция к уменьшению количества воспроизведенных слов при проверке ретенции у подростков с НМТ ($p_{\text{ог-ii-кг}}=0,018$, с учетом поправки Бонферрони), а при ожирении – незначительное снижение кратковременной аудиальной памяти. Как уже было отмечено, результаты исследования зрительно-пространственной памяти, как компонента невербальных когнитивных способностей, продемонстрировали значимые изменения показателей относительно контроля ($p=0,000$ для обеих основных групп). Так, для мальчиков с СОА/ГС и НМТ характерно снижение устойчивости следов к интерферирующим воздействиям (долговременная зрительная память) при относительно сохранный продуктивности кратковременной зрительной памяти, а для мальчиков с СОА/ГС и ожирением – одновременное снижение эффективности запоминания и отсроченного воспроизведения зрительных стимулов. При этом подростки из ОГ-II совершали больше ошибок в отношении пространственной структуры элементов и порядка их следования, чем их сверстники в КГ и ОГ-I. Полученные данные изменения мнестических процессов были интерпретированы как преимущественное ухудшение процессов невербального запоминания, обусловленные изменением функционального состояния соответствующих структур мозга, отвечающих за произвольную память, вследствие воздействия гипоксии и нарушения нейрональных связей со снижением скорости передачи импульсов, более выраженной у подростков с коморбидным ожирением.

Известно, что состояние памяти тесно взаимосвязано с вниманием в системе основных познавательных процессов [26]. С позиции концепции А.А. Ухтомского (1966) определяется внутренняя функциональная система взаимосвязанных и взаимообусловленных психических процессов «внимание-восприятие-память»,

стимулируемая осознанием необходимости удовлетворения потребности в обучении и сохранения в памяти получаемой информации. При этом реакция произвольного внимания - это направленная психическая деятельность сознания человека, обеспечивающая избирательное восприятие вербального или невербального стимула, который оставляет непосредственный след возбуждения в сенсорной системе. Таким образом, происходит фиксация поступившей информации с последующей переработкой, хранением и воспроизведением. Важными характеристиками внимания являются его устойчивость и переключаемость, что обеспечивает целенаправленное избирательное восприятие, заучивание и сохранение в памяти получаемой информации для последующего его использования в учебных и профессиональных целях. Эта неразрывная связь двух психических функций нашла отражение в данном исследовании. Так, у подростков с СОА/ГС затруднение мнестической деятельности закономерно сопровождалось заметным снижением устойчивости произвольного внимания ($p=0,002$ для ОГ-I и $p=0,000$ для ОГ-II), по сравнению с группой контроля: по мере выполнения пробы Бурдона увеличивалось количество ошибок (пропущенных букв), отмечалась «плоская кривая истощаемости», отражающая снижение точности и продуктивности внимания. Наличие ожирения значимо не влияло на устойчивость внимания ($p_{\text{ОГ-I} - \text{ОГ-II}}=0,116$). Эти данные подтверждают выше представленные результаты исследования по методике Д.Векслера.

Также следует отметить, что состояние вышеуказанных когнитивных функций тесно связано с мышлением и речевой деятельностью. Следует отметить, что у подростков с СОА/ГС выявлено нарушение процессов анализа и синтеза информации, доминировало конкретное мышление с нарушением способности к обобщению. Однако значимых различий (с учетом поправки Бонферрони) по результатам выполнения пробы «Четвертый лишний» с КГ получено не было (см. Таблицу 18). Отягощенное ожирением течение СОА/ГС также не влияло на сформированность вербально-логического мышления, однако

имелась тенденция к увеличению времени выполнения задания, за счет большей трудности в переключении внимания и мышления.

Как было указано выше, участие речи в патогенезе когнитивных изменений у пациентов при СОА/ГС является дискутабельной. Однако исследование речевой деятельности показало, что подростков из ОГ-I и ОГ-II уменьшен общий словарный запас и снижена способность к развернутому речевому высказыванию без достоверной разницы с контролем. При это подростки с ожирением производили несколько меньшее количество слов в методике «Рассказ на заданную тему», чем без ожирения ($p=0,305$) и мальчики из КГ ($p=0,027$, не достоверные различия в условиях множественного сравнения). Продуктивность речи, оцененная по количеству семантических единиц в рассказе, у подростков ОГ-I составила в среднем 44,5 слова [25–75%, 41-52,5; min-max, 32 – 61], ОГ-II – 44 слова [25–75%, 37-50; min-max, 31 – 58], в КГ – 53 слова [25–75%, 44-59; min-max, 42 – 62] ($p_{\text{ОГ-I} - \text{КГ}}=0,071$; $p_{\text{ОГ-I} - \text{ОГ-II}}=0,276$; $p_{\text{ОГ-II} - \text{КГ}}=0,018$). Представленные результаты согласуются с ранее полученными нами данными о меньшем влиянии триггерных факторов при СОА/ГС на вербальный компонент когнитивного развития подростков.

Резюме

Следует отметить, что результаты исследования когнитивного статуса при СОА/ГС в старшем подростковом возрасте в целом указывают на снижение общего уровня когнитивного развития с преимущественным ухудшением состояния невербальных функций в данной когорте пациентов. Эта тенденция наиболее четко проявлялась при повышенной МТ. Можно констатировать несомненное влияние ремитирующей ночной гипоксемии и фрагментации сна на когнитивное развитие подростков с СОА/ГС, особенно при наличии коморбидного ожирения, как фактора, ухудшающего показатели ночного дыхания в условиях гиповентиляционного синдрома и, соответственно, тяжесть

кислородного дефицита, так и потенцирующего хроническое нейровоспаление головного мозга (предположительно в зонах фронтальной, височной, теменной и лимбической коры, а также в подкорковых структурах - хвостатом ядре и гиппокампе). Полученные сведения являются новыми и потенциально интересными для продолжения дискуссий о влиянии СОА/ГС на когнитивное развитие в подростковом возрасте, и требуют дальнейшего осмысления с учетом дополнительно полученных и освещенных далее результатов настоящего исследования, включая поиск ассоциаций и предикторов когнитивных изменений у подростков с различной МТ.

ГЛАВА 7. ЦИРКАДНЫЕ ПРОФИЛИ ГОРМОНОВ (МЕЛАТОНИНА И КОРТИЗОЛА) В СЛЮННОЙ ЖИДКОСТИ У МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ГИПОПНОЭ СНА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ МАССЕ ТЕЛА

7.1. Сравнительная оценка суточных профилей мелатонина у обследованных подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна в зависимости от отсутствия или наличия ожирения

Следует напомнить, что мелатонин представляет собой метоксииндол, который синтезируется и секретируется главным образом шишковидной железой (эпифизом) в тёмное время суток и регулирует ряд важных центральных и периферических процессов в репродуктивной, сердечно-сосудистой, иммунной и эндокринной системах. Вечернее увеличение концентрации мелатонина является самым надёжным биохимическим сигналом наступления ночи для всех позвоночных животных и человека. Мелатонин обладает целым рядом биологических эффектов на организм, таких как хронобиотический, антиоксидантный, иммуностимулирующий, противовирусный, антиканцерогенный, антистрессорный и нейропротекторный [92]. Центральным координатором ритма выработки мелатонина эпифизом является СХЯ переднего гипоталамуса [255]. В свою очередь мелатонин, участвуя в регуляции циркадных ритмов, осуществляет обратную связь с СХЯ через два специфических, высокоаффинных рецептора, связанных с G-белком, а именно, MT1 (также называемый Mel1a) и MT2 (или Mel1b) [410]. Известно, что их число и аффинность характеризуются хорошо выраженным циркадианным ритмом, совпадающим по фазе с деятельностью эпифиза. С физиологической точки зрения, MT1-рецептор опосредует ингибирующее действие мелатонина на СХЯ [322], что может быть важным для определения чувствительности СХЯ к фазосдвигающим стимулам и может способствовать регуляции сна. Результатами

экспериментальных исследований было продемонстрировано торможение ритмической активности клеток СХЯ и изменение функции «часовых» генов вследствие аппликации мелатонина к их нейронам [32]. При этом, МТ2-рецептор опосредует эффект фазового сдвига мелатонина на СХЯ [34]. В литературе имеются данные о том, что активация МТ2-рецептора увеличивает продолжительность МВС, а МТ1 – вызывает её снижение [375]. Воздействие источника света резко подавляет выброс мелатонина в ночное время. Однако многие люди, создавая искусственную среду освещения в темновую фазу суток, меняют свои хронотипы, тем самым сокращают время естественного сна и снижают его протективные свойства, приводя к развитию различных патологических состояний, ярким примером которых является ожирение.

Исследования на экспериментальных моделях животных и на людях показали, что секреция мелатонина тесно связана не только с продолжительностью сна, но и с его качеством [212, 498]. Поскольку известно, что СОА/ГС способны изменять работу эндогенных «биологических часов», а ожирение может быть результатом нарушения циркадных ритмов, вероятность возникновения изменений секреции мелатонина, как одновременно связанных с СОА/ГС и ожирением, так и изолированно при наличии одной патологии, не вызывает сомнений. Однако этот аспект по-прежнему остаётся спорным и заслуживает большего внимания, особенно в педиатрии.

В ранее проведенных исследованиях ученые продемонстрировали, что инсулин-индуцированный синтез и высвобождение лептина в изолированных адипоцитах усиливаются под действием мелатонина [136]. Кроме этого, было подтверждено, что мелатонин регулирует и такие аспекты биологии адипоцитов, влияющие на энергетический обмен, гиперлипидемию и массу тела, как липолиз, липогенез, дифференцировка адипоцитов и поглощение жирных кислот [136]. Изменение количества или ритма секреции мелатонина у лиц с нарушениями дыхания во время сна и ожирением ранее была показана рядом авторов [5, 75, 100]. Однако исследований, посвященных данной проблеме в пубертатном возрасте в доступной литературе не найдено.

Далее представлены собственные наблюдения, а именно результаты ИФА слюнной жидкости, позволяющие оценить суточный профиль мелатонина и кортизола у обследованных мальчиков-подростков.

В Таблице 19 представлен сравнительный анализ вариации концентраций мелатонина в течение суток у пациентов с СОА/ГС при различной МТ.

Таблица 19 – Особенности циркадного профиля мелатонина у мальчиков-подростков с СОА/ГС при НМТ и ожирении

Параметр	ОГ-I n=20 (1)	ОГ-II n=35 (2)	КГ n=20 (3)	p(H)
Мелатонин 1, пг/мл	2,9 [1,25;4,35] 0,4 – 6,0	3,7 [1,8;4,5] 0,9 – 8,7	3,65 [2,1;5,1] 0,8 – 7,6	0,406 (1,804)
*U: $p^{1-3}=0,189$; $p^{1-2}=0,348$; $p^{2-3}=0,612$				
Мелатонин 2, пг/мл	0,9 [0,43;1,65] 0,01 – 3,1	1,0 [0,5;2,6] 0,1 – 4,2	0,85 [0,07;1,35] 0,01 – 4,4	0,065 (5,454)
*U: $p^{1-3}=0,249$; $p^{1-2}=0,420$; $p^{2-3}=0,018$				
Мелатонин 3, пг/мл	2,65 [1,35;2,5] 0,3 – 6,3	3,5 [1,6;5,1] 0,25 – 11,6	1,8 [0,4;2,65] 0,2 – 5,8	0,011 (9,121)
*U: $p^{1-3}=0,056$; $p^{1-2}=0,298$; $p^{2-3}=0,003$				
Мелатонин 4, пг/мл	4,13 [3,2; 6,35] 1,2 – 9,3	3,6 [2,1;5,0] 0,9 – 9,8	14,43 [8,95;17,4] 7,6 – 24,17	0,000 (39,699)
*U: $p^{1-3}=0,000$; $p^{1-2}=0,345$; $p^{2-3}=0,000$				

Данные представлены в виде Me[25%-75%] и min-max. Мелатонин 1 – концентрация мелатонина в 6:00-7:00; Мелатонин 2 – концентрация мелатонина в 12:00-13:00; Мелатонин 3 – концентрация мелатонина в 18:00-19:00; Мелатонин 4 – концентрация мелатонина в 23:00-24:00. p - уровень статистической значимости различий между группами по критерию Манна-Уитни (U-критерий)*. Значимыми (с поправкой Бонферрони) считались различия при $p < 0,017$. Н-критерий использовали для оценки различий при одновременном сравнении групп ($p < 0,05$)

Как представлено в Таблице 19, одномоментное сравнение групп по Н-критерию выявило достоверную значимость различий показателей в 2 из 4 временных точках (18:00-19:00 ч. и 23:00-24:00), характеризующих суточный профиль мелатонина у подростков с СОА/ГС при разной МТ. Так, у подростков с

НМТ отсутствовали достоверные различия в концентрациях вечернего мелатонина с КГ ($p_{\text{ОГ-I} - \text{КГ}}=0,056$), но отмечались значимо низкие уровни гормона в ночное время ($p_{\text{ОГ-I} - \text{КГ}} = 0,000$), а при ожирении концентрация мелатонина в ранние вечерние часы была достоверно выше, а в ночные часы – значимо ниже контрольных значений ($p_{\text{ОГ-II} - \text{КГ}}=0,003$ и $p_{\text{ОГ-II} - \text{КГ}}=0,000$, соответственно). При этом ОГ-I и ОГ-II были схожи по значениям концентрации мелатонина в слюне во всех временных точках. На Рисунке 18 графически продемонстрировано снижение variability концентрации мелатонина в течение суток у этих пациентов. У подростков из ОГ-I происходит небольшой прирост концентрации мелатонина в слюне ко времени сна, низкие значения ночью и слабовыраженное её снижение к утру. При этом в ОГ-II наивысшая концентрация мелатонина в слюне зафиксирована в вечернее время без дальнейшего её увеличения в ночные часы и снижения к утру относительно ночных значений (феномен «плато»).

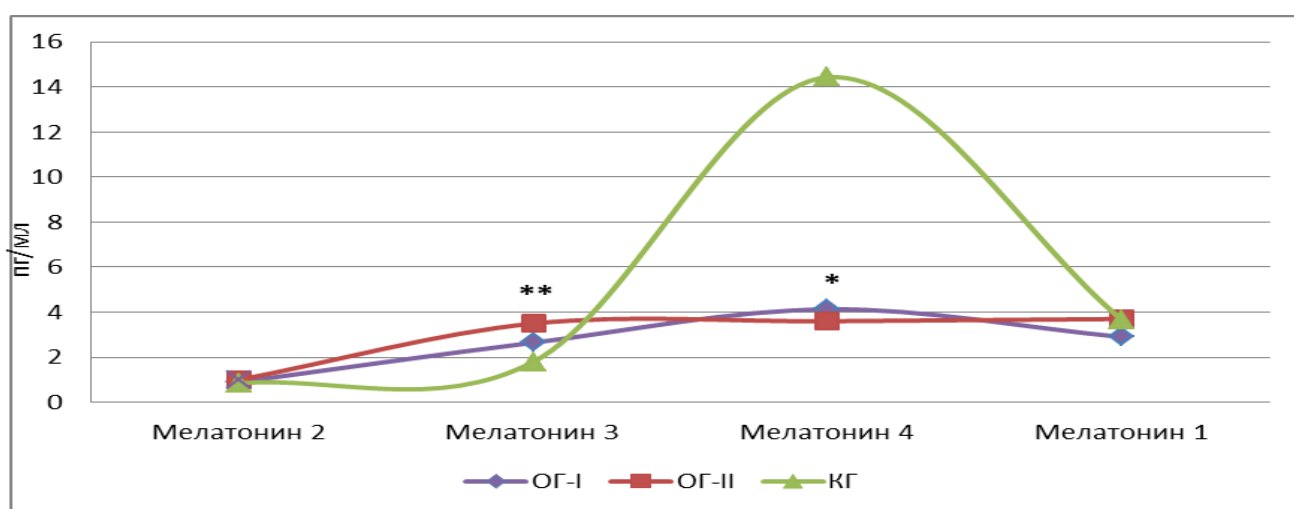


Рисунок 18 – Особенности циркадных профилей мелатонина в слюнной жидкости у подростков с СОА/ГС при разной МТ. Мелатонин 1 – концентрация мелатонина в 6:00-7:00; Мелатонин 2 – концентрация мелатонина в 12:00-13:00; Мелатонин 3 – концентрация мелатонина в 18:00-19:00; Мелатонин 4 – концентрация мелатонина в 23:00-24:00. * - статистически достоверные различия показателей ОГ-I и ОГ-II с КГ. ** - статистически достоверные различия между показателями ОГ-II и КГ. Уровень значимости различий по критерию Манна-Уитни (U-критерий) с учетом поправки Бонферрони – $p < 0,017$

Также была рассчитана среднесуточная концентрация мелатонина (СКМ) в слюне в каждой группе исследования с помощью вычисления площади под кривой циркадного профиля данного гормона по Формуле 12 [399]:

$$\text{СКМ} = (\text{M2}+\text{M1})/2 + (\text{M3}+\text{M2})/2 + (\text{M4}+\text{M3})/2, \quad (12)$$

где M1, M2, M3, M4 – концентрации мелатонина в слюне в утренней, дневной, вечерней и ночной порциях, соответственно.

Как ожидалось, значимо (относительно основных групп) большее значение СКМ было выявлено в КГ за счет выраженного ночного пика концентрации мелатонина, при этом отсутствовали достоверные различия между группами пациентов с СОА/ГС. Так, у пациентов с СОА/ГС и ожирением данный показатель составил 8,15 пг/мл × час [25–75%, 4,05;12,45], min-max 1,25 – 25,05; в группе с СОА/ГС и НМТ – 7,06 пг/мл × час [25–75%, 4,0;9,49], min-max 1,1 – 17,05; в КГ – 11,7 пг/мл × час [25–75%, 6,0;15,2], min-max 4,4 – 26,08 ($p_{\text{ОГ-I}-\text{ОГ-II}}=0,298$; $p_{\text{ОГ-II}-\text{КГ}}=0,000$; $p_{\text{ОГ-I}-\text{КГ}}=0,001$).

Ранее было отмечено, что существенные отклонения от нормального ритма мелатонина в течение суток могут быть следствием различных заболеваний и состояний. В настоящем исследовании было обнаружено, что как СОА/ГС, так и ожирение могут оказывать влияние на циркадный профиль данного гормона. Выше приведенные результаты данной работы являются как сопоставимыми с некоторыми данными литературы, так и отличными от полученных ранее другими исследователями. Так, более высокие концентрации мелатонина в течение дня и более низкие уровни в ночное время, установленные у обследованных подростков с СОА/ГС и ожирением, были также зафиксированы в работе M.Barnas et al. (2017), посвящённой изучению циркадного профиля мелатонина у взрослых пациентов с нарушениями сна и ожирением. Учеными было выявлено, что изменённый ритм концентрации мелатонина диагностируется примерно у ¼ пациентов среднего возраста с ожирением и синдромом апноэ сна, а его уровни в 2:00 и 6:00 часов значительно снижены по сравнению с таковыми у здоровых субъектов [149]. Однако у обследованных мальчиков, концентрация мелатонина в слюне в ранние утренние часы была ниже, чем в контроле с НМТ,

только при изолированном СОА/ГС, но не при ожирении. В более раннем исследовании A. Brzecka et al. (2001) также на взрослых пациентах были обнаружены противоречащие результаты. Авторы, наоборот, показали, что при СОА/ГС имеется тенденция к увеличению концентрации мелатонина ночью (66%) и утром (27%), и только у 6% испытуемых в вечернее время [163]. Подобные данные были получены отечественными коллегами при обследовании мальчиков допубертатного возраста [100]. Эти результаты можно частично сопоставить с полученными у подростков с СОА/ГС без ожирения, учитывая максимум концентрации мелатонина в этой группе в 4-й пробе слюны. С. Hernández et al. (2007) [240], S. Zirlik et al. (2013) [497]. И.М. Мадаева и соавт. (2021) [75] в разные годы констатировали, что для взрослых пациентов с синдромом апноэ сна характерен ранний утренний подъем концентрации сывороточного мелатонина, что не отмечено у обследованных подростков с СОА/ГС.

Хорошо известно, что изменение нормальных циркадных колебаний концентрации мелатонина приводят к нарушению цикла сон-бодрствование и проблемам в дневном функционировании, как во взрослой, так и в детской популяции [172, 244]. Предполагается, что недостаточная концентрация мелатонина в организме в ночное время у мальчиков-подростков с СОА/ГС, а также её повышение в послеобеденное и вечернее время может объяснить более высокий уровень субъективно оцененной дневной сонливости (см. Главу 4, п.4.3.1.), а также характерное для СОА/ГС более быстрое засыпание (см. Главу 5, п.5.1.), обусловленное большим давлением сна у этих пациентов. Вероятнее всего, основной вклад в эти изменения вносят ночная гипоксемия и повторяющиеся реакции возбуждения головного мозга, что еще предстоит установить далее. При этом интересным оказался факт, что у мальчиков с СОА/ГС и НМТ суточные вариации концентрации мелатонина оказались более физиологичными (с пиком в ночное время), чем у их сверстников с коморбидным ожирением, которое, несомненно, играет важную роль в изменении нормальных циркадных колебаний концентраций многих гормонов, в том числе и мелатонина. Как было отмечено

выше, мелатонин обеспечивает регуляцию и синхронизация метаболических процессов, в том числе чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе, пищевого поведения, оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие [122]. На животных моделях также была продемонстрирована роль материнского мелатонина в качестве эпигенетического фактора, регулирующего внутриутробное и неонатальное программирование энергетического обмена [416].

Таким образом, учитывая, что стрессорная реакция любого генеза (в данном случае ответ организма на действие хронических стрессоров – гипоксии, метаболических нарушений, психологических факторов), неизменно, сопряжена с дезорганизацией биологических ритмов [13], при этом характерная для подросткового возраста недостаточная зрелость и перестройка всех биологических систем, а также присущая ему физиологическая дизритмия, которая может усугубляться нарушением режима сна и бодрствования, физическим и умственным перенапряжением, неправильным питанием и т.д., способны облегчать её развёртывание, ожидаемым явилось констатация явлений внутреннего патологического десинхроноза у мальчиков-подростков с СОА/ГС. При этом его менее прогностически неблагоприятным вариантом можно считать отсутствие сочетанной с ожирением формы заболевания, так как у подростков с НМТ суточная кривая биологических вариаций концентрации мелатонина имела сходство с КГ, но при этом значимо отличающегося по амплитуде от показателей у пациентов без СОА/ГС. А коморбидное течение этих заболеваний представляется наиболее неблагоприятным вариантом десинхроноза, развивающимся вследствие сочетанного действия стрессорных факторов, и требующего интенсификации адаптационно-компенсаторных механизмов – стадия компенсации. Однако любой вариант патологии при отсутствии устранения этих факторов является системой, реализующей в последующем стадии субкомпенсации и срыва адаптационных возможностей организма (реакция декомпенсации).

7.2. Особенности циркадного профиля кортизола у мальчиков-подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна при различной массе тела

Хорошо известно, что кортизол – это глюкокортикоидный гормон, играющий решающую роль в реакциях организма на действие стрессоров любого генеза. Под влиянием этих стимулов включается механизм межклеточных взаимодействий, охватывающих нервную, эндокринную и иммунную системы и отражающийся на состоянии всех органов и тканей [103]. Как и в случае с мелатонином, концентрацию кортизола можно оценить в слюнной жидкости [494], а её вариации также имеет четкий циркадный паттерн, который модулируется через активацию и ингибцию ГГНК. Активация данной системы подразумевает распознавание стрессового стимула и последующую активацию гипоталамуса, который высвобождает кортикотропин-рилизинг гормон, который, в свою очередь, стимулирует синтез и высвобождение адренкортикотропного гормона (АКТГ) из передней доли гипофиза. АКТГ связывается с рецептором меланокортина в надпочечниках и стимулирует каскад синтеза и высвобождения кортизола. Снижение выработки кортизола закономерно происходит по принципу обратной связи.

Для нормального циркадного профиля кортизола в организме характерно повышение его концентрации в ранние утренние часы, снижение в течение дня с минимумом значений в вечерние часы, и постепенное повышение в течение ночи [193]. Резкий рост концентрации кортизола вызывают такие факторы, как стресс, прием пищи, физические упражнения и пробуждение ото сна. При этом инициация сна вызывает её значительное снижение. Существует несколько гипотез об этом нарушении суточного ритма кортизола. Доказано, что может наблюдаться более медленная скорость восстановления уровня кортизола в результате реакции пробуждения (или депривации сна) из-за нарушения отрицательной обратной связи с глюкокортикоидами [304]. При хронических заболеваниях связь между гиперактивностью ГГНК и расстройствами

нарушением сна может быть двунаправленной, поскольку более медленное снижение концентрации кортизола и его повышенный уровень в вечернее время также может инициировать нарушения сна [365]. Выраженный эффект на поддержание нормального циркадного профиля кортизола в организме оказывает мелатонин, ритм выработки которого является инвертированным по сравнению с данным гормоном. Это объясняется, прежде всего, важной антистрессорной функцией мелатонина, в том числе вследствие антагонистического действия по отношению к АКТГ. В экспериментальных исследованиях было показано, что внутрижелудочковое введение мелатонина предотвращало увеличение кортизола у цыплят, подверженных изоляционному стрессу. Кроме того, продемонстрировано, что при одновременном введении АКТГ и мелатонина происходит менее выраженное повышение концентрации кортизола. Эти наблюдения доказывают, что мелатонин оказывает модулирующий эффект на функцию ГГНК [92].

Имеются доказательства того, что фрагментированный сон у пациентов с СОА/ГС может активировать систему реакции на стресс, включая симпатoadреналовую систему и ГГНК [73, 78, 256]. Среди пациентов с СОА/ГС более высокие концентрации кортизола связаны с ожирением и метаболическим синдромом, который сам по себе является известным модулятором ГГНК [192]. Замыкается порочный круг, когда хронический метаболический стресс, характерный для этих заболеваний, поддерживает длительное повышение концентрации кортизола, приводящее, в свою очередь, к дальнейшим метаболическим перестройкам в различных тканях [22].

К настоящему моменту имеются достаточно противоречивые данные о взаимосвязи между стрессовыми состояниями (включая такие заболевания, как СОА/ГС и ожирение), приводящими к неадекватному качеству сна, и изменениями активности ГГНК, в детской и подростковой популяции [261, 344, 390, 256]. При этом, основываясь на вышеупомянутой информации, следует предположить наличие изменений в циркадном профиле кортизола у мальчиков-

подростков с СОА/ГС, имеющих свои особенности при различном весовом статусе.

В Таблице 20 представлены результаты сравнительного анализа суточной вариации концентрации кортизола в слюнной жидкости, полученной у обследованных подростков разных групп исследования в четыре временные промежутка для определения особенностей циркадного суточного профиля данного гормона у подростков с СОА/ГС в зависимости от отсутствия или наличия ожирения.

Таблица 20 – Суточные вариации биологических концентраций кортизола у обследованных подростков

Параметр	ОГ-I n=20 (1)	ОГ-II n=35 (2)	КГ n=20 (3)	p(H)
Кортизол 1, нг/мл	38,05 [33,4;48,4] 8,1 – 65,0	55,7 [46,8; 68,6] 19,9 – 75,7	37,9 [30,8;42,9] 8,1 – 45,1	0,000 (22,389)
*U: $p^{1-3}=0,465$; $p^{1-2}= 0,002$; $p^{2-3}= 0,000$				
Кортизол 2, нг/мл	30,75 [23,4;41,9] 6,9 – 52,9	38,5 [31,0;48,1] 22,7 – 82,4	20,7 [14,6;24,4] 6,9 – 47,6	0,000 (24,823)
*U: $p^{1-3}=0,002$; $p^{1-2}= 0,040$; $p^{2-3}= 0,000$				
Кортизол 3, нг/мл	20,8 [15,3;29,6] 1,7 – 42,8	27,9 [21,0; 35,0] 11,6 – 77,1	13,5 [9,15;15,15] 1,7 – 22,0	0,000 (32,263)
*U: $p^{1-3}=0,001$; $p^{1-2}= 0,019$; $p^{2-3}= 0,000$				
Кортизол 4, нг/мл	16,3 [10,4;24,2] 0,9 – 31,9	26,8 [16,0;35,7] 9,5 – 46,5	5,95 [4,55;8,05] 0,9 – 9,8	0,000 (43,135)
*U: $p^{1-3}=0,000$; $p^{1-2}= 0,004$; $p^{2-3}= 0,000$				

Данные представлены в виде Me[25%-75%] и min-max. Кортизол 1 – концентрация кортизола в 6:00-7:00; Кортизол 2 – концентрация кортизола в 12:00-13:00; Кортизол 3 – концентрация кортизола в 18:00-19:00; Кортизол 4 – концентрация кортизола в 23:00-24:00. p - уровень статистической значимости различий между группами по критерию Манна-Уитни (U-критерий)*. Значимыми (с поправкой Бонферрони) считались различия при $p<0,017$. H-критерий использовали для оценки различий при одновременном сравнении групп ($p<0,05$)

Из представленного в таблице материала видно, что одномоментное сравнение групп по Н-критерию выявило высокую достоверность значимости различий концентрации кортизола во всех 4 временных точках ($p=0,000$), характеризующих циркадный ритм кортизола у обследованных мальчиков. При этом выявлено, что наиболее близкими по значению концентраций утреннего кортизола к группе контроля были подростки из ОГ-I ($p_{\text{ОГ-I}-\text{КГ}}=0,465$), а для ОГ-II получена достоверность различий по данному показателю (также как и по трем другим показателям, $p_{\text{ОГ-II}-\text{КГ}}=0,000$), учитывая коморбидность заболеваний (СОА/ГС и ожирения) и, следовательно, сочетанное действие стрессоров. Это обстоятельство также вносит свой вклад в появление значимых различий между двумя группами подростков с СОА/ГС ($p_{\text{ОГ-I}-\text{ОГ-II}}=0,002$), что было продемонстрировано и в отношении уровня экскреции ночного кортизола ($p_{\text{ОГ-I}-\text{ОГ-II}}=0,004$). При этом концентрация данного гормона в дневной и вечерней порциях слюнной жидкости имело тенденцию (с учетом поправки Бонферрони, значимость различий при $p < 0,017$) к более высоким цифрам в ОГ-II, наиболее выраженной в отношении вечернего кортизола ($p_{\text{ОГ-I}-\text{ОГ-II}}=0,040$ и $p_{\text{ОГ-I}-\text{ОГ-II}}=0,019$, соответственно). При этом следует отметить, что в отличие от мелатонина, суточные вариации концентрации кортизола у подростков с СОА/ГС были сохранены в обеих группах (Рисунок 19).

Далее, как и для мелатонина, в группах была рассчитана среднесуточная концентрация кортизола (СКК) с помощью Формулы 13:

$$\text{СКК} = (\text{K2}+\text{K1})/2 + (\text{K3}+\text{K2})/2 + (\text{K4}+\text{K3})/2, \quad (13)$$

где K1, K2, K3, K4 – концентрации кортизола в слюне в утренней, дневной, вечерней и ночной порциях, соответственно.

Так, у пациентов с СОА/ГС и ожирением (ОГ-II) данный показатель ожидаемо оказался наибольшим и составил $107,65 \text{ нг/мл} \times \text{час}$ [25–75%, 83,4;135,1], min-max 48,9 – 220,5; у мальчиков с СОА/ГС и НМТ (ОГ-I) – $78,75 \text{ нг/мл} \times \text{час}$ [25–75%, 65,1;107,8], min-max 13,1 – 144,15; в КГ - $56,1 \text{ нг/мл} \times \text{час}$ [25–75%, 41,45;65,02], min-max 13,1 – 97,05 ($p_{\text{ОГ-I}-\text{ОГ-II}}=0,016$; $p_{\text{ОГ-II}-\text{КГ}}=0,027$; $p_{\text{ОГ-I}-\text{КГ}}=0,000$). При этом следует отметить, что превышение концентрации кортизола в

ОГ-Иотносительно КГ в 1,9 раза (на 47,8%) оказалось максимальным. Не достоверными с учетом поправки Бонферрони, при $p < 0,017$, но с высокой тенденцией к достижению уровня значимости в суточной динамике концентраций кортизола оказались различия между группами с СОА/ГС – на 26,9%. У мальчиков с НМТ (ОГ-I и КГ) межгрупповые различия по СКК также приближались к статистически значимым и составили 28,8%.

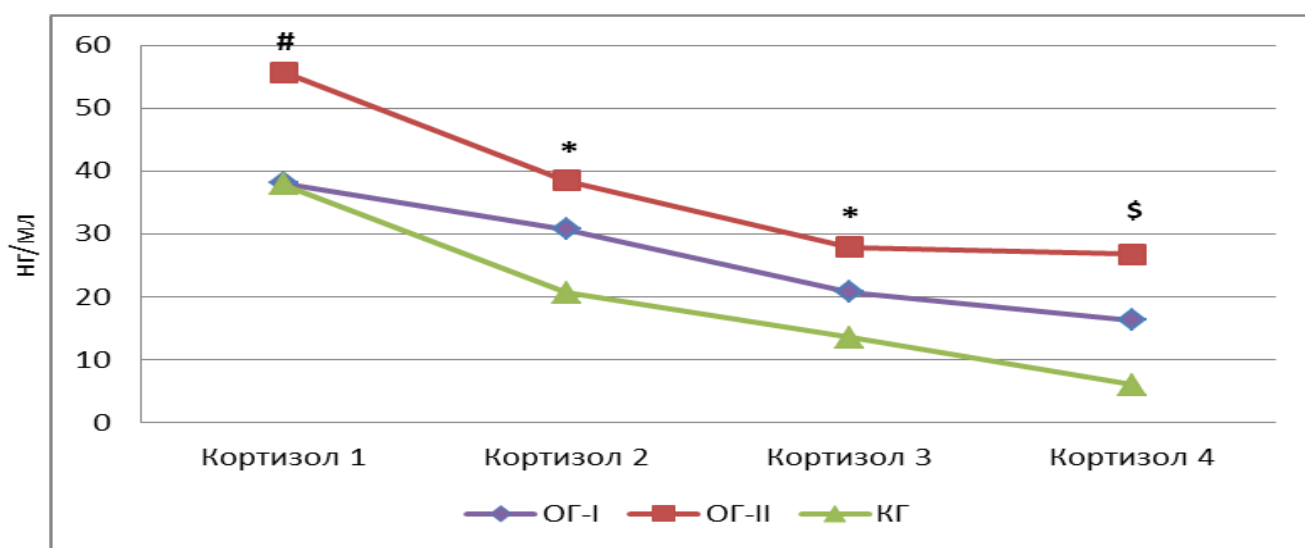


Рисунок 19 – Особенности циркадного профиля кортизола у мальчиков с СОА/ГС в зависимости от МТ. Кортизол 1 – концентрация кортизола в 6:00-7:00; Кортизол 2 – концентрация кортизола в 12:00-13:00; Кортизол 3 – концентрация кортизола в 18:00-19:00; Кортизол 4 – концентрация кортизола в 23:00-24:00. * - статистически достоверные различия показателей ОГ-I и ОГ-II с КГ; # - статистически достоверные различия показателей ОГ-II с ОГ-I и КГ. \$ - статистически достоверные различия показателей между всеми группами (ОГ-I и КГ; ОГ-I и ОГ-II; ОГ-II и КГ). Уровень значимости различий по критерию Манна-Уитни (U-критерий) с учетом поправки Бонферрони – $p < 0,017$

Одним из интересных компонентов, которые предоставляют дополнительную информацию о циркадном профиле кортизола, является суточный наклон кортизола (СНК). Этот показатель представляет собой степень изменения концентрации кортизола с утра до вечера во время бодрствования. В текущем исследовании были рассчитана разница утреннего (Кортизол 1) и ночного (Кортизол 4) уровней кортизола в образцах слюны пациентов каждой

группы [BoschJAetal., 2007]. Были получены следующие результаты: в ОГ-I – Me 21,75 нг/мл [25–75%, 14,4;24,2], min-max 7,2 – 33,1; в ОГ-II – Me 28,9 нг/мл [25–75%, 20,8;29,1], min-max 10,4 – 32,9; в КГ – Me 31,95 нг/мл [25–75%, 26,25;34,85], min-max 7,2 – 35,3 ($p=0,000$ при одномоментном сравнении групп). При этом было отмечено, что более плоский ход кривой суточного ритма продукции кортизола отмечался в первой половине дня у подростков с СОА/ГС и НМТ, а в вечернее время - при сочетании СОА/ГС с ожирением.

Полученные результаты показали, что сочетание наличие СОА/ГС значительно изменяет суточный профиль кортизола у мальчиков-подростков, а коморбидность с ожирением приводит к более значительным изменениям циркадной активности ГГНК, чем изолированное течение заболевания. Эти изменения влияют на концентрацию кортизола в слюне в зависимости от времени суток. Известно, что как СОА/ГС, так и ожирение могут влиять на функционирование ГГНК, учитывая наличие известных триггеров, как гипоксия, фрагментации сна, и метаболическая дисрегуляция, запускающий каскад патофизиологических реакций [22, 73, 78, 192, 243, 256]. В исследованиях последних двух десятилетий получены противоречивые данные о связи между особенностями суточной ритмичности кортизола, исследуемого в слюнной жидкости или плазме крови во взрослой и педиатрической популяции, с СОА/ГС и ожирением, а также о влиянии лечения на циркадный профиль данного гормона. Так, F. Dadoun et al. в исследовании 2007 г. [192] показали, что синдром апноэ во сне у мужчин, сам по себе, не связан с каким-либо изменением концентрации кортизола в слюне и плазме крови, а также с особенностями его суточного профиля. Однако им удалось доказать, что у пациентов с коморбидным ожирением концентрация кортизола в плазме крови ниже, чем у лиц с СОА/ГС и НМТ. В этом исследовании (как и в некоторых других подобных исследованиях) участвовали только мужчины, возможно, потому, что СОА/ГС широко распространен именно среди лиц мужского пола, как уже было указано ранее. Следуя этому же принципу, в настоящее исследование были включены только мальчики-подростки, но были получены другие результаты. Одновременно, A.N. Vgontzas et al. (2007) сообщили

противоположные данные, свидетельствующие об увеличении активности ГГНК у пациентов с ожирением и апноэ сна по сравнению со здоровыми лицами, а также о значительной связи между тяжестью дыхательных нарушений и значениями кортизола в течение суток. Несколькими годами позже Н. Raff et al. (2011) оценили влияние РАР-терапии на вариацию концентрации кортизола в слюнной жидкости (23:00 и 7:00), как показатель хронического психофизиологического стресса, связанного с СОА/ГС, у мужчин и женщин с ожирением [402]. При этом у всех пациентов до лечения концентрации утреннего и вечернего кортизола были значимо выше, чем в контроле (что, как и в работе А.Н. Vgontzas, согласуется с результатами данного исследования), и достоверно снижались на фоне терапии. Разноречивые результаты относительно утренней концентрации кортизола при СОА/ГС были продемонстрированы в метаанализе Imani et al. 2021 года [256]. Различными авторами показано как увеличение, так и снижение концентрации кортизола в утренней пробе биоматериала (плазма крови и слюнная жидкость) пациентов с синдромом апноэ сна. Интересным открытием, описанным в исследовании I. Kritikou et al. (2016), стала более выраженная активация ГГНК у взрослых больных с апноэ сна, не страдающих ожирением, по сравнению с пациентами с апноэ, страдающими ожирением [295], что контрастирует с полученными результатами у подростков.

Подобно результатам у взрослых, в литературе также были обнаружены и весьма противоречивые данные относительно циркадного ритма кортизола у детей и подростков. Что может быть объяснено влиянием известных факторов, например, продолжительностью ожирения и связанными с ним метаболическими нарушениями, расстройствами сна, такими как СОА/ГС, наличием ЛОР-патологии, эмоциональными и поведенческими проблемами и т.д. Так, рядом ученых последовательно было продемонстрировано, что дети допубертатного и младшего подросткового возраста (от 2 до 13 лет) с СОА/ГС имели более низкие концентрации кортизола в утренних образцах биоматериала (слюна или сыворотка крови), чем в контрольной группе, но аналогичные концентрации кортизола ночью [261, 351, 386]. Напротив, F.R. Patacchioli et al. (2014) [390]

обнаружили повышенную суточную продукцию кортизола у детей 4-6 лет, страдающих апноэ во сне, но не ожирением, что было связано с тяжестью нарушений дыхания. Результаты данного исследования частично согласуются с представленными в настоящей работе у подростков с СОА/ГС и НМТ.

Следует в очередной раз отметить, что подростковый возраст (особенно возраст 15–17 лет) — это время важных физических, гормональных и психологических изменений, а ежедневные стрессовые ситуации могут оказывать неблагоприятное воздействие на регуляцию активности ГГН системы, качество сна и статус веса. А. Martens et al. (2021) [351]. обнаружили повышенный утренний уровень кортизола в сыворотке у 20% детей и подростков с избыточным весом или ожирением, но без указания на наличия у них СОА/ГС, что связано с более высоким уровнем глюкозы натощак. Однако R.V. Strait et al. [446] не обнаружили корреляции между уровнем кортизола в слюне и маркерами метаболического синдрома у детей с избыточным весом. В настоящем исследовании существенные различия по концентрации кортизола в слюне между ОГ-I и ОГ-II были обнаружены только в двух пробах из четырех.

Резюме

Таким образом, полученные результаты исследования циркадного профиля кортизола у подростков отражают влияние упомянутых хронических стрессоров на организацию биологических ритмов у мальчиков-подростков с СОА/ГС, особенно при наличии ожирения. При этом наибольшая гиперактивация ГГНК, в качестве более выраженной адаптационно-компенсаторной реакции отмечается при коморбидном течение этих заболеваний, вследствие периодической гипоксии, фрагментации сна, а также метаболических нарушений. В свою очередь, повышенная активность ГГНК в течение ночи может инициировать повторные пробуждения и усугублять деструктуризацию сна. Возникает двунаправленная связь между продукцией кортизола и нарушениями сна. Также, следует обратить

внимание на более плоский ход кривых суточных концентраций данного гормона у всех подростков с СОА/ГС, что может отражать неустойчивость активности ГГНК и снижению эффекта отрицательной обратной связи с поддержанием постоянно повышенного уровня кортизола, характерную для продолжительного и чрезмерного воздействия стрессора, лежать в основе некоторых вышеупомянутых негативных последствий для здоровья и срыв адаптации при отсутствии коррекции нарушений дыхательных и метаболических расстройств. В данном случае меньшее значение СНК у мальчиков с изолированным СОА/ГС может свидетельствовать о меньшей активации ГГНК, учитывая меньшее по силе действие стрессирующих факторов.

Следующая глава данной работы посвящена изучению молекулярно-клеточных аспектов СОА/ГС и когнитивных изменений у обследованных мальчиков-подростков в зависимости от МТ.

ГЛАВА 8. КОНЦЕНТРАЦИИ МАРКЕРОВ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ (БЕТА-АМИЛОИДА 42) И КЛЕТОЧНОГО СТРЕССА (БЕЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКА 70) В КРОВИ ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТСУТСТВИЯ ИЛИ НАЛИЧИЯ ОЖИРЕНИЯ

8.1. Сравнительная оценка концентраций A β 42 и HSP70 в крови обследованных подростков

Как отмечалось ранее, данные последних исследований позволяют ассоциировать СОА/ГС с высоким риском развития нейродегенеративных заболеваний, в том числе с развитием деменции и БА. Представление о том, что СОА/ГС может ускорять развитие патологического процесса в ЦНС, было поддержано работой R. Osorio и соавт. (2015). Ученые установили, что это состояние сопровождается более ранними сроками развития умеренных когнитивных нарушений и БА [379]. В крупном исследовании тайваньских ученых пятилетнее наблюдение 1414 пациентов с СОА/ГС и 7070 лиц контрольной группы выявило увеличение риска развития деменции при СОА/ГС в 1,7 раза [319]. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* демонстрируют, что острое или длительное воздействие гипоксии увеличивает активность β -секретазы, вызывая повышение продукции специфического протеина – A β и деактивацию его клиренса за счет снижения экспрессии неприлизина [165, 333]. Фрагментация сна - патогномоничный признак СОА/ГС, сопровождаемая избыточным количеством корковых активаций, связана с увеличением активности нейронов и, вероятно, способствует генерации A β и ухудшает зависимый от состояния сна (путем активации глимфатической системы) его клиренс в интерстициальной жидкости [379]. Учеными также было доказано, что в физиологических условиях накопление неправильно свернутых белков во время их интенсивного биосинтеза в ФМС предотвращают белки шапероны, о которых было сообщено ранее в

обзоре литературы. Следует отметить, что взаимосвязь между уровнями Аβ в головном мозге и плазме крови была предметом дискуссий в течение многих лет. Этот белок может поступать в кровь из мозга через гематоэнцефалический барьер, лимфатическую систему и гематоликворный барьер. Однако имеются данные о продукции амилоида тромбоцитами. Белок, попадающий в кровь, может элиминироваться на периферии (в печени, почках, желудочно-кишечном тракте и коже), тем самым снижая амилоидную нагрузку [470]. Если способность клиренса Аβ снижается или нарушается, он проникает обратно в ткань мозга, что в конечном итоге приводит к «сладжингу» белка и образованию амилоидных бляшек. Некоторые авторы приводят результаты, подтверждающие сходство концентраций Аβ на периферии и в ЦСЖ [463], а также связь с накоплением этого белка в паренхиме головного мозга по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), что позволяет использовать кровь в качестве биоматериала для определения концентраций Аβ, особенно у педиатрических пациентов.

Интересной литературной находкой также явились сведения об усилении экспрессии белка-предшественника Аβ (англ. amyloid precursor protein, APP) в синапсах нейронов, как маркера аксонального повреждения вследствие гипоксически-ишемического повреждения головного мозга у младенцев [226]. Однако некоторые аспекты этиопатогенеза когнитивных нарушений, особенно у педиатрических пациентов с СОА/ГС, остаются неясными и требуют проведения дополнительных научных изысканий. Сложно дать также однозначный ответ на вопрос, является ли ожирение фактором риска развития когнитивного дефицита у подростков и деменции в старшем возрасте, основываясь только на результатах психологического тестирования, как было предложено в проведённых ранее исследованиях. Однако в настоящее время с бурным развитием современных технологий становится возможным раскрытие определённых механизмов, лежащих в основе формирования когнитивных нарушений при различных патологических состояниях, в том числе, при СОА/ГС и ожирении, на принципиально новом нейро-молекулярном уровне.

В рамках II этапа выполнения работ по исследованию был проведен лабораторный скрининг, направленный на выявление особенностей содержания молекулярных маркеров клеточного стресса, например, вследствие гипоксии при СОА/ГС (HSP70), и когнитивного снижения и нейродегенерации (A β 42). Продемонстрированные ниже изменения концентраций указанных протеинов в плазме крови обследованных мальчиков-подростков с СОА/ГС в зависимости от отсутствия или наличия ожирения (Рисунок 20 и Рисунок 21) подкрепляют ранее полученные данные у педиатрических пациентов, а также вносят новый вклад в изучение рассматриваемой проблемы в подростковом возрасте.

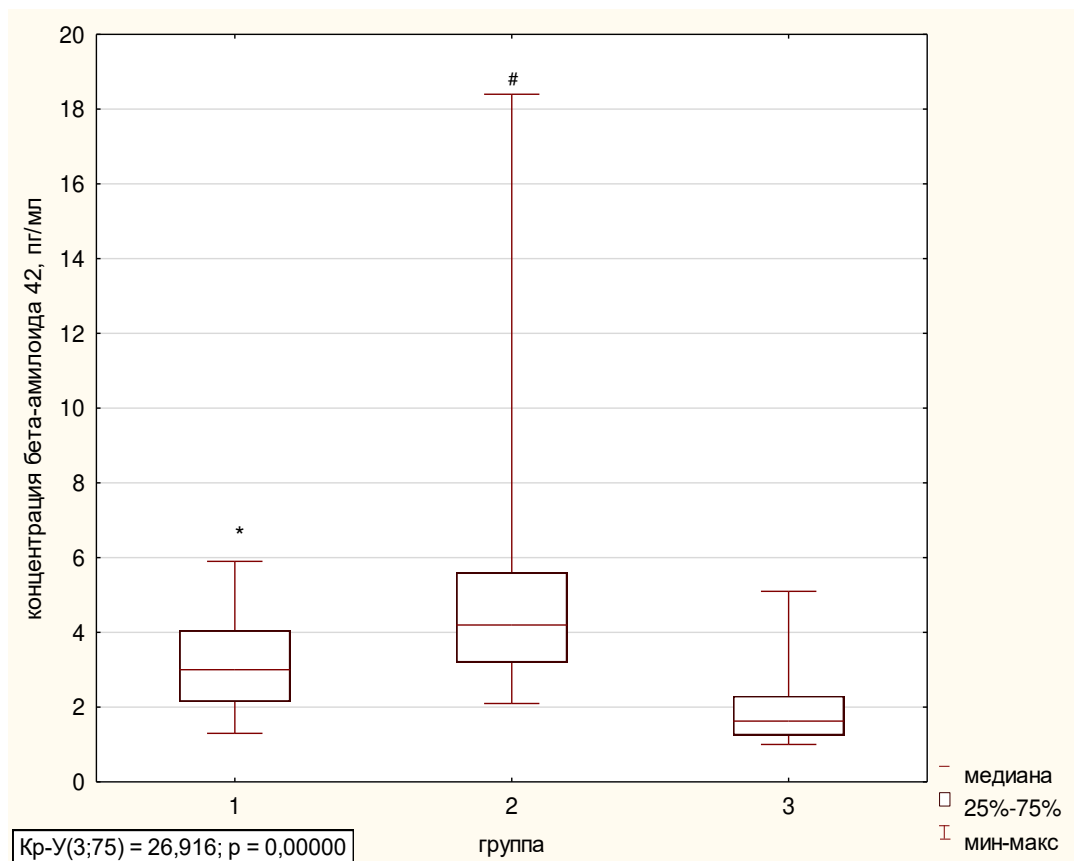


Рисунок 20 – Сравнительный анализ концентраций A β 42 в крови подростков с СОА/ГС и НМТ (ОГ-I, 1), СОА/ГС и ожирением (ОГ-II, 2) и без СОА/ГС (КГ, 3). * - статистически достоверные различия показателей ОГ-I с КГ; # - статистически достоверные различия показателей ОГ-II с ОГ-I и КГ. Уровень значимости различий по критерию Манна-Уитни (U-критерий) с учетом поправки Бонферрони – $p < 0,017$. Кр-У Н - критерий Крускала-Уоллиса для оценки различий при одновременном сравнении групп ($p < 0,05$)

Как видно из представленного графика, подростки с СОА/ГС имели более высокие концентрации Аβ42 в периферической крови, чем их сверстники из группы контроля (выявлены достоверные различия при одновременном сравнении групп, $p=0,000$). При этом максимальная концентрация Аβ42 была зафиксирована у подростков ОГ-II, и значимо превышала показатели в ОГ-I и КГ (Ме 4,2 пг/мл [25-75%, 3,1;5,6] min-max 2,1-18,4 против Ме 3,1 пг/мл [25-75%, 2,1;4,0] min-max 1,3-5,9 и Ме 1,55 пг/мл [25-75%, 1,2;2,1] min-max 1,0-5,1, соответственно; $p_{\text{ОГ-I}-\text{ОГ-II}}=0,013$ и $p_{\text{ОГ-II}-\text{КГ}}=0,000$). Однако различия между ОГ-I и КГ также достигали высокого уровня статистической значимости ($p_{\text{ОГ-I}-\text{КГ}}=0,004$).

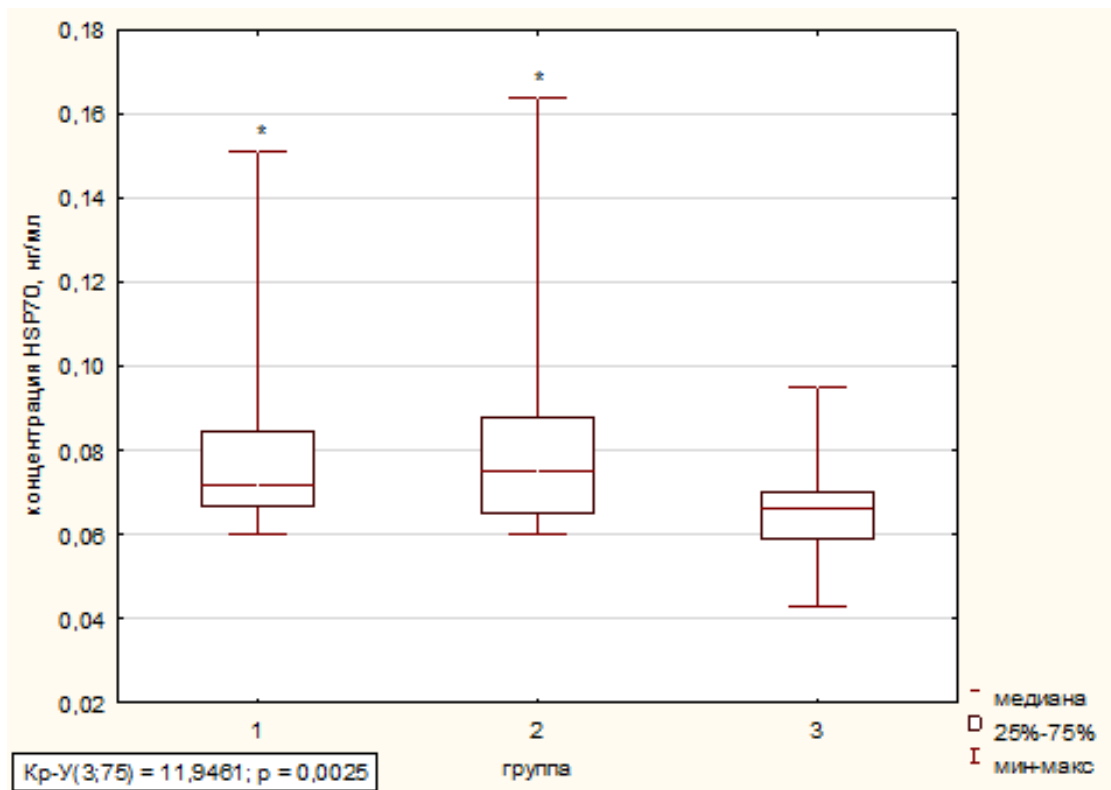


Рисунок 21 – Сравнительный анализ концентраций белка HSP70 в плазме крови подростков с СОА/ГС и НМТ (ОГ-I, 1), СОА/ГС и ожирением (ОГ-II, 2) и без СОА/ГС (КГ, 3). * - статистически достоверные различия показателей ОГ-I и ОГ-II с КГ. Уровень значимости различий по критерию Манна-Уитни (U-критерий) с учетом поправки Бонферрони – $p<0,017$. Кр-У Н - критерий Крускала-Уоллиса для оценки различий при одновременном сравнении групп ($p<0,05$)

На Рисунке 21 представлено изменение концентрации белка HSP70 в сыворотки крови у подростков с СОА/ГС относительно КГ ($N=11,946$, $p=0,002$). Наиболее высокое содержание данного специфического протеина выявлено в крови подростков с СОА/ГС и ожирением (Me 0,075 нг/мл [25-75%, 0,065;0,088] min-max 0,060-0,164), по сравнению с ОГ-I (Me 0,072 нг/мл [25-75%, 0,066;0,084] min-max 0,060-0,151; $p_{\text{ОГ-I}-\text{ОГ-II}}=0,611$) и КГ (Me 0,066 нг/мл [25-75%, 0,060;0,071] min-max 0,045-0,095; $p_{\text{ОГ-II}-\text{КГ}}=0,001$). Подростки с СОА/ГС без ожирения также значительно отличались по уровню концентрации HSP70 в периферической крови от КГ ($p=0,007$).

В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что нарушения сна могут повышать уровни белка, связанного с возникновением БА, в спинномозговой жидкости и/или крови у когнитивно сохранных лиц. Как было отмечено выше, ученые считают, что это связано с замедлением процесса элиминации потенциально нейротоксичных продуктов, в том числе А β 42, из головного мозга, что приводит к накоплению биомаркеров БА в мозговом интерстициальном пространстве. Следовательно, ремитирующая гипоксемия, которая наблюдается при СОА/ГС, может запускать процессы нейроамилоидогенеза [197]. Так, Jackson и его коллеги обнаружили, что амилоидная нагрузка была повышена у пациентов с СОА/ГС, особенно при тяжелой степени заболевания и сопутствующем ожирении, а также была связана с меньшим временем, проведенным в МВС [260]. Это запускают экспрессию стресс-индуцируемых шаперонов (HSP70) для деконформации неправильно свернутых пептидов. Постоянно обновляющиеся доказательства повышенного содержания А β 42 в организме [328] связаны с изменением его интенсивности и стабильности [290], о чем свидетельствует снижение длительности МВС, а также изменение активности СВ, продемонстрированное в данной работе ранее.

На данном этапе выявлено, что содержание специфического протеина А β 42 и антистрессового HSP70 в крови подростков с СОА/ГС было статистически значительно выше, чем у их сверстников без СОА/ГС. При этом изменение этих показателей у пациентов без лишнего веса было менее значительным, чем у тех,

кто страдал ожирением. Таким образом, по результатам проведенного исследования, можно констатировать тот факт, что СОА/ГС у старших подростков, сопровождаемый интермиттирующей ночной гипоксемией приводит к повышению концентрации данного белка в плазме крови ответным изменением экспрессии HSP70. Однако следует отметить, что каскад патофизиологических процессов, запускаемый при ожирении (например, окислительный стресс, нейровоспаление, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, инсулинорезистентность) [19; 50], тоже играют определенную роль в изменении уровня циркулирующего амилоида, посредством усиления транспорта A β 42 в головной мозг, нарушения экспрессии мозговых пептидов, повышения продукции HSP70 в ответ на клеточный стресс и т. д., учитывая более выраженное повышение специфических протеином в группе подростков, имеющих лишний вес. Ранее отмечено, что учеными была описана связь между ожирением и нейродегенеративными заболеваниями, в том числе БА. Y.H. Lee и соавт. (2009) также было доказано, что постоянно повышенный уровень A β 42 в плазме крови лиц с ожирением может быть связан с усилением экспрессии гена белка-предшественника амилоида в адипоцитах [309]. Несмотря на то, что указанные сведения касаются только лиц старшего и пожилого возраста, исследования, проведенные в педиатрической популяции, также встречаются в доступной литературе, однако их количество крайне мало. Так, в 2015 году R. Luciano и соавт. (2015) в своей работе показали, что подростки с ожирением имеют значимо более высокий уровень циркулирующего A β 42, чем их сверстники с избыточной и нормальной массой тела, который положительно коррелирует с ИМТ и индексом инсулинорезистентности. [330]. Это исследование доказывает роль ожирения как потенциального фактора риска формирования когнитивных расстройств и БА в более старшем возрасте. Годом позже, в исследовании, проведенном Kheirandish-Gozal et al. среди младших школьников [280], не обнаружили значимого изменения содержания амилоидного белка в крови участников с ожирением, по сравнению с детьми с НМТ. Однако, в указанной работе авторы выявили, что концентрация A β 42 и других

периферических биомаркеров БА (пресинелина-1) может резко увеличиваться при коморбидном течение ожирения и СОА/ГС, а также практически достигать уровня контроля после аденотонзиллэктомии. Так была доказана роль нарушений дыхания во время сна, но не изолированного ожирения, в изменении содержания специфических протеинов в организме младших школьников. Увеличение плазменных концентрации А β было выявлено и в исследованиях с участием взрослых пациентов среднего возраста [472]. Однако в литературе имеются и противоположные сведения об уровне А β 42 в биологических жидкостях у пациентов с СОА/ГС. Так в работах С. Liguori et al [317, 318] и И.М. Мадаевой и соавт. [338] было показано значимое снижение уровня А β 42 в ЦСЖ и плазме крови у пациентов с синдромом апноэ сна, а также достижение им контрольных цифр после устранения хронической интермиттирующей гипоксии методом РАР-терапии. Это послужило доказательством, что деструктуризация сна и периодическая ночная гипоксия, могут вызывать нарушение регуляции церебрального метаболизма А β , а СОА/ГС могут запускать нейропатологические процессы при БА. При этом в исследованиях различных авторов [37; 60; 499] было доказано повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при гипоксических (в том числе при СОА/ГС) и нейродегенеративных состояниях, что может объяснять факт увеличения концентрации амилоидного белка в периферической крови за счет его усиленной диффузии из периваскулярного пространства в кровеносные сосуды, обнаруженный в ходе данного исследования, и ранее подтвержденный в некоторых работах с участием взрослых больных с синдромом апноэ сна [152, 164]. При этом известно, что клиренс амилоидного белка может происходить и в периферических органах, например в печени [203] и ухудшаться при различных патологических состояниях, в том числе сопровождаемых метаболическими нарушениями.

Интересным моментом исследования также оказалось получение сходных данных по уровню экспрессии белка HSP70, косвенно свидетельствующее об интенсивности клеточного стресса у пациентов с СОА/ГС [58, 69].

Резюме

Таким образом, до настоящего времени результаты проведенных исследований, рассматривающих взаимосвязь Аβ с когнитивными нарушениями у взрослых пациентов с СОА/ГС, являются неоднозначными, а изучение влияния изменения экспрессии HSP70 на когнитивные функции при клеточном стрессе и нейрональном повреждении ограничивается экспериментами на животных моделях. Полученные результаты в педиатрии являются значимыми, представляют особый научный и клинический интерес, подтверждают важность и необходимость всестороннего обследования подростков с СОА/ГС, особенно при наличии коморбидного ожирения, включая исследования уровня специфических белков в крови, с целью возможности раннего выявления изменений их продукции/элиминации для разработки эффективных научно-обоснованных технологий диагностики, прогноза, персонализированной профилактики и своевременной коррекции когнитивного снижения. Известный факт сходства концентраций Аβ в крови и ЦСЖ позволяют использовать определение их уровня минимально инвазивным, доступным, экономически эффективным и быстрым способом для скрининга снижения когнитивных функций, даже на доклиническом этапе в детском и молодом возрасте, с возможностью дальнейшего применения более инвазивных и дорогостоящих тестов (анализ ЦСЖ, ПЭТ или МРТ).

Следующим актуальным и перспективным этапом исследования явилось установление ассоциаций и поиск значимых детерминант расстройств когнитивного статуса у подростков с СОА/ГС с различной МТ с учетом выявленных анамнестических, клинико-функциональных и гормонально-молекулярных особенностей.

ГЛАВА 9. АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ, ПОЛИСОМНОГРАФИЧЕСКИХ, НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ДАННЫХ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ У МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА ПРИ НОРМАЛЬНОЙ МАССЕ ТЕЛА И ОЖИРЕНИИ

9.1. Анализ совместной изменчивости показателей клинико-анамнестического, функционального и лабораторного обследования мальчиков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна в зависимости от отсутствия или наличия ожирения

Проведенный анализ взаимоизменчивости данных субъективного и объективного обследования мальчиков-подростков с СОА/ГС при различной МТ, показал наличие различных по силе и направлению связей. В целом следует отметить, что наличие ожирения у подростков с СОА/ГС определило появление большего количества взаимосвязей, чем при изолированном течение заболевания. Значимые корреляции отражены в таблицах, приведенных в Приложении Ж.

Хорошо известно, что неблагоприятное течение перинатального периода, в том числе гипоксическое поражение ЦНС плода и новорожденного, приводит не только к нарушениям развития плода и функционального состояния новорожденного, снижая его адаптационные возможности, но и оказывает дестабилизирующее влияние на высшие регуляторные центры, вызывая различные неврологические и соматические дисфункции, которые часто манифестируют в различные критические периоды жизни индивида [11], в том числе подростковом возрасте, занимающем одно из первых мест по напряженности морфофункциональных перестроек, происходящих в организме в течение жизни. В ходе данного исследования было обнаружено наличие

различных по силе и направлению взаимосвязей между данными субъективного и объективного обследования сна, а также некоторыми лабораторными показателями у мальчиков-подростков, и некоторыми характеристиками их раннего постнатального периода (в корреляционный анализ не включены показатели анте- и интранатального периода, учитывая категориальный характер переменных). Так, в ОГ-I длительность прокрастинации сна в выходные дни (социальный джетлаг) отрицательно коррелировала с массой тела при рождении - показателем, свидетельствующим о возможном антенатальном неблагополучии, в том числе гипоксического генеза ($r=-0,487$, $p=0,029$); в ОГ-II получены значимые корреляции ОВС, показателя WASO, ИАГ с оценкой по шкале Апгар на 1 минуте после рождения ($r=0,361$, $p=0,033$; $r=-0,346$, $p=0,042$ и $r=-0,442$, $p=0,008$, соответственно), а количества ночных пробуждений – с массой тела при рождении ($r=-0,349$, $p=0,040$) (Приложения Ж, Таблицы Ж.1 и Ж.2), что может быть связано с развитием гипоксического ППЦНС, недоношенностью, формированием бронхо-легочных осложнений у новорожденного и их последствиями в старшем возрасте [113]. Интересной находкой исследования явилось обнаружение значимых коррелятов анте-/интранатального неблагополучия (суммой баллов по шкале Апгар на 1 и 5 минутах после рождения) в виде показателей активности нейрофизиологических паттернов сна (СВ и КК) (Приложение Ж, Таблица Ж.3), а также некоторых лабораторных параметров, а именно концентрации вечернего мелатонина и дневного кортизола в слюне, концентрации $A\beta 42$ в крови (для АПГАР1, $r=-0,618$, $p=0,000$; $r=-0,416$, $p=0,013$, и $r=-0,497$, $p=0,002$, соответственно), концентрации вечернего и ночного кортизола в слюне, концентрации HSP70 в крови (для АПГАР1 и АПГАР5, $r=-0,458$, $p=0,006$ / $r=-0,395$, $p=0,019$; $r=-0,458$, $p=0,006$ / $r=-0,395$, $p=0,019$, и $r=-0,348$, $p=0,040$ / $r=-0,355$, $p=0,036$, соответственно). Обнаружение данных отношений в ходе проведения корреляционного анализа позволяет рассматривать изучаемые показатели в качестве биомаркеров перинатальных поражений головного мозга, предрасполагающих к появлению расстройств сна и изменений когнитивного статуса в более старшем возрасте.

Ряд эпидемиологических исследований в педиатрической популяции позволил выявить параллельное нарастание распространенности ожирения и расстройств сна среди детей и подростков, что диктует необходимость изучения наличия возможных взаимосвязей между этими патологическими состояниями.

Известно, что одним из неблагоприятных факторов риска развития кардиометаболических нарушений также является недостаточная продолжительность сна и нарушение циркадных ритмов [239, 433]. В настоящем исследовании выявлено наличие значимых корреляционных связей обхватных параметров тела подростков с СОА/ГС в обеих группах с субъективными и объективными показателями сна, а также циркадным профилем гормонов (Приложение Ж, Таблица Ж.4). Так, продемонстрировано, в ОГ-I величины весо-ростовых показателей положительно коррелировали с концентрациями дневного (для ОТ, $r=0,469$, $p=0,037$; для ОБ $r=0,477$, $p=0,033$), утреннего (для ИМТ, $r=0,450$, $p=0,046$) и дневного кортизола в слюне (для ОТ, $r=0,477$, $p=0,033$; для индекса ОТ/ОБ, $r=0,478$, $p=0,033$); в ОГ-II – с временем утреннего пробуждения (для ОТ, $r=0,360$, $p=0,034$; для отношений ОТ/ОБ, $r=0,356$, $p=0,015$ и ОТ/рост $r=0,409$, $p=0,015$) и концентрацией дневного мелатонина (для отношения ОТ/ОБ, $r=0,479$, $p=0,001$). Таким образом, можно судить о том, что изменение параметров тела у подростка будет способствовать ухудшению качества сна и расстройству циркадных ритмов, появлению клинически значимых нарушений дыхания во время сна, и, как следствие, развитию когнитивной дисфункции. Кроме того, наличие вышеуказанных корреляций в группе подростков из ОГ-I позволяет включить в рекомендации по профилактике расстройств сна контроль МТ у подростков с нормальными весо-ростовыми параметрами.

Ожирение традиционно рассматривается как фактор риска СОА/ГС [41], которые, в свою очередь, нарушая метаболические отношения в организме, замыкают «порочный круг». В данной работе получена значимая также прямая корреляционная взаимосвязь наличия жалоб на нарушения сна с величиной отношения ОТ/ОБ у подростков с СОА/ГС и ожирением ($r=0,365$, $p=0,031$).

Известно, что одним из дополнительных методов диагностики и прогнозирования СОА/ГС как во взрослой, так и в детской популяции, является визуальная оценка проходимости верхних дыхательных путей на уровне ротоглотки по шкале Маллампати. Несмотря на то, что результаты настоящего исследования не показали значимых статистических различий по значениям данной шкалы между подростками разных групп исследования, выявленная тенденция к увеличению общего балла (см. Главу 3, п.3.2.), а, следовательно, уменьшению проходимости ВДП у подростков с СОА/ГС и ожирением, обусловила наличие значимых корреляционных взаимосвязей между оценкой по Маллампати и объективными показателями макро- и микроархитектуры сна, основными количественными показателями ПСГ (ИАГ и ИД), а также циркадными изменениями у этих пациентов (Приложение Ж, Таблицы Ж.1 – Ж.4).

Следует отметить, что показатели, оцениваемые при анкетировании подростков и проведении ПСГ исследования, также показали наличие значимых разнонаправленных связей, как между собой, так и с данными лабораторного обследования. Сокращение ОВС вследствие несоблюдения режима сна и бодрствования (положительная связь с приемом пищи и «экраном» в позднее вечернее время) и/или других причин неизбежно будет проявляться нарушением дневной активности (повышенная сонливость, утомляемость, засыпание/отход ко сну, длительность дневного сна) у подростков, что отражает появление большого количества корреляций в группах исследования (Приложение Ж, Таблица Ж.1). Также отмечена связь показателей режима сна с данными полисомнографического и нейрофизиологического исследования. Так, ОВС коррелировало с индексом храпа у подростков с СОА/ГС и НМТ ($r=-0,447$, $p=0,048$); позднее пробуждение ото сна и увеличение количества ночных пробуждений было связано с еще большим нарушением гомеостаза сна, а именно с увеличением времени, приходящегося на поверхностный сон, и уменьшением представленности МВС в группе подростков с СОА/ГС и ожирением ($r=0,356$, $p=0,036$ и $r=-0,356$, $p=0,036$, соответственно). Поздний отход ко сну перед

выходными и во время уикэнда может ухудшать паттерн сна при коморбидном течении СОА/ГС и ожирения, что показывает наличие корреляций «социального джетлага» со стадиями сна, а также показателями активности СВ, а именно их плотностью и продолжительностью. Следует также отметить, что нарушение дневного функционирования, разнонаправленно коррелировало не только с данными анкетирования, но и с объективными показателями сна и его нейрофизиологическими паттернами в разных группах исследования (Приложение Ж, Таблица Ж.1).

Интересные данные были получены и при корреляционном анализе, проведенном между данными анкетирования подростков по режиму и качеству сна, а также показателями ПСГ и некоторыми лабораторными показателями, отражающими состоятельность циркадных ритмов и дренажной функции ЦНС, действие стрессовых триггеров и наличие стресса в организме. Так было отмечено, что с изменением уровня мелатонина в течение суток взаимосвязаны такие показатели и жалобы, как привычное время отхода ко сну (для концентрации утреннего мелатонина в слюне, $r=0,476$, $p=0,034$ в ОГ-I), представленность МВС (для концентрации дневного мелатонина в слюне, $r=-0,427$; $p=0,010$ и концентрации вечернего мелатонина в слюне, $r=-0,351$; $p=0,039$, соответственно, в ОГ-II) и ФБС (для концентрации утреннего мелатонина в слюне, $r=-0,603$, $p=0,000$ в ОГ-II), степень тяжести СОА/ГС (концентрация вечернего мелатонина-ИАГ и концентрация вечернего мелатонина-ИД в ОГ-II, $r=0,508$; $p=0,002$ и $r=0,573$; $p=0,000$, соответственно), частота смен стадий сна ($r=0,623$; $p=0,003$ и $r=0,363$; $p=0,032$ для ОГ-I и ОГ-II, соответственно), количество переходов от МВС к ПС ($r=0,668$; $p=0,001$ для ОГ-I), показатели активности СВ и КК. Изменение циркадной ритмики кортизола также коррелировало с некоторыми объективными показателями сна и характеристики нейрофизиологических паттернов (Приложение Ж, Таблицы Ж.1 – Ж.4). Уровень плазменного Аβ42 показал взаимосвязь с длительностью дневного сна ($r=0,574$, $p=0,008$), количеством МВС ($r=-0,410$, $p=0,042$), индексом переходов от МВС к ПС ($r=0,491$, $p=0,028$), степенью тяжести СОА/ГС (концентрация Аβ42 в крови - ИАГ, $r=0,574$,

$p=0,008$; концентрация $A\beta 42$ в крови-ИД, $r=0,588$, $p=0,006$) и концентрацией утреннего кортизола в слюне ($r=0,518$, $p=0,0019$) в ОГ-I; с общим временем бодрствования после засыпания ($r=0,473$, $p=0,004$), представленностью МВС ($r=-0,373$, $p=0,027$), количеством активационных сдвигов на ЭЭГ ($r=0,459$, $p=0,006$), степенью тяжести СОА/ГС (концентрация $A\beta 42$ в крови-ИАГ, $r=0,701$; $p=0,000$; концентрация $A\beta 42$ в крови-ИД, $r=0,731$; $p=0,000$), нарушением непрерывности сна ($r=0,606$; $p=0,000$), частотой СВ ($r=-0,724$; $p=0,000$), плотностью «медленных» СВ ($r=0,606$, $p=0,000$), амплитудой СВ ($r=-0,755$; $p=0,000$), продолжительностью «медленных» СВ ($r=0,609$, $p=0,000$), амплитудой ($r=-0,530$; $p=0,001$), продолжительностью КК ($r=-0,497$; $p=0,002$), концентрацией вечернего мелатонина ($r=0,563$; $p=0,000$) и ночного кортизола в слюне ($r=0,507$; $p=0,002$) в ОГ-II. Концентрация HSP70 (БТШ) в плазме крови также показала значимые корреляции, но только с объективными и другими лабораторными показателями сна, и только у подростков ОГ-II, а именно: с количеством возбуждений в коре головного мозга во время сна ($r=0,427$; $p=0,011$), степенью тяжести СОА/ГС (БТШ-ИАГ $r=0,368$; $p=0,029$ и БТШ-ИД $r=0,426$; $p=0,011$), частотой СВ ($r=-0,485$; $p=0,003$), плотностью «медленных» СВ ($r=0,367$; $p=0,030$), амплитудой КК ($r=-0,388$; $p=0,021$), концентрацией вечернего мелатонина ($r=0,414$; $p=0,013$) и ночного кортизола в слюне ($r=0,384$; $p=0,023$) (Приложение Ж, Таблица Ж.4).

Таким образом, появление большого количества разнонаправленных значимых функциональных взаимосвязей у подростков с СОА/ГС, дифференцированных по наличию или отсутствию ожирения, является предсказуемым, учитывая множество различных факторов, предрасполагающих к возникновению и прогрессированию расстройств сна и циркадных ритмов. Большое количество корреляционных связей в ОГ-II объясняется более выраженными клинико-функциональными и гормонально-метаболическими изменениями при ожирении, худшим преморбидным фоном, а также коморбидностью патологий. При наличии СОА/ГС у подростков без ожирения также отмечалось преобладание количества корреляций вследствие большего нарушения гомеостаза сна.

9.2. Анализ силы и направленности связей данных психологического обследования с клинико-anamнестическими, полисомнографическими, нейрофизиологическими и лабораторными показателями в группах мальчиков-подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Проведенный статистический анализ полученных данных показал наличие различных по силе и направлению связей вербальных и невербальных когнитивных способностей с клинико-anamнестическими (Приложение Ж, Таблица Ж.5), полисомнографическими (Приложение Ж, Таблицы Ж.6 – Ж.7) и лабораторными (Приложение Ж, Таблица Ж.8) показателями у подростков с СОА/ГС при различной МТ.

Интересным фактом исследования явилось появление значимых корреляций обхватных параметров тела с уровнем вербальных и невербальных функций у подростков с НМТ. Исключение составила отрицательная корреляция обхвата бедер с уровнем произвольного внимания в ОГ-II ($r=-0,303$; $p=0,040$). При этом более сильные отрицательные связи в ОГ-I с ОкрШ были зафиксированы у таких психологических характеристик, как семантическая речь ($r=-0,638$; $p=0,002$), вербальное восприятие ($r=-0,610$; $p=0,004$) и рабочая память ($r=-0,544$; $p=0,013$); с ОТ – скорость обработки информации ($r=-0,638$; $p=0,002$), вербальное восприятие ($r=-0,559$; $p=0,010$) и рабочая память (зрительно-пространственный компонент) ($r=-0,546$; $p=0,013$ для индекса рабочей памяти и $r=-0,579$; $p=0,008$ для зрительно-пространственной памяти); с ОБ – вербальное восприятие ($r=-0,597$; $p=0,005$); с отношением ОТ/ОБ – скорость обработки информации ($r=-0,633$; $p=0,003$) и зрительно-пространственная рабочая память ($r=-0,565$; $p=0,009$); с отношением ОТ/рост – скорость обработки информации ($r=-0,526$; $p=0,017$). Таким образом, при СОА/ГС без коморбидного ожирения наиболее чувствительными к изменению (увеличению) массы тела и обхватных параметров (возможно и при регулярных силовых тренировках с включением в работу и напряжением мышц шеи) являются способность к выражению своих мыслей, к

восприятию вербальной и кратковременному запоминанию визуальной информации, и, следовательно, скорость её обработки для решения конкретных задач.

Учитывая полученные данные о связях уровней офисного АД с когнитивными показателями можно констатировать о наличии отрицательных корреляций средней силы между уровнем САД и способностью образно выразить свои мысли (семантическая речь) у мальчиков с СОА/ГС и ожирением ($r=-0,411$; $p=0,014$).

Как известно, первые 1000 дней жизни ребенка характеризуются наиболее быстрыми темпами пролиферации, роста и дифференцировки нейронов, миелинизации и синаптогенеза. Это наиболее важное время для формирования основ когнитивного развития человека и его дальнейшего функционирования [25]. Этим может быть обусловлено наличие значимых взаимосвязей косвенного показателя анте- и интранатального неблагополучия – оценок по шкале Апгар с когнитивными особенностями подростков с СОА/ГС, но только при коморбидном ожирении. Так, прямая корреляционная зависимость отмечалась с невербальными способностями, а именно, с умением воспринимать и запоминать информацию и ориентироваться в пространстве, со скоростью обработки воспринимаемой информации (со зрительной памятью, $r=0,407$; $p=0,015$; зрительно-пространственными отношениями, $r=-0,391$; $p=0,020$; скоростью обработки информации, $r=0,488$, $p=0,003$), что может отражать сочетанное влияние гипоксии, ожирения и перинатальной патологии на когнитивное развитие подростка.

По представленным в Приложение Ж (Таблица Ж.6) данным можно судить о гораздо большем количестве имеющихся разнонаправленных корреляционных связей параметров макроструктуры сна со всеми когнитивными доменами у подростков с СОА/ГС и ожирением, что может быть обусловлено более выраженными изменениями гомеостаза сна и уровнем ремитирующей гипоксии. Следует отметить ряд наиболее значимых, умеренных и сильных парных корреляций в данной группе. Известно, что быстрое засыпание, обусловленное

повышенной сонливостью, является характерным признаком средне-тяжелой степени синдрома апноэ сна. В данной работе обнаружено, что период латенции сна положительно коррелировал с быстротой обработки получаемой информации ($r=0,454$; $p=0,009$). Разнонаправленные связи таких значимо изменяющимися у пациентов с СОА/ГС показателей, как доли поверхностного сна ($r=-0,566$; $p=0,000$) и МВС ($r=0,422$; $p=0,011$), были зафиксированы со способностью к логическому мышлению, при этом доля ФБС и величина соотношения ФБС/ФМС имели прямую корреляцию со скоростью обработки информации ($r=0,418$; $p=0,012$ и $r=0,414$; $p=0,014$, соответственно) и мышлением ($r=0,546$; $p=0,001$ и $r=0,550$; $p=0,001$, соответственно), величина соотношения МВС/ПС – со способностью к обобщению ($r=0,513$; $p=0,002$). Умеренные и сильные корреляции с большинством когнитивных функций в ОГ-II были обнаружены с ИСС и ИП – важными показателем фрагментации и нарушения гомеостаза сна, обусловленных реакциями активаций на ЭЭГ в ответ на респираторные и не респираторные стимулы. Ранее было показано, что подростки с СОА/ГС и ожирением имели более высокие значения таких важных диагностических показателей, как ИАГ и ИД, что обусловлено коморбидным течением заболеваний. При проведении корреляционного анализа было обнаружено наличие значимых умеренных и сильных обратных взаимосвязей указанных показателей с абсолютным большинством когнитивных функций, имеющих тенденцию к снижению или значимо сниженным у подростков ОГ-II, что подтверждает несомненную роль гипоксии в нарушении формирования познавательной активности и развитие когнитивной дисфункции. При этом степень тяжести заболевания, несомненно, будет иметь отражение в уровне когнитивного развития подростка.

У подростков с изолированным СОА/ГС значимые корреляционные связи обнаружены между показателем «доля ФБС», способностями к визуально-пространственному ($r=0,533$; $p=0,015$) и логическому мышлению ($r=0,565$; $p=0,009$), вербальному восприятию ($r=0,526$; $p=0,017$), и связанной с ними функцией концентрации внимания ($r=0,633$; $p=0,003$). В связи со значимым уменьшением величины соотношения МВС/ПС, вследствие снижения доли МВС

в общей его структуре, была отмечена умеренная прямая корреляционная взаимосвязь данного показателя со способностью подростков к зрительно-пространственному восприятию ($r=0,516$; $p=0,020$). В данной группе также были обнаружены значимые обратные взаимосвязи показателей когнитивного функционирования с СОА/ГС-ассоциированными характеристиками, а именно, ИАГ и ИД со зрительно-пространственным восприятием ($r=-0,464$; $p=0,039$ и $r=-0,358$; $p=0,021$, соответственно) и ИД с мышлением ($r=-0,310$; $p=0,044$), а также с количества «arousals» со зрительно-пространственным индексом ($r=-0,567$; $p=0,009$) и функцией произвольного внимания ($r=-0,448$; $p=0,046$).

В Приложении Ж (Таблица Ж.7) представлены результаты метода ранговой корреляции основных характеристик таких нейрофизиологических паттернов сна, как СВ и КК, с показателями когнитивного развития у обследованных мальчиков-подростков с СОА/ГС в зависимости от наличия ожирения. Как и в случае с макроструктурой сна, здесь отмечается наибольшее количество значимых корреляционных взаимосвязей в ОГ-II. Так, известно, что наличие высокочастотных СВ ассоциировано с адекватными сроками созревания мозговых структур в детском и подростковом возрасте [462]. Более низкая частота СВ у пациентов данной группы коррелировала с худшим когнитивным функционированием, а именно, с уровнем общего когнитивного развития, когнитивной гибкостью ($r=0,536$; $p=0,001$) и быстротой обработки информации, вербальным восприятием, памятью, вниманием, мышлением ($r=0,492$; $p=0,003$) и способностью выразить свои мысли, что отчасти согласуется с результатами недавнего исследования с участием мужчин, страдающих апноэ сна тяжелой степени, в котором выявлена положительная корреляция индекса медленных СВ с произвольным вниманием [387]. Однако следует предполагать, что при увеличении частоты СВ подобная прямая зависимость будет сохраняться, что будет ассоциировано с более высокими результатами тестирования. В противоположность этому такие показатели активности СВ, как их количество и плотность, имели обратную зависимость с психологическими данными (наиболее значимые связи в парах: ПСВ-ЗПИ, $r=-0,525$, $p=0,001$; ПСВ-ИГМ, $r=-0,526$,

$p=0,001$; ПСВ-ИСО, $r=-0,589$; $p=0,000$; ПСВ-ЗПП, $r=-0,453$; $p=0,006$), что противоречит большинству имеющихся литературных данных. Однако встречаются работы, подтверждающие худшее когнитивное функционирование по некоторым доменам у взрослых больных с СОА/ГС при большей плотности СВ, по сравнению с контролем [303, 495]. В другом исследовании детей допубертатного возраста было обнаружено, что плотность СВ отрицательно коррелировала с исполнительными функциями ($p=0,032$), показателями слухового внимания и коммуникативных навыков ($p < 0,05$). Полученный результат у подростков можно объяснить с позиции теории адаптации при действии хронического стрессора (гипоксия и фрагментация сна). При этом запускаются различные адаптационно-компенсаторные механизмы, одним из которых можно назвать гиперпродукцию СВ, призванных уменьшить нестабильность и прерывность сна. Однако постоянная активация симпатической нервной системы в ночное время, избыточное количество «arousals» вследствие включения «охранительного режима» головного мозга в ответ на остановки дыхания и гипоксию, а также более медленный ритм этих нейрофизиологических паттернов сна, не позволяют данному механизму полноценно положительно влиять на когнитивные способности, процессы консолидации памяти и дневное функционирование при СОА/ГС, особенно при коморбидном ожирении. В ранее проведенных исследованиях отмечено, что нарушения сна могут сопровождаться увеличением продолжительности и снижением амплитуды СВ [201], что негативно сказывается на развитии познавательных способностей [130]. Подобная взаимосвязь продемонстрирована и в данной работе. Так, оба показателя имели наиболее значимые разнонаправленные корреляции с быстротой когнитивной обработки и способностью к обобщению ($r=0,443$, $p=0,008$ и $r=0,446$, $p=0,007$ для амплитуды СВ, и $r=-0,579$, $p=0,000$ и $r=-0,457$, $p=0,006$ для продолжительности СВ), а большая продолжительность СВ дополнительно более значимо оказалась связанной со снижением пространственной ориентации ($r=-0,463$, $p=0,005$) и зрительной памятью ($r=-0,473$, $p=0,004$).

Определенно меньшее количество значимых корреляционных взаимосвязей при сохранении их направленности обнаружено в ОГ-I. Так плотность СВ отрицательно коррелировала с уровнем произвольного внимания ($r=-0,451$, $p=0,046$). Умеренные разнонаправленные связи также установлены с амплитудой (положительные) и продолжительностью СВ (отрицательные) для мышления, пространственным восприятием и вниманием.

В ходе проведения погруппового корреляционного анализа было выявлено, что большее количество значимых связей между характеристиками КК и когнитивного функционирования, ожидаемо, обнаружено у мальчиков с СОА/ГС и ожирением. При этом следует отметить, что практически все корреляции были слабые, кроме наличия двух умеренных однонаправленных связей амплитуды и продолжительности КК со способностью субъекта быстро обрабатывать полученную информацию ($r=0,688$, $p=0,000$ и $r=0,582$, $p=0,000$, соответственно). Также можно предположить, что большее количество КК, меньшая их амплитуда и продолжительность также могут оказывать более выраженное негативное влияние на такие когнитивные функции, как зрительно-пространственное восприятие ($r=0,452$, $p=0,006$ для пары МКИ-ЗПИ; $r=-0,440$, $p=0,008$ для пары ККК-ЗПИ и $r=0,481$, $p=0,003$ для пары АКК-ЗПИ), визуальная память ($r=0,474$, $p=0,004$ для пары АКК-ЗПП) и способность к обобщению ($r=0,464$, $p=0,005$ для пары ПрКК-ЛМ), что согласуется с ранее полученными данными других исследований, проведенных во взрослой популяции [383; 384]. Аналогичные по направлению с ОГ-II группой, но значительно меньшие по числу корреляции КК с когнитивными показателями были обнаружены у подростков с НМТ. Наиболее значимыми и них были связи со зрительно-пространственным восприятием (ПКК-ЗПИ $r=-0,639$, $p=0,009$), речевой функцией (АКК-СР $r=-0,567$, $p=0,009$) и вниманием (ПрКК-ПВ $r=0,579$, $p=0,007$), что также согласуется данными литературы.

Полученные данные подчеркивают, несомненную важность рассматриваемых нейрофизиологических паттернов в создании условий во время сна для адекватного когнитивного функционирования в дневное время, а также

высокую вероятность его ухудшения при изменении характеристик СВ и КК в условиях патологического процесса.

На сегодняшний день, имеются работы, изучающие взаимосвязи уровней гормонов и специфических протеинов (амилоид, синуклеины) с когнитивным функционированием, в том числе, у пациентов с СОА/ГС (см. Главы 7 и 8). В Приложении Ж (Таблица Ж.8) представлены результаты ранговой корреляции изученных лабораторных показателей с когнитивными способностями в группах исследования, выделенных в зависимости от МТ.

Как видно из представленного материала, неизменно большее количество взаимосвязей было получено у подростков с СОА/ГС и ожирением. Так, наиболее значимые обратные связи были обнаружены между концентрацией вечернего мелатонина и гибкостью мышления ($r=-0,438$, $p=0,009$), и влияющей на неё, скоростью обработки информации ($r=-0,573$, $p=0,000$). Это может быть связано с началом физиологической деактивации сети пассивного режима работы головного мозга, образованной определенными структурами, в том числе предклиньем (*precuneus*), которое участвует в деятельности таких познавательных функций, как рабочая и долговременная память, интеграция информации при восприятии окружающей среды, мышление и саморегуляция поведения, в связи с постепенным эндогенным повышением концентрации мелатонина в вечерние часы. Эти эффекты коррелируют с субъективным чувством усталости и снижения указанных функций [30]. При этом выраженный левый сдвиг суточного профиля мелатонина, характерный для мальчиков из ОГ-II, сопровождаемый вечерней сонливостью может в разы увеличивать силу данной взаимосвязи. Анализ показателей у подростков с НМТ показал наличие еще меньшего количества значимых взаимосвязей, а именно только с доменом памяти (М2-ИРП $r=-0,471$, $p=0,036$ и М4-ЗПП $r=-0,555$, $p=0,012$), что также было отмечено и в ОГ-II, но только для дневного мелатонина. Следует отметить, что в работе R Chakraborty et al. у детей, была выявлена взаимосвязь нарушения когнитивных функций со снижением ночной концентрации мелатонина [178], как продемонстрировано в ОГ-I.

Концентрации кортизола в данной работе отрицательно коррелировали с различными когнитивными способностями. При этом интересной находкой явилось наличие наиболее значимых связей с быстротой обработки информации во всех 4-х пробах только в ОГ-II (К1-ИСО $r=-0,459$, $p=0,006$; К2-ИСО $r=-0,582$, $p=0,000$; К3-ИСО $r=-0,407$, $p=0,015$ и К4-ИСО $r=-0,611$, $p=0,000$). Также, концентрации вечернего и ночного кортизола значимо коррелировали с исполнительными функциями (память, когнитивная гибкость), мышлением и речью, но не с уровнем общего когнитивного развития (Приложение Ж, Таблица Ж.8). В ОГ-I значимые корреляции отмечены только с уровнем дневного кортизола для функции рабочей памяти ($r=-0,451$, $p=0,046$) и связанной с ней скорости обработки информации ($r=-0,444$, $p=0,049$). Полученные результаты согласуются с литературными данными о взаимосвязи уровней кортизола в течение суток с когнитивными способностями [276]. Например, было показано, что небольшое повышение уровня утреннего кортизола наблюдалось у взрослых пациентов с легкими когнитивными расстройствами (ЛКР) по сравнению с когнитивно интактными лицами того же возраста. Кроме того, перекрестное исследование с участием людей с вероятной деменцией, ЛКР и здоровых лиц показало, что более низкое соотношение кортизола утром и вечером (как было выявлено у мальчиков ОГ-II) было связано с когнитивными нарушениями у мужчин, но не у женщин [263]. Н. Gilpin et. al (2008) сообщили, что дефицит зрительной памяти (обратные связи К3 и К4 со зрительно-пространственным восприятием и зрительной памятью, соответственно у подростков из ОГ-II) связан с атипичными высокими концентрациями кортизола в вечерней слюне у здоровых добровольцев [227]. Другие метаанализы и обзорные исследования показали, что более высокая утренняя концентрация кортизола ускоряет снижение когнитивных функций у пациентов с ЛКР, но результаты у когнитивно интактных взрослых остаются противоречивыми. Имеются также данные о взаимосвязях когнитивных функций с концентрацией ночного кортизола у пациентов с СОА/ГС, подтверждающие значимые корреляции относительно домена памяти и

способности к обучению. Также было отмечено, что пологий наклон кортизола заметно ухудшал физическое и психическое здоровье.

Таким образом, представленные данные указывают на важность сохранности циркадных ритмов для адекватного формирования когнитивных функций, особенно при коморбидной патологии, и профилактики когнитивного снижения.

Хорошо известна ранее упомянутая тесная связь уровня амилоидной нагрузки головного мозга, обусловленной гиперпродукцией и/или нарушением клиренса данного белка, с ухудшением когнитивного функционирования и развитием нейродегенеративной патологии, в том числе в условиях ремитирующей ночной гипоксии при СОА/ГС (а при коморбидном ожирении – и хронической гиповентиляции в дневное время). В экспериментах на животных было показано, что введение $A\beta$ в мозг крыс ухудшало такие когнитивные функции, как пространственное восприятие и память [489]. Изучение взаимосвязей уровня $A\beta_{42}$ в крови с оценками, полученными по Монреальской когнитивной шкале, было выявлено наличие отрицательной корреляционной зависимости ($r = -0,79$, $p = 0,02$). При этом M.G. Cavuoto et al., доказали наличие обратной связи у пациентов с СОА/ГС [176]. Нагрузка $A\beta$ была отрицательно ассоциирована с тяжестью ночной гипоксемией, нарушением вербальной памяти, декларативной памяти и самоконтролем. Интересными являются и данные о связи белка HSP70, экспрессируемого в ответ на действие стресса (в том числе гипоксии при СОА/ГС) и участвующего в процессах фолдинга-рефолдинга неправильно организованных протеинов (например, $A\beta$), с когнитивными функциями. Учеными было показано, что высокая экспрессия HSP70 в гиппокампе после травматического повреждения аксонов и моделировании энцефалопатии способствовала снижению выраженности расстройств памяти и улучшала способности к обучению [342].

Результаты настоящего исследования показали, что только в группе мальчиков с СОА/ГС и ожирением были выявлены значимые корреляционные взаимосвязи уровней указанных белков в крови с параметрами когнитивного

статуса. Так, продемонстрировано, что изменение концентрации A β 42 взаимосвязано с общим когнитивным развитием, вербальными и исполнительными функциями (памятью, когнитивной гибкостью), быстротой обработки информации, умением словесно-образно выразить свои мысли (CP), а HSP70 – только с гибкостью мышления и скоростью обработки получаемой информации (Приложение Ж, Таблица Ж.8). Учитывая нейропротективный эффект повышенной экспрессии HSP70 в условиях стресса, объяснимо наличие его положительной связи с умением быстро справляться с поставленной задачей (БТШ-ИСО $r=0,376$, $p=0,026$) в ОГ-II. Полученные результаты позволяют рассматривать данные протеины в качестве потенциальных молекулярных маркеров когнитивного снижения уже в подростковом возрасте, а именно, уровня когнитивного развития и некоторых его «предпосылок»: вербальных и невербальных способностей. При этом изучение влияния измененного гомеостаза сна на когнитивные функции через нарушение продукции/клиренса бета-амилоида может стать патогенетической основой для разработки новых стратегий профилактики ранних когнитивных дисфункций в молодом возрасте.

Резюме

Таким образом, проведенный корреляционный анализ изученных показателей у подростков с СОА/ГС выявил множество разнонаправленных связей, интенсивность которых была намного выше при наличии коморбидного ожирения, что указывает на значимость сочетанного влияния факторов патогенеза этих заболеваний на деятельность ЦНС и процессы ранней нейродегенерации. Наличие значимых взаимосвязей и при НМТ не позволяет оставлять без внимания вероятность развития когнитивного дефицита или усугубления изменений в случае их присутствия, учитывая неблагоприятное влияние основного и сопутствующих заболеваний (СОА/ГС, ВСД и др.), изменение параметров тела, формировать группы риска и проводить своевременные лечебно-профилактические мероприятия.

ГЛАВА 10. ПОИСК ЗНАЧИМЫХ АССОЦИАЦИЙ И ДЕТЕРМИНАНТ КОГНИТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА

10.1. Регрессионный анализ клинико-функциональных, лабораторных и когнитивных характеристик у мальчиков-подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна

В современном обществе когнитивный потенциал является одним из важнейших факторов его прогрессивного развития. В детском и подростковом возрасте адекватная когнитивная деятельность является необходимым условием для оптимального возрастного развития, адаптации и последующей успешной самореализации в обществе, а также качественной жизни ребенка на каждом этапе постнатального онтогенеза. При этом следует в очередной раз подчеркнуть, что в настоящее время, несмотря на активное развитие педиатрического здравоохранения и внедрение высокотехнологичных методов диагностики, лечения и профилактики, тревогу вызывает ухудшение состояния здоровья, рост хронической патологии, общей заболеваемости и инвалидности среди подросткового населения, что неизменно влечет за собой снижение не только трудового и репродуктивного, но и когнитивного ресурса нации [10, 35, 79, 108, 397].

Наличие большого числа значимых взаимосвязей показателей клинико-анамнестического, сомнологического и лабораторного обследования (независимые переменные) с уровнем общего когнитивного развития, вербальными и невербальными функциями (зависимые переменные) у обследованных подростков с СОА/ГС различных по МТ послужило «предпосылкой» для проведения множественного регрессионного анализа с последующим выделением ключевых факторов для определения значения зависимой переменной путем построения уравнений регрессии, а также

установления вклада отдельных независимых переменных в изменение различных характеристик когнитивной деятельности.

Для анализа непосредственного вклада изученных показателей субъективного и объективного обследования подростков в вариативность значений уровней общего когнитивного развития, вербальных и невербальных познавательных функций был построен ряд множественных регрессионных моделей, факторами в которых выступали данные общеклинического обследования и антропометрии, анамнеза жизни, показатели анкетирования, полисомнографического и лабораторного обследования. Критериями в моделях поочередно выступали показатели вербальной и невербальной когнитивной деятельности, представленных в Главе 6.

При помощи регрессионного анализа показателей в группе подростков с СОА/ГС и НМТ были получены следующие результаты:

- Сформированность способности к вербальному восприятию информации этими пациентами при включении всех переменных, имеющих значимые корреляции, в модель на 47,2% ($F(3,16)=4,762$; $p<0,01$) объясняется значением ОкрШ и ОТ, продолжительностью КК. Однако после пошагового исключения коллинеарных факторов – показателей исследования, имеющих сильную корреляционную взаимосвязь ($r\geq\pm 0,7$) (учитывался коэффициент множественной детерминации R^2 каждого фактора и последовательно исключался показатель с наибольшим значением) обозначились 2 фактора снижения способности к вербальному восприятию, объясняющие величину ИВВ на 42% ($F(2,17)=6,137$; $p<0,009$), один из которых, а именно, ОкрШ ($\beta=-1,204$; $p=0,003$), выступает в качестве значимого предиктора (37,6%), а уравнение регрессии приобрело следующий вид:

$$\text{ИВВ} = 42,563 - 1,204 * \text{ОкрШ} + 0,017 * \text{ПрКК},$$

где ИВВ – индекс вербального восприятия; ОкрШ – окружность шеи, см; ПрКК – продолжительность k-комплексов, мсек.

Показатель автокорреляции (Критерий Дурбана-Ватсона, коэффициент автокорреляции остатков, должен быть от 1,5 до 2,5) в данной модели оказался

равным 1,76, что указывает на достаточность автокорреляции остатков и хорошее качество модели.

- Сформированность способности к зрительно-пространственной ориентации, на 63,9% ($F(4,15)=6,636$; $p<0,003$) обусловлена тяжестью СОА/ГС (частота десатураций в течение сна и величина ИАГ), величиной продолжительности ($\beta=-1,654$; $p=0,035$) СВ и плотностью вызванных КК ($\beta=-1,527$; $p=0,006$). После пошаговой перестройке регрессионной модели в результате удаления коллинеарных факторов определилось 2 значимых показателя, включенные в модель, объясняющие уровень сформированности зрительно-пространственного мышления на 49,5% ($F(2,17)=10,322$; $p<0,001$), а именно, величина продолжительности СВ ($\beta=-1,656$; $p=0,035$) и плотность КК ($\beta=-1,110$; $p=0,007$), а уравнение регрессии приобрело следующий вид:

$$\text{ЗПИ} = 42,893 - 1,110 \cdot \text{ПКК} - 1,656 \cdot \text{ПрСВ},$$

где ЗПИ – зрительно-пространственный индекс; ПКК – плотность КК, ед/мин.; ПрСВ – продолжительность «сонных веретен», сек.

$$\text{Критерий Дурбана-Ватсона} = 1,66$$

Последовательное вычисление вклада каждого фактора в модель говорит о том, что плотность вызванных КК у мальчиков-подростков с НМТ, имеющих СОА/ГС, выступает в качестве наиболее значимого фактора (41%).

- Уровень гибкости мышления не показал значимых ассоциаций с изученными параметрами у мальчиков-подростков с СОА/ГС и НМТ при включении всех переменных, имеющих значимые корреляции, в расчет модели.

- Уровень рабочей памяти (ИРП) на 48,6% ($F(3,16)=5,134$; $p<0,011$) объясняется следующими критериями: ОкрШ ($\beta=-0,723$; $p=0,017$), плотность КК и уровень дневного мелатонина. Отсутствие коллинеарности указанных показателей позволило включить все три фактора в модель, а уравнение регрессии приобрело следующий вид:

$$\text{ИРП} = 47,611 - 0,723 \cdot \text{ОкрШ} - 0,743 \cdot \text{М2} - 1,021 \cdot \text{ПКК},$$

где ИРП – индекс рабочей памяти; ОкрШ – окружность шеи в см.; М2 – уровень дневного мелатонина, пг/мл; ПКК – плотность КК, ед/мин.

Критерий Дурбана-Ватсона = 2,43

Включение в модель каждого фактора в отдельности позволило определить их вклад в изменение уровня развития рабочей памяти у подростков с СОА/ГС при НМТ, а именно, величины ОкрШ на 29% и уровня дневного мелатонина на 22%.

- Скорость обработки информации у подростков с СОА/ГС и НМТ, при включении всех переменных, имеющих значимые корреляции, в модель на 58,8% ($F(3,16)=7,621$; $p<0,002$) объясняется величиной отношения ОТ/ОБ ($\beta=-26,579$; $p=0,007$) и ОТ, а также величиной показателя WASO. После пошаговой перестройке регрессионной модели в результате удаления коллинеарных признаков определилось 2 значимых фактора снижения скорости обработки получаемой информации у этих подростков, объясняющие величину ИСО на 56% ($F(2,17)=10,799$; $p<0,000$), а именно, количество величина отношения ОТ/ОБ ($\beta=-29,225$; $p=0,000$) и значение показателя WASO ($\beta=-0,51$, $p=0,024$), а уравнение регрессии приобрело следующий вид:

$$\text{ИСО} = 47,503 - 29,225 \cdot \text{ОТ/ОБ} - 0,51 \cdot \text{WASO}.$$

где ИСО – индекс скорости обработки информации; ОТ/ОБ – отношение талия/бедра, см.; WASO – общее время бодрствования в течение ночи, мин.

Критерий Дурбана-Ватсона = 2,14

Последовательное вычисление вклада каждого фактора в модель скорости когнитивной обработки информации у подростков с СОА/ГС и НМТ говорит о том, что величина отношения ОТ/ОБ выступает в качестве наиболее значимого фактора (40,1%).

При дальнейшем изучении вклада оцененных в ходе исследования показателей в изменение таких когнитивных функций, как зрительная и слуховая память, произвольное внимание, логическое мышление и семантическая речь, у мальчиков-подростков с СОА/ГС при НМТ выявлено, что:

- Уровень развития слухоречевой памяти, при включении всех переменных, имеющих значимые корреляции, в расчет модели на 23,4%

($F(1,18)=4,895$; $p<0,040$) объясняется только величиной ОкрШ ($\beta=-0,734$; $p=0,040$), а уравнение регрессии имеет следующий вид:

$$\text{СРП} = 36,144 - 0,734 \cdot \text{ОкрШ},$$

где СРП – уровень слухоречевой памяти; ОкрШ – окружность шеи, см

Критерий Дурбана-Ватсона = 1,52

- Уровень развития зрительно-пространственной памяти при построении первичной модели на 20% ($F(1,18)=4,489$; $p<0,048$) объясняется одним значимым фактором – величиной ОкрШ ($\beta=-0,919$; $p=0,048$), а уравнение регрессии имеет следующий вид:

$$\text{ЗПП} = 48,726 - 0,048 \cdot \text{ОкрШ},$$

где ЗПП – уровень зрительно-пространственной памяти; ОкрШ – окружность шеи, см.

Критерий Дурбана-Ватсона = 1,56

- Уровень развития произвольного внимания при включении всех переменных, имеющих значимые корреляции в расчет модели на 50,8% ($F(4,15)=3,885$; $p<0,023$) объясняется долей ФБС, величиной индекса ЭЭГ активаций, плотностью и продолжительностью СВ. После пошаговой перестройке регрессионной модели в результате удаления коллинеарных факторов определено 3 показателя (38,1%) ($F(3,16)=3,279$; $p<0,048$), изменения уровня произвольного внимания, один из которых явился значимым – плотность СВ, $\beta=-2,102$; $p=0,047$) а уравнение регрессии приобрело следующий вид:

$$\text{ПВ} = 46,089 - 2,102 \cdot \text{ПСВ} - 0,293 \cdot \text{РЭА} + 0,389 \cdot \text{ФБС},$$

где ПВ – уровень произвольного внимания; ПСВ – плотность «сонных веретен», ед/мин.; РЭА – индекс реакций ЭЭГ активаций, соб/час; ФБС – доля «быстрого» сна, %.

Критерий Дурбана-Ватсона = 1,53

Последовательное вычисление вклада каждого фактора в модель сформированности произвольного внимания у подростков с СОА/ГС и НМТ говорит о том, что плотность СВ и индекс ЭЭГ-активаций вносят наибольший вклад (20,3 и 20%, соответственно).

- Уровень логического мышления не показал значимых ассоциаций с изученными параметрами у мальчиков-подростков с СОА/ГС и НМТ при включении всех переменных, имеющих значимые корреляции, в расчет модели.

- Успешность развития семантической стороны речи у этих пациентов на 40,6% ($F(1,18)=12,334$; $p<0,002$) объясняется одним значимым предиктором – величиной ОкрШ ($\beta=-1,124$; $p=0,002$), а уравнение регрессии имеет следующий вид:

$$CP = 60,577 - 1,124 * \text{ОкрШ},$$

где CP – уровень развития семантической речи; ОкрШ – окружность шеи, см.

$$\text{Критерий Дурбана-Ватсона} = 1,59$$

Далее представлены регрессионные модели, определяющие изменчивость общего состояния когнитивной деятельности и отдельных её компонентов у подростков с СОА/ГС, страдающих ожирением:

- Уровень общего когнитивного развития у подростков с СОА/ГС с ожирением на 50,3% объясняется значениями ИАГ, ИД и продолжительности СВ, а уравнение регрессии имеет следующий вид:

$$\text{Уровень общего когнитивного развития} = 104,591 - 2,575 * \text{ИАГ} + 7,176 * \text{ПрСВ} - 1,032 * \text{ИД},$$

где ИАГ – значение индекса апноэ/гипопноэ, соб/час; ПрСВ – значение продолжительности «сонных веретен», сек; ИД – значение индекса десатурации, соб/час.

Вычисление собственного вклада ИАГ, как наиболее значимого фактора ($\beta=-2,575$; $p=0,002$), определяющего уровень общего когнитивного развития при коморбидном течении СОА/ГС и ожирения, в модель определило его значение на уровне 46,9%, что далее будет подтверждено проведением логистического регрессионного анализа.

$$\text{Критерий Дурбана-Ватсона} = 2,33$$

- Уровень вербальных способностей у подростков с СОА/ГС, страдающих ожирением, при включении всех переменных, имеющих значимые корреляции, в расчет модели на 77,5% объясняется количеством баллов по шкале Апгар на 5 минуте жизни, баллов по Эпвортской шкале дневной сонливости, РЭА, ИСС, ИАГ, значениями плотности, амплитуды и продолжительности СВ, плотности, продолжительности и амплитуды вызванных КК, уровнем утреннего и вечернего мелатонина, суточной динамикой уровней кортизола. Однако после пошагового исключения коллинеарных факторов вышеуказанная зависимая переменная стала на 39,4% объясняться такими показателями, как величина РЭА ($\beta=-0,768$; $p=0,015$), ИСС ($\beta=-1,340$; $p=0,018$) и суммой баллов по Эпвортской шкале ($\beta=-0,796$; $p=0,019$), а уравнение регрессии приобрело следующий вид:

Уровень вербальных способностей = $127,755 - 0,768 \cdot \text{РЭА} - 1,340 \cdot \text{ИСС} - 0,796 \cdot \text{ЭШ}$,

где РЭА – индекс реакции ЭЭГ-активаций, соб/час; ИСС – индекс смен стадий сна и бодрствования, соб/час; ЭШ – сумма баллов по Эпвортской шкале сонливости.

Критерий Дурбана-Ватсона = 2,27

Последовательное вычисление вклада каждой переменной в модель позволяет судить о том, что, именно, фрагментация сна выступают наиболее значимыми предикторами изменения уровня вербальных способностей у подростков с СОА/ГС и ожирением (12,3% для РЭА и 12,2% для ИСС, соответственно).

- Уровень невербальных способностей у подростков с сочетанием СОА/ГС и ожирения при включении всех переменных, имеющих значимые корреляции, в расчет модели на 25,4% объясняется только одним предиктором ($\beta=-0,997$; $p=0,002$), а именно ИСС, т.е. степенью фрагментации сна, а уравнение регрессии имеет следующий вид:

Уровень невербальных способностей = $61,336 - 0,997 \cdot \text{ИСС}$,

где ИСС - индекс смен стадий сна и бодрствования, соб/час.

Критерий Дурбана-Ватсона = 2,28

Далее рассмотрим вклад изученных и оцененных в процессе исследования показателей в сформированность отдельных компонентов вербальной и невербальной когнитивной деятельности при коморбидном течении СОА/ГС и ожирения у мальчиков-подростков.

Так, уровень вербального восприятия, т.е. способности к смысловому восприятию речи, требующей от индивидуума реализации совокупности таких когнитивных процессов, как анализ, синтез, категоризация, обобщение и пр., для успешной социализации и адаптации к требованиям общества у этих подростков при включении всех переменных, имеющих значимые корреляции, в модель на 12,4% объясняется степенью фрагментации сна ($\beta=-0,409$; $p=0,035$) и уровнем ночного кортизола ($\beta=-0,048$; $p=0,239$). При этом значимым предиктором выступает только ИСС (порядка 11,2%), а уравнение регрессии имеет следующий вид:

$$\text{ИВВ} = 20,672 - 0,409 * \text{ИСС} - 0,048 * \text{К4},$$

где ИВВ – индекс вербального восприятия; ИСС – индекс смен стадий сна и бодрствования, соб/час; К4 – уровень кортизола в слюне в 23:00-24:00, нг/мл.

$$\text{Критерий Дурбана-Ватсона} = 1,98$$

- Уровень сформированности способности к зрительно-пространственному мышлению, оцениваемой по величине зрительно-пространственного индекса (ЗПИ) в тесте Векслера, на 76,5% объясняется степенью сужения ВДП на уровне ротоглотки (по шкале Маллампати), количеством баллов по Эпвортской шкале дневной сонливости, уровнем САД, величиной латенции сна, степенью фрагментации сна (количеством пробуждений, значением ИСС), значением плотности СВ и продолжительности вызванных КК, уровнем HSP70. После пошагового исключения коллинеарных факторов величина ЗПИ стала на 66,8% объясняться такими значимыми переменными, как степенью сужения ВДП на уровне ротоглотки ($\beta=-1,191$; $p=0,000$), величиной латенции сна ($\beta=-0,092$; $p=0,045$), степенью фрагментации сна (величина ИСС, $\beta=-1,348$; $p=0,001$), значениями плотности СВ ($\beta=-1,412$; $p=0,001$) и вызванных КК ($\beta=-$

1,171; $p=0,000$), и уровнем HSP70 ($\beta=-38,766$; $p=0,003$), а уравнение регрессии приобрело следующий вид:

$$\text{ЗПИ} = 66,479 - 1,191 \cdot \text{ШМ} - 0,092 \cdot \text{ЛС} - 0,348 \cdot \text{ИСС} - 1,412 \cdot \text{ПСВ} - 1,171 \cdot \text{ПКК} - 38,766 \cdot \text{HSP70},$$

Где ЗПИ – зрительно-пространственный индекс; ШМ - балл по шкале Маллампати; ЛС – латенция ко сну, мин; ИСС – индекс смен стадий сна и бодрствования, соб/час; ПСВ – плотность «сонных веретен»; ПКК – плотность вызванных k-комплексов, ед/мин.; HSP70 – уровень HSP70 в крови.

Критерий Дурбана-Ватсона = 2,095

Последовательное вычисление вклада каждого критерия в представленную модель определило, что степень сужения и нарушения проходимости ВДП на уровне глотки выступает в качестве наиболее значимого фактора изменения зрительно-пространственных отношений при СОА/ГС и ожирении (28%), вторым по значимости фактором является фрагментация сна (20,7%), на третьем месте стоит показатель значения плотности КК (19%).

- Уровень развития когнитивной гибкости, оцениваемой по индексу гибкости мышления (ИГМ) у подростков с СОА/ГС и ожирением, при включении всех переменных, имеющих значимые корреляции, в расчет модели на 57,2% ($F(6,28)=6,235$; $p<0,000$) объясняется степенью фрагментации сна ($\beta=-0,360$; $p=0,018$), значением частоты, плотности и продолжительности СВ, плотности вызванных КК ($\beta=-1,014$; $p=0,026$), уровнем HSP70 ($\beta=-54,637$; $p=0,001$). При пошаговой перестройке регрессионной модели по мере удаления коллинеарных переменных обозначились 4 фактора (3 из которых значимые) снижения гибкости мышления при СОА/ГС, объясняющие величину ИГМ на 50% ($F(4,30)=7,2603$ $p<0,000$), а именно, степень фрагментации сна ($\beta=-0,286$, $p=0,035$), значением плотности вызванных КК ($\beta=-0,737$, $p=0,036$) и уровнем HSP70 ($\beta=-55,982$, $p=0,001$), а уравнение регрессии приобрело следующий вид:

$$\text{ИГМ} = 47,830 - 0,286 \cdot \text{ИСС} - 0,737 \cdot \text{ПКК} - 55,982 \cdot \text{HSP70},$$

где ИГМ – индекс гибкости мышления; ИСС – индекс смен стадий сна и бодрствования, соб/час; ПКК – плотность вызванных k-комплексов, ед/мин.; HSP70 – концентрация HSP70 в крови.

Критерий Дурбана-Ватсона = 1,76

Последовательное вычисление вклада каждой переменной в модель формирования когнитивной гибкости у подростков с СОА/ГС и ожирением говорит о том, что уровень HSP70 в сыворотке крови выступает в качестве наиболее значимого фактора (порядка 30%), вторым по значимости предиктором является фрагментация сна (20,6%).

- Уровень рабочей памяти (ИРП), как доказано зависимый от качества сна компонент познавательной деятельности, на 48,6% ($F(7,27)=3,656$; $p<0,006$) объясняется следующими критериями: степенью фрагментации сна (количеством пробуждений ($\beta=-0,755$; $p=0,042$) и ИСС), значениями частоты, плотности и продолжительности СВ, продолжительностью вызванных КК и уровнем ночного кортизола ($\beta=-0,193$; $p=0,016$). После пошагового исключения коллинеарных факторов величина ИРП стала на 28,4% ($F(2,32)=6,359$; $p<0,004$) объясняться только двумя значимыми переменными: количеством ночных пробуждений ($\beta=-0,916$; $p=0,014$) и величиной ИАГ ($\beta=-0,150$; $p=0,035$), указывающими на степень тяжести СОА/ГС, а уравнение регрессии приобрело следующий вид:

$$\text{ИРП} = 19,573 - 0,916 \cdot \text{КП} - 0,150 \cdot \text{ИАГ},$$

Где ИРП – индекс рабочей памяти; КП – общее количество пробуждений за время сна; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ, соб/час.

Критерий Дурбана-Ватсона = 2,42

Включение в модель каждого фактора в отдельности позволило определить их вклад в изменение уровня развития рабочей памяти при СОА/ГС, а именно, фактора нарушения непрерывности сна (КП) на 17,6% и критерия степени тяжести заболевания (ИАГ), косвенно указывающего на уровень ночной ремитирующей гипоксии, на 13,4%.

- Скорость обработки информации у подростков с СОА/ГС и ожирением, при включении всех переменных, имеющих значимые корреляции, в

модель на 77,5% ($F(8,26)=11,208$; $p<0,000$) объясняется количеством баллов, набранных ребенком по шкале Апгар при рождении ($\beta=1,239$; $p=0,001$), тяжестью СОА/ГС (частота десатураций в течение сна и величина ИАГ), уровнем дневного кортизола, степенью фрагментацией сна (ИСС $\beta=-0,608$; $p=0,001$), величиной продолжительности СВ и амплитуды КК ($\beta=0,033$; $p=0,010$). После пошаговой перестройке регрессионной модели в результате удаления коллинеарных факторов определилось 5 предикторов (4 из которых значимые) снижения скорости обработки получаемой информации при СОА/ГС и ожирении, объясняющие величину ИСО на 73,2% ($F(5,29)=15,895$; $p<0,000$), а именно, количество баллов по Апгар при рождении ($\beta=1,080$; $p=0,015$), степень фрагментации сна ($\beta=-0,696$, $p=0,000$), продолжительность СВ ($\beta=2,428$; $p=0,065$), уровни утреннего и дневного кортизола ($\beta=-0,060$; $p=0,021$ и $\beta=-0,065$; $p=0,018$, соответственно), а уравнение регрессии приобрело следующий вид:

$$\text{ИСО} = 17,010 + 1,080 \cdot A1 - 0,696 \cdot \text{ИСС} - 0,065 \cdot K2 + 2,428 \cdot \text{ПрСВ} - 0,060 \cdot K1 - 0,065 \cdot K2,$$

где ИСО – индекс скорости обработки информации; A1 – балл по шкале Апгар на 1-й минуте жизни; ИСС – индекс смен стадий сна и бодрствования, соб/час; ПрСВ – продолжительность «сонных веретен», сек.; K1 – уровень кортизола в слюне 6:00-7:00; K2 – уровень кортизола в слюне в 12:00-13:00.

Критерий Дурбана-Ватсона = 1,94

Последовательное вычисление вклада каждого фактора в модель быстроты когнитивной обработки информации у подростков с СОА/ГС и ожирением говорит о том, что степень фрагментации выступает в качестве наиболее значимого фактора (45,7%).

При дальнейшем изучении вклада оцененных в ходе исследования показателей в изменение значений когнитивных характеристик, а именно, снижение зрительной и слуховой памяти, произвольного снимания, ассоциативного мышления, и семантической речи, у мальчиков-подростков с коморбидным течением СОА/ГС и ожирения выявлено, что:

- Уровень развития вербальной памяти, при включении всех переменных, имеющих значимые корреляции (ИАГ, плотность «сонных веретен», уровень Аβ42), в расчет модели на 13% ($F(1,33)=4,937$; $p<0,033$) объясняется только степенью тяжести СОА/ГС по величине ИАГ ($\beta=-0,142$; $p=0,033$), а уравнение регрессии имеет следующий вид:

$$\text{СРП} = 10,496 - 0,142 \cdot \text{ИАГ},$$

где СРП – уровень слухоречевой памяти; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ, соб/час.

$$\text{Критерий Дурбана-Ватсона} = 2,48$$

- Уровень развития зрительно-пространственной памяти при построении первичной модели на 55% ($F(2,32)=19,475$; $p<0,000$) объясняется двумя значимыми факторами: количеством баллов, набранных ребенком по шкале Апгар при рождении ($\beta=1,130$, $p=0,033$) и степенью фрагментации сна ($\beta=-0,736$; $p=0,000$), наибольший вклад из которых в снижение уровня данной когнитивной функции при СОА/ГС и ожирении вносит нарушение гомеостаза сна (порядка 48%), а уравнение регрессии имеет следующий вид:

$$\text{ЗПП} = 12,343 + 1,130 \cdot \text{А1} - 0,736 \cdot \text{ИСС},$$

где ЗПП – уровень зрительно-пространственной памяти; А1 – балл по шкале Апгар на 1-й минуте жизни; ИСС – индекс смен стадий сна и бодрствования, соб/час.

$$\text{Критерий Дурбана-Ватсона} = 1,95$$

- Уровень развития произвольного внимания при включении всех переменных, имеющих значимые корреляции в расчет модели на 41,3% ($F(2,32)=11,253$; $p<0,000$) объясняется степенью фрагментации и неустойчивости «дельта-сна» по величине ИСС ($\beta=-0,196$; $p=0,272$) и ИП ($\beta=-2,43$; $p=0,028$), соответственно. Так как выявленные предикторы являются коллинеарными, т.е. имеют высокий коэффициент корреляции ($r=0,736$), исключение показателя с меньшим коэффициентом β и перестройка модели привели к выделению одного значимого предиктора (ИП 39%), а уравнение регрессии приобрело следующий вид:

$$ПВ = 24,632 - 3,311 * ИП,$$

где ПВ – уровень произвольного внимания; ИП – индекс переходов от «дельта-сна» к поверхностному сну, соб/час.

$$\text{Критерий Дурбана-Ватсона} = 2,14$$

- Сформированность логического мышления у мальчиков с СОА/ГС и ожирением на 68,2% ($F(7,27)=8,277$; $p<0,000$) объясняется долей «дельта-сна» ($\beta=0,679$; $p=0,001$) и ФБС в общей структуре сна, тяжестью СОА/ГС (частота десатураций в течение сна и величина ИАГ), степенью фрагментации сна, величиной продолжительности ($\beta=3,454$; $p=0,007$) и амплитуды СВ. После пошаговой перестройке регрессионной модели в результате удаления коллинеарных факторов определились 3 значимые переменные, включенные в модель, объясняющие уровень сформированности способности к ассоциированию на 59,9% ($F(3,31)=15,419$; $p<0,000$), а именно, частота десатураций в течение времени сна ($\beta=-0,377$; $p=0,000$), доля «дельта-сна» ($\beta=0,577$; $p=0,001$) и продолжительность СВ ($\beta=2,526$; $p=0,028$), а уравнение регрессии приобрело следующий вид:

$$ЛМ = 14,901 - 0,377 * ИД + 0,577 * МВС + 2,526 * ПрСВ,$$

где ЛМ – уровень логического мышления; ИД – индекс десатураций, соб/час; ПрСВ – продолжительность «сонных веретен», сек.

$$\text{Критерий Дурбана-Ватсона} = 2,47$$

Последовательное вычисление вклада каждого фактора в модель говорит о том, что частота эпизодов ночных десатураций при коморбидном течении СОА/ГС и ожирения у подростков выступает в качестве наиболее значимого фактора (41%).

- Успешность развития семантической стороны речи у этих пациентов на 49,2% ($F(3,31)=10,028$; $p<0,000$) объясняется уровнем САД, степенью тяжести СОА/ГС ($\beta=-0,309$; $p=0,000$), уровнем $A\beta_{42}$ в крови. Удаление из модели коллинеарного фактора ($r=0,701$) с меньшим весом ($A\beta_{42}$ $\beta=-0,128$) и её перестройка оставили 2 переменные – ИАГ ($\beta=-0,244$; $p=0,000$) и уровень САД ($\beta=-0,060$; $p=0,132$), из которых первая вносит наибольший вклад в

сформированность семантической речи у мальчиков с СОА/ГС и ожирением (42,4%), а уравнение регрессии приобрело следующий вид:

$$CP = 32,335 - 0,244 * \text{ИАГ} - 0,060 * \text{САД},$$

где CP – уровень развития семантической речи; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ, соб/час; САД – уровень «офисного» систолического, мм.рт.ст.

Критерий Дурбана-Ватсона = 2,29

Как видно из представленного материала, наиболее часто встречающимися информативными признаками, наилучшим образом объясняющими вариативность уровней развития вербальных и невербальных когнитивных функций у мальчиков-подростков с СОА/ГС зависят от статуса веса:

- при «изолированном» СОА/ГС: антропометрические параметры (величина ОкрШ и отношения ОТ/ОБ), индекс реакций ЭЭГ-активаций, доля ФБС, плотность «сонных веретен» и k-комплексов, концентрация дневного мелатонина;

- при наличии коморбидного ожирения: степень проходимости ВДП, параметры макроструктуры (доля «дельта-сна» и ФБС) и микроструктуры (продолжительность «сонных веретен», плотность и амплитуда k-комплексов) сна, показатели степени тяжести дыхательных расстройств во время сна (ИАГ и ИД) и его фрагментации (индекс реакций ЭЭГ-активаций, количество пробуждений, ИСС и ИП), также гормонально-молекулярные показатели (концентрации утреннего, дневного и ночного кортизола в слюнной жидкости, концентрация HSP70 в крови).

При этом отмечено, что у подростков с НМТ в развитие вербальных способностей более значимый вклад вносят антропометрические показатели, а невербальных – параметры гомеостаза сна и его нейрофизиологические компоненты; у подростков с ожирением фрагментация сна, тяжесть дыхательных нарушений и ремитирующей ночной гипоксемии вносят более существенный вклад в снижение уровня невербального когнитивного развития, чем вербального.

Интересным, в рамках нашей работы, оказалось 8-летнее проспективное исследование австралийских ученых по изучению факторов, ассоциированных с

когнитивными нарушениями у пожилых лиц с СОА/ГС. В расчет были приняты такие показатели ПСГ как ИАГ, ИД, процент стадий сна и общее время сна. Выявлены значимые ассоциации доли I-II стадии сна и ИД с худшими показателями зрительного внимания, скорости обработки информации и исполнительных функций [389], что частично согласуется с нашими результатами у подростков. Встречаются работы зарубежных исследователей по изучению ассоциаций сывороточных маркеров (глюкагоноподобного пептида, фактора роста фибробластов, белков S100 и BDNF, факторов воспаления, интерлейкинов) с когнитивными расстройствами у взрослых пациентов с СОА/ГС, как с НМТ, так и с ожирением [382], а также митохондриальных (NDE) и синаптических (NRGN) белков в качестве ассоциантов когнитивного снижения у пациентов с апноэ сна без признаков деменции с определением высоких значений AUC для данных маркеров. Однако подобных комплексных исследований по оценке факторов, связанных с когнитивным снижением у подростков с СОА/ГС, ранее не проводилось.

10.2. Клинико-функциональные и молекулярно-гормональные детерминанты снижения уровня общего когнитивного развития у мальчиков-подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна в зависимости от массы тела

Рассматривая СОА/ГС как хроническое заболевание, доказано оказывающие негативное влияние на состояние соматического и психического здоровья, установлены наиболее значимые детерминанты снижения уровня общего когнитивного развития у мальчиков-подростков с различной МТ, страдающих данной патологией сна. С этой целью был применен метод бинарной логистической регрессии с определением ОШ с 95% доверительным интервалом (ДИ) и скорректированного ОШ с поправкой на вмешивающиеся факторы (ХВУГП и ППЦНС в анамнезе) для основных клинико-функциональных и

лабораторных показателей, рассматриваемых в качестве потенциальных предикторов снижения уровня общего когнитивного развития. Его критерием явилось значение ПОКС < 100 баллов (n=18 и n=12 в группах с ожирением и НМТ, соответственно). Уровень значимости параметра оценивали через значение «р» статистики Уальда. Результаты анализа представлены в Таблице 21.

Как видно из таблицы, наибольшее количество значимых показателей, определяющих снижение ПОКС у мальчиков-подростков с СОА/ГС выявлено в группе с коморбидным ожирением. При этом фактор массы тела не оказывал прямого воздействия на вероятность наступления события (p=0,139 и p=299 с учетом поправки), а утяжелял течение заболевания, а, следовательно, повышал уровень гипоксии и фрагментации сна, а также концентрацию Аβ42 в крови пациентов. Доказано, что для мальчиков, страдающих СОА/ГС и ожирением, риск быть отнесенными к категории лиц с «низким средним общим когнитивным развитием и плохой нормой» возрастает на 50,5% (p=0,000) и 49,9% (p=0,000) при увеличении числа респираторных событий и частоты ремитирующей гипоксии во время сна, а выраженная фрагментации сна и повышенная концентрация Аβ42 в крови повышают шансы иметь сниженный уровень когнитивного развития на 81% (p=0,001) и 76,5%, соответственно. При этом коррекция ОШ с поправкой на влияние неблагоприятного перинатального фона увеличивала шансы менее благоприятного когнитивного исхода для подростков с СОА/ГС и коморбидным ожирением в условиях отсутствия адекватной терапии, преимущественно в отношении индекса апноэ/гипопноэ (на 19%) и частоты десатураций (на 30%). Интересным оказался факт, протективного влияния частоты «сонных веретен» в отношении ПОКС. Выявлено, что шансы иметь более низкий уровень общего когнитивного развития меньше на 33,7% у подростков с более высокой частотой указанного нейрофизиологического паттерна. При этом роль данного протективного фактора существенно снижается, но ни нивелируется при наличии других обстоятельств.

Таблица 21 – Детерминанты снижения уровня общего когнитивного развития у мальчиков-подростков с СОА/ГС в зависимости от МТ

Параметр	ОШ [95% ДИ]/скорректированное ОШ [95% ДИ]*		p1/p1*	p2/p2*
	ОГ-I (1)	ОГ-II (2)		
Индекс массы тела	1,153 [0,757; 1,758]/ 1,265 [0,736; 2,176]	1,144 [0,937; 1,397]/ 1,168 [0,918; 1,486]	0,473/ 0,833	0,139/ 0,299
Окружность шеи	2,532 [1,051; 6,102]/ 2,943 [1,032; 8,393]	1,134 [0,921; 1,395]/ 1,100 [0,880; 1,375]	0,005/ 0,037	0,200/ 0,433
Общее время сна в будни	1,706 [0,560; 5,194]/ 1,551 [0,426; 5,642]	0,716 [0,289; 1,768]/ 0,832 [0,314; 2,204]	0,304/ 0,879	0,447/ 0,632
Индекс апноэ/гипопноэ	1,114 [0,749; 1,658]/ 1,265 [0,736; 2,176]	1,505 [1,100; 2,059] /1,694 [1,122; 2,558]	0,560/ 0,902	0,000/ 0,000
Индекс десатураций	1,094 [0,756; 1,583]/ 1,099 [0,692; 1,745]	1,499 [1,069; 2,100] /1,801 [1,109; 2,924]	0,602/ 0,925	0,000/ 0,001
Индекс смен стадий сна и бодрствования	1,094 [0,756; 1,583]/ 1,143 [0,704; 1,856]	1,814 [1,151; 2,858] /1,869 [1,131; 3,089]	0,557/ 0,937	0,001/ 0,009
Доля «дельта-сна»	1,172 [0,643; 2,135]/ 1,289 [0,558; 2,975]	1,042 [0,702; 1,549]/ 1,258 [0,734; 2,155]	0,567/ 0,887	0,830/ 0,433
Доля ФБС	1,480 [0,837; 2,617]/ 1,815 [0,817; 4,035]	0,917 [0,700; 1,202] /0,021 [0,0004; 0,895]	0,115/ 0,424	0,512/ 0,398
Частота «сонных веретен»	1,972 [0,580; 6,700]/ 2,595 [0,489; 13,767]	0,337 [0,134; 0,852] /0,030 [0,001; 0,734]	0,165/ 0,578	0,007/ 0,001
Амплитуда «сонных веретен»	1,349 [0,626; 2,911]/ 1,517 [0,577; 3,984]	0,786 [0,434; 1,421] /0,734 [0,368; 1,466]	0,400/ 0,832	0,401/ 0,425
Плотность к-комплексов	0,861 [0,214; 3,464]/ 0,474 [0,060; 3,698]	1,169 [0,573; 2,388]/ 1,212 [0,436; 3,376]	0,821/ 0,872	0,651/ 0,519
Мелатонин 1	1,239 [0,698; 2,197]/ 1,268 [0,614; 2,619]	0,947 [0,614; 1,460] /0,921 [0,574; 1,481]	0,424/ 0,889	0,797/ 0,523
Мелатонин 2	2,742 [0,710; 10,585]/ 1,268 [0,614; 2,619]	1,021 [0,539; 1,934] /0,910 [0,448; 1,846]	0,052/ 0,283	0,947/ 0,530
Мелатонин 3	1,051 [0,632; 1,746]/ 0,991 [0,559; 1,755]	1,071 [0,804; 1,426] /1,166 [0,809; 1,679]	0,836/ 0,945	0,621/ 0,428
Мелатонин 4	0,695 [0,431; 1,119]/ 0,499 [0,219; 1,137]	0,973 [0,680; 1,391] /0,847 [0,534; 1,343]	0,081/ 0,231	0,875/ 0,437
Кортизол 1	1,003 [0,934; 1,077]/ 1,003 [0,918; 1,096]	1,007 [0,961; 1,056] /1,017 [0,961; 1,076]	0,934/ 0,944	0,749/ 0,488
Кортизол 2	1,062 [0,966; 1,167]/ 1,091 [0,955; 1,245]	0,995 [0,941; 1,051] /0,990 [0,929; 1,056]	0,149/ 0,558	0,860/ 0,528
Кортизол 3	0,969 [0,869; 1,079]/ 0,971 [0,863; 1,092]	1,020 [0,951; 1,095] /1,027 [0,939; 1,076]	0,534/ 0,916	0,543/ 0,483
Кортизол 4	1,058 [0,942; 1,190]/ 1,122 [0,941; 1,336]	1,032 [0,958; 1,111] /1,072 [0,966; 1,190]	0,289/0,583	0,385/ 0,286
Бета-амилоид 42	1,079 [0,543; 2,114]/ 1,077 [0,482; 2,405]	1,765 [1,104; 3,443] 1,797 [1,066; 3,030]	0,815/ 0,941	0,009/ 0,005

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ФБС – фаза быстрого сна; мелатонин 1-4, кортизол 1-4 – концентрации мелатонина и кортизола в

слюне в 6:00-7:00, 12:00-13:00, 18:00-19:00 и 23:00-24:00, соответственно. *- ОШ с поправкой на перинатальные факторы; p^* - уровень достоверности различий после корректировки ОШ (критический уровень $p < 0,05$). Жирным шрифтом выделены значимые факторы риска для каждой группы

В отличие от подростков с ожирением, мальчики с НМТ, страдающие СОА/ГС, имели только один значимый фактор – величина ОкрШ, увеличение которого значимо (в 2,5 раза) повышает вероятность снижения уровня общего когнитивного развития ($p=0,005$). Как было указано ранее, действие данного фактора можно считать опосредованным с учетом известного факта повышения риска заболеваемости СОА/ГС у лиц с «толстой» шеей за счет увеличения жировой парафарингеальной клетчатки или мышечной массы и сдавления ВДП, а также развития микроциркуляторных изменений в сосудах головного мозга вследствие доказанной учеными положительной связи ОкрШ и уровня ЛПНП/ЛПОНП и глюкозы в крови [490]. При этом влияние других возможных факторов также может быть учтено, так как величина ОШ для данного предиктора увеличивается с 2,532 до 2,943 при корректировке на перинатальные факторы, но достоверность различий остается на уровне значимой ($p=0,037$).

Изолированно, вмешивающиеся факторы не оказывают значимого влияния на риск снижения уровня общего когнитивного развития у подростков с СОА/ГС вне зависимости от статуса веса ($p > 0,05$ для всех показателей в обеих группах).

Далее, для установления диагностически значимых пороговых величин наиболее информативных клинико-функциональных и молекулярных маркеров снижения общих когнитивных способностей у подростков с СОА/ГС был применен конкордантный метод статистики (c-statistics) с построением кривых операционных характеристик (ROC-кривых), вычислением ROC-индексов (или площадей под кривой, AUC) и определением «точек разделения», выше (или ниже) которых будет наибольшая вероятность, что пациент будет отнесен к категории лиц с «низким средним общим когнитивным развитием и плохой нормой». Применение индекса Юдена позволило выбрать оптимальные

параметры с наилучшей диагностической способностью, с оценкой чувствительности и специфичности.

Рисунки 22 и 23 демонстрируют совокупность ROC-кривых со значениями AUC и уровня значимости для следующих показателей: у подростков с НМТ – ОкрШ; у подростков с ожирением – ИАГ, ИД, ИСС, частота «сонных веретен» и концентрация Аβ42, диагностически значимых относительно снижения уровня общего когнитивного развития при СОА/ГС. Результаты анализа ROC-кривых и значения AUC представлены также в Таблице 22.

Таблица 22 – Результаты ROC-анализа с пороговыми значениями для всех значимых переменных

Параметр	Количество пациентов с ОПР	Порог (точка) разделения	ПОКС < 100 баллов	AUC[±9 5%ДИ]	Чувствительность/специфичность	LR	Индекс Юдена / р
Подростки с СОА/ГС и НМТ (n=20)							
Окружность шеи, см.	10	>37,7	8	0,859 [0,632-0,972]	75,00/ 87,5	6	0,625/ <0,0001
Подростки с СОА/ГС и ожирением (n=35)							
Индекс апноэ/гипопноэ, соб./час	19	>6,5	17	0,871 [0,714-0,960]	88,89/ 88,24	7,56	0,771/ <0,0001
Индекс десатураций, соб./час	21	>7,9	16	0,851 [0,690-0,948]	88,89/ 82,35	5,04	0,712/ <0,0001
Индекс смен стадий сна и бодрствования, соб./час	10	>11,5	10	0,859 [0,700-0,953]	55,56/ 100	2,36	0,556/ <0,0001
Частота «сонных веретен», Гц	8	≤9,5	7	0,742 [0,566-0,874]	38,9/ 94,1	6,61	0,330/ 0,003
Концентрация Аβ42, пг/мл	21	>3,8	16	0,791 [0,620-0,909]	88,89/ 70,59	3,02	0,595/ 0,000

AUC – площадь под кривой; LR – отношение правдоподобия для «+» результата; ОПР – оптимальный порог разделения; ДИ – доверительный интервал; СОА/ГС – синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна; НМТ – нормальная масса тела; Аβ42 – бета-амилоид 42

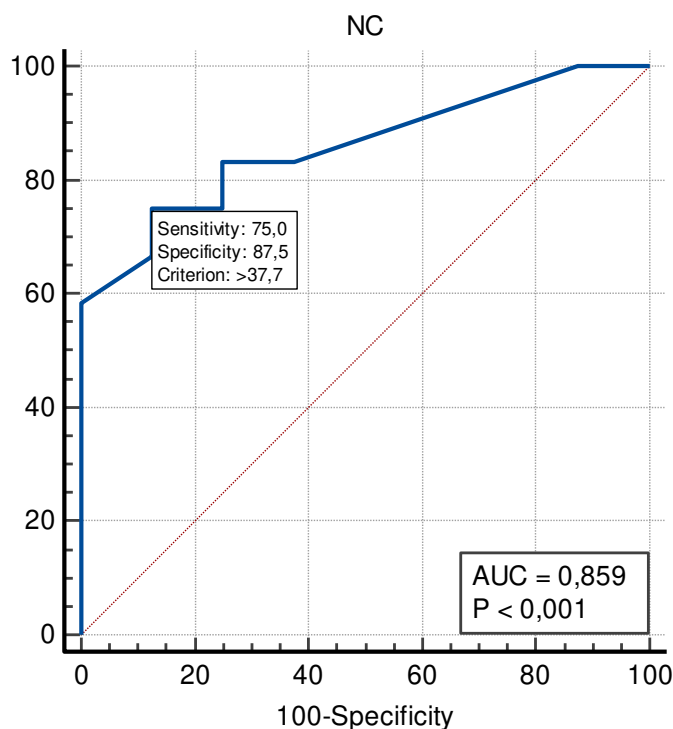


Рисунок 22 – ROC-кривая оценки зависимости величины ПОКС от значений клиничко-лабораторных показателей – диагностических маркеров снижения уровня общего когнитивного развития у мальчиков-подростков с СОА/ГС и НМТ. NC – окружность шеи; sensitivity – чувствительность положительного результата (исхода); specificity – специфичность положительного результата (исхода); AUC – площадь под ROC-кривой

Анализ полученных ROC-кривых для группы мальчиков-подростков с СОА/ГС, не имеющих избыточного веса, показал, что значение ОкрШ $> 37,7$ см. ассоциировано с большой вероятностью снижения ПОКС, с относительно высокой чувствительностью и специфичностью (75% и 87,5%, соответственно). При этом значения больше указанного в 6 раз вероятнее обнаружить у подростков с более низким уровнем общего когнитивного развития, чем с ПОКС более 100 баллов.

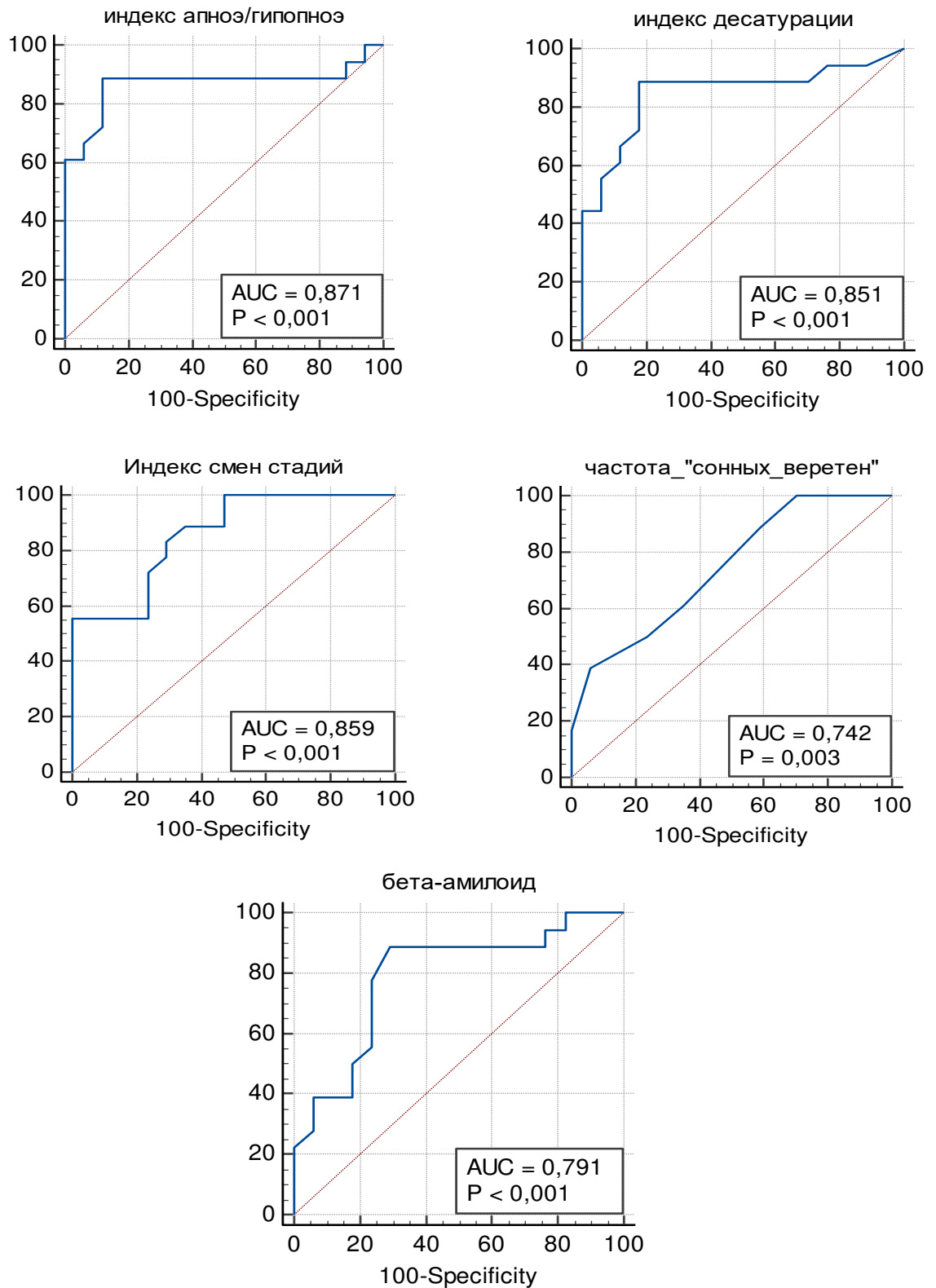


Рисунок 23 – Совокупность ROC-кривых оценки зависимости величины ПОКС от значений клинико-лабораторных показателей – диагностических маркеров снижения уровня общего когнитивного развития у мальчиков-подростков с СОА/ГС и ожирением. Sensitivity – чувствительность положительного результата (исхода); specificity – специфичность положительного результата (исхода); AUC – площадь под ROC-кривой

По результатам ROC-анализа, проведенного в группе мальчиков с СОА/ГС и коморбидным ожирением более высокая значимость по AUC найдена относительно показателей тяжести дыхательных расстройств во время сна (ИАГ и ИД) и степени фрагментации сна (ИСС). При этом лучшие показатели чувствительности и специфичности одновременно определены относительно ИАГ и ИД. Соответственно, значение ИАГ $> 6,5$ событий/час и ИД $> 7,9$ событий/час ассоциированы с большой вероятностью снижения уровня общего когнитивного развития, а значения больше указанных в 7,5 и 5 раз вероятнее обнаружить у подростков с ПОКС менее 100 баллов. Самая высокая специфичность (100%), указывающая на наилучшую идентификацию участников с более низким когнитивным развитием, в сочетании с умеренной чувствительностью (55,56%) определена для ИСС. При этом значение ИСС $> 11,5$ событий/час более чем в 2 раза вероятнее зафиксировать у подростков с меньшим ПОКС. Анализ ROC-кривой концентрации A β 42 показал меньшую по силе взаимосвязь этого показателя с уровнем общего когнитивного развития при большем значении чувствительности, чем специфичности (88,89% и 70,59%, соответственно). При концентрации этого маркера нейродегенерации в крови более 3,8 пг/мл можно обнаружить у подростков со снижением уровня общего когнитивного развития в 3 раза вероятнее, чем с более высокими когнитивными способностями. Среди всех оцениваемых параметров частота «сонных веретен» продемонстрировала наименьшее значение площади под кривой (0,742) с самой низкой чувствительностью (38,9%), но высоким значением специфичности (94,1%) относительно снижения общего когнитивного развития у данной категории подростков, что обуславливает факт выявления низкочастотных ($\leq 9,5$ Гц) графоэлементов на ЭЭГ сна в 6,6 раз чаще при ПОКС менее 100 баллов.

Таким образом, были установлены клинико-функциональные и гормонально-молекулярные детерминанты снижения уровня общего когнитивного развития, и их пороговые величины у мальчиков-подростков, страдающих СОА/ГС в зависимости от отсутствия или наличия ожирения.

Резюме

Таким образом, в ходе III этапа диссертационного исследования были установлены взаимосвязи клинико-функциональных и лабораторных показателей с характеристиками когнитивной деятельности, определены показатели, диагностически значимые в отношении снижения уровня общего когнитивного развития, и их пороговые величины у мальчиков-подростков, страдающих СОА/ГС в зависимости от МТ. Постулировано, что выявление факторов, обуславливающих снижение уровня общего когнитивного развития, вербальных и невербальных умственных способностей, а также разницы в их гетерогенности при НМТ и ожирении, позволит обеспечить теоретическую поддержку для разработки диагностических алгоритмов, дифференцированных программ по профилактике и лечению когнитивных изменений у подростков с СОА/ГС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сон — это состояние головного мозга, поведенчески предполагающее его «бездействие», при этом обусловленное активным взаимодействием множества мозговых (сомногенных) структур, связанных с различными функциями организма. Только появление одного из разделов нейронаук — сомнологии, занимающейся разработкой и совершенствованием эффективных методов изучения деятельности мозга и всего организма во время сна, позволило сформировать научный подход к познанию сна как динамического процесса со своими характеристиками и закономерностями, а также предпринять попытки установить причинно-следственные связи в случае рассогласования в слаженной работе функциональных систем при его нарушениях и разработать пути решения проблемы.

Известно, что в подростковом возрасте, цикл «сон-бодрствование» претерпевает существенные изменения, обусловленные как биологическими, так и социально-поведенческими факторами, что приводит к снижению его общей продолжительности и качества, повышению риска кардиометаболической дисфункции, расстройств настроения, травматизма и снижению когнитивных функций. Тем не менее, проблемы, связанные со сном, и их последствия для здоровья у российских школьников остаются малоизученными.

Актуальной и часто встречающейся в педиатрической практике проблемой, связанной со сном, являются нарушения дыхания, наиболее ярким представителем, которых является СОА/ГС. Его распространенность в детской популяции составляет от 1 до 4%, в подростковом возрасте — до 2%. В исследованиях была продемонстрирована прямая зависимость мужского пола во всех возрастных группах детей, но больше среди подростков. СОА/ГС представляет собой многофакторное состояние, включающее генетические, анатомические и функциональные патофизиологические механизмы, связанное со значительными последствиями для соматического и психического здоровья. Важнейшей особенностью СОА/ГС является высокая частота его коморбидности,

например, с ожирением (частота СОА/ГС возрастает до 60%), в свою очередь, затрудняет понимание некоторых клиничко-патогенетических аспектов данного заболевания и его последствий. Этот факт важен не только с научной, но и с практической точки зрения, так как, протекая совместно, патологические состояния потенцируют действие друг друга, изменяя свою клиническую картину и ход заболевания, что обязательно требуется учитывать при выборе подходов к диагностике и лечению.

Известно, что сон выполняет несколько фундаментальных биологических функций в организме, позволяя поддерживать его активность и здоровье. Было показано, что адекватный по продолжительности и качеству сон способствует восстановлению когнитивных функций, т.е. способностей, обеспечивающих познание окружающего мира, и обеспечению нейропластичности. Особый интерес представляет участие «сонных веретен» в автономной консолидации памяти и процессах синаптической пластичности, а также k-комплексов, способствующих их инициации и синхронизации. Учитывая этот факт, понимание изменений активности указанных нейрофизиологических паттернов при различных патологических состояниях, связанных с поражением или неблагоприятным воздействием на головной мозг, является крайне актуальным вопросом для изучения, особенно у детей и подростков. При этом ранее проведенные исследования по оценке ЭЭГ паттернов у педиатрических пациентов с СОА/ГС дали неоднозначные результаты. Хорошо известно также влияние десинхроноза и хронического стресса на общесоматическое и когнитивное здоровье, что, безусловно, имеет место при СОА/ГС и коморбидной патологии, однако требует дальнейшего изучения в педиатрии. Научные исследования, проведенные в последние годы, существенно дополнили взгляды и представления о патофизиологической основе высокого риска развития когнитивных расстройств при нарушении гомеостаза сна любого генеза, в том числе в молодом возрасте, представив концепцию «дренажной» функции сна. В свете этой теории открываются новые перспективы в изучении взаимосвязи СОА/ГС и нейродегенеративных процессов в мозговой ткани, и в том числе их предпосылки

у детей и подростков, особенно, учитывая единичные исследования в этой области.

Таким образом, определенные предпосылки потенциальных когнитивных изменений у подростков можно предположить как на уровне популяции, так и при наличии установленных нарушений в состоянии здоровья. Однако недостаточная изученность некоторых клинических и патофизиологических аспектов тандема «СОА/ГС-когнитивная дисфункция», особенно при влиянии дополнительных факторов риска в виде коморбидной патологии, в сочетании с неумемным интересом и высокой актуальностью данной проблемы в популяции детей подросткового возраста, предопределяет важность использования комплексного нейрофизиологического и нейробиологического подхода в исследованиях и насущную необходимость в поиске новых путей профилактики и коррекции.

Проведенное *популяционное исследование* позволило сформировать представления об особенностях *субъективного паттерна сна, общей распространенности и структуре его нарушений у старшеклассников г. Иркутска*. Отмечено, что больше половины респондентов имеют недостаточную продолжительность ночного сна в сочетании с эффектом социального джетлага, что приводит к ухудшению дневного функционирования. Было показано, что наиболее частыми нарушениями сна у школьников являются инсомнии, парасомнии и нарушения дыхания во время сна (в т.ч. СОА/ГС). При этом получены половые различия структуры субъективных расстройств сна, что согласуется с данными подобных исследований у взрослых и подчеркивает значимость мужского фактора в распространенности симптомов СОА/ГС в общей популяции.

Как отмечалось ранее, с СОА/ГС могут быть ассоциированы некоторые патологические состояния, в том числе ожирение, которое вносит определенный вклад в патофизиологию заболевания и изменять его исходы.

Далее исследование включило в себя *оценку особенностей режима сна и бодрствования, общей распространенности и структуры субъективных нарушений сна у старших подростков разного пола с ожирением*. Хорошо

известно, что у взрослых пациентов с ИМТ > 29 кг/м² вероятность возникновения СОА/ГС в 8–12 раз выше, чем у пациентов с НМТ, а частота данной патологии у лиц с ожирением в детской популяции увеличивается до 25-40%. В текущем исследовании выявлено, что распространенность симптомов СОА/ГС среди подростков с ожирением почти в два раза превышала показатель у их сверстников, не имеющих избыточного веса. Однако данное соотношение имело место только среди девочек, у мальчиков выявлена лишь тенденция к увеличению числа подобных нарушений. Также установлено, что ожирение сопровождалось значимым увеличением экранного времени и наличием привычки приема пищи перед сном. Полученные данные не только подтверждают литературные сведения о более высокой распространенности СОА/ГС у лиц с ожирением, но и свидетельствуют о нивелировании половых различий по данному признаку у этой категории пациентов, в отличие от лиц с НМТ, где значимо преобладают мальчики. При этом больший процент девочек с ожирением, имеющих симптомы СОА/ГС, может быть обусловлен нарушением гормонального фона, в частности снижением протективной роли эстрогенов в условиях относительного гиперандрогенизма. Следует также отметить, что достаточно большая частота субъективных симптомов СОА/ГС у мальчиков с НМТ может объясняться наличием патологии, отличной от ожирения, например, ЛОР-патологии. Учеными доказано, что наличие избыточного веса и метаболическое здоровье пациентов с СОА/ГС, а также выбор тактики терапии и её успешность, зависят как от степени тяжести нарушений дыхания, так и индекса качества сна. В данной работе было показано, что коморбидность СОА/ГС и ожирения повышает количество ощущаемых пробуждений со снижением субъективного качества ночного сна и компенсаторным увеличением частоты и длительности дневного сна, а также частоту жалоб на снижение концентрации внимания и памяти. Это позволяет предположить, что фоновое заболевание (ожирение) у мальчиков с СОА/ГС потенцирует нарушение в континууме «сон-бодрствование», само по себе являясь важным фактором в возникновении подобных ассоциаций.

В цели второго этапа настоящего исследования входило *изучение клинико-функциональных и гормонально-молекулярных показателей, а также особенностей когнитивной деятельности у мальчиков-подростков с верифицированным СОА/ГС, имеющих НМТ и ожирение*, из числа подростков, включенных предыдущий этап.

При оценке состояния соматического здоровья обследованных подростков было показано, что наличие СОА/ГС сопровождается значимым изменением антропометрических параметров, как при ожирении, так и при НМТ, а также развитием морбидной степени ожирения. Коморбидность с ожирением определяла значимое повышение средних уровней САД, а также тенденцию к более высокой оценке по шкале Маллампати. Хронические заболевания и состояния ЛОР-органов выявлялись с равной частотой при наличии СОА/ГС, не зависимо от МТ, но имели свои особенности в группах: адено tonsиллярная гипертрофия у мальчиков с СОА/ГС и ожирением, искривление носовой перегородки при «изолированном» СОА/ГС. Таким образом, доказана необходимость проведения скрининга СОА/ГС у подростков с морбидным ожирением, а также обязательного обследования пациентов с предполагаемыми или верифицированными СОА/ГС врачом-оториноларингологом с применением дополнительных методов исследования (рентгенологических, эндоскопических и т.п.) для дифференцированного подхода к ведению этих пациентов и выбору методов коррекции.

Как известно, первые 1000 дней жизни ребенка характеризуются наиболее быстрыми темпами пролиферации, роста и дифференцировки нейронов, миелинизации и синаптогенеза. Хорошо известно, что неблагоприятное течение перинатального периода оказывает дестабилизирующее влияние на высшие регуляторные центры и приводит к различным неврологическим и соматическим дисфункциям, а также изменениям в когнитивном развитии, проявляющимся в более старшем возрасте. Сравнивая показатели биологического анамнеза, было выявлено, что частота перинатальных (преэклампсии, многоводие, резус-конфликт, ХВУГП, УПБ, недоношенность, нарушение периода ранней

неонатальной адаптации) и постнатальных (наличие ЛОР-патологии, расстройства вегетативной нервной системы) потенциальных факторов снижения когнитивных функций у мальчиков с СОА/ГС выше, чем в контрольной группе. Можно предположить значимое увеличение частоты неблагоприятных факторов *anamnesis vitae* у подростков с ожирением, что частично нашло подтверждение по результатам нашего исследования. Данный факт может быть обусловлен наличием у большинства подростков явления коморбидности патологий, на развитие каждой из которых могли оказать влияние указанные состояния.

Подростки, особенно при наличии расстройств вегетативной нервной системы, повышенной тревожности и т.п., способны усиленно фокусировать внимание на соматических симптомах, из-за чего усиливается субъективное восприятие физических ощущений и повышается вероятность постановки ошибочных диагнозов. Учитывая этот факт, следует подчеркнуть важность объективных методов обследования в диагностике заболеваний, в том числе расстройств сна, у таких пациентов. Проведение полисомнографического исследования также необходимо для объективизации и дифференциальной диагностики нарушений сна. Особенно это актуально в педиатрии, в том числе в подростковом возрасте. Следующим важным шагом в нашей работе явилась *объективная оценка паттерна сна, его качественных и количественных параметров, структурной организации и нейрофизиологических элементов у мальчиков-подростков с НМТ и ожирением (с наличием и без симптомов СОА/ГС), выявление макро- и микроструктурных особенностей сна при СОА/ГС в зависимости от МТ.*

При первичном анализе данных диагноз СОА/ГС был подтвержден у подростков 84,6% участников, предъявляющих жалобы на храп и/или остановки дыхания во время сна. При этом частота СОА/ГС у подростков с ожирением была значимо выше, чем при НМТ. При оценке *макроструктурных характеристик сна* было показано, что *все мальчики с СОА/ГС имеют нарушения гомеостаза сна* в виде нарушения представленности и продолжительности отдельных фаз и стадий сна, его фрагментации вследствие повторяющихся эпизодов апноэ/гипопноэ и

десатураций. При этом доказано, что *мальчики с коморбидным ожирением имеют более выраженные нарушения паттерна дыхания и гомеостаза сна* по сравнению с подростками без ожирения, проявляющиеся в более частом появлении эпизодов нарушений дыхания, большей длительности эпизодов гипоксемии, грубой фрагментации сна, увеличение представленности поверхностного сна, уменьшение доли «дельта-сна» и ФБС, уменьшения латенции «дельта-сна», увеличении количества пробуждений, реакций активаций на ЭЭГ, частоты смен стадий (сегментов) сна/бодрствования и переходов от «дельта-сна» сна к поверхностному сну.

Наиболее очевидными и узнаваемыми микроструктурными паттернами сна человека являются *СВ* и *КК*. Они характеризуют электрофизиологическую активность головного мозга уникальную только для фазы медленного сна, имеют фазовый характер и тесно связаны с глубиной сна и его гомеостазом. Учитывая, выявленные нарушения гомеостаза сна у подростков с СОА/ГС, следует предполагать появление «ответа» со стороны указанных нейрофизиологических паттернов в виде изменения их активности и возникновения специфических феноменов, ассоциированных с альтернативой микроструктуры сна, т.е. нарушением его стабильности. Данная гипотеза была подтверждена, паттерн микроструктуры сна характеризовался увеличенной плотностью «медленных» низкоамплитудных СВ и появлением КК, вызванных эпизодами апноэ/гипопноэ и гипоксемии, больших по продолжительности по сравнению со спонтанными КК, чем у подростков без СОА/ГС. При этом коморбидность с ожирением предопределяла более значимые изменения активности данных показателей. Можно заключить, что выявленные *особенности макро- и микроструктуры сна* у подростков с СОА/ГС отражают как *пато- и саногенетические механизмы* при данном заболевании, более интенсивные при сочетании с ожирением.

Учитывая множество патогенетических звеньев, участвующих в формировании СОА/ГС и его осложнений, прямо или опосредовано влияющих на головной мозг, *когнитивная дисфункция* различной степени выраженности может являться *патогномоничным симптомом* у таких пациентов. Особо

неблагоприятное воздействие СОА/ГС оказывают на развивающийся мозг. Следует отметить, что если взаимосвязь между СОА/ГС и ухудшением нейроповеденческих показателей у детей школьного возраста показана в многочисленных исследованиях, то подобные ассоциации при коморбидном течении с ожирением являются предметом дискуссий. В соответствии с дизайном исследования, далее было проведено изучение состояния когнитивных функций у мальчиков-подростков с СОА/ГС. Показано, что подростки с СОА/ГС демонстрируют определенные изменения когнитивного статуса: имеют меньший средний показатель уровня общего когнитивного развития, преимущественно за счет снижения зрительно-пространственных функций, кратковременной (при ожирении) и долговременной памяти, устойчивости внимания и скорости обработки получаемой информации, особенно при сочетании с ожирением, при частично сохранных вербальных способностях. Полученные результаты подчеркивают важность реализации организмом адаптационно-компенсаторных реакций в условиях патологии для восстановления нарушенных функций и сохранения адекватных возможностей познания, а также диктуют необходимость включения консультации медицинского психолога в план обследования подростков старшего возраста с верифицированным СОА/ГС, независимо от степени тяжести и МТ, для оценки состояния общего когнитивного развития, и состояния вербальных и невербальных способностей, выбора дальнейшей тактики ведения.

Многочисленными отечественными и зарубежными исследованиями показано, что патофизиологические процессы, обусловленные СОА/ГС, способны *изменять работу эндогенных «биологических часов»*, и, соответственно, ритм секреции многих гормонов, например, *мелатонина и кортизола*. При этом ожирение само по себе может быть результатом нарушения циркадных ритмов. Однако этот аспект по-прежнему остаётся весьма дискуссионным и заслуживает большего внимания, особенно в педиатрии. Оценка циркадного ритма мелатонина и кортизола показала суточные вариации их концентраций в слюнной жидкости у всех подростков с СОА/ГС. При этом коморбидность патологий предопределяла

худший вариант десинхроноза с выраженным подъемом концентрации мелатонина в ранние вечерние часы и отсутствием дальнейшего роста концентрации с формированием «плато», а также наличием наибольших концентраций кортизола в течение суток. Циркадный ритм мелатонина у пациентов без ожирения являлся более физиологичным, но наличие СОА/ГС определяет значимо более низкий прирост концентрации ночного мелатонина, а концентрации дневного и вечернего кортизола были достоверно ниже, чем при наличии избытка массы тела. Таким образом, учитывая, что ответная реакция на действие хронических стрессоров (ремитирующая гипоксемия, метаболические нарушения) неизменно сопряжена с дезорганизацией биологических ритмов, а недостаточная зрелость и перестройка всех биологических систем в подростковом возрасте способна облегчать её развёртывание, ожидаемым явилось констатация проявлений внутреннего патологического десинхроноза и гиперактивации ГГНК у мальчиков-подростков с СОА/ГС, ярко выраженных при ожирении.

Отсутствие чётких представлений о молекулярно-клеточных механизмах дизрегуляторных нарушений и формирования когнитивной дисфункции при СОА/ГС в детском и подростковом возрасте обуславливает повышенный интерес ученых к этой проблеме и поиску новых путей их ранней диагностики, профилактики и коррекции. Пионерскими результатами данной работы можно считать также *совместное исследование концентраций молекулярных маркеров клеточного стресса (HSP70)*, например, вследствие ремитирующей гипоксемии, и *нейродегенерации или когнитивного снижения (A β 42)* у подростков с СОА/ГС. Выявлено, что уровни белков A β 42 и HSP70 в крови мальчиков с СОА/ГС были значимо выше, чем у их сверстников без нарушений паттерна дыхания во сне, особенно при коморбидном ожирении, что может свидетельствовать о нарушении клиренса амилоидного белка и/или повышении его продукции, а также об интенсивности клеточного стресса у пациентов с СОА/ГС. Таким образом, продемонстрированные в данной работе результаты подкрепляют ранее полученные данные у педиатрических пациентов, а также вносят новый вклад в изучение рассматриваемой проблемы в подростковом возрасте. А количественное

определение концентраций A β 42 и HSP70 в периферической крови, как молекулярно-клеточных маркеров у подростков с СОА/ГС, может быть предложено к использованию в ранней диагностике и в последующем прогнозе формирования различных патологических состояний в условиях гипоксии, в том числе когнитивных изменений, при проведении лонгитудинальных исследований.

Корреляционный анализ взаимосвязей между клинико-анамнестическими данными, компонентами макро- и микрогомеостаза сна и лабораторными показателями показал наличие внутрисистемных и межсистемных связей. При этом большее количество разнонаправленных корреляций у подростков с СОА/ГС и ожирением объясняется более выраженными клинико-функциональными и гормонально-молекулярными изменениями, худшим преморбидным фоном, а также коморбидностью патологий. Можно заключить, что ремитирующие изменения кислородного градиента во время сна при СОА/ГС ассоциируются с показателями функционального состояния сна, нейрофизиологического гомеостаза и компонентами гормонально-метаболической системы, которые, в свою очередь, также значимо влияют друг на друга, приводя к напряженной работе всей функциональной системы с возможностью перехода в патологическую при длительном сохранении пускового фактора. Изучение характера и силы взаимосвязей клинико-функциональных и гормонально-молекулярных параметров с показателями когнитивной деятельности мальчиков-подростков с СОА/ГС выявил множество разнонаправленных связей, интенсивность которых была намного выше при наличии коморбидной патологии (ожирения), что указывает на значимость сочетанного влияния факторов патогенеза этих заболеваний на деятельность ЦНС и процессы ранней нейродегенерации. Таким образом, полученные сведения о совместной изменчивости изучаемых показателей при СОА/ГС у подростков не позволяют оставлять без внимания вероятность усугубления изменений когнитивного функционирования, учитывая неблагоприятное влияние преморбидного фона (особенностей пери- и постнатального периода), основного и сопутствующих заболеваний, изменение

параметров тела, диктуют необходимость формировать группы риска и проводить своевременные лечебно-профилактические мероприятия.

Результаты *многофакторного регрессионного анализа* подтвердили тесную взаимосвязь показателей антропометрии (ОкрШ), макро- и микроструктуры сна, особенно величины ИАГ, ИД, ИСС, ИП, доли ФБС, значений продолжительности СВ, плотности КК, и гормонально-молекулярных характеристик, особенно концентрации HSP70 в крови и дневного мелатонина в слюне, с компонентами вербальной и невербальной когнитивной деятельностью у мальчиков-подростков с СОА/ГС, установленную ранее на основе корреляционного анализа. При этом выявление в качестве наиболее информативных признаков, вносящих большой вклад в вариативность значений уровня общего когнитивного развития и отдельных когнитивных функций, величин указанных индексов только у пациентов с коморбидным ожирением, можно объяснить потенцирующим влиянием данной патологии на тяжесть дыхательных расстройств и выраженность нарушений гомеостаза сна.

Многочисленными исследованиями доказано, что *СОА/ГС как прогредиентное хроническое заболевание*, оказывает серьезное негативное влияние на *состояние общего когнитивного потенциала*, особенно в периоды интенсивного роста и развития ребенка. При применении метода бинарной логистической регрессии (в унивариантных базовых моделях и с поправкой на вмешивающиеся факторы – ХВУГП и ППЦНС в анамнезе) в группах подростков с СОА/ГС и различной МТ было обнаружено, что наличие ожирения (в базовых и скорректированных моделях), осложнений перинатального периода (в унивариантных моделях) не ассоциировано со снижением уровня общего когнитивного развития. При этом его сочетание с СОА/ГС, независимо от факторов перинатального периода, значимо ассоциировано с более низким ПОКС через величины таких показателей, как ИАГ, ИД, ИСС, частота СВ и концентрация Аβ42 с высокими значениями отношения шансов. Однако наличие дополнительных учтенных потенциальных факторов несколько повышало шансы подростков быть отнесенными к категории лиц с «низким средним общим

когнитивным развитием и плохой нормой», чем у их сверстников без дополнительных факторов риска. Также было выявлено, что ОкрШ, независимо от наличия вмешивающихся факторов (с небольшим увеличением отношения шансов), ассоциирована со снижением уровня общего когнитивного развития у подростков с НМТ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что мальчики-подростки с сочетанным течением СОА/ГС и ожирения, особенно при наличии отягощенного перинатального анамнеза, представляют собой группу повышенного риска формирования когнитивных изменений и снижения общего когнитивного потенциала, что, безусловно, требует разработки дополнительных профилактических мероприятий.

Далее в работе с помощью ROC-анализа были определены пороговые величины диагностически значимых факторов риска в отношении снижения уровня общего когнитивного развития, установленных в ходе логистического регрессионного анализа, у мальчиков-подростков с СОА/ГС в зависимости от МТ. Было сделано заключение, что выявление факторов, обуславливающих снижение уровня общего когнитивного развития, вербальных и невербальных умственных способностей, а также разницы в их гетерогенности при НМТ и ожирении, позволит обеспечить теоретическую поддержку для разработки диагностических алгоритмов, дифференцированных программ по профилактике и лечению когнитивных изменений у подростков с СОА/ГС.

Таким образом, проведённое исследование позволило разработать *концептуальные схемы*, демонстрирующие пути формирования когнитивных изменений при СОА/ГС у подростков с принципами патогенетической коррекции и профилактики (Рисунок 24) и реализации пато-/ саногенетических механизмов на модели СОА/ГС (Рисунок 25).

Концептуальная схема формирования изменений когнитивных функций у подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна и принципы патогенетической коррекции



Рисунок 24 – Концептуальная схема формирования когнитивных изменений при СОА/ГС у подростков с принципами патогенетической коррекции и профилактики. РАР – постоянное положительное давление в ВДП; WASO – общее время бодрствования в течение ночи после засыпания; ВДП – верхние дыхательные пути; СОА/ГС – синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна; МВС – медленно-волновой сон («дельта-сон»); ФБС – фаза быстрого сна

Хорошо известно, что к изменению проходимости ВДП на уровне носоглотки, способствующему полному или частичному спадению их стенок в горизонтальном положении тела во время сна (эпизоды гипопноэ/апноэ), в подростковом возрасте наиболее часто приводит патология ЛОР-органов, особенности строения ВДП и ожирение. Дальнейшее развитие патологического процесса, потенциально «опасное» в отношении развития когнитивной дисфункции при СОА/ГС, можно представить в виде изменений в 4-х функциональных системах организма: системы регуляции гомеостаза сна (на макро- и микроуровне), ГГНК, системы регуляции биологических ритмов и

системы молекулярного уровня, приводящих к нарушению гомеостаза сна, изменению активности ЭЭГ-паттерна сна и гормонально-молекулярным изменениям, и, в конечном итоге, способных вызывать снижение познавательной активности подростка и его и когнитивных способностей.

Исходя из представленных этиопатогенетических механизмов развития патологического процесса при СОА/ГС, можно предложить новые таргентные методы научно-обоснованной профилактики и коррекции, как самого заболевания, так и его последствий для соматического и когнитивного здоровья у подростков, которые следует внести в качестве дополнения в клинические рекомендации по ведению таких пациентов после дополнительной апробации на больших выборках.

Хорошо известными методами вторичной профилактики и терапии уже имеющегося СОА/ГС является восстановление проходимости ВДП в зависимости от места и причины сужения с помощью оперативных, медикаментозных или немедикаментозных технологий: аденотонзилэктомия, увулопластика, септопластика, строго дозированные назальные деконгестанты и топические кортикостероиды, санация хронических очагов инфекции, ортодонтическая коррекция и применение внутриротовых устройств, регулярное выполнение комплекса упражнений для укрепления мышц мягкого неба. Одним из ведущих мер профилактики и лечения СОА/ГС является нормализация повышенной МТ с помощью программы комплексного медико-психологического сопровождения, а также поведенческой коррекции в континууме «сон-бодрствование» с учетом выявленных в данной работе особенностей у подростков. Все представленные методы имеют патогенетическое обоснование, подтвержденное результатами настоящего исследования. Немедикаментозным и безопасным патогенетическим методом коррекции СОА/ГС, путем восстановления проходимости ВДП во время сна под воздействием постоянного положительного давления, является РАР-терапия, и, как следствие, нормализация кислородного градианта и паттерна сна, имеющая хорошую доказанную эффективность не только у взрослых, но и у педиатрических пациентов.

Следующим высокоэффективным методом коррекции патофизиологических изменений при СОА/ГС является транскраниальная магнитотерапия, которая подразумевает воздействие на определенные участки головного мозга магнитным полем. Из значимых эффектов магнитной стимуляции, применимых к данной работе, можно выделить улучшение макро- и микрогомеостаза сна, снижение количества ночных пробуждений и общего времени бодрствования в течение ночи, повышение устойчивости нейронов, синаптической пластичности и нормализации кровообращения в условиях гипоксии (нейропротекторный эффект), нормализация секреции и ритма мелатонина через стимуляцию выделения серотонина, повышение стрессоустойчивости (в том числе, к известному триггеру) и модуляции адаптивных и восстановительных реакций организма.

Еще одним важным патогенетически обоснованным компонентом программы ведения пациентов с СОА/ГС является нормализация системы хронобиологических ритмов, а именно нормализация уровней и циркадного профиля секреции гормонов-антагонистов – мелатонина и кортизола. Одним из путей данной коррекции является устранение действия стрессора и нормализация гомеостаза сна, с помощью вышеуказанных методик. При этом, исходя из полученных результатов обследования подростков, предлагается дополнительный способ воздействия – светотерапия, однако время проведения сеансов отлично от стандартного способа, а именно, в послеобеденное время для подавления преждевременного повышения концентрации мелатонина в ранние вечерние часы и возможного достижения физиологического пика секреции кортизола, что актуально для всех подростков с СОА/ГС, особенно при коморбидном ожирении.

В результате применения предлагаемой комплексной программы предполагается снижение бремени СОА/ГС и его последствий в подростковом возрасте, в том числе в отношении когнитивного потенциала.

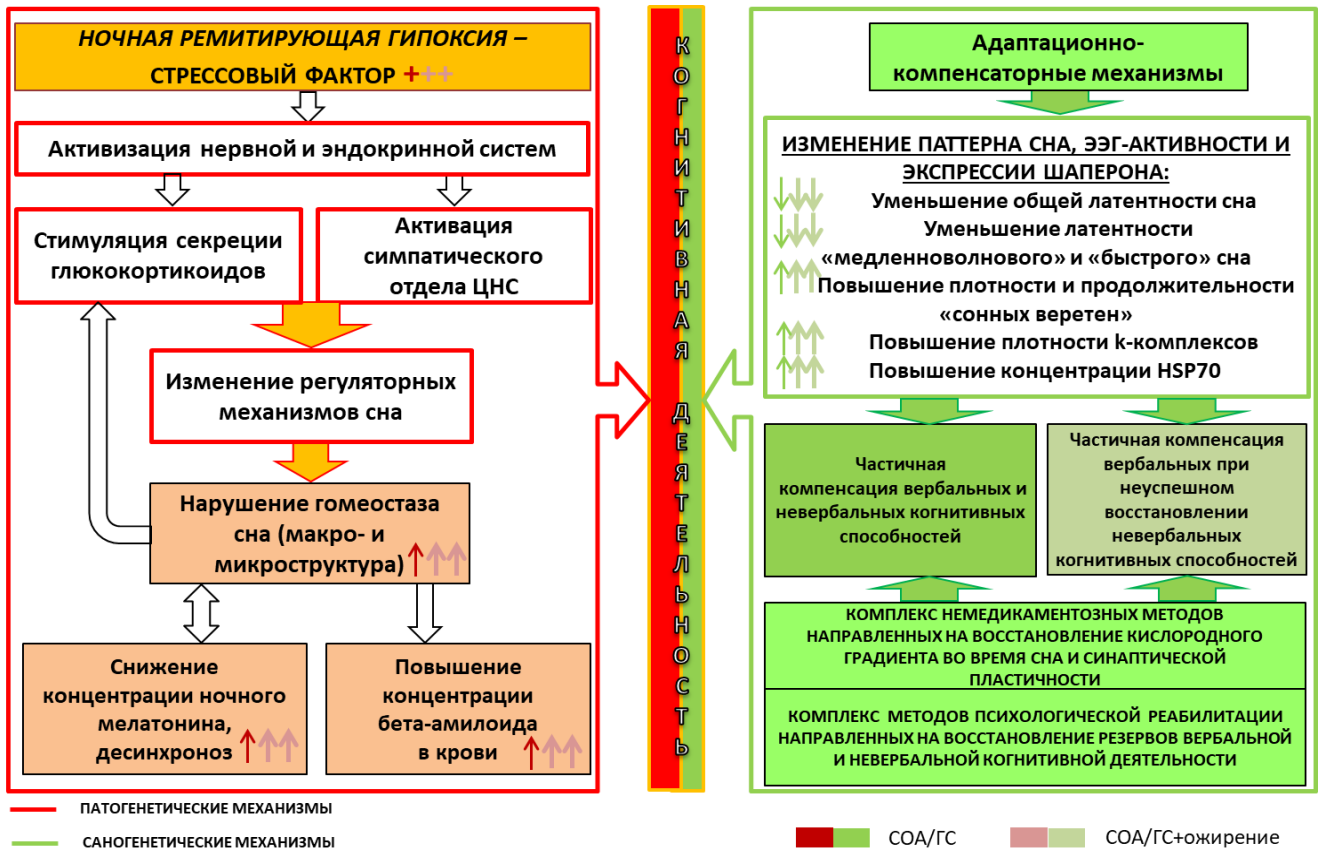


Рисунок 25 – Концептуальная схема реализации пато- и саногенетических механизмов (специфических адапционно-компенсаторных реакций) при формировании когнитивных изменений у подростков на модели СОА/ГС. СОА/ГС – синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Как уже упоминалось ранее, основным триггерным фактором, запускающим каскад разнообразных патофизиологических реакций организма при СОА/ГС, является ремиტიрующая ночная гипоксемия. Интересным является рассмотрение патогенеза СОА/ГС с позиции теории стресса (Рисунок 25), где гипоксемия выступает в роли стрессора, вызывающего стереотипные изменения функции нервной и эндокринной системы в виде активации вегетативной нервной системы, в основном ее симпатического отдела, и усиления образования ряда рилизинг-факторов в гипоталамусе с последующей стимуляцией секреции АКТГ и глюкокортикоидов (в том числе, кортизола). Дальнейшее развитие стресс-реакции характеризуется изменением регуляции процесса сна, которая в физиологических условиях может иметь адаптивный характер. Однако, учитывая непосредственное воздействие стрессора при СОА/ГС только во время сна, снижается его

протективная роль, направленная на поддержание гомеостаза, нарушения которого проявляются в изменении макро- и микроструктуры, что, в свою очередь, усиливает активность ГГНК, подавляя механизмы обратной связи. Фрагментация сна обуславливает нарушение выработки ночного мелатонина, с уменьшением его антистрессорного влияния, а дестабилизация механизмов регуляции, в том числе в работе нейроэндокринной системы, в условиях хронического стресса способствует развитию патологического десинхроноза и изменениям циркадной секреции данного гормона. Относительно новым звеном в патогенезе СОА/ГС является влияние гипоксии и нарушения гомеостаза сна на работу глимфатической системы головного мозга и гематоэнцефалического барьера с изменением клиренса амилоидного белка и повышения его концентрации в крови. Все указанные звенья патогенеза СОА/ГС являются также основой для формирования когнитивной дисфункции и изменении общего когнитивного статуса индивидуума.

Любой патологический процесс должен обязательно сопровождаться реакциями саногенеза с целью попытки организма восстановить нарушенную регуляцию внутренних органов и систем и избежания неблагоприятного исхода болезни. Любой стресс способствует развитию защитных или неспецифических и специфических компенсаторных реакций для обеспечения устойчивости организма к действию стрессора, приспособления его к изменённым условиям среды - адаптации, а также протекции в отношении болезнетворных факторов (саногенетические механизмы). Полученные результаты позволили выявить основные компоненты специфических адаптационно-компенсаторных реакций в условиях хронического ремитирующего гипоксического стресса у подростков, представленные на Рисунке 25. При этом группы подростков с разной МТ имели различную интенсивность этих реакций в зависимости от силы действующего фактора и, в итоге, демонстрировали различные уровни когнитивного приспособления: частичную компенсацию вербальных и невербальных способностей при «изолированном» СОА/ГС, частичную компенсацию вербальных и неуспешное восстановление невербальных способностей (при

коморбидном ожирении). Согласно канону патофизиологии, переход к дезадаптации вследствие истощения физиологических резервов происходит быстрее в условиях нарушенной адаптации, чем при более успешной компенсации измененных функций, что определяет более вероятную возможность развития дистресса при увеличении длительности патологического состояния и его степени тяжести в условиях отсутствия своевременной коррекции у подростков с ожирением.

Резюме

Таким образом, следует заключить, что устранение факторов этиопатогенеза СОА/ГС при адекватном своевременном лечении позволит снизить напряженность функциональных систем, повысить саногенетические возможности ночного сна, тем самым положительно повлиять на течение и исход заболевания, снизить риск осложнений и экономические затраты на ведение и реабилитацию таких пациентов, не только со стороны государства, но и членов их семей. В дополнении к этому своевременная предикция на доклиническом этапе, ранняя диагностика и коррекция снижения когнитивных функций при СОА/ГС позволит подросткам наиболее полно и успешно реализовать их когнитивный потенциал, как в интересах личности, так и в рамках текущих и стратегических целей и задач развития страны в целом.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность субъективных расстройств сна у подростков 15-17 лет достигает 62% (у 72% девочек и 48% мальчиков, $p=0,000$). Частота симптомов СОА/ГС в данной когорте составляет 13,5% (у 8,4% девочек и 22,4% мальчиков, $p=0,000$). Распространенность субъективных расстройств сна у подростков с ожирением значимо выше, чем в контроле (70%, $p=0,025$), в структуре преобладают трудности инициации ($p=0,012$) и поддержания сна ($p=0,012$), а также симптомы СОА/ГС (42,14%, $p=0,008$; у 37,3% девочек ($p=0,013$) и 45,7% мальчиков ($p=0,149$)).

2. У мальчиков с СОА/ГС чаще (по сравнению с КГ) регистрируются жалобы на головные боли ($p_{K-W}=0,000$) и сонливость ($p_{K-W}=0,022$), появляются характерные симптомы - утренняя ксеростомия и нарушение носового дыхания, выше частота ЛОР-заболеваний ($p_{K-W}=0,000$) и нормального повышенного уровня АД (по САД) ($p_{K-W}=0,011$); в анамнезе отмечаются: более низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте ($p_{K-W}=0,017$), частые нарушения процесса ранней неонатальной адаптации ($p_{K-W}=0,005$) и патологические состояния новорожденных ($p_{K-W}=0,028$). Отмечена тенденция к более выраженному изменению клинико-анамнестических показателей у подростков с ожирением.

3. Мальчики с СОА/ГС и ожирением имеют тенденцию к более выраженным нарушениям паттерна сна по сравнению с их сверстниками с НМТ: повышение фрагментации сна ($p=0,157$ для ИСС), увеличение поверхностного сна ($p=0,094$), уменьшение доли «дельта-сна» и ФБС ($p=0,120$) на фоне более высоких значений ИАГ ($p=0,041$) и ИД ($p=0,029$). Различия показателей макроструктуры сна основных групп с контролем имеют высокую степень достоверности ($p=0,000 - 0,011$).

4. Паттерн микроструктуры сна у мальчиков-подростков с СОА/ГС характеризуется увеличенной плотностью «медленных» (менее 11 Гц) низкоамплитудных СВ ($p=0,000$) и появлением КК, вызванных эпизодами

апноэ/гипопноэ и гипоксии ($p=0,000$), больших по продолжительности по сравнению со спонтанными КК у подростков без СОА/ГС ($p=0,002$). Коморбидность с ожирением предопределяет максимальные изменения данных показателей ($p=0,000$).

5. Мальчики-подростки с СОА/ГС демонстрируют более низкий (относительно КГ) уровень общего когнитивного развития (Me 99 баллов против Me 115,5 баллов, $p=0,000$), преимущественно за счет снижения невербальных когнитивных способностей ($p=0,000$): объема зрительной памяти ($p=0,000$), способности к пространственному мышлению и зрительной координации ($p=0,018$), устойчивости внимания ($p=0,000$), скорости когнитивной обработки ($p=0,000$) при относительно сохранной вербальной деятельности ($p=0,056$). Коморбидность с ожирением опосредует более низкие значения объема долговременной памяти ($p=0,027$), устойчивости внимания ($p=0,116$) и скорости когнитивной обработки ($p=0,038$).

6. Вариативность суточных ритмов мелатонина и кортизола у мальчиков с СОА/ГС зависит от статуса веса (относительно КГ): при НМТ определяется меньший прирост концентрации ночного мелатонина ($p=0,000$) и слабовыраженное её снижение к утру ($p=0,189$); кортизол остается в пределах контрольных значений только в утренней пробе (для К2, К3 и К4 $p=0,003$, $p=0,001$ и $p=0,000$, соответственно); при ожирении – пиковое значение концентрации мелатонина приходится на ранние вечерние часы ($p=0,009$) с отсутствием её дальнейшего роста ($p=0,000$); концентрации кортизола остаются высокими в течение суток ($p_{\text{ОГ-II-KГ}}=0,000$ для К1-К4; $p_{\text{ОГ-I-OГ-II}}=0,003$ и $p_{\text{ОГ-I-OГ-II}}=0,004$ для К1 и К3, соответственно).

7. Мальчики-подростки с СОА/ГС демонстрируют повышенные концентрации Аβ42 в периферической крови по сравнению с КГ ($p_{\text{К-W}}=0,000$), наибольшие значения показателя достигаются при коморбидном ожирении ($p_{\text{ОГ-II-KГ}}=0,000$; $p_{\text{ОГ-I-OГ-II}}=0,013$). Изменение концентрации сывороточного HSP70 при СОА/ГС имеет сходный паттерн ($p_{\text{К-W}}=0,002$; $p_{\text{ОГ-I-KГ}}=0,007$; $p_{\text{ОГ-II-KГ}}=0,001$), но без значимых различий показателей между ОГ-I и ОГ-II.

8. Изменение вербальных когнитивных способностей у мальчиков с СОА/ГС ассоциировано с величиной ОкрШ при НМТ; с уровнем дневной сонливости, количеством пробуждений, величиной ИАГ и ИСС при ожирении. Изменение невербальных способностей взаимосвязано с величиной ОкрШ и отношением ОТ/ОБ, WASO, продолжительностью и плотностью СВ и вызванных КК, концентрацией дневного мелатонина при НМТ; со степенью проходимости верхних дыхательных путей, состоянием ребенка при рождении (Апгар 1), временем латенции сна, величиной ИАГ, ИД и ИСС, плотностью СВ и вызванных КК, уровнем утреннего и дневного кортизола, HSP70 при ожирении.

9. Детерминантами снижения уровня общего когнитивного развития при СОА/ГС являются ОкрШ – для мальчиков-подростков с НМТ (ОШ_{с_{корр.}} – 2,943 [ДИ 1,032; 8,393]); ИАГ (ОШ_{с_{корр.}} – 1,694 [1,122; 2,558]), ИД (ОШ_{с_{корр.}} – 1,801 [ДИ 1,109; 2,924]), ИСС (ОШ_{с_{корр.}} – 1,869 [ДИ 1,131; 3,089]), частота СВ (ОШ_{с_{корр.}} – 0,030 [ДИ 0,001; 0,734]) и концентрация Аβ42 (ОШ_{с_{корр.}} – 1,797 [ДИ 1,066; 3,030]) – при коморбидном ожирении.

10. Диагностически значимыми для снижения уровня общего когнитивного развития у мальчиков-подростков с СОА/ГС и НМТ является ОкрШ > 37,7 см (AUC = 0,859); при СОА/ГС с ожирением – ИСС > 11,5 событий/час (AUC = 0,859), ИАГ > 6,5 событий/час (AUC = 0,871), ИД > 7,9 событий/час (AUC = 0,851), частота СВ ≤ 9,5 Гц (AUC = 0,742), концентрация Аβ42 в крови > 3,8 пг/мл (AUC = 0,791).

11. У пациентов с СОА/ГС патогенетически обосновано использование профилактических и коррекционных мероприятий по нормализации паттерна сна (макро-/микроструктура) и циркадных ритмов, кислородного градиента во время сна, а также снижению амилоидной нагрузки с целью восстановления измененной когнитивной деятельности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении углубленных профилактических осмотров старшеклассников рекомендуется использование анкеты (опросника) сна подростков в качестве скринингового метода для формирования групп риска школьников с нарушениями сна, в том числе СОА/ГС, и ассоциированных соматических заболеваний.

2. При обращении подростка к врачу по поводу любого хронического неинфекционного заболевания, независимо от МТ, в сбор жалоб и анамнеза следует включать вопросы о наличии нарушений сна и характере их проявлений.

3. В комплекс диагностических мероприятий у подростков с любым соматическим заболеванием, предъявляющих жалобы на храп, повышенную сонливость, увеличение МТ, нарушение дневного функционирования необходимо включать осмотр ротоглотки с оценкой по шкале Маллампасти, консультацию ЛОР-врача, проведение инструментального скрининга СОА/ГС и консультацию сомнолога, что позволяет получить объективные данные о состоянии верхних дыхательных путей, наличии и степени тяжести заболевания, а также сформировать или корректировать программу дальнейшего медицинского сопровождения пациента.

4. Наличие верифицированного СОА/ГС независимо от степени тяжести и МТ пациента, предусматривает консультацию медицинского психолога для оценки уровня общего когнитивного развития, вербальных и невербальных когнитивных способностей.

5. Своевременное проведение кардиореспираторного мониторинга или ПСГ-исследования для верификации СОА/ГС у подростков является патогенетическим обоснованием выбора тактики ведения таких пациентов и основного метода коррекции в зависимости от степени тяжести заболевания: позиционная терапия, тренировка мышц мягкого неба, ротовые устройства, хирургическое лечение (аденотонзилэктомия, увулопластика) при легкой степени;

РАР-терапия при умеренной и тяжелой степени заболевания, часто при сочетании с ожирением.

6. Подросткам с СОА/ГС, страдающим ожирением, заболеваниями ЛОР-органов, имеющим в анамнезе проблемы перинатального периода, необходимы курсы комплексной коррекции в рамках всего континуума «сон-бодрствование», включающей: санацию хронических очагов инфекции, физиотерапию, направленную на устранение гипоксических повреждений головного мозга и синхронизацию биоэлектрической активности головного мозга (транскраниальная магнитотерапия), нормализацию циркадных ритмов (светотерапия) в состоянии бодрствования; нормализацию кислородного градиента во время сна и гомеостаза сна (безаппаратные и аппаратные методики) для профилактики когнитивного снижения или восстановления уже нарушенных когнитивных функций.

7. Наряду с осуществлением этиопатогенетических коррекционно-профилактических мероприятий подросткам с СОА/ГС рекомендуется проводить курсы когнитивной реабилитации с медицинским психологом, направленной на активизацию более сохранных (вербальных) функций и восстановление нарушенных компонентов когнитивной деятельности (объема визуальной памяти, устойчивости внимания, пространственного мышления, скорости когнитивной обработки).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АКК	- амплитуда k-комплекса
АКТГ	- адренокортикотропный гормон
АСВ	- амплитуда «сонного веретена»
АТГ	- адено tonsиллярная гипертрофия
БА	- болезнь Альцгеймера
БАм	- бета-амилоид
БТШ	- белок теплового шока
ВДП	- верхние дыхательные пути
ВОЗ	- Всемирная Организация Здравоохранения
ВОС	- время отхода ко сну
ВР	- вес при рождении
ГА	- генеалогический анамнез
ГГНК	- гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый комплекс
ДАД	- диастолическое АД
ДИ	- доверительный интервал
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ЗПИ	- зрительно-пространственный индекс
ЗПП	- зрительно-пространственная память
ИА	- индекс апноэ
ИАГ	- индекс обструктивных апноэ/ гипопноэ
ИВВ	- индекс вербального восприятия
ИГМ	- индекс гибкости мышления
ИД	- индекс десатурации
ИДС	- информированное добровольное согласие
ИЛ	- интерлейкин

ИМТ	- индекс массы тела
ИП	- индекс переходов от МВС к ПС
ИРП	- индекс рабочей памяти
ИСО	- индекс скорости обработки информации
ИСС	- индекс смен стадий сна и бодрствования
ИТБ	- индекс «талия-бедра»
ИФА	- иммуноферментный анализ
КК	- k-комплекс
КТД	- критическое тканевое давление
ЛМ	- логическое мышление
ЛОР	- с лат. larynx (гортань) otos (ухо) и rhinos (нос)
МАЗБП	- метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
МВС	- медленноволновой сон
МКБ	- международная классификация болезней
МКИ	- межкомплексный интервал
МТ	- масса тела
НДС	- нарушения дыхания во время сна
НМТ	- нормальная масса тела
ОБ	- окружность бедер
ОВС	- общее время сна
ОТ	- окружность талии
ОкрШ	- окружность шеи
ОШ	- отношение шансов
ПВ	- произвольное внимание
ПВС	- показатель вербальных способностей
ПКК	- плотность k-комплекса
ПКК	- продолжительность k-комплекса
ПНС	- показатель невербальных способностей
ПОКС	- показатель общих когнитивных способностей

ПрСВ	- продолжительность «сонного веретена»
ПС	- поверхностный сон
ПСВ	- плотность «сонного веретена»
ПСГ	- полисомнография
ПЭТ	- позитронно-эмиссионная томография
РНК	- рибонуклеиновая кислота
РЭА	- реакции ЭЭГ-активаций
САД	- систолическое АД
СВ	- «сонное веретено»
СВД	- синдром вегетативной дистонии
СЗРП	- синдром задержки роста плода
СКК	- суточная концентрация кортизола
СКМ	- суточная концентрация мелатонина
СНК	- суточный наклон кортизола
СНП	- смещенная носовая перегородка
СНС	- симпатическая нервная система
СОА/ГС	- синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна
СПРВДП	- синдром повышенной резистентности верхних дыхательных путей
СР	- семантическая речь
СРБ	- С-реактивный белок
СРП	- слухоречевая память
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
СХЯ	- супрахиазматическое ядро
СЭ	- слипэндоскопия
УПБ	- угроза прерывания беременности
ФБС	- фаза «быстрого» сна
ФМС	- фаза «медленного» сна
ФНО	- фактор некроза опухоли

ХВУГП	- хроническая внутриутробная гипоксия плода
ЦНС	- центральная нервная система
ЦСЖ	- цереброспинальная жидкость
ЧСВ	- частота «сонного веретена»
ЭКГ	- электрокардиограмма
ЭМГ	- электромиограмма
ЭОГ	- электроокулограмма
ЭЭГ	- электроэнцефалограмма
A β 42	- amyloid β -peptide - БАм
ANOVA	- ANalysis Of VAriances –дисперсионный анализ
ApoE4	- apolipoprotein E4
ASHS	- Adolescent Sleep Habits Survey
AUC	- Area Under Curve – площадь под «кривой ошибок»
DSM-5	- Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders
ESS	- Epworth Sleepiness Scale
HSP70	- 70-kDa heat shock protein - БТШ
ICSD	- International Classification of Sleep Disorders
Me	- медиана
PAP	- positive airway pressure - положительное постоянное давление в верхних дыхательных путях
PSQ	- Pediatric Sleep Questionnaire
ROC	- Receiver Operating Characteristic - «кривая ошибок»
SDS	- standard deviation score - коэффициент стандартного отклонения
WASO	- Wake Time After Sleep Onset - общее время бодрствования после наступления сна

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абашидзе, Е.А. Нарушение сна у детей / Е.А. Абашидзе, Л.С. Намазова, Е.В. Кожевникова, С.К. Аршба // Педиатрическая фармакология. – 2008. – №5. – С. 69-73.
2. Абдрахманова, А.И. Диагностические возможности полисомнографии в общей врачебной практике / А.И. Абдрахманова, Н.А. Цибулькин, А.А. Авдоница [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, № 4. – С. 52–59.
3. Акарачкова, Е.С. Синдром вегетативной дистонии у современных детей и подростков / Е.С. Акарачкова, С.В. Вершинина // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2011. – Т.90, №6. – С. 129-136.
4. Александров, А.А. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков / А.А. Александров, О.А. Кисляк, И.В. Леонтьева // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 7-35.
5. Андреева, Е. Н. Мелатониновый статус у пациенток с ожирением и дисфункцией яичников в репродуктивном возрасте / Е.Н. Андреева, О.Р. Григорян, Ю.С. Абсатарова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 1. – С. 94-100.
6. Арсентьев, В.Г. Высокое артериальное давление у детей и подростков: акцент на вопросах диагностики / В.Г. Арсентьев, Ю.С. Сергеев, Ю.В. Серeda, В.В. Тихонов // Педиатрия. – 2018. – Т. 97, № 3. – С. 119–124.
7. Ахутина, Т. В. Нейропсихология и школа / Т. В. Ахутина, Н. М. Пылаева // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. – 2012. – № 2. - С. 116-122.
8. Баарс, Б. Мозг, познание, разум : введение в когнитивные нейронауки в 2 т. Т. 1 / под ред. Б. Баарса, Н. Геджа ; пер. с англ. В. В. Шульговский. – 5-е изд. – Москва : Лаборатория знаний, 2021. – 541 с.

9. Баирова, Т.А. Соотношение талии к росту – важный антропометрический дискриминатор метаболических нарушений у подростков с избыточной массой тела и ожирением: пилотное исследование / Т.А Баирова, В.В. Бальжиева, Ж.Г. Аюрова [и др.] // Педиатрия имени Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 5. – С. 32–42.
10. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 4. – С. 698–705.
11. Барашнев, Ю. И. Ключевые проблемы перинатальной неврологии / Ю. И. Барашнев // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 51–54.
12. Беар, М.Ф. Нейронауки. Исследование мозга в 3 т. Т. 3 / М.Ф. Беар, Б.У. Коннорс, М.А. Парадизо. Мозг и поведение. Изменяющийся мозг. – 4-е изд. – Издательство Диалектика (Вильямс), 2021. – 640 с.
13. Бейер, Э.В. Антистрессорные возможности эпифизарного гормона мелатонина в зависимости от экспериментальной модели и выраженности стресса / Э.В. Бейер, А.С. Булгакова, А.А. Скорняков, Э.Б. Арушанян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – № 2. – 2010. – С. 59-63.
14. Бердина, О.Н. Альтерация ЭЭГ-паттерна сна как специфический маркер нейропластичности у интеллектуально одаренных школьников / О.Н. Бердина, И.М. Мадаева, В.М. Поляков, Л.В. Рычкова // Медицинский академический журнал. – 2021. – Т. 21, № 4. – С. 7-16.
15. Бердина, О.Н. Ожирение и нарушения циркадных ритмов сна и бодрствования : точки соприкосновения и перспективы терапии / О.Н. Бердина, И.М. Мадаева, Л.В. Рычкова // Acta Biomedica Scientifica. – 2020. – Т. 5, № 1. – С. 21-30.
16. Бердина, О.Н. Полиграфическая картина ночного сна у старших подростков с избыточной массой тела или ожирением : одномоментное исследование / О.Н. Бердина, И.М. Мадаева, С.Е. Большакова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2021. – Т. 1, № 73. – С. 46-50.

17. Бизюк, А.П. Компендиум методов нейропсихологического исследования : учебное пособие для вузов / А.П. Бизюк. – Санкт-Петербург : Питер, 2023. – 481 с.
18. Блейхер, В. М. Клиническая патопсихология: руководство для врачей и клинических психологов / В.М. Блейхер, И.В. Крук, С.Н.Боков. – Москва : НПО «МОДЭК», 2002. – 512 с.
19. Боголепова, А.Н. Модифицируемые факторы риска и современные подходы к терапии деменции / А.Н. Боголепова // Медицинский совет. – 2015. – №10. – С. 28-32.
20. Большакова, С.Е. Биомаркеры эндотелиальной дисфункции как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при синдроме обструктивного апноэ сна / С.Е. Большакова, И.М. Мадаева, О.Н. Бердина [и др.] // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 8. С. 114–119.
21. Бузунов, Р.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей : практическое руководство для врачей / Р.В. Бузунов, И.В. Легейда, Е.В. Царева – Москва : ФГБУ «Клинический санаторий «Барвиха», 2013. – 126 с.
22. Булгакова, С.В. Участие гормонов в процессах когнитивного и социальноэмоционального старения / С.В. Булгакова, Н.П. Романчук // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6, № 8. – С. 97-129.
23. Вегетативные расстройства : Клиника, лечение, диагностика / под ред. А. М. Вейна. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2000. – 752 с.
24. Вейн, А.М. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга / А.М. Вейн. – 4-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2012. – 111 с.
25. Волобуев, А.Н. Нейрогенетика мозга: сон и долголетие человека / А. Н. Волобуев, Н. П. Романчук, С.В. Булгакова // Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т. 3, № 7. URL : <https://doi.org/10.33619/2414-2948/64> [дата обращения : 12.10.2023].

26. Волченко, Э.И. О взаимосвязи внимания, восприятия и памяти в структуре основных психических процессов / Э.И. Волченко // Научный журнал Сервис plus. – 2009. – №2. – С.22-25.
27. Газенкампф, К.А. Циркадные нарушения сна у школьников старших классов сельскохозяйственного района Сибири / К.А. Газенкампф, Р.К. Омеленчук, В.Н. Емельянова [и др.] // Русский журнал детской неврологии. – 2017. – Т. 12, № 12(2). – С. 40-42.
28. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – Москва : «Практика», 1999 – 459 с.
29. Гнездицкий, В.В. Патологические знаки эпилептической и неэпилептической природы, выявляемые при бодрствовании и во сне во время амбулаторного и палатного мониторинга ЭЭГ : проблемы интерпретации / В.В. Гнездицкий, О.С. Корепина, В.А. Карлов, Г.Б. Новоселова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 30-40.
30. Горбачев, Н.А. Возможности применения препаратов мелатонина при расстройствах сна / Н.А. Горбачев, М.Г. Полуэктов // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 120–124.
31. Гржибовский, А. М. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А.М. Гржибовский, С. В. Иванов, М.А. Горбатова // Наука и Здравоохранение. – 2016. – №4. – С. 5-37.
32. Губин, Д.Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза / Д.Г. Губин // Успехи физиологических наук. – 2013. – Т. 44, № 4 – С. 65–87.
33. Даренская, М.А. Показатели окислительного повреждения ДНК, белков и С-реактивного белка у девушек и юношей с экзогенно-конституциональным ожирением / М.А. Даренская, Л.В. Рычкова, С.И. Колесников [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2023. – Т. 176, № 9. – С. 307-311.

34. Датиева, В.К. Перспективы применения мелатонина в клинической практике / В.К. Датиева, Е.Е. Васенина, О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2013. – Т. 1. – С. 47-51.
35. Журавлева, И.В. Здоровье подростков и окружающая среда : изменения за 20 лет : монография / И. В. Журавлева, Л. Ю. Иванова, Г. А. Ивахненко [и др.] ; отв. ред. И. В. Журавлева ; ФНИСЦ РАН. – Москва : ФНИСЦ РАН, 2021. – 309 с.
36. Захаров, В.В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте : методическое пособие для врачей / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. Москва, ГеотарМед, 2005. – 71 с.
37. Зинченко, Е. М. Изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера при развитии болезни Альцгеймера у мышей / Е.М. Зинченко, М.М. Климова, А.А. Широков [и др.] // Известия Саратовского университета. Серия Химия. Биология. Экология. – 2019. Т. 19, № 4. – С. 427-439.
38. Ивлев, Е.В. Прогностическая значимость шкалы Mallampati в модификации Samssoon & Young у детей при операциях в полости носа и носоглотке / Е.В. Ивлев, Е.В. Григорьев, В.В. Жданов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62, № 1. С. 6-9.
39. Избранные лекции по неврологии / под ред. В. Л. Голубева. – Москва : МЕДпресс-информ, 2012. – 480 с.
40. Калашникова, Т.П. Особенности психоречевого развития и структуры сна у детей дошкольного возраста с обструктивными сонными апноэ / Т.П. Калашникова, Г.В. Анисимов, А.В. Ястребова. – 2020. – Т. 46, № 3. – С. 71-76.
41. Кельмансон, И.А. Ожирение и расстройства сна у детей / И.А. Кельмансон // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2019. – Т. 2. – С. 39–45.
42. Кельмансон, И.А. Сон ребенка в онтогенезе и использование стандартизованного опросника для оценки поведения детей во время сна / И.А. Кельмансон // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 3. – С. 37-52.

43. Кельмансон, И.А. Стресс, тревога и расстройства сна у детей / И.А. Кельмансон // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 41. – С. 94-100.
44. Клименко, Е.С. Различия в составе и метаболизме кишечной микробиоты: пилотное исследование подростков с нормальной массой тела и ожирением / Е.С. Клименко, Н.Л. Белькова, А.И. Романица [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 173, № 5. – С. 597-601.
45. Ковальзон, В.М. Функциональная нейрхимия цикла бодрствование-сон в патогенезе неврологических заболеваний / В.М. Ковальзон // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2017. – Том 117, № 4(2). – С. 5-11
46. Кожевникова, О.В. Ожирение и нарушения сна у детей / О.В. Кожевникова, Л.С. Намазова-Баранова, Ю.С. Мытникова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 6. – С. 571–576.
47. Колесникова, Л.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, С.И. Колесников // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 16-29.
48. Колесникова, Л.И. Антиоксидантный потенциал крови у мужчин с обструктивными нарушениями дыхания во время сна / Л.И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 154, № 12. – С. 695-697.
49. Колесникова, Л.И. Липидный статус и окислительный стресс при синдроме обструктивного апноэ сна у женщин в менопаузе / Л.И. Колесникова, Н.В. Семенова, Е.В. Осипова, И.М. Мадаева // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 10. – С. 48-53.
50. Колесникова, Л.И. Оценка системы липопероксидации и антиоксидантной защиты у мальчиков подростков с экзогенно-конституциональным ожирением с использованием коэффициента окислительного стресса / Л.И. Колесникова, Л.В. Рычкова, С.И. Колесников [и др.] // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87, № 1. – С. 28-34.

51. Коломейчук, С.Н. Качество и параметры сна у школьников / С.Н. Коломейчук, Л.И. Теплова // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 92-96.

52. Комаров, Ф.И. Десинхронизация биологических ритмов как отклик на воздействие факторов внешней среды / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, Т.К. Бреус, С.М. Чибисов // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 502-512.

53. Кораблев, А.В. Дыхательные феномены во сне у недоношенных с очень и экстремально низкой массой тела при рождении / А.В. Кораблев, Н.Н. Кораблева, Л.М. Макаров // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 6. – С. 44-45.

54. Кораблева, Н.Н. Оптимизация диагностики и профилактика жизнеугрожающих кардиореспираторных состояний у детей первого года жизни : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.08 / Кораблева Наталья Николаевна. – Сыктывкар, 2020. – 232 с.

55. Коростовцева, Л.С. Что такое нормальный сон с субъективной и объективной точек зрения / Л.С. Коростовцева, М.В. Бочкарев, Ю.В. Свиряев // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 44. – С. 6–14.

56. Кох, Н.В. Возможности анализа полиморфизма генов липидного обмена для выявления факторов риска атеросклероза / Н.В. Кох, Г.И. Лифшиц, Е.Н. Воронина // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 10 (114). – С. 53-57.

57. Крюков, А.И. Диагностика и коррекция синдрома обструктивного апноэ сна у детей с патологией лимфоглоточного кольца / А.И. Крюков, М.Г. Полуэктов, А.Ю. Ивойлов [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2022. – Т. 87, № 1. – С. 4–8.

58. Курашова, Н.А. Нарушения жирового обмена как фактор риска мужской infertility / Н.А. Курашова, Б.Г. Дашиев, Л.В. Рычкова, Л.И. Колесникова // Урология. – 2022. – № 1. – С. 109-112.

59. Курашова, Н.А. Экспрессия белков теплового шока HSP70 в условиях окислительного стресса / Н.А. Курашова, И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32, № 4. – С. 502-508.
60. Лавреникова, К.И. Психоневрологические аспекты синдрома обструктивного апноэ сна / К.И. Лавреникова, Е.М. Елфимова, О.О. Михайлова [и др.] // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 9. – С. 69–73.
61. Латышева, Е.Н. Сравнительный анализ субъективных и объективных методов диагностики синдрома обструктивного апноэ сна у детей / Е.Н. Латышева, Ю.Ю. Русецкий, В.В. Лебедев [и др.] // Российская ринология. – 2024. – Т. 32, № 1. – С. 11-15.
62. Лихванцев, В.В. Определение объема выборки / В.В. Лихванцев, М.Я. Ядгаров, Л.Б. Берикашвили // Анестезиология и реаниматология. – 2020. № 6. – С. 77-86.
63. Лобзин, В.Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида / В.Ю. Лобзин, К.А. Колмакова, А.Ю. Емелин // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2018. – № 2 – С. 22-28.
64. Луцев, Е.А. Использование мобильного электроэнцефалографирегистратора «Энцефалан-РМ» для проведения полисомнографических исследований / Е.А. Луцев, А.А. Скоморохов // Известия Южного федерального университета. Технические науки. – 2004. – Тематический выпуск. – С. 138-140.
65. Луцкий, И.С. Влияние хронического психоэмоционального напряжения на когнитивные функции / И.С. Луцкий, Е.И. Луцкий // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 523-531.
66. Лытаев, С.А. Современная международная клиническая нейрофизиология: перспективы международного сотрудничества / С.А. Лытаев // Medicine: theory and practice. – 2019. – Т. 4, спецвыпуск. – С. 321-322.
67. Лышова, О.В. Диагностика синдрома центрального апноэ сна с дыханием Чейна-Стокса у больных с хронической сердечной недостаточностью:

по данным портативного регистратора 3 типа / О.В. Лышова // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т.27, S6. – С. 45.

68. Мадаева, И.М. Активность теломеразного комплекса на фоне СИПАП-терапии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна / И.М. Мадаева, Н.А. Курашова, О.Н. Бердина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 5-2. – С. 110-114.

69. Мадаева, И.М. Белок теплового шока HSP70 при окислительном стрессе у пациентов с апноэ / И.М. Мадаева, Н.А. Курашова, Н.В. Семенова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 169, № 5. – С. 627-630.

70. Мадаева, И.М. Гендерные особенности структурной организации сна при синдроме апноэ / И.М. Мадаева, О.Н. Бердина, Н.В. Семенова [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 9. – С. 71-77.

71. Мадаева, И.М. Изменение уровня дифференцировочного фактора роста - GDF 15 у пациентов с синдромом апноэ сна на фоне aPAP-терапии: пилотное исследование / И.М. Мадаева, Е.В. Титова, О.Н. Бердина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 5-2. – С. 118-124.

72. Мадаева, И.М. Оценка особенностей структурной организации сна при синдроме обструктивного апноэ с позиции современной патофизиологии / И.М. Мадаева, О.Н. Бердина, Н.В. Семенова, Л.И. Колесникова // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 9-2. – С. 80-84.

73. Мадаева, И.М. Патофизиологические аспекты функционирования системы нейроэндокринной регуляции при синдроме обструктивного апноэ сна / И.М. Мадаева, О.Н. Бердина, Л.Ф. Шолохов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 4-2. – С. 55-59.

74. Мадаева, И.М. Синдром обструктивного апноэ сна, беременность и состояние плода / И.М. Мадаева, Н.В. Протопопова, Н.Л. Сахьянова [и др.] //

Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 4-2. – С. 103-109.

75. Мадаева, И.М. Синдром обструктивного апноэ сна: ассоциация уровня сывороточного мелатонина, повышенной дневной сонливости и интермиттирующей ночной гипоксемии / И.М. Мадаева, Н.А. Курашова, Н.В. Семенова [и др.] // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, №6. – С. 768–775.

76. Мадаева, И.М. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна и перекисное окисление липидов / И.М. Мадаева, В.А. Петрова, Л.И. Колесникова, О.Н. Шевырталова // Пульмонология. – 2009. – №2. – С. 65-69.

77. Мадаева, И.М. Современные представления о "медленном" и "быстром" сне и их роль в генезе болезни Альцгеймера (обзор литературы). И.М. Мадаева, О.Н. Бердина // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, № 4 (116). – С. 48-52.

78. Мадаева, И.М. Формирование адаптивных и дизадаптивных реакций метаболической системы при обструктивных нарушениях дыхания во время сна: дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.03 / Мадаева Ирина Михайловна. – Иркутск, 2009. – 240 с.

79. Мальцев, С.В. Современные проблемы состояния здоровья подростков / С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова // Практическая медицина. – 2022. – Т.20, № 7. – С. 28-33.

80. Мирошниченко, Н.А. Храп и синдром обструктивного апноэ сна как возможные причины слуховых и тубарных расстройств / Н.А. Мирошниченко, Н.А. Пихтилева // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С. 46–50.

81. Михалевич, И.М. Логистическая регрессия и ROC-анализ в пакете прикладных программ MedCalc при анализе медико-биологических данных : учебное пособие / И.М. Михалевич, Т.Н. Юрьева. – Иркутск, РИО ИГМАПО, 2021. – 84с.

82. Михалевич, И.М. Основы прикладной статистики. Часть I : учебное пособие / И.М. Михалевич, М.А. Алферова, Н.Ю. Рожкова. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2008. – 71 с.
83. Михалевич, И.М. Основы прикладной статистики. Часть II : учебное пособие / И.М. Михалевич, М.А. Алферова, Н.Ю. Рожкова. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2008. – 101 с.
84. Михалевич, И.М. Основы прикладной статистики: Часть III: учебное пособие / И.М. Михалевич, М.А. Алферова, Н.Ю. Рожкова. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2008. – 92с.
85. Михалевич, И.М. Регрессионный анализ (использование в медицинских исследованиях с применением ППП Statistica): пособие для врачей. – изд. 3-е, стереотип. / И.М. Михалевич. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013. – 32с.
86. Намазова, Л.С. Профилактика расстройств сна у детей / Л.С. Намазова, А.А.Баранов, Р.К. Игнатъева // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 80–81.
87. Немкова, С.А. Комплексная диагностика и коррекция нарушений сна у детей / С.А. Немкова, О.И. Маслова, Н.Н. Заваденко [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 180-189.
88. Немченко, У.М. Взаимосвязь состава микробиоты и функциональных расстройств кишечника у подростков с ожирением / У.М. Немченко, Е.В. Григорова, А.В. Погодина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67, № 2. – С. 106-109.
89. Немченко, У.М. Особенности состава бифидофлоры в кишечном микробиоме подростков с ожирением / У.М. Немченко, Н.Л. Белькова, А.В. Погодина [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2021. – Т. 39, № 3. – С. 31-38.
90. Оценка физического развития детей и подростков : методические рекомендации / В.А. Петеркова, Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева – Москва : ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ, 2017. – 74 с.

91. Пальман, А.Д. Кардиореспираторное мониторирование в диагностике синдрома обструктивного апноэ сна / А.Д. Пальман // Эффективная фармакотерапия. Неврология. Спецвыпуск «Сон и его расстройства – 5». – 2017. № 35. – С. 66-70.
92. Перцов, С.С. Мелатонин в системных механизмах эмоционального стресса / С.С. Перцов. – Москва : Издательство РАМН, 2011. – 232 с.
93. Петеркова, В.А. Ожирение в детском возрасте / В.А. Петеркова, О.В. Ремизов // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 17-23.
94. Пигарев, И.Н. Прогресс изучения сна в эпоху электрофизиологии. Висцеральная теория сна / И.Н. Пигарев, М.Л. Пигарева // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 4, Вып. 2. – С. 5-13.
95. Пигарева, М.Л. Депривация сна животных – методы и последствия : // М.Л. Пигарева, И.Н. Пигарев ; в сб.: Сомнология и медицина сна: национальное руководство памяти А.М.Вейна и Я.И.Левина : под ред. М.Г. Полуэктова. – Москва: Медфорум, 2016. – С.151-172.
96. Полуэктов, М.Г. Сон у детей: от физиологии к патологии / М.Г. Полуэктов, П.В. Пчелина // Медицинский совет. – 2017. – № 9. – С. 97-102.
97. Полуэктов, М.Г. Загадки сна. От бессонницы до летаргии / М.Г. Полуэктов. – Москва: Альпина нон-фикшн, 2020. – 292 с.
98. Полуэктов, М.Г. Молекулярные и клеточные механизмы восстановительных эффектов сна / М.Г. Полуэктов, Е.Д. Спектор // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 5-2. – С. 15-20.
99. Полуэктов, М.Г. Хроническая инсомния: современная модель «трех П» и основанные на ней методы лечения / М.Г. полуэктов, П.В. Пчелина // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2015. - №12. – С.141-147.
100. Попова, В.А. Мелатонин и сомнологический статус у мальчиков с различными формами ожирения // В.А. Попова, О.А. Постельная, А.А. Афонин,

Е.В. Вербицкий // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2012. - №4. – С.56-65.

101. Посохов, С.И. Переходы между стадиями сна у здорового человека / С.И. Посохов, Г. В. Ковров, И. М. Завалко, А. Н. Герасимов // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова – 2019. – Т. 69, № 5. – С. 561-569.

102. Путилов, А.А. Хронобиология и сон (Глава 9) / А.А. Путилов ; в сб.: Сомнология и медицина сна: национальное руководство памяти А.М.Вейна и Я.И.Левина : под ред. М.Г. Полуэктова. – Москва: Национальное руководство памяти А. М. Вейна и Я. И. Левина. — М.: Медфорум, 2016. – С.151-172.

103. Розанов, В.А. Стресс и психическое здоровье (нейробиологические аспекты) / В.А. Розанов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 79-86.

104. Романица, А.И. Подросток с ожирением: социально-психологический портрет // А.И.Романица, В.М. Поляков, А.В. Погодина [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2020. – Т. 5, № 6. – С. 179-187.

105. Романчук, Н.П. Мозг HOMO SAPIENS XXI века: нейрофизиологические, нейроэкономические и нейросоциальные механизмы принятия решений. Н.П. Романчук // Бюллетень науки и практики. – 2021 – Т. 7. №9 – С. 228-270.

106. Рычкова, Л.В. Некоторые детерминанты связанного со здоровьем качества жизни подростков - учащихся школ: одномоментное исследование / Л.В. Рычкова, А.В. Погодина, О.А. Долгих [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 5. – С. 135-143.

107. Рычкова Л.В. Ожирение и связанное со здоровьем качество жизни в этнических группах подростков, проживающих в сельских районах республики Бурятия / Л.В.Рычкова, А.В. Погодина, Ж.Г. Аюрова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17., № 3. – С. 105-114.

108. Рычкова, Л.В. Роль психосоматических нарушений в генезе ряда заболеваний у детей : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.16 / Рычкова Любовь Владимировна. – Иркутск, 2004. – 23 с.

109. Сазонов, П.А. Гендерные особенности невротических расстройств и инсомнии при коморбидной патологии / П.А. Сазонов, А.Ю. Дубовская, Ев.Н. Мокашева, Ек.Н. Мокашева // *European Journal of Natural History*. – 2022. – №1. – С.59-63.
110. Семёнова, Н.В. Генетико-метаболические механизмы нарушений сна в климактерическом периоде у женщин различных этнических групп: дис. ... д-ра. биол. наук : 14.03.03 / Семёнова Наталья Викторовна. – Иркутск, 2018. – 259 с.
111. Семёнова, Н.В. Свободнорадикальное окисление при нарушениях сна в андро- и менопаузе (обзор литературы) / Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова // *Acta biomedica scientifica*. – 2020. – Т. 5, № 1. – С. 31-41.
112. Сидоренко, Е.В. Методы математической обработки в психологии / Е.В. Сидоренко. – Санкт- Петербург : ООО «Речь», 2000. – 350 с.
113. Смирнова, А.В. Здоровье детей, рожденных от матерей, перенесших угрозу прерывания беременности / А.В.Смирнова, Н.Ю. Борзова, Н.Ю. Сотникова [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2019. – Т. 64, № 5. – 27-32.
114. Сомнология и медицина сна: избранные лекции / под ред. Я.И. Левина, М.Г. Полуэктова. – Москва : Медфорум, 2013. – 432 с
115. Струева, Н.В. Эффективность лечения ожирения у больных с инсомнией и синдромом обструктивного апноэ сна / Н.В. Струева, Г.А. Мельниченко, М.Г. Полуэктов, Л.В. Савельева // *Ожирение и метаболизм*. – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 25-32.
116. Струева, Н.В. Ожирение и сон / Н.В. Струева, М.Г. Полуэктов, Л.В. Савельева, Г.А. Мельниченко // *Ожирение и метаболизм*. – 2013. – Том 3. – С. 11-18.
117. Ухинов, Э.Б. Особенности ЭЭГ-паттерна "сонных веретён" и его диагностическая значимость в онтогенезе / Э.Б. Ухинов, И.М. Мадаева, О.Н. Бердина [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2022. – Т. 173, № 4. – С. 404-415.

118. Ухтомский, А.А. Доминанта / А.А. Ухтомский. – Ленинград : Наука, 1966. – 268 с.
119. Филимоненко, Ю.И. Тест Д. Векслера: диагностика структуры интеллекта (детский вариант): методическое руководство / Ю.И. Филимоненко, В.И. Тимофеев. – Санкт-Петербург : ИМАТОН, 2016. – 106 с.
120. Хачатрян, Н.Т. Характеристика гендерных особенностей клинической картины синдрома обструктивного апноэ сна и качества жизни больных / Н.Т. Хачатрян, Е.М. Елфимова, О.О. Михайлова [и др.] // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 53–57.
121. Холматова, К.К. Поперечные исследования: планирование, размер выборки, анализ данных / К.К. Холматова, М.А. Горбатова, О.А. Харькова [и др.] // Экология человека. – 2016. – № 2 – С. 49–56.
122. Цветкова, Е.С. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении / Е.С. Цветкова, Т.И. Романцова, М.Г. Полуэктов [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, №2. – С. 112-124.
123. Чутко, Л.С. Синдром вегетативной дисфункции у детей и подростков / Л.С.Чутко, Т.Л. Корнишина, С.Ю. Сурушкина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени Корсакова. – 2018. - №1. – С. 43-49.
124. Шевырталова, О.Н. Клинико-прогностическое значение полисомнографического мониторинга и особенности психологического статуса при нарушениях сна у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией. : автореф.. ... д-ра мед. наук : 14.01.08 / Шевырталова Ольга Николаевна. – Иркутск, 2009. – 22 с.
125. Шипилова, Е.М. Влияние Нооклерина на структуру нарушений сна у детей с головными болями напряжения / Е.М. Шипилова, Ю.Е. Нестеровский // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2019. – Т.119, № 11. – С. 41-46.

126. Шишкин, А.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с ожирением / А.Н. Шишкин, А.И. Князева // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т.21, № 3. – С. 4-11.
127. Шкурников, М.Ю. Профиль микроРНК плазмы крови здоровых доноров / М.Ю. Шкурников, Ю.А. Макарова, Е.Н. Князев [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 160, № 11. – С. 577-579.
128. Ястребова, А.В. Особенности психоречевого развития и структуры сна у детей дошкольного возраста с обструктивными сонными апноэ : дис. ... д-ра. мед. наук : 14.01.11 / Ястребова Анна Викторовна. – Пермь, 2018. – 259 с.
129. Aakre, J.A. Self-reported sleep fragmentation and sleep duration and their association with cognitive function in PROTECT, a large digital community-based cohort of people over 50 / J.A. Aakre, J. Schulz, C. Ballard [et al.] // International Journal of Geriatric Psychiatry. – 2023. – Vol. 38 №1. – P. e6022.
130. Adra, N. Optimal spindle detection parameters for predicting cognitive performance / N. Adra, H. Sun, W. Ganglberger [et al.] // Sleep. – 2022. – Vol. 45, № 4. – P. zsac001.
131. Aeschbach, D. Dynamics of EEG spindle frequency activity during extended sleep in humans: relationship to slow-wave activity and time of day / D. Aeschbach, D.J. Dijk, A.A. Borbély // Brain Research. – 1997. – Vol. 748. – P. 131–136.
132. Ai, S. Blood pressure and childhood obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis / S. Ai, Z. Li, S. Wang [et al.] // Sleep Medicine Reviews. – 2022. – Vol. 65. – P. 101663.
133. Alghamdi, F.S. Nasal septal deviation: a comprehensive narrative review / F.S. Alghamdi, D. Albogami, A.S. Alsurayhi [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 11. – P. e31317.
134. Al-Hazzaa Hazzaa, M. Lifestyle factors associated with overweight and obesity among Saudi adolescents / M. Al-Hazzaa Hazzaa, N.A. Abahussain, H.I. Al-Sobayel [et al.] // BMC Public Health. – 2012. – Vol. 12, № 354.

135. Alonso-Vale, M.I. Adipocyte differentiation is inhibited by melatonin through the regulation of C/EBPbeta transcriptional activity / M.I. Alonso-Vale, S.B. Peres, C. Vernochet [et al.] // *Journal of Pineal Research*. – 2009. – Vol. 47, № 3. – P. 221-227.
136. Alonso-Vale, M.I. Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes / M.I. Alonso-Vale, S. Andreotti, P.Y. Mukai [et al.] // *Journal of Pineal Research*. – 2008. – Vol. 45, № 4. – P. 422-429.
137. Alsubie, H.S. Obstructive sleep apnoea: children are not little adults / H.S. Alsubie, A.S. BaHamam // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2017. – Vol. 21. – P. 72-79.
138. Alsufyani, N. Predictors of failure of DISE-directed adenotonsillectomy in children with sleep disordered breathing / N. Alsufyani, A. Isaac, M. Witmans [et al.] // *Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2017. – Vol. 46, № 1. – P. 37.
139. Amaddeo, A. Obesity and obstructive sleep apnea in children / A. Amaddeo, L. de Sanctis, J. Olmo Arroyo [et al.] // *Archive of Pediatrics*. – 2017. - Vol. 24, Suppl. 1. – P. S34-S38.
140. Arens, R. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective / R. Arens, C.L. Marcus // *Sleep*. – 2004. – Vol. 27. – P. 997–1019.
141. Arguirre, M. Does memory impairment exist in narcolepsy-cataplexy / M. Arguirre, R. Broughton, D. Stuss // *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. – 1985. – V. 7, № 1. – P. 14-24,
142. Arora, T. Is sleep education an effective tool for sleep improvement and minimizing metabolic disturbance and obesity in adolescents? / T. Arora, S. Taheri. *Sleep Medicine Reviews*. – 2017. – Vol. 36. – P. 3-12.
143. Au, C.T. Poor sleep quality and its associated neurocognitive function in children with obesity with or without obstructive sleep apnea / C.T. Au, G. Voutsas, S.L. Katz [et al.] // *Sleep and Breathing*. – 2024. – Vol. 28, № 1. – P. 477-487.
144. Aude, J. Cortical reactivations during sleep spindles following declarative learning / J. Aude, M. Schabus, O. Gosseries [et al.] // *Neuroimage*. – 2019. – Vol. 195. – P. 104-112.

145. Bacaro, V. The association between sleep patterns, educational identity, and school performance in adolescents / V. Bacaro, A. Andreose, M. Grimaldi [et al.] // *Brain Sciences*. – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 178.

146. Baddam, P. Nasal cavity structural anomalies in children and adolescents at high risk of sleep-disordered breathing : An exploratory cone-beam computed tomography study / P. Baddam, C. Thereza-Bussolaro, C. Flores-Mir, D. Graf // *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. – 2021. – Vol. 160, № 4. – P. 533-543.e2.

147. Baker, A. Effectiveness of intranasal mometasone furoate vs saline for sleep-disordered breathing in children: a randomized clinical trial / A. Baker, A. Grobler, K. Davies [et al.] // *JAMA Pediatrics*. – 2023. – Vol. 177, № 3. – P. 240-247.

148. Barcelo, A. A randomized controlled trial: branched-chain amino acid levels and glucose metabolism in patients with obesity and sleep apnea / A. Barcelo, D. Morell-Garcia, N. Salord [et al.] // *Journal of Sleep Research*. – 2017. – Vol. 26, № 6. – P. 773-781.

149. Barnas, M. Diurnal and nocturnal serum melatonin concentrations after treatment with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea / M. Barnas, M. Maskey-Warzęchowska, P. Bielicki [et al.] // *Polish Archives of Internal Medicine*. – 2017. – Vol. 127, № 9. – P. 589-596.

150. Batool, S. Synapse formation: from cellular and molecular mechanisms to neurodevelopmental and neurodegenerative disorders / S. Batool, H. Raza, J. Zaidi [et al.] // S. Riaz, S. Hasan, N.I. Syed. *Journal of Neurophysiology*. – 2019. – V. 121. – P. 1381–1397.

151. Berry, R.B. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Version 2.6 / R.B. Berry, S.F. Quan, A.R. Abreu. – Darien, IL : American Academy of Sleep Medicine, 2020.

152. Bhuniya, S. Intermittent hypoxia and sleep disruption in obstructive sleep apnea increase serum tau and amyloid-beta levels / S. Bhuniya, M. Goyal, N. Chowdhury, P. Mishra // *Journal of sleep research*. – 2022. – Vol. 31, № 5. – P. e13566.

153. Bianchi, M.T. Probabilistic sleep architecture models in patients with and without sleep apnea / M.T. Bianchi, N.A. Eiseman, S.S. Cash [et al.] // *Journal of sleep research*. – 2012. – Vol. 21, № 3. – P. 330-41.
154. Billich, N. The relationship between obesity and clinical outcomes in young people with duchenne muscular dystrophy / N. Billich, J. Adams, K. Carroll [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 16. – P. 3304.
155. Bokov, P. Alteration of sleep architecture in children with obstructive sleep apnea syndrome / P. Bokov, B. Dudoignon, K. Spruyt, C. Delclaux // *Sleep*. – 2023. – Vol. 46, № 11. – P. zsad170.
156. Borbely, A.A. A two process model of sleep regulation / A.A. Borbely // *Human Neurobiology*. 1982. – Vol. 1, № 3. – P. 195–204.
157. Borisenkov, M.F. Chronotype, sleep length, and school achievement of 11- to 23-year-old students in northern European Russia / M.F. Borisenkov, E.V. Perminova, A.L. Kosova // *Chronobiology International*. – 2010. – Vol. 27. – P. 1259-1270.
158. Bosch, J.A. Depressive symptoms predict mucosal wound healing / J.A. Bosch, C.G. Engeland, J.T. Cacioppo, P.T. Marucha // *Psychosomatic Medicine*. – 2007. – Vol. 69. – P. 597–605.
159. Brockmann, P. Association of sleep spindle activity and sleepiness in children with sleep-disordered breathing / P.E. Brockmann, R. Ferri, O. Bruni // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2020. – Vol. 16, № 4. – P. 583-589.
160. Brockmann, P. Sleep spindle activity in children with obstructive sleep apnea as a marker of neurocognitive performance: a pilot study / P. Brockmann, F. Damiani, E. Pincheira [et al.] // *European Journal of Paediatric Neurology*. – 2018. – Vol. 22, № 3. – P. 434–439.
161. Brodt, S. Sleep - a brain-state serving systems memory consolidation / S. Brodt, M. Inostroza, N. Niethard, J. Born // *Neuron*. – 2023. – Vol. 111, № 7. – P. 1050-1075.

162. Brożyna-Tkaczyk, K. The assessment of endothelial dysfunction among OSA patients after CPAP treatment / K. Brożyna-Tkaczyk, W. Myśliński, J. Mosiewicz // *Medicina (Kaunas)*. – 2021. – Vol. 57, № 4. – P. 310.

163. Brzecka, A. Rhythm of melatonin excretion in obstructive sleep apnoea syndrome / A. Brzecka, P. Piesiak, E. Zareba-Bogdał [et al.] // *Pneumonologia i alergologia polska*. – 2001. – Vol. 69. – P. 650–654.

164. Bu, X.-L. Serum amyloid-beta levels are increased in patients with obstructive sleep apnea syndrome / X.-L. Bu, Y.-H. Liu, Q.-H. Wang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2015. – Vol. 5. – P. 13917.

165. Bubus, O.M. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: A systematic review integrating three decades of multidisciplinary research / O.M. Bubus, A.G. Andrade, O.Q. Umasabor-Bubus [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2020. – Vol. 50. – P.101250.

166. Burghard, M. Sleep disordered breathing in children — Diagnostic questionnaires comparative analysis / M. Burghard, E. Brozecz-Madry, A.Krzeski // *International Journal of pediatric otorhinolaryngology*. – 2019. – Vol. 120. – P. 108-111.

167. Buysse, D.J. Sleep health : can we define it? Does it matter? / D.J. Buysse // *Sleep*. – 2014. Vol. 37, № 1. – P. 9–17.

168. Calcaterra, V. Benefits of physical exercise as approach to prevention and reversion of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents with obesity / V. Calcaterra, V.C. Magenes [et al.] // *Children (Basel)*. – 2022. – Vol. 9, № 8. – P. 1174.

169. Calderon-Garciduenas, L. Air pollution, combustion and friction derived nanoparticles, and alzheimer's disease in urban children and young adults / L. Calderon-Garciduenas, A. González-Maciel, R.J. Kulesza // *Alzheimers Disiase*. – 2019. – Vol. 70, № 2. – P. 343-360.

170. Campos, A.I. Insights into the aetiology of snoring from observational and genetic investigations in the UK Biobank / A.I. Campos, L.M. García-Marín, E.M .Byrne [et al.] // *Natural Communications*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 817.

171. Canapari, C.A. Relationship between sleep apnea, fat distribution, and insulin resistance in obese children / C.A. Canapari, A.G. Hoppin, T.B. Kinane [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2011. – Vol. 7, № 3. – P. 268–73.

172. Carissimi, A. School start time influences melatonin and cortisol levels in children and adolescents – a community-based study / A. Carissimi, A.C. Martins, F. Dresch [et al.] // *Chronobiology International*. – 2016. – Vol. 33, № 10. – P. 1400-1409.

173. Carley, D.W. Physiology of Sleep / D.W. Carley, S.S..Farabi // *Diabetes Spectrum*. – 2016. – Vol. 29. – P. 5-9.

174. Carter, K.A. Common sleep disorders in children / K.A. Carter, N.E. Hathaway, C.F. Lettieri // *American Family Physician*. – 2014. – Vol. 89, № 5. – P. 368-377.

175. Castelnovo, A. Behavioural and emotional profiles of children and adolescents with disorders of arousal / A. Castelnovo, K. Turner, A. Rossi [et al.] // *Journal of Sleep Research*. – 2021. – Vol. 30, № 1. – P. e13188.

176. Cavuoto, M.G. Associations between amyloid burden, hypoxemia, sleep architecture, and cognition in obstructive sleep apnea / M.G. Cavuoto, S.R. Robinson, F.J. O'Donoghue [et al.] // *Journal of Alzheimers Disease*. – 2023. – Vol. 96, № 1. – P. 149-159.

177. Cha, J. The effects of obstructive sleep apnea syndrome on the dentate gyrus and learning and memory in children / J. Cha, J.A. Zea-Hernandez, S. Sin [et al.] // *The Journal of Neuroscience*. – 2017. – Vol. 37, № 16. – P. 4280-4288.

178. Chakraborty, R. Delayed melatonin circadian timing, lower melatonin output, and sleep disruptions in myopic, or short-sighted, children / R. Chakraborty, C. Seby, H. Scott [et al.] // *Sleep*. – 2024. – Vol. 47, № 1. – P. zsad265.

179. Chaput, J.P. Lack of sleep as a contributor to obesity in adolescents: impacts on eating and activity behaviors / J.P. Chaput, C. Dutil // *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 103.

180. Chawana, R. Microbats appear to have adult hippocampal neurogenesis, but post-capture stress causes a rapid decline in the number of neurons expressing

doublecortin // R.Chawana, A.Alagaili, N. Patzke [et al.] // *Neuroscience*. – 2014. – Vol. 26, №277. – P. 724-733.

181. Chen, J. Altered cortical information interaction during respiratory events in children with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome / J. Chen, M. Lin, N. Shi [et al.] // *Neuroscience Bulletin*. – 2024. – Vol. 40. – P. 1458–1470.

182. Chen, Q. MiR-3574 ameliorates intermittent hypoxia-induced cardiomyocyte injury through inhibiting Axin1 / Q. Chen, G. Lin, Y. Chen [et al.] // *Aging*. – Vol. 2021. – Vol. 13, № 6. – P. 8068–8077.

183. Chervin, R.D. Pediatric sleep questionnaire: prediction of sleep apnea and outcomes / R.D. Chervin, R.A. Weatherly, S.L. Garetz [et al.] // *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. – 2007. – Vol. 133, № 3. – P. 216-222.

184. Choi, J.H. Validating the Watch-PAT for diagnosing obstructive sleep apnea in adolescents / J.H. Choi, B. Lee, J.Y. Lee, H.J. Kim // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2018. – Vol. 14, № 10. – P. 1741-1747.

185. Cirelli, C. Effects of sleep and waking on the synaptic ultrastructure / C. Cirelli, G. Tononi // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. – 2020. – Vol. 375, № 1799. – P. 20190235.

186. Cirelli, C. The why and how of sleep-dependent synaptic down-selection / C. Cirelli, G. Tononi // *Seminars in Cell and Developmental Biology*. – 2022. – Vol. 125. – P. 91-100.

187. Claustrat, B. Melatonin : physiological effects in humans / B. Claustrat, J. Leston. *Neurochirurgie*. – 2015. – Vol. 61, № 2-3. – P. 77-84.

188. Constantin, E. Behavioral and emotional characteristics of Canadian children with obesity and moderate-severe sleep-disordered breathing treated with positive airway pressure: longitudinal changes and associations with adherence / E. Constantin, J.E. MacLean, N. Barrowman [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2023. – Vol. 19, № 3. – P. 555-562.

189. Cowie, M.R. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review / M.R. Cowie, D. Linz, S. Redline [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 78, № 6. – P. 608-624.

190. Cox, R. Individual differences in frequency and topography of slow and fast sleep spindles / R. Cox, A.C. Schapiro, D.S. Manoach, R. Stickgold // *Frontiers in Human Neuroscience*. – Vol. 11. – P. 433.
191. Cui, J. Associations between body mass index, sleep-disordered breathing, brain structure, and behavior in healthy children / J. Cui, G. Li, M. Zhang [et al.] // *Cerebral Cortex*. – 2023. – Vol. 33, № 18. – P. 10087-10097.
192. Dadoun, F. Effect of sleep apnea syndrome on the circadian profile of cortisol in obese men / F. Dadoun, P. Darmon, V. Achard [et al.] // *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. – 2007. – Vol. – 293. – P. E466–474.
193. Danese, E. Diurnal and day-to-day biological variation of salivary cortisol and cortisone / E. Danese, A. Padoan, D. Negrini [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2024. – Vol. 62, № 11. – P. 2287-2293.
194. Darenskaya, M.A. Ethnic aspects of lipid peroxidation processes in teenagers with obesity and non-alcoholic fatty liver disease / M.A. Darenskaya, L.V. Rychkova, O.A. Gavrilova [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2019. – T. 139, № S1. – P. S44.
195. D'Atri, A. Different maturational changes of fast and slow sleep spindles in the first four years of life / A. D'Atri, L. Novelli, M. Ferrara [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2018. – Vol. 42. – P. 73-82.
196. Daulatzai, M.A. Death by a thousand cuts in Alzheimer's disease : hypoxia – the prodrome / M.A. Daulatzai // *Neurotoxic Research*. – 2013. – Vol. – 24. – P. 216-243.
197. Daulatzai, M.A. Pharmacotherapy and Alzheimer's disease : the m-drugs (Melatonin, Minocycline, Modafinil, and Memantine) approach / M.A. Daulatzai // *Current Pharmaceutical Design*. – 2016. – Vol. – 22, № 16. – P. 2411-2430.
198. De Bartolomeis, A. The Homer1 family of proteins at the crossroad of dopamine-glutamate signaling : an emerging molecular “Lego” in the pathophysiology of psychiatric disorders. A systematic review and translational insight / A. De Bartolomeis, A. Barone, E.F. Buonaguro [et al.] // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2022 – Vol. 136. – P. 104596.

199. De Gennaro, L. The fall of sleep K-complex in Alzheimer disease / L. De Gennaro, M. Gorgoni, F. Reda [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 3, № 7. – P. 39688.
200. De Lourdes, R.G.M. Evaluation of clinical and genetic factors in obstructive sleep apnoea / R.G.M. de Lourdes, P.G. de Azevedo, R.P. Souza [et al.] // *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. – 2023. – Vol. 43, № 6. – P. 409-416.
201. DelRosso, LM. Sleep spindles in children with restless sleep disorder, restless legs syndrome and normal controls / L.M. DelRosso, M.P. Mogavero, P. Brockmann [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2021. – Vol. 132, № 6. – P. 1221-1225.
202. Devita, M. Obstructive sleep apnea and its controversial effects on cognition / M. Devita, S. Montemurro, S. Ramponi [et al.] // *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. – 2017. – Vol. 39, № 7. – P. 659-669.
203. Dietmar, R. Clearance pathways for amyloid- β . Significance for Alzheimer's disease and its therapy. *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2015. – Vol. 7. – P. 25.
204. Djonlagic, I. First night of CPAP : impact on memory consolidation attention and subjective experience / I. Djonlagic, M. Guo, P. Matteis [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2015. – Vol. 16, № 6. – P. 697-702.
205. Dohnt, H. Insomnia and its symptoms in adolescents: comparing DSM-IV and ICSD-II diagnostic criteria / H. Dohnt, M. Gradisar, M. Short // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2012. – Vol. 8, № 3. – P. 295–299.
206. Don, D.M. Polysomnographic Characteristics of Sleep Architecture in Children With Obstructive Sleep Apnea / D.M. Don, B. Osterbauer, D. Gowthaman [et al.] // *Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*. – 2024. – Vol. 133, № 6. – P. 590-597.
207. Donlea, J.M. Neuronal and molecular mechanisms of sleep homeostasis / J.M. Donlea // *Current Opinion in Insect Science*. – 2017. – Vol. 24. – P. 51-57.
208. Duan, X. Insomnia in Parkinson's disease : causes, consequences, and therapeutic approaches / X Duan, H Liu, X. Hu [et al.] // *Molecular Neurobiology*. –

2024. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39103716/> [дата обращения: 15.09.2024].

209. Dubocovich, M.L. Selective MT2 melatonin receptor antagonists block melatonin-mediated phase advances of circadian rhythms / M.L. Dubocovich, K. Yun, W.M. Al-Ghoul [et al.] // *Faseb Journal*. – 1998. – Vol. 12, № 12. – P. 1211-1220.

210. Dunietz, G.L. Obstructive sleep apnea treatment and dementia risk in older adults / G.L. Dunietz, R.D. Chervin, J.F. Burke [et al.] // *Sleep*. – 2021. – Vol. 44, 3 9. – P. zsab076.

211. Durdik, P. Sleep architecture in children with common phenotype of obstructive sleep apnea / P. Durdik, A. Sujanska, S. Suroviakova [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 9-14.

212. Eckerberg, B. Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study / B. Eckerberg, A. Lowden, R. Nagai, T. Akerstedt // *Chronobiology International*. – 2012. – Vol. 29, № 9. – P. 1239-1248.

213. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association / *Sleep*. – 1992. – Vol. 15, № 2. – P. 173-184.

214. Facchin, L. Slow waves promote sleep-dependent plasticity and functional recovery after stroke / L. Facchin, C. Schöne, A. Mensen [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2020. – Vol. 40, № 45. – P. 8637-8651.

215. Fatima, Y. Sleep quality and obesity in young subjects: a meta-analysis / Y. Fatima, S.A. Doi, A.A. Mamun // *Obesity Reviews*. – 2016. – Vol. 17, № 11. – P. 1154-1166.

216. Ferini-Strambi, L. Role of sleep in neurodegeneration: the consensus report of the 5th Think Tank World Sleep Forum / L. Ferini-Strambi, C. Liguori, B.P. Lucey [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2024. – Vol. 45, № 2. – P. 749-767.

217. Ferini-Strambi, L. Neurological deficits in obstructive sleep apnea / L. Ferini-Strambi, G. E. Lombardi, S. Marelli [et al.] // *Current Treatment Options in Neurology*. – 2017. – Vol.19, № 4. – P. 16.

218. Fernandez, L.M. Sleep spindles : mechanisms and functions / L.M. Fernandez, A. Lüthi // *Physiological Reviews*. – 2020. – Vol. 100. – P. 805– 868.
219. Fernandez, L.M. Thalamicreticular control of local sleep in mouse sensory cortex / L.M. Fernandez, G. Vantomme, A. Osorio-Forero [et al.] // *eLife*. – 2018. – Vol. 7. – P. e39111.
220. Fn, E. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep / E. Fn, B. Giorgio, S. Kawin [et al.] // *Science*. – 2019. – Vol. 366, № 6465. – P. 628–631.
221. Forcaia, G. Multifunctional liposomes modulate purinergic receptor-induced calcium wave in cerebral microvascular endothelial cells and astrocytes : new insights for Alzheimer’s disease / G. Forcaia, B. Formicola, G. Terribile [et al.] // *Molecular Neurobiology*. – 2021. – Vol. 43. – P. 2824–2835.
222. Fraire, J.A. Prevalence of sleep-disordered breathing among adolescents and its association with the presence of obesity and hypertension / J.A. Fraire, N.M. Deltetto, F. Catalani [et al.] // *Archivos Argentinos de Pediatría*. – 2021. – Vol. 119, № 4. – P. 245-250.
223. Galland, B. Sleep disordered breathing and academic performance: a meta-analysis / B. Galland, K. Spruyt, P. Dawes [et al.] // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 136. – P. 30–46.
224. Gao, C. SAG treatment ameliorates memory impairment related to sleep loss by upregulating synaptic plasticity in adolescent mice / C. Gao, Y. Cao, M. He [et al.] // *Behavioral Brain Research*. – 2023. – Vol. 450. – P. 114468.
225. Gatt, D. Identification of obstructive sleep apnea in children with obesity : a cluster analysis approach / D. Gatt, M. Ahmadiankalati, G.Voutsas [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2024. – Vol. 59, № 1. – P. 81-88.
226. Geddes, J.F. Neuropathology of inflicted head injury in children. II. Microscopic brain injury in infants / J.F. Geddes, G.H. Vowles, A.K. Hackshaw [et al.] // *Brain*. – 2001. – Vol. 124, № Pt 7. – P. 1299-1306.

227. Gilpin, H. Atypical evening cortisol profile induces visual recognition memory deficit in healthy human subjects / H. Gilpin, D. Whitcomb, K. Cho // *Molecular Brain*. – 2008. – Vol. – 1. – P. 4.
228. Girardeau, G. Brain neural patterns and the memory function of sleep / G. Girardeau, V. Lopes-Dos-Santos // *Science*. – 2021. – Vol. 374, № 6567. – P. 560-564.
229. Glicksman, A. Body fat distribution ratios and obstructive sleep apnea severity in youth with obesity / A. Glicksman, S. Hadjiyannakis, N. Barrowman [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2017. – Vol. 13, №4. – P. 545-550.
230. Goulet, N. Biological sex-related differences in the postprandial triglyceride response to intermittent hypoxaemia in young adults: a randomized crossover trial / N. Goulet, C. Marcoux, V. Bourgon [et al.] // *Journal of Physiology*. – 2024. – Vol. 602, № 21. – P. 5817-5834.
231. Grewal, N. Impact of obstructive sleep apnea treatment on cardiovascular disease associated mortality and morbidity: a systematic review / N. Grewal, D. Gordon, S. Bajaj // *Current Problem of Cardiology*. – 2024. – Vol. 49, № 1 Pt C. – P. 102139.
232. Grossman, D.C. Screening for obesity in children and adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement / D.C. Grossman, K. Bibbins-Domingo, S.J. Curry [et al.] // *Journal of American Medicine Association*. – 2017. – Vol. 317, № 23. – P. 2417-2426.
233. Guay-Gagnon, M. Sleep apnea and the risk of dementia : a systematic review and meta-analysis / M. Guay-Gagnon, S. Vat, M.F. Forget [et al.] // *Journal of Sleep Research*. – 2022. – Vol. 31, № 5. – P. e13589.
234. Guilleminault, C. Home nasal continuous positive airway pressure in infants with sleep-disordered breathing / C. Guilleminault, R. Pelayo, A. Clerk [et al.] // *Journal of Pediatrics*. – 1995. – Vol. 127, № 6. – P. 905–912.
235. Hady, K.K. Positive airway pressure therapy for pediatric obstructive sleep apnea / K.K. Hady, C.U.A. Okorie // *Children (Basel)*. – 2021. – Vol. 8, № 11. – P. 979.

236. Hai, Y. Obstructive sleep apnea affects the psychological and behavioural development of children-a case-control study / Y. Hai, W. Kou, Z. Gu // *Journal of Sleep Research*. – 2024. – Vol. 33, № 1. – P. e13924.

237. Halasz, P. K-complex, a reactive EEG graphoelement of NREM sleep: an old chap in a new garment / P. Halasz // *Sleep Medicine Reviews*. – 2005. – Vol. 9. – P. 391–412.

238. Halasz, P. The K-complex as a special reactive sleep slow wave - a theoretical update / P. Halasz // *Sleep Medicine Reviews*. – 2016. – Vol. 29. – P. 34-40.

239. Hayes, J.F. Sleep patterns and quality are associated with severity of obesity and weight-related behaviors in adolescents with overweight and obesity / J.F. Hayes, K.N. Balantekin, M. Altman [et al.] // *Childhood Obesity*. – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 11–17.

240. Hernandez, C. Nocturnal melatonin plasma levels in patients with OSAS: the effect of CPAP / C. Hernandez, J. Abreu, P. Abreu [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2007. – Vol. 30, № 3. – P. 496-500.

241. Hernandez-Aceituno, A. Association between sleep characteristics and antihypertensive treatment in older adults / A. Hernandez-Aceituno, P. Guallar-Castillón, E. García-Esquinas // *Geriatric Gerontology International*. – 2019. – Vol. 19, № 6. – P. 537-540.

242. Herriman, R.A. Child sleep and parent depressive symptoms / R.A. Herriman, A. Stolfi, J.M. Pascoe // *South Medical Journal*. – 2021. – Vol. 114, № 6. – P. 368-372.

243. Hewagalamulage, S.D. Stress, cortisol, and obesity: a role for cortisol responsiveness in identifying individuals prone to obesity / S.D. Hewagalamulage, T.K. Lee, I.J. Clarke, B.A. Henry // *Domestic Animal Endocrinology*. – 2016. – Vol. 56. – P. S112–120.

244. Hickie, I.B. Manipulating the sleep-wake cycle and circadian rhythms to improve clinical management of major depression / I.B. Hickie, S.L. Naismith, R. Robillard // *BMC Medicine*. – 2013. – Vol. 11. – P. 79.

245. Himanen, S.L. Spindle frequencies in sleep EEG show U-shape within first four NREM sleep episodes / S.L. Himanen, J. Virkkala, H. Huhtala // *Journal of Sleep Research*. – 2002. – Vol. 11. – P. 35–42.
246. Hirshkowitz, M. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary / M. Hirshkowitz, K. Whiton, S.M. [et al.] // *Sleep Health*. – 2015. – Vol. 1, № 1. – P. 40–43.
247. Holth, J.K. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans / J.K. Holth, S.K. Fritsch, C. Wang [et al.] // *Science*. – 2019. – Vol. 363, № 6429. – P. 880-884.
248. Hrozanova, M. Quantifying teenagers' sleep patterns and sex differences in social jetlag using at-home sleep monitoring / M. Hrozanova, J.A. Haugan, I. Saksvik-Lehouillier [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2023. – Vol. 107. – P. 1-8.
249. https://hmn.wiki/ru/Starling_resistor [дата обращения: 26.02.24].
250. Hua, W. CD36 mediated fatty acid-induced podocyte apoptosis via oxidative stress / W. Hua, H.Z. Huang, L.T. Tan [et al.] // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. e0127507.
251. Huang, Y. Genes associated with altered brain structure and function in obstructive sleep apnea / Y. Huang, C. Shen, W. Zhao [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 12, № 1. – P. 15.
252. Huang, Y. Prevalence and factors influencing cognitive impairment among the older adult stroke survivors : a cross-sectional study / Y. Huang, Q. Wang, P. Zou [et al.] // *Frontiers of Public Health*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1254126.
253. Hysing M. Sleep patterns and insomnia among adolescents: a population-based study. Hysing Mari , Pallesen Ståle, Stormark Kjell M, Lundervold Astri J, Sivertsen Børge. *J Sleep Res*. 2013 Oct;22(5):549-56. doi: 10.1111/jsr.12055.
254. Iannella, G. Clinical application of pediatric sleep endoscopy : An International Survey / G. Iannella, G. Magliulo, A. Greco [et al.] // *Children (Basel)*. – 2024. – Vol. 11, № 1. – P. 94.
255. Illnerova, H. From the pineal gland to the central clock in the brain : Beginning of Studies of the mammalian biological rhythms in the Institute of

Physiology of the Czech Academy of Sciences / H. Illnerova // *Physiological Research*. – 2024. – 73, Suppl 1. – P. S1-S21.

256. Imani, M.M. Associations between morning salivary and blood cortisol concentrations in individuals with obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis / Imani M.M., M. Sadeghi, H Khazaie [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 568823.

257. Ioan, I. Feasibility of parent-attended ambulatory polysomnography in children with suspected obstructive sleep apnea / I. Ioan, D. Weick, C. Schweitzer [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2020. – Vol. 16, № 7. – P. 1013-1019.

258. Iriarte, J. Sleep structure in patients with periodic limb movements and obstructive sleep apnea syndrome / J. Iriarte, M. Murie-Fernandez, E. Toledo [et al.] // *Journal of Clinical Neurophysiology*. – 2009. – Vol. 26, № 4. – P. 267-71.

259. Ivy, T.L. Quality of life with PAP therapy for obese children / T.L. Ivy, J.S. Kemp // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 307-308.

260. Jackson, M.L. Severe obstructive sleep apnea is associated with higher brain amyloid burden: a preliminary PET imaging study / M.L. Jackson, M. Cavuoto, R. Schembri [et al.] // *Journal of Alzheimers Disiase*. – 2020. – Vol. 78, Suppl. 2. – P. 611-617.

261. Jeong, J.-H. Changes in salivary cortisol levels in pediatric patients with obstructive sleep apnea syndrome after adenotonsillectomy / J.-H. Jeong, C. Guilleminault, Ch.-S. Park [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2014. – Vol. 15. – P. 672–676.

262. Ji, X. Sleep and type 1 diabetes mellitus management among children, adolescents, and emerging young adults : a systematic review / X. Ji, Y. Wang, J. Saylo // *Journal of Pediatric Nursing*. – 2021. – Vol. 61. – P. 245-253.

263. Johar, H. Lower morning to evening cortisol ratio is associated with cognitive impairment in men but not women : an analysis of 733 older subjects of the cross-sectional KORA-Age study / H. Johar, R.T. Emeny, M. Bidlingmaier [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2015. – Vol. 51. – P. 296-306.

264. Johns, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness : the Epworth Sleepiness Scale / M.W. Johns // *Sleep*. – 1991. – Vol. 14, № 6. – P.540–545.

265. Jordan, L. Translation and cross-cultural validation of the French version of the Sleep-Related Breathing Disorder scale of the Pediatric Sleep Questionnaire / L. Jordan, N. Beydon, N. Razanamihaja [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2019. – Vol. 58. – P. 123-129.
266. Jullian-Desayes, I. Obstructive sleep apnea, chronic obstructive pulmonary disease and NAFLD : an individual participant data meta-analysis / I. Jullian-Desayes, W. Trzepizur, J. Boursier // *Sleep Medicine*. – 2021. – Vol. 77. – P. 357-364.
267. Kaditis, A.G. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management / A.G. Kaditis, M. Luz Alonso Alvarez, A. Boudewyns [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2016. – Vol. 47, № 1. – P. 69-94.
268. Kang, E. Obesity in children and adolescents : 2022 Update of Clinical Practice Guidelines for Obesity by the Korean Society for the Study of Obesity / E. Kang, Y.H. Hong, J. Kim // *Journal of Obesity and Metabolic Syndrome*. – 2024. – Vol. 33, № 1. – P. 11-19.
269. Kang, K.T. Age- and gender-related characteristics in pediatric obstructive sleep apnea / K.T. Kang, W.C. Weng, P.L. Lee, W.C. Hsu // *Pediatric Pulmonology*. – 2022. – Vol. 57, № 6. – P. 1520-1526.
270. Kansagra, S. Sleep disorders in adolescents / S. Kansagra // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 145, Suppl 2. – S204-S209.
271. Kattoor, A.J. LOX-1: regulation, signaling and its role in atherosclerosis / A.J. Kattoor, A. Goel, J.L. Mehta // *Antioxidants (Basel)*. – 2019. Vol. 8, № 7. – P. 218.
272. Katz, E.S. Obstructive sleep apnea in infants / E.S. Katz, R.B. Mitchell, C.M. D'Ambrosio // *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. – 2012. – Vol. 185. – P. 805–816.
273. Katz, S.L. Does neck circumference predict obstructive sleep apnea in children with obesity? Canadian Sleep and Circadian Network / S.L. Katz, H. Blinder, T. Naik [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2021. – Vol. 78. – P. 88-93.
274. Kaur, S.S. Modifying pathways by age and sex for the association between combined sleep disordered breathing and long sleep duration with neurocognitive decline in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) / S.S.

Kaur, W. Tarraf, B. Wu [et al.] // *Alz-heimer's & Dementia*. – 2021. – Vol. 17, № 12. – P. 1950–1965.

275. Kaw, R. Obesity and obesity hypoventilation, sleep hypoventilation, and postoperative respiratory failure / R. Kaw, J. Wong, B. Mokhlesi // *Anesthesia & Analgesia*. – 2021. – Vol. 132, № 5. – P. 1265-1273.

276. Keihani, A. Circadian rhythm changes in healthy aging and mild cognitive impairment / A. Keihani, A. Mayeli, F. Ferrarelli // *Advanced Biology*. – 2023. – Vol. 7. – P. 2200237.

277. Khalyfa, A. Plasma exosomes and improvements in endothelial function by angiotensin 2 type 1 receptor or cyclooxygenase 2 blockade following intermittent hypoxia / A. Khalyfa, N. Youssefnia, G.E. Foster [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 701-709.

278. Khalyfa, A. TNF-alpha gene polymorphisms and excessive daytime sleepiness in pediatric obstructive sleep apnea / A. Khalyfa, L.D. Serpero, L. Kheirandish-Gozal [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2011. - Vol. 158, № 1. – P. 77-82.

279. Khan, M.A. The relationship of hypertension with obesity and obstructive sleep apnea in adolescents / M.A. Khan, K. Mathur, G. Barraza // *Pediatric Pulmonology*. – 2020. – Vol. 55, № 4. – P. 1020-1027.

280. Kheirandish-Gozal, L. Biomarkers of Alzheimer disease in children with obstructive sleep apnea: effect of adenotonsillectomy / L. Kheirandish-Gozal, M.F. Philby, M.L. Alonso-Alvarez // *Sleep*. – 2016. – Vol. 39, № 6. – P. 1225-1232.

281. Kheirandish-Gozal, L. Endothelial dysfunction in children with obstructive sleep apnea is associated with elevated lipoprotein-associated phospholipase A2 plasma activity levels / L. Kheirandish-Gozal, M.F. Philby, Z. Qiao [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. e004923.

282. Kim, A. Optogenetically induced sleep spindle rhythms alter sleep architectures in mice / A. Kim, C. Latchoumane, S. Lee [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2012. – Vol. 109. – P. 20673–20678.

283. Kitamura, T.S. Obstructive sleep apnea in preschool-aged Japanese children - efficiency of screening using lateral neck radiography / T. Kitamura, S. Miyazaki, R. Kobayashi [et al.] // *Acta Otolaryngologica*. – 2016. – Vol. 136, № 6. – P. 606-612.

284. Klinger, D. Cross-national trends in perceived school pressure by gender and age from 1994 to 2010 / D. Klinger, J. Freeman, L. Bilz [et al.] // *European Journal of Public Health*. – 2015. – Vol. 25. – P. 51–56.

285. Ko, G.Y. Circadian regulation of ion channels and their functions / G.Y. Ko, L. Shi, M.L. J. Ko // *Neurochemistry*. – 2009. – Vol. 110. – P. 1150–1169.

286. Kolesnikova, L.I. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders / L.I. Kolesnikova, I.M. Madaeva, N.V. Semenova // *Bullitin of Experimental Biology and Medicine*. – 2013. – Vol. 154. – P. 731–733.

287. Kolesnikova, L.I. Pathogenetic role of melatonin in sleep disorders in women of the climacteric period / L.I. Kolesnikova, I.M. Madayeva, N.V. Semenova, [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2013. – Vol. 156, № 7. – P. 117-119.

288. Komlao, P. Melatonin enhances the restoration of neurological impairments and cognitive deficits during drug withdrawal in methamphetamine-induced toxicity and endoplasmic reticulum stress in rats / P. Komlao, N. Kraiwattanapirom, P. Kitipong [et al.] // *Neurotoxicology*. – 2023. – Vol. 99. – P. 305-312.

289. Korayem, M.M. Craniofacial morphology in pediatric patients with persistent obstructive sleep apnea with or without positive airway pressure therapy: a cross-sectional cephalometric comparison with controls / M.M. Korayem, M. Witmans, J. MacLean [et al.] // *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. – 2013. – Vol. 144, № 1. – P. 78-85.

290. Korey, K. Sleep oscillation-specific associations with Alzheimer's disease CSF biomarkers: novel roles for sleep spindles and tau / K. Korey, A. Parekh, R.A. Sharma [et al.] // *Molecular Neurodegeneration*. – 2019. – Vol. 14, Suppl. 1. – P. 10.

291. Koritala, B.S.C. Murine pro-inflammatory responses to acute and sustained intermittent hypoxia : implications for obstructive sleep apnea research / B.S.C. Koritala, L.S. Gaspar, S.S. Bhadri // *Laryngoscope*. – 2024. – Vol. 134, Suppl 4. – S1-S11.
292. Kosackam, M. Endothelin-1 and LOX-1 as markers of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea patients / M. Kosacka, A. Brzecka // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – 18, № 3. – P. 1319.
293. Kraft, A.W. Sensory deprivation after focal ischemia in mice accelerates brain remapping and improves functional recovery through Arc-dependent synaptic plasticity / A.W. Kraft, A.Q. Bauer, J.P. Culver, J.-M. Lee // *Science Translational Medicine*. – 2018. – Vol. 10, № 426. – P. eaag1328.
294. Kramer, M.A. Focal sleep spindle deficits reveal focal thalamocortical dysfunction and predict cognitive deficits in sleep activated developmental epilepsy / M.A. Kramer, S.M. Stoyell, D. Chinappen [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2021. – Vol. 41, № 8. – P. 1816-1829.
295. Kritikou, I. Sleep apnoea and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in men and women: effects of continuous positive airway pressure / I. Kritikou¹, M. Basta, A.N. Vgontzas [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2016. – Vol. 47, № 2. – P. 531–540.
296. Krysta, K. Cognitive deficits in adults with obstructive sleep apnea compared to children and adolescents / K. Krysta, A. Bratek, K. Zawada, R. Stepanczak // *Journal of Neural Transmission (Vienna)*. – 2017. – Vol. 124, Suppl 1. – P. 187-201.
297. Kuehni, C.E. Snoring in preschool children: prevalence, severity and risk factors / C.E. Kuehni, M.P. Strippoli, E.S Chauliac // *European Respiratory Journal*. – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 326-333.
298. Kumar, R. Altered global and regional brain mean diffusivity in patients with obstructive sleep apnea / R. Kumar, A.S. Chavez, P.M. Macey [et al.] // *Journal of Neuroscience Research*. – 2012. – Vol. 90, № 10. – P. 2043-2052.

299. Kumar, S. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment / S. Kumar, A.S. Kelly // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2017. – Vol. 92, № 2. – P. 251-265.
300. Kurnool, S. Sleep apnea, obesity, and diabetes - an intertwined trio / S. Kurnool, K.C. McCowen, N.A. Bernstein, A. Malhotra // *Current Diabetes Reports*. – 2023. – Vol. 23, № 7. – P. 165-171.
301. Lah, S. Sleep and functional outcomes in children and adolescents with epilepsy : a scoping review / S. Lah, G. Karapetsas, A. Winsor [et al.] // *Seizure*. – 2024. – Vol. 120. – P. 89-103.
302. Lal, C. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. Mechanisms and clinical management / C. Lal, T.E. Weaver, C.J. Bae, K.P. Strohl // *Annals of American Thoracic Society*. – 2021. – Vol. 18, № 5. – P. 757-768.
303. Landry, S. The impact of obstructive sleep apnea on motor skill acquisition and consolidation / S. Landry, C. Anderson, P. Andrewartha [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2014. – Vol. 10, № 5. – P. 491–496.
304. Lateef O.M. Sleep and reproductive health / O.M. Lateef, M.O. Akintubosun // *Journal of Circadian Rhythms*. – 2020. – Vol. 18. – P. 1–11.
305. Launois, C. Cortical drive to breathe during wakefulness in patients with obstructive sleep apnea syndrome / C. Launois, V. Attali, M. Georges [et al.] // *Sleep*. – 2015. – Vol. 38, № 11. – P. 1743-1749.
306. Lavie, L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia – revisited – the bad ugly and good : implications to the heart and brain / L. Lavie // *Sleep Medicine Reviews*. – 2015. – Vol. 20. – P. 27-45.
307. Lechat, B. K-complexes are a sensitive marker of noise-related sensory processing during sleep: a pilot study / B. Lechat, K. Hansen, G. Micic [et al.] // *Sleep*. – 2021. – Vol. 44, № 9. – P. zsab065.
308. Lee, CH. Effects of melatonin on cognitive impairment and hippocampal neuronal damage in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion / C.H. Lee, J.H. Park, J.H. Ahn [et al.] // *Experimental Therapeutic Medicine*. – 2016. – Vol. 11. – P. 2240-2246.

309. Lee, Y.H. Plasma amyloid-beta peptide levels correlate with adipocyte amyloid precursor protein gene expression in obese individuals / Y.H. Lee, J.M. Martin, R.L. Maple [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2009. – Vol. 90. – P. 383–390.
310. Leung, T.N.H. Common childhood sleep problems and disorders / T.N.H. Leung, K.L. Wong, A.K.C. Chan, A.M. Li // *Current Pediatric Reviews*. – 2024. – Vol. 20, № 1. – P. 27-42.
311. Li, H. The effects of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) on learn and memory function of 6-12 years old children / H. Li, L. Chen, X. Wu [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2022. – Vol. 159. – P. 111194.
312. Li, W. Association between loss of sleep-specific waves and age, sleep efficiency, body mass index, and apnea-hypopnea index in human N3 sleep / W. Li, Y. Duan, J. Yan [et al.] // *Aging Diseases*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 73–81.
313. Li, W. APOE E4 is associated with hyperlipidemia and obesity in elderly schizophrenic patients / W. Li, F. Liu, R. Liu [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 14818.
314. Li, Z. Impact of excessive daytime sleepiness on attention impairment in obstructive sleep apnea : a cross-sectional observational study / Z. Li, S. Cai, Z. Wang [et al.] // *European Archives of Otorhinolaryngology*. – 2024. – Vol. 281, № 10. – P. 5503-5510.
315. Licis, A. Sleep disorders : assessment and treatment in preschool-aged children / A. Licis // *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. – 2017. – Vol. 26, № 3. – P. 587-595.
316. Liguori, C. Obstructive sleep apnea is associated with early but possibly modifiable Alzheimer's disease biomarkers changes / C. Liguori, N.B. Mercuri, F. Izzi [et al.] // *Sleep*. – 2017. – Vol. 40, № 5.
317. Liguori, C. Obstructive sleep apnea may induce orexinergic system and cerebral beta-amyloid metabolism dysregulation: is it a further proof for Alzheimer's disease risk? / C. Liguori, N.B. Mercuri, M. Nuccetelli [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2019. – Vol. 56. – P. 171–176.

318. Liguori, C. Sleep-disordered breathing and the risk of Alzheimer's disease / C. Liguori, M. Maestri, M. Spanetta [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2021. – Vol. 55. – P. 101375.
319. Lim, D.C. Obstructive sleep apnea: update and future / D.C. Lim, A.I. Pack // *Annual Review of Medicine*. – 2017. – Vol. 68. – P. 99–112.
320. Lim, D. C. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: addressing the blood-brain barrier/ D. C. Lim, A. I. Pack // *Sleep Medicine Reviews*. – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 35-48., 167
321. Lin, L.N. Sex differences in sleep patterns and changes in 7th to 12th graders: a longitudinal follow-up study in Taiwan / L.N. Lin, L.-Y. Chang, B.-S. Hurng [et al.] // *Sleep*. – 2018. – Vol. 41, № 3.
322. Liu, C. Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock / C. Liu, D.R. Weaver, X. Jin [et al.] // *Neuron*. – 1997. – Vol. 19, № 1. – P. 91-102.
323. Liu, Y. Cortical thinning and hippocampal hypertrophy: two risk factors for adolescents and children with obstructive sleep apnea / Y. Liu, H. Wen, Y. Peng // *Sleep*. – 2023. – Vol. 46, № 3. – P. zsad002.
324. Lo Bue, A. Obstructive sleep apnea in developmental age. A narrative review / A. Lo Bue, A. Salvaggio, G. Insalaco // *European Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 179, № 3. – P. 357-365.
325. Logan, R.W. Impact of sleep and circadian rhythms on addiction vulnerability in adolescents / R.W. Logan, B.P. Hasler, E.E. Forbes [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2018. – Vol. 83, № 12. – P. 987-996.
326. Lu, D. Potential inflammatory markers in obstructivesleep apnea-hypopnea syndrome / D. Lu, N. Li, X. Yao, L. Zhou // *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 47-53.
327. Lu, T.X. MicroRNA / T.X. Lu, M.E. Rothenberg // *Journal of Allergy Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 141, № 4. – P. 1202–1207.

328. Lucey, B.P. Reduced non-rapid eye movement sleep is associated with tau pathology in early Alzheimer's disease / B.P. Lucey, A. McCullough, E.C. Landsness [et al.] // *Science Translational Medicine* – 2019. – Vol. 11, Suppl. 474. – P. eaau6550.
329. Lucey, B.P. Suvorexant acutely decreases tau phosphorylation and A β in the human CNS / B.P. Lucey, H. Liu, C.D. Toedebusch [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2023. – Vol. 94, № 1. – P. 27-40.
330. Luciano, R. Biomarkers of Alzheimer disease, insulin resistance, and obesity in childhood / R. Luciano, G.M. Barraco, M Muraca [et al.] // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 135, № 6. – P. 1074-1081.
331. Lulu, X. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain / X. Lulu, K. Hongyi, X. Qiwu [et al.] // *Science*. – 2013. – Vol. 342, № 6156. – P. 373–377.
332. Lund, H.G. Sleep patterns and predictors of disturbed sleep in a large population of college students / H.G. Lund, B.D. Reider, A.B. Whiting // *Journal of Adolescent Health*. – 2010. – Vol. 46, № 2. – P. 124-132.
333. Lutsey, P.L. Obstructive sleep apnea and 15-year cognitive decline : the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / P.L. Lutsey, G.S.L. Bengtson, N. M. Punjabi [et al.] // *Sleep*. – 2016. – Vol. 39, № 2. – P. 309-316.
334. Lyons, L.C. Sleep and memory : the impact of sleep deprivation on transcription, translational control, and protein synthesis in the brain / L.C. Lyons, Y. Vanrobaeys, T.J. Abel // *Neurochemistry*. – 2023. – Vol. 166. – P. 24–46.
335. Ma, Q. Genetic polymorphisms of xeroderma pigmentosum group D gene Asp312Asn and Lys751Gln and susceptibility to prostate cancer : a systematic review and meta-analysis / Q. Ma, Qi. Can, Ch. Tie, Zh. Guo // *Gene*. – 2013. – 530, № 2. – P. 287-294.
336. Madaeva, I. Obstructive sleep apnea and hypertension in adolescents : effect on neurobehavioral and cognitive functioning / I. Madaeva, O. Berdina, V. Polyakov, S. Kolesnikov // *Canadian Respiratory Journal*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 3950914.
337. Madaeva, I. OSA and obesity in adolescents : sleep features / I. Madaeva, O. Berdina, L. Rychkova // *Chest*. – 2019. – Vol. 155, suppl. 4. – P. 309A.

338. Madaeva, I. Pattern of «sleep spindles» in obstructive sleep apnea patients / I. Madaeva, O. Berdina, E. Titova [et al.] // *The European Physical Journal Special Topics*. – 2024. – Vol. 233. – P. 699–703.

339. Madaeva, I. Plasma amiloid β 42 in patients with obstructive sleep apnea before and after CPAP-therapy : pilot study / I. Madaeva, N. Semenova, E. Ukhinov [et al.] // *International Journal of Biomedicine*. – 2019. – Vol. 9, № 3. – P. 205-209.

340. Madaeva, I.M. Free radical oxidation of lipids as an indicator of the effectiveness of CPAP therapy in apnea syndrome / I.M. Madaeva, N.A. Kurashova, N.V. Semenova [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2021. – Vol. 170, № 6. – P. 799-801.

341. Magnusdottir, S. Sleep quality, sleep apnea, and metabolic health in children treated with adenotonsillectomy / S. Magnusdottir, M. Witmans, H. Hilmisson // *Sleep and Breathing*. – 2023. – Vol. 27, № 4. – P. 1527-1540.

342. Mahmoudi, J. Sericin alleviates thermal stress induced anxiety-like behavior and cognitive impairment through regulation of oxidative stress, Apoptosis, and heat-shock protein-70 in the hippocampus / J. Mahmoudi, L. Hosseini, S. Sadigh-Eteghad [et al.] // *Neurochemistry Research*. – 2021. – Vol. 46, № 9. – P. 2307-2316.

343. Mak-McCully, R.A. Coordination of cortical and thalamic activity during non-REM sleep in humans / R.A. Mak-McCully, M. Rolland, A. Sargsyan [et al.] // *Nature communications*. – 2017. – Vol. 8. – P. 15499.

344. Malakasioti, G. Low morning serum cortisol levels in children with tonsillar hypertrophy and moderate-to-severe OSA / G. Malakasioti, E.I. Alexopoulos, V. Varlami [et al.] // *Sleep*. – 2013. – Vol. 36. – P. 1349–1354.

345. Mallampati, S.R. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation; a prospective study / S.R. Mallampati, S.P. Gatt, L.D. Gugino [et al.] // *Canadian Anaesthetists' Society Journal*. – 1985. – Vol. 32, № 4. – P. 429–434.

346. Mallampati, S.R. Clinical sign to predict difficult tracheal intubation (hypothesis) / S.R. Mallampati // *Canadian Anaesthetists' Society Journal*. – 1983. – Vol. 30, № 3. – P. 316–317.

347. Mansour, Y. Auditory brainstem dysfunction, noninvasive biomarkers for early diagnosis and monitoring of Alzheimer's disease in young urban residents exposed to air pollution / Y. Mansour, K. Blackburn, L.O. González-González // *Journal of Alzheimers Disease*. – 2019. – Vol. 67, № 4. – P. 1147-1155.

348. Marchi, N.A. Obstructive sleep apnoea and 5-year cognitive decline in the elderly / N.A. Marchi, G. Solelhaç, M. Berger [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2023. – Vol. 61, № 4. – P. 2201621.

349. Marcus, C.L. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea / C.L. Marcus, R.H. Moore, C.L. Rosen [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 368, № 25. – P. 2366–2376.

350. Marcus, C.L. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome / C.L. Marcus, L.J. Brooks, K.A. Draper [et al.] // *Pediatrics*. – 2012. 0 Vol. 130, № 3. – P. e714-55.

351. Martens, A. Clinical and biological correlates of morning serum cortisol in children and adolescents with overweight and obesity / A. Martens, B. Duran, J. Vanbesien [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 10. – P. e0258653.

352. Marti-Nicolovius, M. Effects of overweight and obesity on cognitive functions of children and adolescents / M. Marti-Nicolovius // *Revista de neurologia*. – 2022. – Vol. 75, № 3. – P. 59-65.

353. Masa, J.F. Obesity hypoventilation syndrome / J.F. Masa, J.L. Pepin, J.C. Borel // *European Respiratory Reviews*. – 2019. – Vol. 28, № 151. – P. 180097.

354. Maski, K. Impaired memory consolidation in children with obstructive sleep disordered breathing / K. Maski, E. Steinhart, H. Holbrook [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 11. – P. e0186915.

355. Mathur, R. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome / R. Mathur, N.J. Douglas // *Annals of Internal Medicine*. – 1995. – Vol. 122. – P. 174–117.

356. Matlen, L.B. Obstructive sleep apnea and fractures in children and adolescents / L.B. Matlen, D.G. Whitney, D. Whibley [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2021. – Vol. 17, № 9. – P. 1853-1858.

357. Matsumoto, Yu. Longitudinal epidemiological study of subjective sleep quality in Japanese adolescents to investigate predictors of poor sleep quality / Yu. Matsumoto, Y Kaneita, O. Itani [et al.] // *Sleep and Biological Rhythms*. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 87–96.
358. Memon, J. Apnea, snoring and obstructive sleep, CPAP / J. Memon, S.N. Manganaro. – Stat Pearls Publishing. 2017. Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441909/> [cited 2020 Nov 15].
359. Mendes, N. Severe pediatric sleep apnea : drug-induced sleep endoscopy based surgery / N. Mendes, J. Antunes, A. Guimarães / *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. – 2023. – Vol 75. – P. 54–59.
360. Mesarwi, O.A. Obstructive sleep apnea, hypoxia, and nonalcoholic fatty liver disease / O.A. Mesarwi, R. Loomba, A. Malhotra // *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. – 2019. – Vol. 199, № 7. – P. 830-841.
361. Miao, X. Sleep consolidates stimulus-response learning / X. Miao, C. Müller, N.D. Lutz [et al.] // *Learning and Memory*. – 2023. – Vol. 30, № 9. – P. 175-184.
362. Minakawa, E.N. Chronic sleep fragmentation exacerbates amyloid β deposition in Alzheimer's disease model mice / E.N. Minakawa, K. Miyazaki, K. Maruo [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2017. – Vol. 13, № 653. – P. 362-369.
363. Mitchell, J.A. Changes in sleep duration and timing during the middle-to-high school transition / J.A. Mitchell, K.H. Morales, A.A. Williamson [et al.] // *Journal of Adolescent Health*. – 2020. – Vol. 67, № 6. – P. 829-836.
364. Mohammadi, H. Sleep spindle characteristics in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) / H. Mohammadi, A. Aarabi, M. Rezaei [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2021. – Vol. 12 – P. 598632.
365. Morris, C.J. Circadian system, sleep and endocrinology / C.J. Morris, D. Aeschbach, F.A. Scheer // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2012. – Vol. 349. – P. 91–104.

366. Morrone, E. Microsleep as a marker of sleepiness in obstructive sleep apnea patients / E. Morrone, N. D'Artavilla Lupo, R. Trentin [et al.] // *Journal of Sleep Research*. – 2020. – Vol. 29, № 2. – P. e12882.
367. Mouradian, G.C. Perinatal hypoxemia and oxygen sensing / G.C. Mouradian Jr, S. Lakshminrusimha, G.G. Konduri // *Comprehensive Physiology*. – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. 1653-1677.
368. Mussi, N. The first-line approach in children with obstructive sleep apnea syndrome (OSA) / N. Mussi, R. Forestiero, G. Zambelli [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – P. 7092.
369. Muzumdar, H. Physiological effects of obstructive sleep apnea syndrome in childhood / H. Muzumdar, R. Arens // *Respiratory Physiology Neurobiology*. – 2013. – Vol. 188, № 3. – P. 370-382.
370. Nasr, N. Cerebral autoregulation in patients with obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness / N. Nasr, A.P. Traon, M. Czosnyka [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2009. – Vol. 16, № 3. – P. 386-391.
371. Nedergaard, M. Garbage truck of the brain / M. Nedergaard // *Science*. – 2013. – Vol. 340. – P. 1529–1530.
372. Nguyen, V.T. Temporal dynamics of pro-inflammatory cytokines and serum corticosterone following acute sleep fragmentation in male mice / V.T. Nguyen, C.J. Fields, N.T. Ashley // *PLoS One*. – 2023. – Vol. 18, № 12. – P. e0288889.
373. Nilsson, L.G. Overweight and cognition / L.G. Nilsson, E. Nilsson // *Scandinavian Journal of Psychology*. – 2009. – Vol. 50, № 6. – P. 660-667.
374. Noronha, A.C. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea in childhood / A.C. Noronha, V.M. de Bruin, M.A. Nobre e Souza [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2009. – Vol. 73, № 3. – P. 383-389.
375. Ochoa-Sanchez, R. Melatonin, selective and non-selective MT1/MT2 receptors agonists: differential effects on the 24-h vigilance states / R. Ochoa-Sanchez, S. Comai, G. Spadoni [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2014. – Vol. 561. – P. 156–161.

376. Ohayon, M. National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: first report / M. Ohayon, E.M. Wickwire, M. Hirshkowitz [et al.] // *Sleep Health*. – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 6–19.

377. Olini, N. Chronic social stress leads to altered sleep homeostasis in mice / N. Olini, I. Rothfuchs, D. Azzinnari [et al.] // *Behavioral Brain Research*. – 2017. – Vol. 327. – P. 167-173.

378. Operto, F.F. Emotional intelligence in children with severe sleep-related breathing disorders / F.F. Operto, F. Precenzano, I. Bitetti [et al.] // *Behavioral Neurology*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 6530539.

379. Osorio, R.S. Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly / R.S. Osorio, T.G.E. Pirraglia, A.W. Varga [et al.] // *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Neurology*. – 2015. – Vol. 84, № 19. – P. 1964-971.

380. Owens, J. Adolescent Sleep Working Group ; Committee on Adolescence. Insufficient sleep in adolescents and young adults : an update on causes and consequences / J. Owens // *Review Pediatrics*. – 2014. – Vol. 134, № 3. – P. e921-32.

381. Pace-Schott, E.F. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks / E.F. Pace-Schott, J.A. Hobson // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2002. – Vol. 3. – P. 591-605.

382. Pan, Q. Correlation between cognitive impairment and serum markers in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome / Q. Pan, H. Li, X. Gan // *Sleep and Breathing*. – 2024. – Vol. 28, № 2. – P. 683-690.

383. Parekh, A. Altered K-complex morphology during sustained inspiratory airflow limitation is associated with next-day lapses in vigilance in obstructive sleep apnea / A. Parekh, K. Kam, A.E. Mullins [et al.] // *Sleep*. – 2021. – Vol. 44. – P. zsab010.

384. Parekh, A. Slow-wave activity surrounding stage N2 K-complexes and daytime function measured by psychomotor vigilance test in obstructive sleep apnea / A. Parekh, A.E. Mullins, K. Kam [et al.] // *Sleep*. – 2019. – Vol. 42, № 3. – P. zsy256.

385. Parhizkar, S. Sleep deprivation exacerbates microglial reactivity and A β deposition in a TREM2-dependent manner in mice / S. Parhizkar, G. Gent, Y. Chen // *Science Translation Medicine*. – 2023. – Vol. 15, № 693. – P. eade6285.
386. Park, Ch.-S. Correlation of salivary cortisol level with obstructive sleep apnea syndrome in pediatric subjects / Ch.-S. Park, C. Guilleminault, Se.-H. Hwang [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2013. – Vol. 14. – P. 978-984.
387. Parker, J.L. Associations of baseline obstructive sleep apnea and sleep macroarchitecture with cognitive function after 8 years in middle-aged and older men from a community-based cohort study / J.L. Parker, A. Vakulin, G. Naik [et al.] // *Journal of Sleep Research*. – 2024. – Vol. 33, № 3. – P. e14078.
388. Parker, J.L. The association between obstructive sleep apnea and sleep spindles in middle-aged and older men: a community-based cohort study / J.L. Parker, Y.A. Melaku, A.L. D'Rozario [et al.] // *Sleep*. – 2022. – Vol. 45, № 3. – P. zsab282.
389. Parker, J.L. The association between sleep spindles and cognitive function in middle-aged and older men from a community-based cohort study / J.L. Parker, S.L. Appleton, Adams RJ, Melaku YA, D'Rozario AL, Wittert GA, Martin SA, Catcheside PG, B. Lechat [et al.] // *Sleep Health*. – 2023. – Vol. 9, № 5. – P. 774-785.
390. Patacchioli, F.R. Salivary biomarkers of obstructive sleep apnea syndrome in children / F.R. Patacchioli, A. Tabarrini, C.M. Ghiciuc [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2014. – Vol. 49. – P. 1145–1152.
391. Patel, A. Obstructive sleep apnea : cognitive outcomes / A. Patel, D.J. Chong // *Clinical Geriatric Medicine*. – 2021. – Vol. 37, № 3. – P. 457-467.
392. Patel, S.R. Sleep apnea genetics : it is time to wake up to the importance of sleep / S.R. Patel // *Cardiology*. – 2009. – Vol. 112, № 1. – P. 60–61.
393. Patel, V.A. Congenital nasal obstruction in infants : a retrospective study and literature review / V.A. Patel, M.M. Carr // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2017. – Vol. 99. – P. 78-84.
394. Pena-Bautista, C. Neuropsychological assessment and cortisol levels in biofluids from early Alzheimer's disease patients / C. Pena-Bautista, M. Baquero, I. Ferrer [et al.] // *Experimental Gerontology*. – 2019. – Vol. 123. – P. 10-16.

395. Petrov, M.E. Over-the-counter and prescription sleep medication and incident stroke : the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke study / M.E. Petrov, V.J. Howard, D. Kleindorfer // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2014. – Vol. 23, № 8. – P. 2110-2116.

396. Piantoni, G. Spatiotemporal characteristics of sleep spindles depend on cortical location / G. Piantoni, E. Halgren, S.S. Cash // *Neuroimage*. – 2016. – Vol. 146. – P. 236–245.

397. Pogodina, A. body dissatisfaction, weight status and health-related quality of life in adolescents / A. Pogodina, T. Astakhova, O. Dolgikh [et al.] // *Journal of Indian Association for Child and Adolescent Mental Health*. – 2024. – Vol. 20, № 1. – P. 39-48.

398. Pries, R. Distinguishing the impact of distinct obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and obesity related factors on human monocyte subsets / R. Pries, F.K. Kosyna, R. Depping [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 340.

399. Pruessner, J.C. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change / J.C. Pruessner, C. Kirschbaum, G. Meinlschmid, D.H. Hellhammer // *Psychoneuroendocrinology*. – 2003. – Vol. 28. – P. 916–931.

400. Purcell, S.M. Characterizing sleepspindles in 11,630 individuals from the National Sleep Research Resource / S.M. Purcell, D.S. Manoach, C. Demanuele // *Natural Communication*. – 2017. – Vol. 8. – P. 15930.

401. Raciti, L. Sleep in disorders of consciousness : a brief overview on a still under Investigated issue / L. Raciti, G. Raciti, D. Miliati [et al.] // *Brain Sciences*. – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 275.

402. Raff, H. Salivary cortisol in obstructive sleep apnea: the effect of CPAP / H. Raff, S.L. Ettema, D.C. Eastwood, B.T. Woodson // *Endocrine*. – 2011. – Vol. 40. – P. 137–139.

403. Rasch, B. About sleep's role in memory / B. Rasch J. Born // *Physiological Reviews*. – 2013. – Vol. 93, № 2. – P. 681-766.

404. Rasmussen, M.K. The glymphatic pathway in neurological disorders / M.K. Rasmussen, H. Mestre, M. Nedergaard // *Lancet Neurology*. – 2018. – Vol. 17, № 11. – P. 1016-1024.
405. Read, N. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome / N. Read, C. Jennings, A. Hare // *Emerging Topics in Life Sciences*. – 2023. – Vol. 7, № 5. – P. 467-476.
406. Redline, S. The familial aggregation of obstructive sleep apnea / S. Redline, P.V. Tishler, T.D. Tosteson [et al.] // *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. – 1995. – Vol. 151. – P. 682–687.
407. Reichert, C.F. Wide awake at bedtime? Effects of caffeine on sleep and circadian timing in male adolescents - a randomized crossover trial / C.F. Reichert, S. Veitz, M. Bühler [et al.] // *Biochemical Pharmacology*. – 2021. – Vol. 191. – P. 114283.
408. Reid Chassiakos, Y.L. Children and adolescents and digital media / Y.L. Reid Chassiakos, J. Radesky, D. Christakis // *Pediatrics*. – 2016. – Vol. 138, № 5. – P. e20162593.
409. Reiter, J. Sleep disorders in children with asthma / J. Reiter, M. Ramagopal, A. Gileles-Hillel, E. Forno // *Pediatric Pulmonology*. – 2022. – Vol. 57, № 8. – P. 1851-1859.
410. Reppert, S.M. Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes / S.M. Reppert, D.R. Weaver, C. Godson // *Trends of Pharmacolal Science*. – 1996. – Vol. 17 , № 3. – P. 100-102.
411. Rognvaldsdottir, V. Sleep deficiency on school days in Icelandic youth, as assessed by wrist accelerometry / V. Rognvaldsdottir, S.L. Gudmundsdottir, R.J. Brychta [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2017. – Vol. 33. – P. 103–108.
412. Rosenzweig, I. Changes in neurocognitive architecture in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure / I. Rosenzweig, M. Glasser, W.R. Crum [et al.] // *EBioMedicine*. – 2016. – Vol. 7. – P. 221-229.

413. Royant-Parola, S. The use of social media modifies teenagers' sleep-related behavior / S. Royant-Parola, V. Londe, S. Tréhout, S. Hartley // *Encephale*. – 2018. – Vol. 44, № 4. – P. 321-328.
414. Rubin, B.R. Sex and age differentially affect GABAergic neurons in the mouse prefrontal cortex and hippocampus following chronic intermittent hypoxia / B.R. Rubin, T.A. Milner, V.M. Pickel [et al.] // *Experimental Neurology*. – 2020. – Vol. 325, P. 113075.
415. Rubio, E. Poor sleep quality and obstructive sleep apnea are associated with maternal mood, and anxiety disorders in pregnancy / E. Rubio, E.J. Levey, M.B. Rondon [et al.] // *Maternal and Child Health Journal*. – 2022. – Vol. 26, № 7. – P. 1540-1548.
416. Rubio-Sastre, P. Acute melatonin administration in humans impairs glucose tolerance in both the morning and evening / P. Rubio-Sastre, F.A. Scheer, P. Gomez-Abellan [et al.] // *Sleep (Basel)*. – 2014. – Vol. 37, № 10. – P. 1715–1719.
417. Ruchała, M. Obstructive sleep apnea and hormones - a novel insight / M. Ruchała, B. Bromińska, E. Cyrańska-Chyrek [et al.] // *Archives of Medical Science*. – 2017. – Vol. 13, № 4. – P. 875-884.
418. Ruttorf, M. Neuroplastic changes in functional wiring in sensory cortices of the congenitally deaf : a network analysis / M. Ruttorf, Z. Tal, L. Amaral // *Human Brain Mapping*. – 2023. – Vol. 44, № 18. – P. 6523-6536.
419. Ryan, C.M. Adolescent obesity, adenotonsillar hypertrophy, and obstructive sleep apnea / C.M. Ryan, G. Pillar // *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. – 2015. – Vol. 191, № 11. – P. 1220-1222.
420. Rychkova, L. Inadequate sleep habits are associated with obesity in high school children / L. Rychkova, I. Madaeva, O. Berdina [et al.] // *Russian Pediatric Journal*. – 2021. – Vol. 2, № 3. – P. 38.
421. Samsoon, G.L.T. Difficult tracheal intubation: a retrospective study / G.L.T. Samsoon, J.R. Young // *Anaesthesia*. – 1987. – Vol. 42, № 5. – P. 487–490.

422. Sarac, S. Effect of mean apnea-hypopnea duration in patients with obstructive sleep apnea on clinical and polysomnography parameter / S. Sarac, G.C. Afsar // *Sleep and Breathing*. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 77-81.

423. Sateia, M.J. International classification of sleep disorders-third edition : highlights and modifications / M.J. Sateia // *Chest*. – 2014. – Vol. 146, № 5. – P. 1387-1394.

424. Saunamäki, T. CPAP treatment partly normalizes sleep spindle features in obstructive sleep apnea / T. Saunamäki, E. Huupponen, J. Lojonen, S.-L. Himanen // *Sleep Disorders*. – 2017. – P. 2962479.

425. Scarpina, F. Psychological well-being in obstructive sleep apnea syndrome associated with obesity: The relationship with personality, cognitive functioning, and subjective and objective sleep quality / F. Scarpina, I. Bastoni, S. Cappelli [et al.] // *Frontiers in Psychology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 588767.

426. Schwab, R.J. Understanding the anatomic basis for obstructive sleep apnea syndrome in adolescents / R.J. Schwab, C. Kim, B. Sheila [et al.] // *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. – 2015. – Vol. 191, № 11. – P. 1295-309.

427. Sehar, U. Effects of sleep deprivation on brain atrophy in individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / U. Sehar, U. Mukherjee, H Khan [et al.] // *Ageing Research Reviews*. – 2024. – Vol. 99. – P. 102397.

428. Semelka, M. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults / M. Semelka, J. Wilson, R. Floyd // *American Family Physician*. – 2016. – Vol. 94, № 5. – P. 355-360.

429. Senel, G.B. The comparison of the sleep structure and sleep spindle activity in children with primary snoring and sleep-disordered breathing / G.B. Senel, M.A. Suzgun, C.B. Amirov, D. Karadeniz // *Clinical Pediatrics (Phila)*. – 2023. – Vol. 62, № 6. – P. 565-570.

430. Seton, C. Chronic sleep deprivation in teenagers : practical ways to help review / C. Seton, D.A. Fitzgerald // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2021. – Vol. 40. – P. 73-79.

431. Shafiek, H. Obstructive sleep apnea in school-aged children presented with nocturnal enuresis / H. Shafiek, M. Evangelisti, N.H. Abd-Elwahab [et al.] // *Lung*. – 2020. – Vol. 198, № 1. – P. 187-194.
432. Shahid, A. STOP, THAT and one hundred other sleep scales / A. Shahid. – Springer Science+Business Media, 2012. – 439 p.
433. Shan, Z. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies / Z. Shan, H. Ma, M. Xie [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38, № 3. – P. 529-537.
434. Sheldon, S.H. Principles and practice of pediatric sleep medicine / S.H. Sheldon, R. Ferber, M.H. Kryger, D. Gozal. – eds. Elsevier Health Sciences, 2014. – 356 p.
435. Shetty, M. The effects of sleep disordered breathing on sleep spindle activity in children and the relationship with sleep, behavior and neurocognition / M. Shetty, A. Perera, M. Kadar [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2023. – Vol. 101. – P. 468-477.
436. Shi, N. Abnormal interaction between cortical regions of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome children / N. Shi, F. Pang, J. Chen [et al.] // *Cerebral Cortex*. – 2023. – Vol. 33, № 19. – P. 10332-10340.
437. Shibagaki, M. Duration of spindle bursts during nocturnal sleep in mentallyretarded children / M. Shibagaki, S. Kiyono // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. – 1983. – Vol. 55. – P. 645–651.
438. Shieu, M.M. Positive airway pressure and cognitive disorders in adults with obstructive sleep apnea : a systematic review of the literature / M.M. Shieu, A.B. Zaheed, C. Shannon [et al.] // *Neurology*. – 2022. – Vol. 99, № 4. – P. e334-e346.
439. Shokri-Kojori, E. β -amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation / E. Shokri-Kojori, G.J. Wang, C.E. Wiers [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2018. – Vol. 115, № 17. – P. 4483–4488.
440. Showler, L. Sleep during and following critical illness : a narrative review / L. Showler, Y. Ali Abdelhamid, J. Goldin, A.M. Deane // *World Journal of Critical Care Medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 3. – P. 92-115.

441. Siclari, F. Dreaming in NREM sleep : a high-density EEG study of slow waves and spindles / F. Siclari, G. Bernardi, J. Cataldi, G. Tononi // *Journal of Neuroscience*. – 2018. – Vol. 38, № 43. – P. 9175-9185.
442. Sivertsen, B. Sleep and body mass index in adolescence: results from a large population-based study of Norwegian adolescents aged 16 to 19 years / B. Sivertsen, S. Pallesen, L. Sand, M. Hysing // *BMC Pediatrics*. – 2014. – Vol. 14. – P. 204–214.
443. Smith, D.F. OSA and cardiovascular risk in pediatrics / D.F. Smith, R.S. Amin // *Chest*. – 2019. – T. 156, №. 2. – P. 402-413.
444. Sottile, M.L. Heat shock proteins and DNA repair mechanisms: an updated overview / M.L. Sottile, S.B. Nadin // *Cell Stress Chaper.* – 2018. – Vol. 23, № 3. – P. 303-315.
445. Stevens, D. Sleep spindle activity correlates with implicit statistical learning consolidation in untreated obstructive sleep apnea patients / D. Stevens, C.W.Y. Leong, H. Cheung [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2021. – Vol. 86. – P. 126-134.
446. Strait, R.B. Salivary cortisol does not correlate with metabolic syndrome markers or subjective stress in overweight children / R.B. Strait, M.J. Slattery, A.L. Carrel [et al.] // *Journal of Childhod Obesity*. – 2018. – Vol. 3, № 2. – P. 8.
447. Sun, L. K-complex morphological features in male obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome patients / L. Sun, X. Zang, S. Huang // *Respiratory Physiology and Neurobiology*. – 2018. -. Vol. 248. – P. 10–16.
448. Swift, P.G. Clinical observations on response to nasal occlusion in infancy / P.G. Swift, J.L. Emery // *Archives of Disease in Childhood*. – 1973. – Vol. 48. – P. 947–951.
449. Swihart, B.J. Characterizing sleep structure using the hypnogram / B.J. Swihart, B. Caffo, K. Bandeen-Roche, N.M. Punjabi // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2008. – Vol. 4, № 4. – P. 349-55.
450. Tan, B. Cortical grey matter changes, behavior and cognition in children with sleep disordered breathing / B. Tan, K. Tamanyan, L. Walter [et al.] // *Journal of Sleep Research*. – 2024. – Vol. 33, № 3. – P. e14006.

451. Teh, J.Z. Overnight declarative memory consolidation and non-rapid eye movement sleep electroencephalographic oscillations in older adults with obstructive sleep apnea / J.Z. Teh, L. Grummitt, C. Haroutonian [et al.] // *Sleep*. – 2023. – Vol. 46, № 6. – P. zsad087.

452. Ter Wolbeek, M. Neonatal glucocorticoid treatment: long-term effects on the hypothalamus–pituitary–adrenal axis, immune system, and problem behavior in 14–17 year old adolescents / M. Ter Wolbeek, A. Kavelaars, W.B. de Vries [et al.] // *Brain Behavioral and Immunity*. – 2015. – Vol. 45. – P. 128–138.

453. Thabet, F. Common sleep disorders in children: assessment and treatment / F. Thabet, B. Tabarki // *Neurosciences (Riyadh)*. – 2023. – Vol. 28, № 2. – P. 85-90.

454. Tomas, V.M. Spanish version of the Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ). A useful instrument in investigation of sleep disturbances in childhood. Reliability analysis / V.M. Tomas, T.A. Miralles, S.B. Beseler // *Anales de Pediatría*. – 2007. – Vol. 66, № 2. – P. 121-128.

455. Tonon, A.C. Sleep disturbances, circadian activity, and nocturnal light exposure characterize high risk for and current depression in adolescence / A.C. Tonon, D.B. Constantino, G.R. Amando [et al.] // *Sleep*. – 2022. – Vol. 45, № 7. – P. zsa104.

456. Tononi, G. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis / G. Tononi, C. Cirelli // *Brain research bulletin*. – 2003. – T. 62, №. 2. – C. 143-150.

457. Tononi, G. Sleep and the price of plasticity : from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration / G. Tononi, C. Cirelli // *Neuron*. – 2014. – Vol. 81, № 1. – P. 12–34.

458. Toor, B. Sleep, orexin and cognition / B. Toor, LB. Ray, A. Pozzobon, S.M. Fogel // *Frontiers of Neurology and Neuroscience*. – 2021. – Vol. 45. – P. 38-51.

459. Touitou, Y. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption / Y. Touitou, A. Reinberg, D. Touitou // *Life Sciences*. – 2017. – Vol. 173. – P. 94-106.

460. Vanek, J. Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment / J. Vanek, J. Prasko, S. Genzor [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2020. – Vol. 72. – P. 50-58.

461. Velu, P.S. A review of uvulopalatopharyngoplasty for pediatric obstructive sleep apnea / P.S. Velu, R.R. Kariveda, W.J. Palmer, J.R. Levi // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2024. – Vol. 176. – P. 111819.
462. Vojnits, B. Mobile sleep EEG suggests delayed brain maturation in adolescents with ADHD: A focus on oscillatory spindle frequency / B. Vojnits, T.Z. Magyar, O. Szalardy [et al.] // *Research in Developmental Disabilities*. – 2024. – Vol. 146. – P. 104693.
463. Volluz, K. Comparison of plasma and CSF biomarkers in predicting cognitive decline / K. Volluz, J. Hassenstab, P. Verghese [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2022. – Vol. 9, № 11. – P. 1739-1751.
464. Wennberg, R. Intracranial cortical localization of the human K-complex / R. Wennberg // *Clinical Neurophysiology*. – 2010. – Vol. 121. – P. 1176-1186.
465. Wu, C. NLRP3/miR-223-3p axis attenuates neuroinflammation induced by chronic intermittent hypoxia / C. Wu, W. Xing, Y. Zhang // *Functional & Integrative Genomics*. – 2023. – Vol. 23, № 4. – P. 342.
466. Wu, J. Gut microbiota dysbiosis in 4- to 6-year-old children with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome / J. Wu, Y. Lu, X. Cai [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2022. – Vol. 57, № 9. – P. 2012-2022.
467. Wu, Z.H. The role of nitric oxide (NO) levels in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a meta-analysis / Z.H. Wu, Y. Tang, X. Niu, H.Y. Sun. *Sleep and Breathing*. 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 9-16.
468. Wulterkens, B.M. Sleep structure in patients with COMISA compared to OSA and insomnia / B.M. Wulterkens, L.W.A. Hermans, P. Fonseca [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2023. – 19, № 6. – P. 1051-1059.
469. [www.who.int \[Internet\]](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/). Growth reference 5-19 years. BMI-forage (5-19 years). – 2007. – URL: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/ [cited 2018 Jul 9].
470. Xiang, Y. Physiological amyloid-beta clearance in the periphery and its therapeutic potential for Alzheimer's disease / Y. Xiang, X-L. Bu, Y-H. Liu [et al.] // *Acta Neuropathology*. – 2015. – Vol. 130, № 4. – P. 487-99.

471. Xiao, L. Analysis of the risk factors associated with obstructive sleep apnea syndrome in Chinese children / L. Xiao, S. Su, J. Liang [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2022. – Vol. 10. – P. 900216.
472. Xie, L. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain / L. Xie, H. Kang, Q. Xu [et al.] // *Science*. – 2013. – Vol. 342. – P. 373-377.
473. Xu, C. Quantitative analysis of size and regional distribution of corpora amylacea in the hippocampal formation of obstructive sleep apnoea patients / C. Xu, J.E. Owen, T. Gislason // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 20892.
474. Xu, J. Exploration of the association between obesity and cognitive Impairment in Chinese children with mild or moderate obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome / J. Xu, X. Wang, C. Qian [et al.] // *Journal of Pediatric Nursing*. – 2020. – Vol. 53. – P. 36-40.
475. Xu, H. A systematic review and meta-analysis of the association between serotonergic gene polymorphisms and obstructive sleep apnea syndrome / H. Xu, J. Guan, H. Yi [et al.] // *PLOS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e86460.
476. Xu, W. Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea/ W. Xu, L. Chi, B. W. Row [et al.] // *Neuroscience*. – 2004. – Vol. 126, № 2. – P. 313-323.
477. Xu, Z. Risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in children / Z. Xu, Yu. Wu, J. Tai // *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. – 2020. – Vol. 49, № 1. – P. 11.
478. Yang, X.H. Correlation between the serum level of advanced oxidation protein products and the cognitive function in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome / X.H. Yang, X. Liu, J. Shang [et al.] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 2013. – Vol. 36. – P. 274-279.
479. Yang, Y. Alzheimer's disease biomarkers and complement proteins mediate the impact of sleep fragmentation on cognitive impairment in obstructive sleep apnea patients without dementia / Y. Yang, M. Li, B. Leng // *Journal of Alzheimers Disease*. – 2023. – Vol. 95, № 4. – P. 1685-1696.

480. Yang, Y. Melatonin regulates microglial M1/M2 polarization via AMPK α 2-mediated mitophagy in attenuating sepsis-associated encephalopathy / Y. Yang, J. Ke, Y. Cao [et al.] // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2024. – Vol. 177. – P. 117092.

481. Ye, X.H. Liver x receptor gene expression is enhanced in children with obstructive sleep apnea-hyperpnoea syndrome and cyclooxygenase-2 (COX-2) is correlated with severity of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) / X. H. Ye, H. Chen, Q. Yu [et al.] // *Medical Science Monitor*. – 2017. – Vol. 23. – P. 3261-3268.

482. Yeh, T.K. An exploratory analysis of the relationship between cardiometabolic risk factors and cognitive/academic performance among adolescents / T.K. Yeh, Y.C. Cho, T.C. Yeh [et al.] // *BioMed Research International*. – 2015. – P. 520619.

483. Yetkin, O. Effect of CPAP on sleep spindles in patients with OSA / O. Yetkin, D. Aydogan // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2018. – Vol. 247, № 2. – P. 71–73.

484. Youn, S. Time to take sleeping pills and subjective satisfaction among cancer patients / S. Youn, B. Choi, S. Lee [et al.] // *Psychiatry Investigation*. – 2020. – Vol. 17, № 3. – P. 249-255.

485. Yu, C. Alterations of brain gray matter volume in children with obstructive sleep apnea / C. Yu, Y. Fu, Y. Lu [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1107086.

486. Yu, L. KARS mutations impair brain myelination by inducing oligodendrocyte deficiency : one potential mechanism and improvement by melatonin / L. Yu, Z. Chen, X. Zhou [et al.] // *Journal of Pineal Research*. – 2024. – Vol. 76, № 5. – P. e12998.

487. Zaffanello, M. Mental health and cognitive development in symptomatic children and adolescents scoring high on habitual snoring : role of obesity and allergy / M. Zaffanello, A. Pietrobelli, L. Zoccante [et al.] // *Children (Basel)*. – 2023. – Vol. 10, № 7. – P. 1183.

488. Zandieh, S.O. Sleep from infancy through adolescence / S.O. Zandieh, S. Johnson, E.S. Katz // *Sleep Medicine Clinics*. – 2023. – Vol. 18, № 2. – P. 123-134.
489. Zarezadehmehrizi, A. Exercise training ameliorates cognitive dysfunction in amyloid beta-injected rat model: possible mechanisms of Angiostatin/VEGF signaling / A. Zarezadehmehrizi, J. Hong, J. Lee [et al.] // *Metabolic Brain Diseases*. – 2021. – Vol. 36, № 8. – P. 2263-2271.
490. Zdravkovic, M. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk : the role of dyslipidemia, inflammation, and obesity / M. Zdravkovic, V. Popadic, S. Klasnja [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 898072.
491. Zhang, B. Relationship between ODI and sleep structure of obstructive sleep apnea and cardiac remodeling / B. Zhang, S. Lu, H. Guo [et al.] // *Sleep and Breathing*. – 2024. – Vol .28, № 1. – P. 173-181.
492. Zhang, Z. Association study of genetic variations of inflammatory biomarkers with susceptibility and severity of obstructive sleep apnea / Z. Zhang, Q. Wang, B. Chen [et al.] // *Molecular Genetic & Genomic Medicine*. – 2019. – Vol. 7, № 8. – P. e801.
493. Zhao, Y. Association between 5-HT_{2A} receptor polymorphisms and risk of obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhao, L. Tao, P. Nie // *Gene*. – 2013. – Vol. 530, № 2. – P. 287-94.
494. Zheng, Y. Methamphetamine augments HIV-1 gp120 inhibition of synaptic transmission and plasticity in rat hippocampal slices: Implications for methamphetamine exacerbation of HIV-associated neurocognitive disorders / Y. Zheng, B. Reiner, J. Liu // *Neurobiology of Disease*. – 2022. – Vol. 168. – P. 105712.
495. Zhu, Q. Sleep spindle characteristics and relationship with memory ability in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome / Q. Zhu, F. Han, J. Wang [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 2. – P. 634.
496. Zhuang, X. Discordant subjective perception of sleep in patients with obstructive sleep apnea and insomnia : a retrospective study / X. Zhuang, X. Zhang, L. Zhang // *Medical Science Monitor*. – 2022. – Vol. 28. – P. e937134.

497. Zirlik, S. Melatonin and omentin: influence factors in the obstructive sleep apnoea syndrome? / S. Zirlik, K.M. Hildner, A. Targosz [et al.] // *Journal of Physiological Pharmacology*. – 2013. – Vol. 64, № 3. – P. 353-360.

498. Zisapel, N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation / N. Zisapel // *British Journal of Pharmacology*. – 2018. – Vol. 175, № 16. – P. 3190-3199.

499. Zolotoff, C. Obstructive sleep apnea, hypercoagulability, and the blood-brain barrier / C. Zolotoff, L. Bertolotti, D. Gozal [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10, № 14. – P. 3099.

500. Zou, H. Clinical and polysomnographic characteristics of nonobese and obese Chinese patients with obstructive sleep apnea / H. Zou, J. Qingge, Y. Weiyi [et al.] // *Journal of Clinical Neurophysiology*. – 2022. – Vol. 39, № 7. – P. 631-636.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

(справочное)

Классификации нарушений сна

Таблица А.1 – Классификация нарушений сна по МКБ-10 и других ассоциированных расстройств

Рубрика и код по МКБ-10	Нарушения сна и другие ассоциированные расстройства
<u>Расстройства сна (G47):</u> G47.0 G47.1 G47.2 G47.3 G47.4 G47.8 G47.9	Нарушения засыпания и поддержания сна (бессонница) Нарушения в виде повышенной сонливости (гиперсомния) Нарушения цикличности сна и бодрствования Апноэ во сне (центральное, обструктивное) Нарколепсия и катаплексия Другие нарушения сна (синдром Клейне–Левина) Нарушение сна неуточненное
<u>Расстройства сна неорганической этиологии (F51):</u> F51.0 F51.1 F51.2 F51.3 F51.4 F51.5 F51.8 F51.9	Бессонница неорганической этиологии Сонливость (гиперсомния) неорганической этиологии Расстройство режима сна и бодрствования неорганической этиологии Снохождение (сомнамбулизм) Ужасы во время сна (ночные ужасы) Кошмары Другие расстройства сна неорганической этиологии Расстройство сна неорганической этиологии неуточненное (эмоциональное расстройство сна)
<u>Другие респираторные нарушения, возникшие в перинатальном периоде (P28):</u> P28.3	Первичное апноэ во время сна у новорожденного
<u>Ожирение (E66):</u> E66.2	Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией Синдром гиповентиляции при ожирении. Пикквикский синдром

Примечание: МКБ – международная классификация болезней

Таблица А.2 – Классификация нарушений сна, представленная в Руководстве по диагностике и статистике психических расстройств 5-го пересмотра (DSM-5, 2013 год)

Диагноз	Краткое описание
Расстройство в виде бессонницы	Ненадлежащее количество или качество сна
Расстройство в виде гиперсомноленции	Повышенная сонливость в дневное время
Нарколепсия	Периоды выраженной сонливости в течение дня, часто сопровождающиеся утратой мышечного тонуса
Синдром обструктивного апноэ/ гипопноэ сна	Снижение насыщенности крови кислородом за счет респираторной обструкции во время сна
Расстройство циркадного ритма сна бодрствования	Нарушение согласованности между внутренними и внешними ритмами сна/бодрствования
Парасомнии	Пароксизмы неэпилептической природы во время сна
Расстройства пробуждения медленной фазы сна	Снохождения и ночные страхи
Расстройство в виде кошмарных сновидений	Кошмарные сновидения
Поведенческие расстройства фазы быстрого сна	Повторяющиеся эпизоды возбуждения, сопровождающиеся вокализациями и движениями, такими как подергивания или ритмические резкие движения ногами (отражают начало сновидений). Редко встречаются у детей.
Синдром беспокойных ног	Побуждение двигать ногами или другими частями тела, сопровождающееся неприятными ощущениями

Таблица А.3 – 3-я Международная классификация расстройств сна (ICSD-3, 2014 год)

Типы нарушений сна
Инсомния
Расстройства циркадных ритмов
Расстройства дыхания во сне (апноэ)
Гиперсомнии центрального характера
Парасомнии
Расстройства движений во сне (синдром «беспокойных» ног, бруксизм, ритмические движения)
Другие расстройства сна

Приложение Б
(обязательное)

Анкета для выявления нарушений сна у подростков (Adolescent Sleep Habits Survey, ASHS, A.Shahid, 2012), русскоязычная переводная версия

Дата рождения: Месяц _____ День: _____ Год: _____

Пол: мужской женский

Были ли у тебя в течение ближайших двух недель симптомы ОРВИ (кашель, повышение температуры, заложенность носа), травмы, смена обстановки или другие ситуации, которые могли повлиять на сон: Да Нет

Если «Да», укажи, что именно: _____

Данная анкета предназначена для того, чтобы выявить наличие проблем, связанных со сном. Поэтому важно ответить на все вопросы настолько точно и самостоятельно, насколько это возможно.

1. Пожалуйста, охарактеризуй основную проблему(-мы), связанную(-ые) со сном, если таковая (-ые) имеется (-ются), или укажите, что проблем со сном нет:

2. Как давно ты имеешь проблемы со сном? (отметь один вариант, если проблема/-ы есть)

менее 1 мес. 1-6 мес.

6-12 мес. 1-5 лет

более 5 лет

3. Твоя проблема (-мы), связанная со сном, ухудшилась в течение последнего времени (если проблема/-ы есть)? Да Нет Затрудняюсь с ответом

4. Что, по твоему мнению, могло стать причиной проблемы(-м), связанной(-ых) со сном? (отметь все, что имеет отношение к данному вопросу, если проблема/-ы есть)

стрессовые ситуации

проблемы в отношениях с родителями/родственниками

проблемы в отношениях с одноклассниками

несоблюдение режима сна

несоблюдение режима приема пищи

- будят родители встаю в туалет
 не знаю, просто встаю другое: _____

15. После того, как ты лег(-ла) в кровать, сколько обычно времени необходимо, чтобы заснуть? _____ мин.

16. Как ты думаешь, сколько времени тебе необходимо спать, чтобы чувствовать себя бодрым (-ой) каждый день? ___ час. ___ мин.

17. В течение последних двух недель, как часто тебе приходилось делать это в кровати? (выбери один ответ на вопрос) (оценивается каждая из двух недель)

	Каждую ночь	Несколько раз в неделю	Два раза в неделю	Один раз в неделю	Ни разу
Читать	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Смотреть телевизор	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Принимать пищу	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Делать домашнее задание	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Лежать, думая о чем-то тревожном, беспокоиться	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18. Когда ты не можешь заснуть, после того как лег (-ла) в кровать, что ты делаешь? (отметь все, что имеет отношение к данному вопросу)

- Лежишь и пытаешься заснуть
 Чем-нибудь занимаешься в кровати (напр., читаешь или смотришь TV)
 Встаешь и смотришь TV
 Встаешь и пьешь теплое молоко
 Встаешь и пьешь что-то другое: газировку, воду, кофе, чай
 Другое (пожалуйста, уточни) _____

19. Пожалуйста, обведи цифру от 1 до 10, которая указывает на то, трудно ли тебе расслабиться (физически), когда ты пытаешься заснуть.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Совсем не трудно					Немного трудно					Очень трудно

20. Пожалуйста, обведи цифру от 1 до 10, которая указывает на то, трудно ли тебе ни о чем не думать, когда ты пытаешься заснуть.

Всю ночь мучился (-ась) кошмарами?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ходил (-а) во сне?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Хорошо спал (-а) всю ночь?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Имел (-а) ночной позыв к мочеиспусканию?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Проснулся (-ась) один раз за ночь?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Храпел (-а)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Просыпался (-ась) от чувства нехватки воздуха, остановок дыхания?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Остался (-ась) неудовлетворенным своим сном?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

22. Во время дневного бодрствования, испытываешь ли ты повышенную сонливость (очень хочется спать, неожиданно засыпаешь в неподходящей обстановке)?

- | | | |
|-------------------------------------|---|--|
| <input type="checkbox"/> нет | <input type="checkbox"/> это меня немного беспокоит | <input type="checkbox"/> это меня сильно беспокоит |
| <input type="checkbox"/> да, иногда | <input type="checkbox"/> это большая проблема | |

23. Бывает ли у тебя чувство дремоты в дневное время? (отметь все, что имеет отношение к данному вопросу)

- я никогда не дремал (-а)
- у меня бывает чувство дремоты каждый день
- у меня бывает чувство дремоты в выходные дни
- у меня бывает чувство дремоты во время школьных занятий
- у меня бывает чувство дремоты во время болезни

Приложение В
(обязательное)

Эпвортская шкала сонливости (Epworth Sleepiness Scale, ESS)

Таблица В.1 – Шкала оценки дневной сонливости для подростков (ESS в модификации А.Н. Алексеевой и соавт., 2015 год)

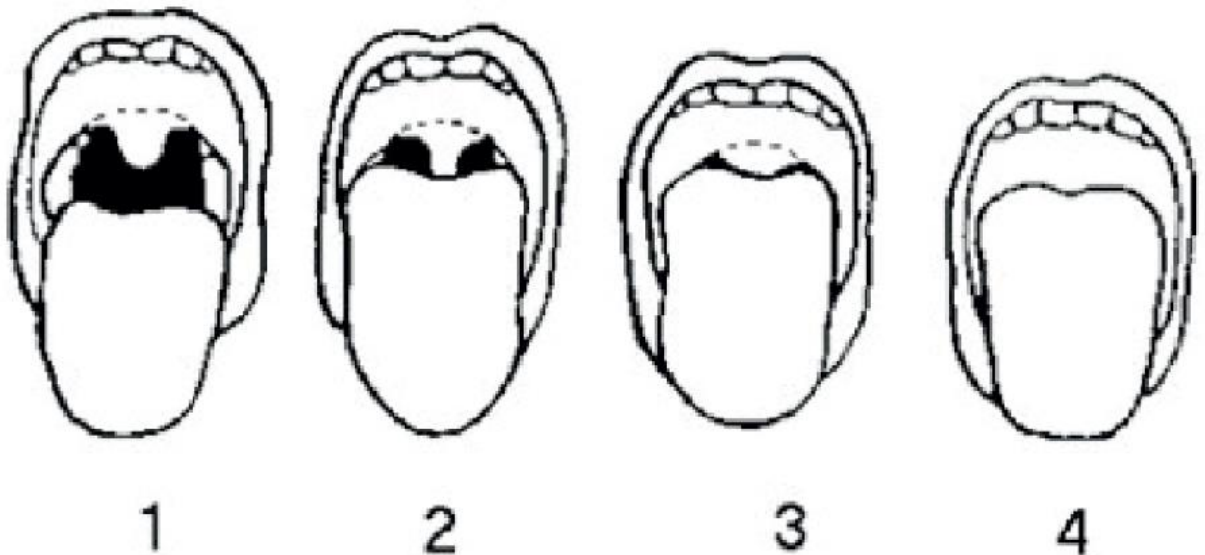
Ситуация*	Оценка вероятности дремоты или засыпания, баллы
Читая сидя	
Просматривая телепередачи	
Сидя в общественном месте без проявления активности (на занятиях или в кино, театре)	
В качестве пассажира в машине при движении без остановки в течение часа	
Во время отдыха в кровати во второй половине дня, если позволяет ситуация	
Сидя в спокойной обстановке после обеда	
Сидя и разговаривая с кем-либо	
Во время игры с друзьями	

* - Ситуации, в которых есть вероятность задремать или уснуть:

0 баллов - никогда; 1 балл - низкая вероятность; 2 балла - умеренная вероятность;
3 балла - высокая вероятность

Приложение Г
(справочное)

Визуальная оценка проходимости верхних дыхательных путей на уровне глотки по классификации Mallampati в модификации Samsoon & Young



При максимальном открывании рта и выведении языка визуализируются:

I класс — мягкое нёбо, зев, язычок;

II класс — мягкое нёбо и язычок;

III класс — основание язычка;

IV класс — только твердое нёбо

Рисунок Г.1 – Картина ротоглотки при выполнении теста Маллампати
(воспроизведено из [38])

Приложение Д
(обязательное)

**Индикаторы и показатели качества сна и их вариативные значения в
подростковом возрасте**

Таблица Д.1 – Нормативы параметров качества сна для подростков 14-17 лет [246, 376]

Индикатор	Показатель	Установленная норма	Допустимо, но не желательно	Не норма
Длительность	Латентность сна, мин.	≤ 15	16-45	>45
	ОВС, ч.	8-10	≥ 7 , но <8 >10 , но ≤ 11	<7 >11
Интенсивность	I стадия, %	≤ 5	6-20	>20
	II стадия, %	не определена	$\leq 61-80$	>81
	III стадия, %	20-25	6-20	≤ 5
	ФБС, %	21-30	11-20	≤ 10
Непрерывность	Пробуждение > 5 мин, число за ночь	0-1	2	>3
	WASO, мин.	≤ 20	21-50	≥ 51
	Эффективность сна, %	≥ 85	75-84	≤ 74
Дневной сон	Число эпизодов за 24 часа	0-1	2	≥ 3
	Длительность, мин.	≤ 20	21-120	>121
	Число дней в неделю	0	>1	не определена

ОВС – общее время сна; WASO - время бодрствования после начала сна и до окончательного пробуждения; ФБС – фаза быстрого сна

Приложение Е
(справочное)

Оценка развития внимания и мышления у подростков

Таблица Е.1 – Шкала перевода показателей свойств внимания (по методике «Корректурная проба») в сопоставимые шкальные оценки

Продуктивность		Точность		Продуктивность		Точность	
знаки	баллы	%	баллы	знаки	баллы	%	баллы
менее 1010	1	менее 70	1	2660-2825	16	84-85	12
1010-1175	3	70-72	2	2825-2990	17	85-87	13
1175-1340	5	72-73	3	2990-3155	18	87-88	14
1340-1505	7	73-74	4	3155-3320	19	88-90	15
1505-1670	9	74-76	5	3320-3485	20	90-91	16
1670-1835	10	76-77	6	3485-3650	21	91-92	17
1835-2000	11	77-79	7	3650-3815	22	92-94	18
2000-2165	12	79-80	8	3815-3980	23	94-95	20
2165-2330	13	80-81	9	3980-4145	24	95-96	22
2330-2495	14	81-83	10	4145-4310	25	96-98	24
2495-2660	15	83-84	11	более 4310	26	более 98	26

		В	Время (с)	Т	
I карта	1. бурав	1	6	+1	$A_1=B_1+T_1$
	2. шуруп	9	6-60	0	
	3. пила	1	6-120	-1	
	4. топор	5	120	-2	
II карта	1. карандаш	1	3	+1	$A_2=B_2+T_2$
	2. авторучка	1	3-40	0	
	3. ученич. перо	5	40-60	-1	
	4. тетрадь	9	60	-2	
III карта	1. часы	1	3	+1	$A_3=B_3+T_3$
	2. очки	9	3-40	0	
	3. весы	1	40-60	-1	
	4. термометр	1	60	-2	
IV карта	1. шкаф	1	3	+1	$A_4=B_4+T_4$
	2. кровать	9	3-40	0	
	3. комод	1	40-60	-1	
	4. этажерка	5	60	-2	
V карта	1. пуговица	1	3	+1	$A_5=B_5+T_5$
	2. катушка	9	3-40	0	
	3. пряжа	1	40-60	-1	
	4. крючок	1	60	-2	

Рисунок Е.1 – Оценка уровня логического мышления в баллах. А – показатель успешности мышления; В – оценка успешности; Т – оценка времени, затраченного на выполнение пробы

Приложение Ж
(обязательное)

Значимые корреляционные взаимосвязи клинико-anamнестических, функциональных, лабораторных показателей и когнитивных функций у мальчиков-подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна при нормальной массе тела и ожирении

Таблица Ж.1 – Характеристика корреляционных связей[#] данных субъективного обследования с клинико-anamнестическими, полисомнографическими и лабораторными показателями подростков с СОА/ГС

показатели	ОГ-I (n=20)		ОГ-II (n=35)	
	r	p	r	p
Общее время сна*				
АПГАР1			0,361	0,033
храп	-0,447	0,048		
Время отхода ко сну*				
M1	0,476	0,034		
Время утреннего пробуждения*				
ОТ			0,360	0,034
ОТ/ОБ			0,356	0,036
ОТ/рост			0,409	0,015
ПС			0,356	0,036
АСВ	0,467	0,038		
ПрМСВ	-0,473	0,035		
Социальный джетлаг (мин.)				
ВР	-0,487	0,029		
МВС			-0,431	0,010
ПС			0,349	0,040
ФБС			-0,366	0,030

Продолжение Таблицы Ж.1

ПМСВ			0,366	0,030
ПрМСВ			0,343	0,044
Длительность дневного сна				
ВЗ			0,409	0,015
ЭС			-0,373	0,027
ИСС			0,350	0,039
ПС	0,585	0,007		
МВС	-0,490	0,028		
ФБС	-0,544	0,013		
ИД	0,508	0,022		
АСВ	-0,459	0,042		
АКК	-0,599	0,005		
БА	0,574	0,008		
Эпвортская шкала сонливости				
АСВ			-0,359	0,034
ПКК			0,371	0,028

ОТ – окружность талии; ОТ/рост – отношение талия/рост; ВР - вес при рождении; АПГАР1 – оценка по шкале Апгар на 1 минуте; ЖКТ – патология желудочно-кишечного тракта; ДУ – дневная утомляемость; ВЗ – субъективное время засыпания; ВОС – привычное время отхода ко сну; ПС – поверхностный сон; МВС – медленноволновой сон; ФБС – фаза «быстрого» сна; ИСС – индекс смен стадий сна; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; ИД – индекс десатурации; ЭС – эффективность сна; ПМСВ – плотность «медленных сонных веретен»; АСВ – амплитуда «сонных веретен»; ПрМСВ – продолжительность «медленных сонных веретен»; ПКК – плотность k-комплексов; АКК – амплитуда k-комплексов; М1 – концентрация утреннего мелатонина (6:00-7:00); БА – концентрация плазменного бета-амилоида 42. * - средний показатель в будние и выходные дни. ** - просмотр ТВ, использование гаджетов, компьютера. # - в Таблицах Ж.1 – Ж.8 представлены только значимые корреляционные связи ($p < 0,05$). ¹ – беспричинное откладывание времени сна. p - уровень статистической значимости; r - коэффициент корреляции Спирмена

Таблица Ж.2 – Анализ взаимосвязей данных объективного обследования сна (макроструктура) с характеристиками нейрофизиологических паттернов сна, клинико-anamнестическими и лабораторными показателями у мальчиков с СОА/ГС в зависимости от МТ

показатели	ОГ-I (n=20)		ОГ-II (n=35)	
	r	p	r	p
Латенция сна				
ШМ			-0,356	0,036
ЧСВ			0,338	0,047
ПМСВ			-0,404	0,016
АСВ			0,450	0,007
ПрМСВ			-0,558	0,000
ПКК			-0,454	0,006
АКК			0,561	0,000
ПрКК			0,520	0,001
МЗ			-0,515	0,002
К1			-0,641	0,000
К2			-0,365	0,031
К3			-0,392	0,020
К4			-0,440	0,008
Эффективность сна				
К4	-0,461	0,041		
Количество ночных пробуждений				
ВР			-0,349	0,040
Общее время бодрствования в течение ночи (WASO)				
АПГАР1			-0,346	0,042
ЧСВ			-0,499	0,002
ПМСВ			0,460	0,005
АСВ			-0,369	0,029
ПрМСВ			0,459	0,006

Продолжение Таблицы Ж.2

АКК			-0,561	0,000
ПрКК			-0,493	0,003
К1			0,344	0,043
К3			0,490	0,003
БАм			0,473	0,004
Медленноволновой сон («дельта-сон»)				
ЧСВ	0,478	0,033	0,393	0,020
ПМСВ	-0,475	0,034	-0,443	0,008
АСВ			0,597	0,000
ПрМСВ			-0,555	0,001
ПКК			-0,660	0,000
АКК	0,643	0,002		
ПрКК	0,533	0,015	0,456	0,006
М2			-0,427	0,010
М3			-0,351	0,039
К1			-0,451	0,007
К2			-0,382	0,023
К3			-0,712	0,000
К4			-0,509	0,002
БАм	-0,410	0,042	-0,373	0,027
Фаза «быстрого» сна				
ЧСВ	0,548	0,012	0,628	0,000
ПСВ	-0,539	0,014	-0,564	0,000
АСВ			0,780	0,000
ПрМСВ	-0,607	0,005	-0,653	0,000
ПКК			-0,581	0,000
АКК	0,511	0,021	0,689	0,000
ПрКК	0,563	0,010	0,768	0,000

Продолжение Таблицы Ж.2

МЗ			-0,603	0,000
К1			-0,718	0,000
К2			-0,352	0,038
К3			-0,433	0,009
К4			-0,746	0,000
БАм			-0,340	0,046
Реакции ЭЭГ-активации («arousals»)				
ПСВ			0,366	0,030
ПКК			0,484	0,003
АКК			-0,407	0,015
БАм			0,459	0,006
БТШ			0,427	0,011
Индекс апноэ/гипопноэ				
ШМ	0,649	0,002	0,378	0,025
АПГАР1			-0,442	0,008
ЧСВ	-0,482	0,031	-0,686	0,000
ПМСВ	0,522	0,018	0,5603	0,000
АСВ			-0,537	0,001
ПрМСВ			0,708	0,000
ПКК	0,682	0,001	0,403	0,016
АКК	-0,695	0,001	-0,695	0,000
ПрКК	-0,684	0,001	-0,666	0,000
МЗ	0,609	0,004	0,508	0,002
К1	0,661	0,002	0,401	0,017
К2	0,493	0,027		
К3			0,346	0,042
К4			0,663	0,000
БАм	0,574	0,008	0,701	0,000

Продолжение Таблицы Ж.2

БТШ			0,368	0,029
Индекс десатурации				
ШМ	0,471	0,036	0,455	0,006
АПГАР1			-0,455	0,006
ЧСВ	-0,537	0,015	-0,660	0,000
ПМСВ	0,595	0,006	0,625	0,000
АСВ			-0,566	0,000
ПрМСВ			0,682	0,000
ПКК	0,718	0,000	0,386	0,022
АКК	-0,718	0,000	-0,685	0,000
ПрКК	-0,678	0,001	-0,693	0,000
М3	0,638	0,002	0,573	0,000
К1	0,634	0,003	0,440	0,008
К2			0,408	0,015
К3			0,370	0,029
К4			0,709	0,000
БАм	0,588	0,006	0,731	0,000
БТШ			0,426	0,011
Индекс смен стадий сна				
ЧСВ	-0,486	0,030	-0,534	0,001
ПМСВ	0,847	0,000	0,503	0,002
ПрМСВ			0,599	0,000
ПКК	0,542	0,014	0,416	0,013
АКК	-0,543	0,013	-0,539	0,001
ПрКК			-0,419	0,012
М3	0,623	0,003	0,363	0,032
К4			0,532	0,001
БАм			0,606	0,000

Продолжение Таблицы Ж.2

Индекс переходов МВС/ПС				
ШМ	0,607	0,005		
ЧСВ	-0,568	0,009		
ПМСВ	0,463	0,040		
ПКК	0,590	0,006		
АКК	-0,561	0,010		
М3	0,668	0,001		
К1	0,743	0,000		
К2	0,657	0,002		
БАм	0,491	0,028		

ВР - вес при рождении; АПГАР1 – оценка по шкале Апгар на 1 минуте; ШМ – градация по шкале Маллампати; ЧСВ – частота «сонных веретен»; ПМСВ – плотность «медленных сонных веретен»; АСВ – амплитуда «сонных веретен»; ПрМСВ – продолжительность «медленных сонных веретен»; ПКК – плотность к-комплексов; АКК – амплитуда к-комплексов; ПрКК – продолжительность к-комплексов; М1 – концентрация утреннего мелатонина (6:00-7:00); М2 – концентрация дневного мелатонина (12:00-13:00); М3 – концентрация вечернего мелатонина (18:00-19:00); К1 – концентрация утреннего кортизола (6:00-7:00); К2 – концентрация дневного кортизола (12:00-13:00); К3 – концентрация вечернего кортизола (18:00-19:00); К4 – концентрация ночного кортизола (23:00-24:00); БАм – концентрация плазменного бета-амилоида 42; БТШ – концентрация белка теплового шока. р - уровень статистической значимости; г-коэффициент корреляции Спирмена

Таблица Ж.3 – Характеристика корреляционных связей данных нейрофизиологического ночного исследования (микроструктура сна) с клинико-anamnestическими и лабораторными показателями у обследованных подростков

показатели	ОГ-I (n=20)		ОГ-II (n=35)	
	г	р	г	р
Частота «сонных веретен»				
ШМ			-0,553	0,001
АПГАР1			0,406	0,016
М3	-0,490	0,028	-0,654	0,000

Продолжение Таблицы Ж.3

К1	-0,527	0,017	-0,557	0,001
К2			-0,456	0,006
К3			-0,466	0,005
К4			-0,694	0,000
БАм			-0,724	0,000
БТШ			-0,485	0,003
Плотность «сонных веретен»				
ПМСВ-ШМ			0,681	0,000
ПМСВ-АПГАР1			-0,451	0,007
ПМСВ-АПГАР5			-0,484	0,003
ПМСВ-М3	0,722	0,000	0,669	0,000
ПМСВ-К1	0,552	0,012	0,408	0,015
ПМСВ-К2			0,492	0,003
ПМСВ-К3			0,373	0,027
ПМСВ-К4			0,742	0,000
ПМСВ-БАм			0,606	0,000
ПМСВ-БТШ			0,367	0,030
Амплитуда «сонных веретен»				
ШМ			-0,365	0,031
АПГАР1			0,342	0,044
М3	-0,637	0,003	-0,602	0,000
К1			-0,829	0,000
К2			-0,578	0,000
К3			-0,647	0,000
К4			-0,769	0,000
БАм			-0,755	0,000
Продолжительность «сонных веретен»				
ПрМСВ-ШМ			0,468	0,005

Продолжение Таблицы Ж.3

ПрБСВ-ШМ				
ПрМСВ-АПГАР1			-0,498	0,002
ПрМСВ-АПГАР5			-0,442	0,008
ПрМСВ-М3	0,551	0,012	0,624	0,000
ПрМСВ-К1			0,612	0,000
ПрМСВ-К2			0,548	0,001
ПрМСВ-К3			0,654	0,000
ПрМСВ-К4			0,833	0,000
ПрМСВ-БАм			0,609	0,000
Плотность к-комплексов				
М2			0,383	0,023
М3	0,551	0,012	0,584	0,000
К1	0,520	0,019	0,553	0,001
К2			0,504	0,002
К3			0,632	0,000
К4			0,704	0,000
Амплитуда к-комплексов				
ШМ			-0,533	0,001
АПГАР1			0,334	0,050
М3	-0,882	0,000	-0,586	0,000
К1	-0,548	0,012	-0,710	0,000
К2			-0,567	0,000
К3			-0,584	0,000
К4			-0,800	0,000
БАм			-0,530	0,001
БТШ			-0,388	0,021
Продолжительность к-комплексов				
АПГАР1			0,465	0,005

Продолжение Таблицы Ж.3

М3	-0,691	0,001	-0,693	0,000
К1			-0,779	0,000
К2			-0,555	0,000
К4			-0,855	0,000
БАм			-0,497	0,002

ШМ – градация по шкале Маллампати; АПГАР1 – оценка по шкале Апгар на 1 минуте; АПГАР5 – оценка по шкале Апгар на 5 минуте; ЧСВ – частота «сонных веретен»; ПМСВ – плотность «медленных сонных веретен»; АСВ – амплитуда «сонных веретен»; ПрМСВ – продолжительность «медленных сонных веретен»; ПрБСВ – продолжительность «быстрых сонных веретен»; ПКК – плотность к-комплексов; АКК – амплитуда к-комплексов; ПрКК – продолжительность к-комплексов; М1 – концентрация утреннего мелатонина (6:00-7:00); М2 – концентрация дневного мелатонина (12:00-13:00); М3 – концентрация вечернего мелатонина (18:00-19:00); К1 – концентрация утреннего кортизола (6:00-7:00); К2 – концентрация дневного кортизола (12:00-13:00); К3 – концентрация вечернего кортизола (18:00-19:00); К4 – концентрация ночного кортизола (23:00-24:00); БАм – концентрация плазменного бета-амилоида 42; БТШ – концентрация белка теплового шока. р - уровень статистической значимости; г-коэффициент корреляции Спирмена

Таблица Ж.4 – Характеристика корреляционных связей данных лабораторного обследования с клинико-anamnestическими показателями подростков с СОА/ГС

показатели	ОГ-I (n=20)		ОГ-II (n=35)	
	г	р	г	р
Концентрация мелатонина в 12:00-13:00				
ОТ	0,469	0,037		
ОБ	0,477	0,033		
ОТ/ОБ			0,479	0,004
Концентрация мелатонина в 18:00-19:00				
ШМ			0,380	0,024
АПГАР1			-0,618	0,000
Концентрация кортизола в 6:00-7:00				
ИМТ	0,450	0,046		

Продолжение Таблицы Ж.4

Концентрация кортизола в 12:00-13:00				
АПГАР1			-0,416	0,013
ВР			0,341	0,045
ОТ	0,477	0,033		
ОТ/ОБ	0,478	0,033		
Концентрация кортизола в 18:00-19:00				
АПГАР1			-0,416	0,013
АПГАР5			-0,341	0,045
Концентрация кортизола в 23:00-24:00				
ШМ			0,494	0,003
АПГАР1			-0,458	0,006
АПГАР5			-0,395	0,019
Концентрация плазменного бета-амилоида 42				
АПГАР1			-0,497	0,002
К1	0,518	0,019		
М3			0,563	0,000
К4			0,507	0,002
БТШ			0,666	0,000
Концентрация плазменного HSP70				
АПГАР1			-0,348	0,040
АПГАР5			-0,355	0,036
М3			0,414	0,013
К4			0,384	0,023

ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ОТ/ОБ – отношение талия/бедра; ВР - вес при рождении; АПГАР1 – оценка по шкале Апгар на 1 минуте; АПГАР5 – оценка по шкале Апгар на 5 минуте; М3 – концентрация вечернего мелатонина (18:00-19:00); К3 – концентрация вечернего кортизола (18:00-19:00); К4 – концентрация ночного кортизола (23:00-24:00); БТШ – концентрация белка теплового шока. р - уровень статистической значимости; r-коэффициент корреляции Спирмена

Таблица Ж.5 – Анализ корреляционных взаимосвязей клинико-анамнестических показателей с данными психологического обследования у подростков с СОА/ГС при НМТ и ожирении

Пары показателей	ОГ-I (n=20)		ОГ-II (n=35)	
	r	p	r	p
ОкрШ-ИВВ	-0,610	0,004		
ОкрШ-ИРП	-0,544	0,013		
ОкрШ-СРП	-0,462	0,040		
ОкрШ-ЗПП	-0,467	0,048		
ОкрШ-СР	-0,638	0,002		
ОТ-ИВВ	-0,559	0,010		
ОТ-ИРП	-0,546	0,013		
ОТ-ИСО	-0,637	0,002		
ОТ-ЗПП	-0,579	0,008		
ОТ-СР	-0,509	0,022		
ОБ-ИВВ	-0,597	0,005		
ОБ-ПВ			-0,303	0,040
ОБ-СР	-0,445	0,049		
ОТ/ОБ-ИРП	-0,533	0,015		
ОТ/ОБ-ИСО	-0,633	0,003		
ОТ/ОБ-ЗПП	-0,565	0,009		
ОТ/рост-ИСО	-0,526	0,017		
САД-ИВВ			-0,358	0,035
САД-СР			-0,411	0,014
САД-ИСО	-0,447	0,048		
АПГАР1-ИСО			0,488	0,003
АПГАР1-ЗПП			0,407	0,015
АПГАР5-ЗПИ			0,391	0,020

ОкрШ – окружность шеи; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ОТ/ОБ – отношение талия/бедро; ОТ/рост – отношение талия/рост; САД – систолическое артериальное давление; АПГАР1 – оценка по шкале Апгар на 1 минуте; АПГАР5 – оценка по шкале Апгар на 5 минуте; ИВВ – индекс вербального восприятия;

ИРП – индекс рабочей памяти; ИСО – индекс скорости обработки информации; ЗПИ – зрительно-пространственный индекс; СРП – слухоречевая память; ЗПП – зрительно-пространственная память; ПВ – произвольное внимание; СР – семантическая речь. p – уровень статистической значимости; r – коэффициент корреляции Спирмена

Таблица Ж.6 – Анализ корреляционных взаимосвязей объективных показателей сна с данными психологического тестирования у обследованных мальчиков

Пары показателей	ОГ-I (n=20)		ОГ-II (n=35)	
	r	p	r	p
ЛС-ИСО			0,454	0,006
ЛС-ПНС	0,474	0,035		
КП-ИРП			-0,420	0,012
WASO-ИСО	-0,486	0,030	-0,345	0,042
ПС-ЛМ			-0,566	0,000
МВС-ЛМ			0,422	0,011
МВС-ЗПИ	0,545	0,013		
ФБС-ИСО	0,445	0,049	0,418	0,012
ФБС-ЗПП	0,533	0,015	0,340	0,046
ФБС-ПВ	0,633	0,003	0,364	0,031
ФБС-ЛМ	0,565	0,009	0,546	0,001
ФБС-ИВВ	0,526	0,017		
ФБС/ФМС-ИСО			0,411	0,014
ФБС/ФМС-ЗПП			0,350	0,039
ФБС/ФМС-ПВ			0,371	0,028
ФБС/ФМС-ЛМ			0,550	0,001
ФБС/ПС-ЗПИ	0,516	0,020		
ФБС/ПС-ЛМ			0,513	0,002
ИСС-ПОКС			-0,701	0,000
ИСС-ПВС			-0,349	0,040

Продолжение Таблицы Ж.6

ИСС-ПНС			-0,504	0,002
ИСС-ИВВ			-0,549	0,001
ИСС-ЗПИ			-0,456	0,006
ИСС-ИГМ			-0,454	0,006
ИСС-ИРП			-0,387	0,022
ИСС-ИСО			-0,676	0,000
ИСС-ЗПП			-0,692	0,000
ИСС-ПВ			-0,562	0,000
ИСС-ЛМ			-0,514	0,002
ИСС-СР			-0,654	0,000
ИП-ПОКС			-0,640	0,000
ИП-ПНС			-0,428	0,010
ИП-ИВВ			-0,522	0,001
ИП-ЗПИ			-0,433	0,009
ИП-ИГМ			-0,427	0,010
ИП-ИСО			-0,634	0,000
ИП-ЗПП			-0,558	0,000
ИП-ПВ			-0,624	0,000
ИП-ЛМ			-0,594	0,000
ИП-СР			-0,579	0,000
РЭА-ПВС			-0,351	0,039
РЭА-ЗПИ	-0,567	0,009		
РЭА-ПВ	-0,448	0,046		
ИАГ-ПОКС			-0,696	0,000
ИАГ –ПНС			-0,453	0,006
ИАГ –ИВВ			-0,604	0,000
ИАГ –ЗПИ	-0,464	0,039	-0,432	0,010
ИАГ –ИГМ			-0,425	0,011

Продолжение Таблицы Ж.6

ИАГ –ИРП			-0,368	0,030
ИАГ –ИСО			-0,668	0,000
ИАГ-СРП			-0,361	0,033
ИАГ –ЗПП			-0,609	0,000
ИАГ –ПВ			-0,624	0,000
ИАГ –ЛМ			-0,651	0,000
ИАГ –СР			-0,635	0,000
ИД-ПОКС			-0,613	0,000
ИД –ПНС			-0,396	0,018
ИД –ИВВ			-0,534	0,001
ИД –ЗПИ	-0,358	0,021	-0,509	0,002
ИД –ИГМ			-0,514	0,002
ИД –ИРП			-0,352	0,038
ИД –ИСО			-0,719	0,000
ИД –ЗПП			-0,559	0,000
ИД –ПВ			-0,566	0,000
ИД –ЛМ	-0,310	0,044	-0,640	0,000
ИД –СР			-0,575	0,000

ЛС – латенция ко сну; ЭС – эффективность сна; КП – количество пробуждений; WASO – общее время бодрствования после засыпания; ПС – поверхностный сон; МВС – медленноволновой сон; ФБС – фаза «быстрого» сна; ФМС – фаза «медленного» сна; ИСС – индекс сегментов сна и бодрствования; ИП – индекс переходов от МВС к ПС; РЭА – индекс реакций ЭЭГ-активаций; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; ИД – индекс десатураций; ИВВ – индекс вербального восприятия; ИРП – индекс рабочей памяти; ИСО – индекс скорости обработки информации; ИГМ – индекс гибкости мышления; ЗПИ – зрительно-пространственный индекс; СРП – слухоречевая память; ЗПП – зрительно-пространственная память; ПВ – произвольное внимание; ЛМ – логическое мышление; СР – семантическая речь; ПОКС – показатель общих когнитивных способностей; ПВС – показатель вербальных способностей; ПНС – показатель невербальных способностей. p – уровень статистической значимости; r – коэффициент корреляции Спирмена

Таблица Ж.7 – Погрупповой анализ корреляционных взаимосвязей нейрофизиологических паттернов сна с данными психологического тестирования у мальчиков-подростков, включенных в исследования

Пары показателей	ОГ-I (n=20)		ОГ-II (n=35)	
	r	p-уровень	r	p-уровень
ЧСВ-ПОКС			0,398	0,018
ЧСВ-ИВВ			0,337	0,048
ЧСВ-ИГМ			0,388	0,021
ЧСВ-ИРП			0,346	0,041
ЧСВ-ИСО			0,536	0,001
ЧСВ-ЗПП			0,487	0,012
ЧСВ-ПВ			0,391	0,020
ЧСВ-ЛМ			0,492	0,003
ЧСВ-СР			0,382	0,023
ПСВ-ЗПИ			-0,525	0,001
ПСВ-ИГМ			-0,526	0,001
ПСВ-ИСО			-0,589	0,000
ПСВ-ЗПП			-0,453	0,006
ПСВ-ПВ	-0,451	0,046	-0,368	0,030
ПСВ-СРП			-0,346	0,042
АСВ-ИГМ			0,370	0,029
АСВ-ИСО			0,443	0,008
АСВ-ЛМ	0,516	0,020	0,446	0,007
ПрСВ-ПОКС			-0,354	0,037
ПрСВ-ИВВ			-0,386	0,022
ПрСВ-ЗПИ	-0,551	0,012	-0,463	0,005
ПрСВ-ИГМ			-0,338	0,047
ПрСВ-ИСО			-0,579	0,000
ПрСВ-ЗПП			-0,473	0,004

Продолжение Таблицы Ж.7

ПрСВ-ЛМ			-0,457	0,006
ПрСВ-ПВ	-0,558	0,010		
ПрСВ-СР			-0,412	0,014
МКИ-ПВС	0,433	0,035		
МКИ-ЗПИ			0,452	0,006
ККК-ИГМ			-0,335	0,049
ККК-ИСО			-0,480	0,004
ККК-ПВ			-0,380	0,024
ККК-ЛМ			-0,371	0,028
ПКК-ИВВ			-0,354	0,037
ПКК-ЗПИ	-0,639	0,002	-0,440	0,008
ПКК-ИСО			-0,378	0,025
ПКК-АМ			-0,393	0,019
АКК-ПОКС			0,365	0,031
АКК-ИВВ			0,385	0,021
АКК-ЗПИ			0,481	0,003
АКК-ИГМ			0,381	0,024
АКК-ИСО			0,686	0,000
АКК-ЗПП			0,474	0,004
АКК-ПВ			0,340	0,046
АКК-ЛМ			0,440	0,008
АКК-СР	-0,567	0,009	0,428	0,010
ПрКК-ИВВ	-0,448	0,046	0,355	0,036
ПрКК-ЗПИ			0,346	0,042
ПрКК-ИГМ			0,421	0,012
ПрКК-ИСО			0,582	0,000
ПрКК-ЗПП	-0,464	0,039	0,392	0,020
ПрКК-ЛМ			0,464	0,005
ПрКК-ПВ	0,579	0,007		

Примечание к Таблице Ж.7

СВ – сонные веретена; ЧСВ – частота СВ; КСВ – количество СВ; ПСВ – плотность СВ; АСВ – амплитуда СВ; ПрСВ – продолжительность СВ; КК – комплексы; МКИ – межкомплексный интервал; ККК – количество КК; ПКК – плотность КК; АКК – амплитуда КК; ПрКК – продолжительность; ИВВ – индекс вербального восприятия; ИРП – индекс рабочей памяти; ИСО – индекс скорости обработки информации; ИГМ – индекс гибкости мышления; ЗПИ – зрительно-пространственный индекс; СРП – слухоречевая память; ЗПП – зрительно-пространственная память; ПВ – произвольное внимание; ЛМ – логическое мышление; СР – семантическая речь; ПОКС – показатель общих когнитивных способностей; ПВС – показатель вербальных способностей; ПНС – показатель невербальных способностей. p – уровень статистической значимости; r – коэффициент корреляции Спирмена

Таблица Ж.8 – Анализ корреляционных взаимосвязей уровней гормонов и специфических протеинов с результатами психологического тестирования у подростков с СОА/ГС

Пары показателей	ОГ-I (n=20)		ОГ-II (n=35)	
	r	p -уровень	r	p -уровень
М2-ИРП	-0,471	0,036		
М3-ПВИ			-0,343	0,044
М3-ЗПИ			-0,339	0,047
М3-ИГМ			-0,438	0,009
М3-ИСО			-0,573	0,000
М3-ЛМ			-0,352	0,038
М4-ЗПП	0,555	0,012		
К1-ИСО			-0,459	0,006
К2-ЗПИ			-0,353	0,038
К2-ИСО	-0,451	0,046	-0,582	0,000
К2-ИРП	-0,444	0,049		
К3-ЗПИ			-0,377	0,026
К3-ИСО			-0,407	0,015
К3-ЛМ			-0,421	0,012

Продолжение Таблицы Ж.8

К4-ИВВ			-0,365	0,031
К4-ЗПИ			-0,488	0,003
К4-ИГМ			-0,459	0,005
К4-ИРП			-0,367	0,030
К4-ИСО			-0,611	0,000
К4-ЗПП			-0,448	0,007
К4-АМ			-0,499	0,002
К4-СР			-0,387	0,022
БАМ-ПОКС			-0,422	0,011
БАМ-ИВВ			-0,362	0,033
БАМ-ЗПИ			-0,355	0,036
БАМ-ИГМ			-0,466	0,005
БАМ-ИРП			-0,368	0,030
БАМ-ИСО			-0,572	0,000
БАМ-ЗПП			-0,457	0,006
БАМ-СРП			-0,587	0,000
БАМ-СР			-0,505	0,002
БТШ-ИГМ			-0,556	0,001
БТШ-ИСО			0,376	0,026

М2 – уровень мелатонина в 12:00-13:00; М3 – уровень мелатонина в 18:00-19:00; М4 – уровень мелатонина в 23:00-24:00; К1 – уровень кортизола в 6:00-7:00; К2 – уровень кортизола в 12:00-13:00; К3 – уровень кортизола в 18:00-19:00; К4 – уровень кортизола в 23:00-24:00; БАМ – бета-амилоид 42; БТШ – белок теплового шока HSP70; ИВВ – г см. в Примечании к Таблице Ж.7