

Клинические особенности и механизмы развития когнитивных нарушений при синдроме обструктивных апноэ сна у детей

Т.П. Калашникова, А.В. Ястребова

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия

В статье представлены клинические особенности и механизмы развития когнитивных нарушений при синдроме обструктивных апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) у детей. Рассмотрены краткосрочные и отдаленные последствия сонных апноэ, патогенетическая общность СОАГС с нейродинамическими нарушениями и сопутствующими состояниями. Обсуждается роль заболеваний ЛОР-органов у детей при СОАГС. Представлены данные о генетических особенностях, влияющих на формирование риска развития СОАГС у детей.

Ключевые слова: синдром обструктивных апноэ/гипопноэ сна, когнитивные нарушения, фрагментация сна, гипоксия.

Адрес для корреспонденции: 614007, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера». E-mail: tpkalashnikova@rambler.ru. Калашникова Т.П.

Для цитирования: Калашникова Т.П., Ястребова А.В. Клинические особенности и механизмы развития когнитивных нарушений при синдроме обструктивных апноэ сна у детей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 23–27.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.4

Clinical features and mechanisms of the development of cognitive impairment in children with obstructive sleep apnoea syndrome

Tatyana P. Kalashnikova, Anna V. Yastrebova

Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

The article reviews clinical features and mechanisms of the development of cognitive impairment in children with obstructive sleep apnoea/hypopnea syndrome (OSAHS). Short-term and long-term consequences of sleep apnoea along with the pathogenetic similarity of OSAHS and neurodynamic disturbances and concomitant conditions are discussed. The role of ENT conditions in children with OSAHS is reviewed as well. Data on the genetic features that affect the risk of developing OSAHS in children are presented.

Keywords: obstructive apnoea/hypopnea syndrome, cognitive impairments, sleep fragmentation, hypoxia.

For correspondence: 614007, Russia, Perm, Petropavlovskaya str., 26. Academician E.A. Vagner Perm State Medical University. E-mail: tpkalashnikova@rambler.ru. Kalashnikova T.P.

For citation: Kalashnikova T.P., Yastrebova A.V. [Clinical features and mechanisms of development of cognitive impairment in children with obstructive sleep apnoea syndrome]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 23–27. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.4

Этиопатогенез, диагностика нарушений дыхания во сне у детей, их непосредственные и отдаленные последствия, возможности коррекции и профилактики являются междисциплинарной проблемой. Клинические проявления апноэ/гипопноэ сна — неспецифические, пациенты и их родители активно не предъявляют жалоб на нарушение дыхания во сне, а наличие храпа часто игнорируется. Специалисты не всегда про-

информированы о роли многофакторного и полисистемного влияния апноэ/гипопноэ сна на развивающийся организм ребенка, что приводит к неверной интерпретации клинических симптомов и, соответственно, тактике лечения.

В зарубежной литературе в рамках обструктивных расстройств дыхания у детей обсуждаются три разных фенотипа:

- первичный храп — ронхопатия;
- синдром резистентных верхних дыхательных путей;
- синдром обструктивных апноэ/гипопноэ сна (СОАГС).

СОАГС — крайнее проявление спектра обструктивных нарушений сна. Это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим коллапсом верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [1]. У детей апноэ фиксируется при снижении амплитуды воздушного потока на $\geq 90\%$, при продолжительности события как минимум 2 пропущенных вдоха с наличием дыхательных усилий. Гипопноэ диагностируется, если воздушный поток снижается на $\geq 50\%$, событие длится как минимум 2 вдоха и сочетается с реакцией активации, пробуждением или падением сатурации на $\geq 3\%$. Один эпизод апноэ и более в час у детей и наличие апноэ-гипопноэ более 2 событий в час достаточно для диагностики СОАГС [2].

Учитывая общебиологическую роль кислорода, фундаментальные функции сна в развитии и поддержании жизнедеятельности человека, этиологическую гетерогенность и формирование полифункциональных краткосрочных и долгосрочных осложнений апноэ сна, высказывается мнение, что СОАГС не является отдельным заболеванием, а, скорее, синдромом дисфункции верхних дыхательных путей во время сна [3]. Последствия СОАГС разнообразны и проявляются в различных системах организма. Достаточно много исследований посвящено влиянию СОАГС на течение у взрослых пациентов ряда нейродегенеративных заболеваний: болезни Альцгеймера, паркинсонизма, эпилепсии и инсультов. В качестве одного из универсальных патогенетических механизмов рассматривается эндотелиальная дисфункция, усугубляющая течение основного заболевания [4–6]. Проявлено также влияние СОАГС на развитие тревожных и депрессивных расстройств у взрослых [7]. Головная боль апноэ сна внесена в Международную классификацию головной боли и определяется как повторяющаяся утренняя головная боль с подтвержденными апноэ сна на полисомнографии, прекращающаяся в течение 72 ч после эффективного лечения сна. Распространенность головной боли апноэ сна выявляется у 15–60% пациентов с СОАГС [8].

У. Хилл ещё в 1889 г. описал сочетание симптомов, которое сейчас известно как СОАГС. Однако первые исследования этого синдрома у детей были опубликованы в 1976 г., почти десятилетие спустя после описания синдрома у взрослых [9]. На сегодняшний день доказана связь СОАГС с поведенческими и когнитивными нарушениями у детей, что существенно влияет на качество жизни ребенка и его семьи [10]. Подчеркивается, что нарушения поведения следует рассматривать как потенциальные последствия СОАГС [11, 12].

Остается открытым вопрос о характере нейропсихологических дисфункций, их глубине и обратимости, т.к. существуют различные методологические подходы к исследованиям, что затрудняет сопоставление их результатов. Большинство обзоров и метаанализов доказывают связь СОАГС с дефицитом внимания, снижением долговременной визуальной и вербальной памяти, конструктивными способностями и исполнительной функцией. Существует также мнение, что языковая способность и психомоторная

функция не затрагиваются СОАГС. Неоднозначны данные относительно кратковременной памяти и глобально-когнитивного функционирования. Предполагается, что нарушение внимания в большей степени связано с фрагментацией сна, а глобальная когнитивная дисфункция — с гипоксией [13, 14]. Когнитивные расстройства при СОАГС имеют мультифакторную природу. Степень их выраженности зависит от наличия сопутствующих состояний: метаболического синдрома, ожирения, аллели апополипротеина E4, исходного интеллектуального уровня, индивидуальной чувствительности к дефициту сна [5, 15].

Достаточно активно обсуждается связь СОАГС и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Популяционное когортное исследование 605 детей выявило, что у детей с СОАГС в 4 раза чаще развиваются СДВГ и расстройства поведения [16]. Осуществленный К. Sedky и соавт. [17] метаанализ 18 исследований с включением 1113 детей в клиническую группу (СДВГ и СОАГС) и 1405 детей в контрольную группу продемонстрировал тесную взаимосвязь между двумя патологическими состояниями. Высокий индекс апноэ/гипопноэ влиял на выраженность проявлений СДВГ, в то время как возраст и пол ребенка с нарушением дыхания во сне не имели принципиального значения в формировании клинической картины. Проспективное наблюдение за пациентами в течение 2–13 мес после адентонзиллотомии продемонстрировало регресс некоторых симптомов СДВГ. Авторы делают существенный вывод по тактике исследования детей: все пациенты с СДВГ должны проходить скрининг на СОАГС. Прежде чем применять медикаментозное лечение СДВГ, должно быть рассмотрено лечение коморбидных нарушений дыхания во сне [17].

Показано, что и легкая форма СОАГС (при значении индекса дыхательных расстройств 1–5 событий в час), которую труднее диагностировать, оказывает значимое влияние на формирование гиперактивности и дефицита внимания. При этом хирургическое лечение было более результативным по сравнению с приемом традиционного используемого в зарубежной практике метилфенидата [18].

Взаимоотношения между апноэ сна и СДВГ достаточно сложные. В одних клинических ситуациях целесообразно говорить о коморбидности СДВГ и СОАГС. Апноэ сна, не являясь первопричиной СДВГ, усугубляют его клинические проявления. Существует и другая ситуация. Нарушения когнитивных функций и поведения у детей с апноэ сна имеет сходные с СДВГ проявления, но другой патогенез. В данном случае дневные проблемы пациентов можно рассматривать как клиническую фенокопию СДВГ, в основе которой лежит фрагментация сна и нарушение газообмена, а не патология моноаминергических систем и нейродинамические расстройства, традиционно рассматриваемые как механизмы развития СДВГ. Вероятно, этим можно объяснить неоднозначный результат после адентонзиллотомии у детей с нарушением поведения и внимания, сочетающимся с апноэ сна [19].

Важным является факт, что у детей, особенно у подростков, с СОАГС страдает не только рабочая память и планирование поведения, но и возможность оценки рисков, связанных с принятием решений. В процессе тестирования пациенты продолжают принимать решения, связанные с более высокой начальной наградой, игнорируя долгосрочные потери. При этом обсуждается влияние связанной с апноэ гипоксемии на развитие фронтальной коры больших полушарий [20, 21].

У подростков с СОАГС, сочетавшимся с артериальной гипертензией, нарушения слуховой и зрительной памяти, внимания выявлялись в 2,2 раза чаще, чем у детей с артериальной гипертензией без СОАГС. Также у этих пациентов оказался ниже индекс речи (в 2,8 раза) [22]. Продемонстрирована связь обструктивных апноэ и развития речи у детей. Моторная речь развивается в возрасте 2–5 лет. Этот же возраст является пиковым для возникновения аденотонзиллярной гипертрофии и обструктивного апноэ сна у детей. СОАГС индуцирует расстройства речевого развития, а также формирование механических дислалий с формированием открытого прикуса с межзубным произношением звука «с» и задней закрытой ринолалией (назализация звуков «н» и «м») [23]. Как один из аспектов патогенеза речевых нарушений и расстройства исполнительных функций у детей с СДВГ рассматривается наличие кондуктивной тугоухости. Воспалительные процессы в носоглотке при аденотонзиллярной патологии обуславливают отек слизистой оболочки евстахиевой трубы и среднего уха, снижение остроты слуха с развитием кондуктивной тугоухости. При банальном рините острота слуха снижается на 20–30 дБ. Исследования доказывают, что в раннем возрасте кондуктивная тугоухость при СОАГС вне зависимости от степени тяжести опосредует нарушение исполнительной функции [24].

Обосновывается положение о том, что СОАГС, нарушая архитектуру сна, обуславливают расстройство процессов консолидации памяти. Возникшие в детстве, эти дефекты могут негативно повлиять на развитие и поддержание познавательных способностей человека [25].

Основной клинически выраженных когнитивных нарушений при апноэ сна являются выявленные функциональные, метаболические и структурные изменения в мозге. Продемонстрировано снижение плотности серого вещества гиппокампа и префронтальной коры, нарушение межзональных связей задних теменных отделов, височной области, передней поясной извилины, базальных ганглиев [26].

С помощью метода магнитно-резонансной спектроскопии доказаны метаболические нарушения, обусловленные рецидивирующей гипоксией, в частности снижение концентрации N-ацетиласпартата, холина, глутамата. Уменьшение содержания N-ацетиласпартата ингибирует пластичность синапсов и изменяет состояние гематоэнцефалического барьера. Особенно страдают зоны префронтальной коры и поясной извилины, функции которых сопряжены с обучением и памятью [27, 28]. Нейродинамические нарушения мозга в процессе решения когнитивных задач у пациентов с СОАГС заключаются в снижении активности дорсолатеральных отделов лобной коры при гиперактивации поясной извилины, таламуса, теменно-височных зон [29, 30].

При изучении когнитивных вызванных потенциалов выявлено увеличение латентности компонента P300, зависящей от степени тяжести СОАГС [31].

Современные исследования раскрывают более глубокие изменения. С помощью протонной магнитно-резонансной спектрографии доказано повреждение нейронов у детей с тяжелой степенью СОАГС, которые не могут быть полностью обратимыми [32].

Повреждение нейронов при СОАГС может быть более выраженным у пациентов, имеющих определенный генотип — аллель с $\epsilon 4$ -изоформой апополипротеина E и у детей

младшего возраста, когда интенсивно происходит синапсообразование [33].

С помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии у детей с апноэ сна выявлено снижение параметров средней диффузионной способности в левой зубчатой извилине гиппокампа, которая коррелировала с более высоким индексом апноэ/гипопноэ и большим числом агоузал. У этих же детей нейropsychологические тесты выявили снижение памяти и уровень вербального обучения. Исследование демонстрирует доказательства негативного влияния апноэ сна на развитие мозга ребенка, определяет вероятный путь воздействия СОАГС на нейрокогнитивную функцию у детей за счет микроструктурных изменений в гиппокампе. Изучение средней диффузионной способности зубчатой извилины можно рассматривать в качестве раннего маркера патологии мозга у детей с СОАГС [34].

Учитывая локализацию структурных изменений, D.W. Veebe с соавт. (2002) разработали «префронтальную модель» СОАГС, в основе которой лежат фрагментация сна, эпизодические гипоксемия и гиперкапния, нарушения клеточного и биохимического гомеостаза, обуславливающие когнитивный дефицит [35].

Выделяют несколько механизмов, вызывающих когнитивные расстройства при СОАГС. Прежде всего, это эпизодическая гипоксемия, которая на первых этапах приводит к дисметаболическим нарушениям в нейронах. Далее она индуцирует механизмы окислительного стресса и системное воспаление. В результате активируется апоптоз, особенно выраженный в префронтальной коре и гиппокампе и вызывающий функциональные и структурные нарушения [36, 37]. Имеется положительная корреляция между степенью тяжести гипоксии и выраженностью когнитивных нарушений [38].

Сменяющие друг друга фазы десатурации и реоксигенации на фоне апноэ сна, усугубленные эндотелиальной дисфункцией, обуславливают срыв ауторегуляции сосудов, особенно микроциркуляторного русла, во время сна и бодрствования. Этот механизм приводит к формированию условий для ишемического повреждения как головного мозга, так и сердца, развитию когнитивных расстройств и сердечно-сосудистых нарушений. Причем для детей важен не столько уровень десатурации, сколько колебания её показателей [39].

Второй механизм, лежащий в основе когнитивных нарушений, — это фрагментация сна. Искусственно вызванная у здоровых добровольцев в течение нескольких ночей фрагментация сна приводила к дисфункции зубчатой извилины гиппокампа и снижению памяти [40–42]. Кроме того, нарушение сна расстраивает циркадный ритм выработки гормонов и цитокинов, что усугубляет клинические проявления последствий СОАГС [43].

У детей дошкольного возраста с СОАГС изменяется структура сна. Принципиальным является уменьшение продолжительности REM-фазы у детей с апноэ. С REM-фазой сна связаны согласование нейронального и межсистемного взаимодействия, сопряженность познавательных, мнестических и эмоциональных процессов, протективная функция (биологические механизмы психологической защиты), выбор копинг-стратегий и закрепление путей решения по-

исковой задачи. Перманентный дефицит фазы быстрого сна у детей с апноэ можно рассматривать как один из патогенетических механизмов нейродизонтогенеза и один из факторов, формирующих когнитивные нарушения. Кроме того, нарушается циклическая организация сна с сокращением количества циклов сна и увеличением их продолжительности, что отражает нарушение хронобиологических процессов у детей с апноэ и незрелость интегративных аппаратов сна у детей с СОАГС [19].

Активно обсуждается вопрос о влиянии СОАГС на течение других заболеваний мозга. Так, имеются сведения о более тяжелых двигательных нарушениях у детей с детским церебральным параличом в сочетании с апноэ сна. СОАГС может влиять на частоту приступов эпилепсии за счет нарушения структуры сна. Обсуждается вопрос о роли апноэ сна в формировании резистентных к лечению припадков [5, 44]. Обструктивное апноэ и эпизоды гиповентиляции влияют на состояние пациентов с синдромом Дауна [45].

Важным является вопрос об обратимости когнитивных нарушений после лечения СОАГС. Мнения противоречивы. Лонгитюдное наблюдение в течение 6 мес на фоне СИПАП-терапии подтвердило увеличение плотности серого вещества в гиппокампе и лобной коре [46]. Однако оптимизация метаболических процессов продемонстрирована только в гиппокампе с сохранением обменных нарушений в лобной коре [47]. V. Castronovo и соавт. [48] обследовали пациентов через 12 мес на фоне СИПАП-терапии и пришли к заключению, что функциональные

и структурные изменения, индуцированные СОАГС, являются необратимыми.

Неоднозначны оценки влияния адентонзиллэктомии на динамику когнитивных функций и нарушения поведения. В исследовании N.A. Goldstein и соавт. [49] использовался опросник Ages and Stages Questionnaire (ASQ-3) с оценкой пяти доменов (коммуникации, моторики, мелкой моторики, способности решать проблему и социально-личностные показатели), выявивший отставание развития у трети детей с СОАГС на фоне адентонзиллярной патологии. Треть пациентов имела пограничные значения параметров. Улучшение качества жизни выявлялось уже через 3 мес после адентонзиллотомии [50], а статистически значимое улучшение показателей ASQ-3 отмечено через 6 мес.

Имеются сведения, что через 6–12 мес после адентонзиллэктомии значительно улучшаются внимание, исполнительная функция и вербальные способности [51]. Однако H.G. Taylor и соавт. [52] в процессе рандомизированного исследования 226 детей до и спустя 7 мес после адентонзиллэктомии выявили лишь незначительное улучшение показателей невербального мышления, тонких моторных навыков и избирательности внимания на фоне улучшения показателей сна. Авторы сделали вывод либо об ограниченных эффектах адентонзиллэктомии у детей с СОАГС на когнитивную сферу, либо о недостаточно длительном катанестическом наблюдении.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.**

Список литературы / References

1. Guilleminault C., Connolly S., Winkle R. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52(5): 490–494. DOI: 10.1016/0002-9149(83)90013-9. PMID: 6193700.
2. Rosenberg R.S., Van Hout S. The American Academy of Sleep Medicine Inter-scoring Reliability program: respiratory events. *J Clin Sleep Med* 2014; 10(4): 447–454. DOI: 10.5664/jcs.m.3630. PMID: 24733993.
3. Memon J., Manganaro S.N. Obstructive sleep-disordered breathing (SDB). 2019. PMID: 28722938.
4. Zhou J., Camacho M., Tang X., Kushida C. A review of neurocognitive function and obstructive sleep apnea with or without daytime sleepiness. *Sleep Med* 2016; 23: 99–108. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.02.008. PMID: 27288049.
5. Ferini-Strambi L., Lombardi G.E., Marelli S., Galbiati A. Neurological deficits in obstructive sleep apnea. *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19(4): 16. DOI: 10.1007/s11940-017-0451-8. PMID: 28374233.
6. Cheng S., Stark C.D., Stark R.J. Sleep apnoea and the neurologist. *Pract Neurol* 2017; 17(1): 21–27. DOI: 10.1136/practneurol-2016-001524. PMID: 27974377.
7. Nanthakumar S., Bucks R., Skinner T. et al. Assessment of the Depression, Anxiety, and Stress Scale (DASS-21) in untreated obstructive sleep apnea (OSA). *Psychol Assess* 2017; 29(10): 1201–1209. DOI: 10.1037/pas0000401. PMID: 27936819.
8. Stark C.D., Stark R.J. Sleep and chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep* 2015; 19(1): 468. DOI: 10.1007/s11916-014-0468-6. PMID: 25416461.
9. Chien Y.H., Guilleminault C. [Historical review on obstructive sleep apnea in children]. *Arch Pediatr* 2017; 24(Suppl 1): S2–S6. DOI: 10.1016/j.arcped.2016.10.017. PMID: 27908527. (In French.)
10. Licitis A. Sleep disorders: assessment and treatment in preschool-aged children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2017; 26(3): 587–595. DOI: 10.1016/j.chc.2017.02.009. PMID: 28577611.
11. Landau Y.E., Bar-Yishay O., Greenberg-Dotan S. et al. Impaired behavioral and neurocognitive function in preschool children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47(2): 180–188. DOI: 10.1002/ppul.21534. PMID: 21905262.
12. Idiazabal-Alecha M.Á., Fernández-Prats M. [Sleep-disordered breathing in early childhood: their neurocognitive repercussions]. *Rev Neurol* 2014; 58(Suppl 1): S83–S88. PMID: 25252673. [In Spanish.]

13. Daurat A., Sarhane M., Tiberge M. [Obstructive sleep apnea syndrome and cognition: A review]. *Neurophysiol Clin* 2016; 46(3): 201–215. DOI: 10.1016/j.neucli.2016.04.002. PMID: 27321089. [In French.]
14. Devita M., Montemurro S., Ramponi S. et al. Obstructive sleep apnea and its controversial effects on cognition. *J Clin Exp Neuropsychol* 2017; 39(7): 659–669. DOI: 10.1080/13803395.2016.1253668. PMID: 27845600.
15. Dewan N., Nieto F., Somers V. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest* 2015; 147(1): 266–274. DOI: 10.1378/chest.14-0500. PMID: 25560865.
16. Constantin E., Low N.C., Dugas E. et al. Association between childhood sleep-disordered breathing and disruptive behavior disorders in childhood and adolescence. *Behav Sleep Med* 2015; 13(6): 442–454. DOI: 10.1080/15402002.2014.940106. PMID: 25102357.
17. Sedky K., Bennett D.S., Carvalho K.S. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2014; 18(4): 349–356. DOI: 10.1016/j.smrv.2013.12.003. PMID: 24581717.
18. Huang Y., Guilleminault C., Li H. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder with obstructive sleep apnea: a treatment outcome study. *Sleep Med* 2007; 8(1): 18–30. DOI: 10.1016/j.sleep.2006.05.016. PMID: 17157096.
19. Kalashnikova T.P., Anisimov G.V. [The clinical and polysomnographic characteristics of obstructive sleep apnea syndrome in the children]. *Vestn Otorinolaringol* 2014; (4): 42–45. PMID: 25377677. (In Russ.)
20. McNally K.A., Shear P.K., Tlustos S. et al. Iowa gambling task performance in overweight children and adolescents at risk for obstructive sleep apnea. *J Int Neuropsychol Soc* 2012; 18(3): 481–489. DOI: 10.1017/S1355617711001937. PMID: 22300670.
21. Daurat A., Ricarrère M., Tiberge M. Decision making is affected in obstructive sleep apnoea syndrome. *J Neuropsychol* 2013; 7(1): 139–144. DOI: 10.1111/j.1748-6653.2012.02039. PMID: 23088593.
22. Madaeva I., Berdina O., Polyakov V., Kolesnikov S. Obstructive sleep apnea and hypertension in adolescents: effect on neurobehavioral and cognitive functioning. *Can Respir J* 2016; 2016: 3950914. DOI: 10.1155/2016/3950914. PMID: 27445534.
23. Caspari S.S., Strand E.A., Kotagal S., Bergqvist C. Obstructive sleep apnea, seizures, and childhood apraxia of speech. *Pediatr Neurol* 2008; 38(6): 422–425. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.03.002. PMID: 18486825.

24. Hill C.M., Bucks R.S., Kennedy C.R. et al. Hearing loss mediates executive function impairment in sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2017; 34: 18–23. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.02.008. PMID: 28522090.
25. Cellini N. Memory consolidation in sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2017; 35: 101–112. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.09.003. PMID: 27765468.
26. Kumar R., Chavez A.S., Macey P.M. et al. Altered global and regional brain mean diffusivity in patients with obstructive sleep apnea. *J Neurosci Res* 2012; 90(10): 2043–2052. DOI: 10.1002/jnr.23083. PMID: 22715089.
27. Yaouhi K., Bertran F., Clochon P. et al. A combined neurophysiological and brain imaging study of obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 2009; 18(1): 36–48. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2008.00705. PMID: 19250174.
28. Lim D.C., Pack A.I. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: addressing the blood-brain barrier. *Sleep Med Rev* 2014; 18(1): 35–48. DOI: 10.1016/j.smrv.2012.12.003. PMID: 23541562.
29. Thomas R.J., Rosen B.R., Stern C.E. et al. Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985) 2005; 98(6): 2226–2234. DOI: 10.1152/jappphysiol.01225.2004. PMID: 15677733.
30. Castronovo V., Canessa N., Strambi L.F. et al. Brain activation changes before and after PAP treatment in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2009; 32(9): 1161–1172. PMID: 19750921.
31. Sangal R.B., Sangal J.M. Obstructive sleep apnea and abnormal P300 latency topography. *Clin Electroencephalogr* 1997; 28(1): 16–25. PMID: 9013046.
32. Halbower A.C., Degaonkar M., Barker P.B. et al. Childhood obstructive sleep apnea associates with neuropsychological deficits and neuronal brain injury. *PLoS Med* 2006; 3(8): e301. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030301. PMID: 16933960.
33. Lal C., Strange C., Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest* 2012; 141(6): 1601–1610. DOI: 10.1378/chest.11-2214. PMID: 22670023.
34. Cha J., Zea-Hernandez J.A., Sin S. et al. The effects of obstructive sleep apnea syndrome on the dentate gyrus and learning and memory in children. *J Neurosci* 2017; 37(16): 4280–4288. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3583-16.2017. PMID: 28320844.
35. Beebe D.W., Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res* 2002; 11(1): 11–16. DOI: 10.1046/j.1365-2869.2002.00289. PMID: 1869421.
36. Row B.W., Liu R., Xu W. et al. Intermittent hypoxia is associated with oxidative stress and spatial learning deficits in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(11): 1548–1553. DOI: 10.1164/rccm.200209-1050OC. PMID: 12615622.
37. Xu W., Chi L., Row B.W. et al. Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. *Neuroscience* 2004; 126(2): 313–323. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.03.055. PMID: 15207349.
38. Ferini-Strambi L., Baietto C., Di Gioia M.R. et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull* 2003; 61(1): 87–92. DOI: 10.1016/S0361-9230(03)00068-6. PMID: 12788211.
39. Nasr N., Traon A.P., Czosnyka M. et al. Cerebral autoregulation in patients with obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness. *Eur J Neurol* 2009; 16(3): 386–391. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02505. PMID: 19175381.
40. Diekelmann S., Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11(2): 114–126. DOI: 10.1038/nrn2762. PMID: 20046194.
41. Djonlagic I., Guo M., Matteis P. et al. First night of CPAP: impact on memory consolidation attention and subjective experience. *Sleep Med* 2015; 16(6): 697–702. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.01.017. PMID: 25953301.
42. Nair D., Zhang S.X., Ramesh V. et al. Sleep fragmentation induces cognitive deficits via nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent pathways in mouse. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(11): 1305–1312. DOI: 10.1164/rccm.201107-1173OC. PMID: 21868506.
43. Entzian P., Linnemann K., Schlaak M., Zabel P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(3): 1080–1086. PMID: 8630548.
44. Garcia J., Wical B., Wical W. et al. Obstructive sleep apnea in children with cerebral palsy and epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58(10): 1057–1062. DOI: 10.1111/dmcn.13091. PMID: 26991829.
45. Fan Z., Ahn M., Roth H.L. et al. Sleep apnea and hypoventilation in patients with Down syndrome: analysis of 144 polysomnogram studies. *Children (Basel)* 2017; 4(7): 55. DOI: 10.3390/children4070055. PMID: 28665356.
46. Canessa N., Castronovo V., Cappa S.F. et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(10): 1419–1426. DOI: 10.1164/rccm.201005-0693OC. PMID: 21037021.
47. O'Donoghue F.J., Wellard R.M., Rochford P.D. et al. Magnetic resonance spectroscopy and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea before and after CPAP treatment. *Sleep* 2012; 35(1): 41–48. DOI: 10.5665/sleep.1582. PMID: 22215917.
48. Castronovo V., Scifo P., Castellano A. et al. White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment. *Sleep* 2014; 37(9): 1465–1475. DOI: 10.5665/sleep.3994. PMID: 25142557.
49. Goldstein N.A., Gorynski M., Yip C. et al. Developmental delay in young children with sleep-disordered breathing before and after tonsil and adenoid surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 85: 107–111. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.03.022. PMID: 27240507.
50. Tran K.D., Nguyen C.D., Weedon J., Goldstein N.A. Child behavior and quality of life in pediatric obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131(1): 52–57. DOI: 10.1001/archotol.131.1.52. PMID: 15655186.
51. Yu Y., Chen Y.X., Liu L. et al. Neuropsychological functioning after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2017; 37(3): 453–461. DOI: 10.1007/s11596-017-1756-2. PMID: 28585127.
52. Taylor H.G., Bowen S.R., Beebe D.W. et al. Cognitive effects of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2016; 138(2): e20154458. DOI: 10.1542/peds.2015-4458. PMID: 27464674.

Поступила / Received 06.08.2019
Принята в печать / Accepted 11.10.2019

Информация об авторах: Калашникова Татьяна Павловна — д.м.н., проф. каф. неврологии им. В.П. Первушина ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия;
Ястребова Анна Викторовна — асп. каф. неврологии им. В.П. Первушина ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

Information about the authors: Tatyana P. Kalashnikova, D. Sci. (Med.), Professor of the V.P. Pervushin Neurology Department, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia;
Anna V. Yastrebova, postgraduate student, V.P. Pervushin Neurology Department, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia