

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А.ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЯСТРЕБОВА  
Анна Викторовна

**Особенности психоречевого развития и структуры сна у детей  
дошкольного возраста с обструктивными сонными апноэ**

Диссертация на соискание ученой степени  
Кандидата медицинских наук

14.01.11 – нервные болезни

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
КАЛАШНИКОВА Татьяна Павловна

Пермь – 2018

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВДП – верхние дыхательные пути

ВКФ – высшие корковые функции

ВНС – вегетативная нервная система

ВПС - время периода сна

ИА – индекс апноэ

ИГ – индекс гипопноэ

ИД – индекс десатурации

ИДР – индекс дыхательных расстройств

ИЗС – индекс зрелости сна

ИТ – индекс тревожности

ИЭС – индекс эффективности сна

МКБ – международная классификация болезней

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВС – общее время сна

ПСГ – полисомнография

СОАГС – синдром обструктивных апноэ/гипопноэ сна

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

ФБС – фаза быстрого сна

ФМС – фаза медленного сна

ЦНС – центральная нервная система

ЭЭГ – электроэнцефалография

С1 – стадия дремоты

С2 – вторая стадия сна

С3, С4 – дельта сон

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	2
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ И ПОСЛЕДСТВИЯХ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНЫХ АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА (обзор литературы)</b>	
1.1 Синдром обструктивных апноэ/ гипопноэ сна у детей: подходы к диагностике и пониманию этиопатогенеза.....	13
1.2 Когнитивные нарушения у детей с апноэ сна.....	19
1.3 Особенности организации сна у детей с обструктивными апноэ.....	24
1.4 Возможность коррекции обструктивных апноэ сна у детей дошкольного возраста.....	26
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	30
2.1 Объект исследования.....	30
2.2 Методы исследования.....	32
2.3 Статистические методы исследования.....	37
<b>ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНЫХ АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА</b> .....	41
3.1 Клинические особенности синдрома обструктивных апноэ/гипопноэ сна.....	41
3.2 Клиническая характеристика сна у детей с СОАГС.....	45
3.3 Нейропсихологические синдромы у детей с сонными апноэ.....	48
<b>ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ МАКРОСТРУКТУРЫ СНА И ЕГО ЦИКЛИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО</b>	

<b>ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНЫХ АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА.....</b>	<b>54</b>
4.1 Показатели кардиореспираторного исследования у детей с синдромом обструктивных апноэ/гипопноэ сна.....	54
4.2 Особенности и анализ макроструктуры сна у детей с синдромом обструктивных апноэ/гипопноэ сна.....	55
4.3 Циклическая организация сна у детей с синдромом обструктивных апноэ/гипопноэ сна.....	60
4.4 Архитектоника и циклическая организация сна у детей с обструктивным апноэ/гипопноэ сна с учетом полового диморфизма.....	68
4.5 Корреляционный анализ показателей кардиореспираторного мониторинга, структуры сна, его циклической организации и нейропсихологического статуса детей дошкольного возраста с синдромом обструктивных апноэ/гипопноэ сна.....	71
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>79</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>89</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>91</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>92</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>	<b>111</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы.

На сегодняшний день проблема нарушения дыхания во время сна у детей дошкольного возраста приобретает важное значение. Одним из вариантов расстройства дыхания во сне является обструктивное апноэ/гипопноэ сна [4, 40, 42, 43, 82]. Достаточно исследований посвящено клиническим проявлениям сонных апноэ, различным аспектам его патогенеза и последствиям у взрослых пациентов [3, 4, 10]. У детей синдром обструктивных апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) описан на несколько десятилетий позже, чем у взрослых [1, 2, 20, 40, 42]. Статистические данные свидетельствуют о высокой распространенности СОАГС. Наличие апноэ сна выявляется до 10,3% в детской популяции [40, 69, 71, 76, 101].

Проблема СОАГС является междисциплинарной [7]. С диагностикой СОАГС, его коррекцией и последствиями сталкиваются специалисты различных профилей – неврологи, оториноларингологи, иммунологи, кардиологи, эндокринологи, ортодонты. Имеются исследования раскрывающие механизмы формирования обструкции верхних дыхательных путей, связь СОАГС с сердечно-сосудистыми заболеваниями, взаимозависимость респираторных пауз во сне с развитием метаболического синдрома у детей дошкольного возраста [2, 38, 45, 51, 52, 72, 73].

Важным аспектом последствий сонных апноэ является формирование когнитивной дисфункции у детей дошкольного возраста [21, 29, 77]. Литературные данные свидетельствуют о наличии эмоциональных нарушений, памяти, внимания, речевых проблем у дошкольников с СОАГС [32]. Активно обсуждается вопрос о сопряженности апноэ и синдрома дефицита внимания и гиперактивности [19, 26, 58, 112].

Среди патогенетических механизмов последствий апноэ рассматриваются два наиболее значимых – ремитирующая гипоксемия и деструктуризация сна. При этом апноэ сна занимают уникальное место в

патогенезе ряда патологических состояний. С одной стороны, СОАГС, рассматривающийся в рамках нарушения дыхания во сне, изменяет структуру сна и влияет на онтогенез механизмов сна у детей [54, 57]. С другой стороны, на современном этапе невозможно понимать когнитивные процессы и поведение без анализа характера и структуры сна. У детей связь сна и развитие высших корковых функций приобретает особое значение [20, 152]. Проблему необходимо рассматривать с эволюционных позиций [61, 62, 63]. Только в детском возрасте существуют кризисные возрастные периоды и возрастзависимые симптомы. С этих позиций СОАГС следует рассматривать в качестве одной из причин различных клинических вариантов дизонтогенетических синдромов у детей [36, 54].

В доступной литературе в большей степени обсуждаются вопросы, касающиеся клинических проявлений нарушения сна у детей с СОАГС [95]. Имеются единичные исследования об изменении макроструктуры сна, в частности, о снижении представленности глубоких стадий сна и увеличении их латентности [120]. Обсуждается вопрос об уменьшении продолжительности REM сна [129, 144]. Однако результаты исследований нередко противоречивы и недостаточны для однозначных выводов, так как имеются различные методические подходы к организации исследований и их интерпретации.

Отсутствуют сведения об ультрадианных ритмах сна, его циклической организации, гендерных различиях структуры сна у детей с СОАГС. Актуален вопрос об обратимости когнитивных нарушений у детей с апноэ сна [150].

Открытым остается вопрос о лечении сонных апноэ у детей. Ряд исследований свидетельствует о недостаточной эффективности аденотонзилотомии при лечении СОАГС у детей дошкольного возраста [91, 98, 125, 171]. Поэтому актуальным является обоснование дифференцированных подходов к коррекции апноэ сна у детей [50, 56, 103].

Таким образом, сохраняется ряд нерешённых вопросов патогенеза и коррекции апноэ сна, его краткосрочных и отдаленных последствий у детей дошкольного возраста. Недостаточно комплексных исследований с сопоставлением клинико-anamnestических данных, нейропсихологических синдромов, данных кардиореспираторного мониторинга и полисомнографии. Сохраняется некоторый фрагментарный подход к пониманию многокомпонентного механизма СОАГС у детей, что, безусловно, оказывает влияние на качество лечебно-коррекционных мероприятий.

Актуальность проблемы определила цель предпринятого исследования.

**Цель работы.** Изучить и сопоставить клинические особенности сна, его структуру и циклическую организацию по данным ночного полисомнографического исследования с особенностями развития высших корковых функций (ВКФ) у детей дошкольного возраста с синдромом обструктивных апноэ/гипопноэ сна (СОАГС).

**Задачи исследования.**

1. Изучить ведущие этиологические факторы СОАГС у детей дошкольного возраста.
2. Оценить состояние ВКФ и выделить типичные нейропсихологические синдромы у детей дошкольного возраста с СОАГС.
3. Исследовать показатели кардиореспираторного мониторинга, макроструктуру и циклическую организацию сна, у детей с СОАГС по данным ночного полисомнографического исследования.
4. Выявить особенности организации сна у детей с СОАГС дошкольного возраста с учетом полового диморфизма.
5. Сопоставить клинико-anamnestические данные, нейропсихологические синдромы с параметрами кардиореспираторного мониторинга и ночного полисомнографического исследования.

### **Научная новизна**

Впервые доказана роль дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в виде гипермобильности суставов в качестве одного из этиологических факторов

обструктивных апноэ сна у детей. ДСТ усугубляет обструкцию ВДП, что обуславливает увеличение индекса дыхательных расстройств и среднюю продолжительность респираторных пауз.

Впервые обоснованы патологические механизмы, обуславливающие повышение уровня тревожности у детей дошкольного возраста с СОАГС. Продемонстрирована их связь со степенью тяжести апноэ (средняя продолжительность эпизодов апноэ и уровень средней сатурации), вегетативной дисфункцией, в виде увеличения эпизодов тахикардий, обусловленной респираторными паузами во сне и нарушением архитектоники сна со снижением представленности фазы быстрого сна в его общей структуре.

Обоснованы онтогенетические особенности СОАГС у детей с возникновением респираторных пауз, в отличие от взрослых пациентов, во все стадии медленного сна и в фазу быстрого сна. При этом активации, связанные с дыхательными усилиями имели место только в стадии С3, С4 фазы медленного сна (ФМС).

Доказана роль эпизодов апноэ и деструктуризации сна в расстройстве развития высших корковых функций у детей с СОАГС.

Впервые доказана дезорганизация циклической структуры сна у детей с сонными апноэ в виде нарушения ультрадианных ритмов с сокращением количества циклов сна и удлинением продолжительности первого цикла.

Обосновано формирование многокомпонентного и многоуровневого дизонтогенетического синдрома у детей дошкольного возраста с СОАГС, связанного с нарушением созревания хронобиологических и когнитивных функций.

### **Практическая значимость.**

Необходимо использовать анкеты (опросники) сна в качестве скрининга для выявления группы риска детей с сонными апноэ. Целесообразно исключение или подтверждение диагноза СОАГС с помощью кардиореспираторного мониторинга или ночного полисомнографического

исследования у детей, имеющих проявления синдрома дефицита внимания и гиперактивности, дисплазию соединительной ткани, нарушение психоречевого развития, расстройства звукопроизношения, заболевания ЛОР-органов, обуславливающих нарушение носового дыхания. Своевременно проведенное объективное обследование для выявления сонных апноэ у детей дошкольного возраста (полисомнография, кардиореспираторный мониторинг) является патогенетическим обоснованием выбора лечебно-коррекционных мероприятий: позиционного лечения, консервативного или хирургического в виде аденотонзилотомии.

### **Положения выносимые на защиту**

1. У детей дошкольного возраста с СОАГС значимым этиологическим фактором, кроме аденотонзиллярной патологии, является дисплазия соединительной ткани, усугубляющая обструкцию верхних дыхательных путей.
2. Онтогенетические особенности СОАГС у детей дошкольного возраста заключаются в развитии апноэ во все стадии медленного сна и в фазу быстрого сна, в возникновении реакций активаций связанных с дыхательными усилиями только в стадии С3, С4 медленного сна, в уменьшении общего времени сна, увеличении латентности глубоких стадий медленного сна, в сокращении фазы быстрого сна, уменьшении количества циклов сна с удлинением 1 цикла; половой диморфизм проявляется более глубокой деструктуризацией сна у мальчиков.
3. Обструктивные апноэ у детей приводят к усугублению дизонтогенетических вариантов развития, с нарушением созревания высших корковых функций и структуры сна.

### **Личный вклад диссертанта в исследование.**

Автором самостоятельно были сформулированы цель, задачи, проведен анализ литературы по изучаемой проблеме. Лично проведено комплексное обследование 39 детей с использованием клиничко – анамнестического и нейропсихологического исследования, регистрация и интерпретация ночного

полисомнографического исследования. Проведен статистический анализ всей полученной информации и научное обобщение результатов, сформулированы выводы, практические рекомендации.

**Апробация.** Материалы диссертации доложены и обсуждены на межрегиональной научно – практической конференции «Актуальные вопросы неврологии. Роль дисфункциональных расстройств», посвященной 100-летию медицинского образования на Урале, г.Пермь, 2016; на Второй Российской научно-практической конференции «Клиническая сомнология», г. Москва, 2016; на межрегиональной научно - практической конференции посвященной 95-летию кафедры неврологии «Неврологические чтения в Перми», г.Пермь, 2017.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них, 3 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Внедрение в практику.** Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс ООО Первого Медико-педагогического центра «Лингва Бона» г. Перми, отделения неврологии детской клинической больницы им. П. И. Пичугина г. Перми. Полученные в диссертационном исследовании результаты используются в лекционном курсе, на практических занятиях для студентов, врачей-ординаторов кафедры неврологии имени В.П. Первушина (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Ю.В.Каракулова) ФГБОУ ВО «ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 116 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография содержит 63 работы отечественных и 110 - зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 11 таблицами, 22 рисунками и 1 клиническим наблюдением.

Исследование выполнялось на кафедре неврологии имени В.П. Первушина ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е. А. Вагнера Минздрава России, на базе ООО Первого медико – педагогического центра «Лингва Бона» и отделения неврологии детской клинической больницы им. П. И. Пичугина города Перми. Диссертация входит в план НИР ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» (регистрационный № 115030310058).

# **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ И ПОСЛЕДСТВИЯХ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНЫХ АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА (обзор литературы)**

Накопленные знания о роли сна в развитии и организации познавательной деятельности и регуляции поведения свидетельствуют о том, что невозможно понимать когнитивные и поведенческие проблемы детей без анализа характера и структуры сна.

В литературе широко обсуждаются нарушения сна у взрослых пациентов с депрессиями, синдромом Паркинсонизма, шизофренией, биполярным расстройством и проч., их значение в патогенезе клинических проявлений заболевания, а так же возможные методы коррекции [113, 146]. У детей в процессе развития мозга влияние сна на процессы нейrogenеза, созревания и становления высших психических функций приобретает особое значение.

Проблемы со сном возникают у 13-86% пациентов с когнитивными и поведенческими нарушениями. Помимо клинических расстройств сна, характерным является изменения макро- и микроструктуры сна, искажение его циклической организации [134].

Нарушения сна у детей с нейродизонтогенезом обусловлены разными патофизиологическими механизмами: органическим повреждением головного мозга, нейротрансмиттерными и гормональными дисфункциями, расстройством детско-родительских отношений и проч. И в отличие от возрастных нарушений сна у типично развивающихся детей, нарушения сна у пациентов с неврологическими расстройствами, как правило, являются перманентными и сохраняются в более старшем возрасте [134, 146].

## **1.1. Синдром обструктивных апноэ/ гипопноэ сна у детей: подходы к диагностике и пониманию этиопатогенеза**

Среди нарушений дыхания во сне в МКБ -10 отдельной рубрикой выделен синдром детского обструктивного апноэ сна (Obstructive Sleep Apnea, Pediatric) под шифром G47.33. Последнее время в периодической литературе стал применяться термин синдром обструктивных апноэ/гипопноэ сна, который подчеркивает значение не только эпизодов апноэ, но и значение гипопноэ в патогенезе последствий синдрома [158].

В зарубежной литературе в рамках обструктивных расстройств дыхания у детей обсуждается три разных фенотипа [130]:

- первичный храп – ронхопатия
- синдром резистентных верхних дыхательных путей (Upper airway resistance syndrome)
- Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС)

Синдром обструктивных апноэ/гипопноэ сна - это крайнее проявление спектра обструктивных нарушений сна, характеризующееся наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна [108]. У детей наличие апноэ фиксируется при снижении амплитуды воздушного потока на  $\geq 90\%$ , при продолжительности события как минимум 2 пропущенных вдоха с наличием дыхательных усилий. Гипопноэ – эпизод неполной остановки дыхания длительностью до 10 секунд, диагностируется если воздушный поток снижается на  $\geq 50\%$ , событие длится как минимум 2 вдоха и сочетается с реакцией активации (arousal), пробуждением или падением сатурации на  $\geq 3\%$  [110]. Один эпизод апноэ и более в час у детей и наличие апноэ/гипопноэ  $>2$  событий в час достаточно для диагностики СОАГС.

Статистические данные о распространенности СОАГС у детей достаточно вариабельны – от 0,7% до 10,3% [69, 71, 76, 101]. Такой значительный разброс показателей свидетельствует об отсутствии жестких критериев диагностики и разнообразии в интерпретации клинических симптомов [133].

Диагноз СОАГС ставится в сочетании клинических симптомов и полисомнографии и считается обоснованным, если у ребенка имеется один и более клинических проявлений: храп; затрудненное, парадоксальное дыхание или респираторные паузы, дневная сонливость. По данным полисомнографии один или оба признака: один эпизод и более обструктивных апноэ, смешанных апноэ или гиповентиляции за один час сна (индекс дыхательных расстройств (ИДР)  $\geq 1$  эпизода в час); наличие одного паттерна обструктивной гиповентиляции, определяемой как гиперкапния ( $PCO_2 > 50$  мм.рт. столба) не менее чем в течение 25% времени [104, 107].

Общепризнанным критерием степени тяжести СОАГС является суммарная частота апноэ и гипопноэ в час — индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ). При легкой степени обструктивных апноэ ИАГ составляет менее 5 эпизодов в час. Значение  $ИАГ \geq 5 < 15$  свидетельствует об умеренной выраженности апноэ сна. Тяжелая степень СОАГС подразумевает  $ИАГ \geq 15$  эпизодов в час [108].

Патофизиологические механизмы, ведущие к обструктивным нарушениям сна, складываются из двух взаимодополняющих и взаимовлияющих аспектов: состояния верхних дыхательных путей и особенностей нейромышечной регуляции.

Этиологические факторы СОАГС у детей зависят от этапа онтогенеза. СОАГС в младенчестве отличается высокой ассоциацией с черепно-лицевыми аномалиями [116]. Кроме того, младенцы не всегда переключаются на пероральное дыхание после носовой окклюзии, поэтому апноэ у них более значимые [83]. Ларингомалация, соединительнотканная дисплазия, отек дыхательных путей в результате гастроэзофагеального

рефлюкса, также рассматриваются в качестве этиологических факторов СОАГС у детей грудного возраста [142]. В дошкольном возрасте ведущей причиной СОАГС является адено tonsиллярная патология и другие заболевания ЛОР органов [65]. В подростковом возрасте ожирение является основной причиной СОАГС [104, 122]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ожирение увеличивает шансы развития СОАГС в 4.5 раза [87].

Во всех возрастных группах имеют значение нервно-мышечные заболевания и прием медикаментов, вызывающих расслабление мышц гортани – седативные и снотворные препараты.

Помимо непосредственной механической обструкции ВДП, у детей с СОАГС выявлены особенности регуляции тонуса мышц верхних дыхательных путей со стороны центральной нервной системы [159, 160]. Продемонстрировано снижение респираторно-связанных вызванных потенциалов (respiratory – related evoked potentials – RREP) во время сна у детей с апноэ сна, что свидетельствует о нарушении обработки афферентных дыхательных стимулов в коре больших полушарий [111].

Типичным для детей с сонными апноэ является избыточная активация моторной зоны, в которой формируется преинспираторный потенциал, зафиксированный на ЭЭГ [135, 154]. Это локальное возбуждение коры обуславливает корково-подкорковую диссоциацию, влечет избыточную активацию бульбоспинальных мотонейронов и оказывает повышенное тонизирующее влияние на мышцы, расширяющие ВДП, препятствуя их коллапсу [124]. Таким образом, отмечается постоянное повышение резистентности ВДП у детей во время бодрствования [131]. Этот феномен рассматривается как компенсаторная дисфункция ВДП у пациентов с СОАГС. Таким образом, при апноэ сна у детей развивается перманентная дисфункция ВДП как во сне, так и во время бодрствования.

На сегодняшний день доказано, что возникновение, клиническое течение и степень тяжести СОАГС модулируют определенные особенности

генотипа [168]. Можно выделить пациентов с генетически детерминированным высоким риском развития апноэ сна. Важным является доказанная ассоциация риска развития СОАГС и его степени тяжести с полиморфизмами генов 5-HT<sub>2A</sub> / 2G рецепторов – одного из видов рецепторов серотониновой системы организма [172]. 5-HT<sub>2A</sub> рецепторы широко представлены в головном мозге и осуществляют модуляцию секреции дофамина, глутамата и ГАМК. У лиц, несущих генотип гена 5-HT<sub>2A</sub> 1438G / A генотип AA, повышенный риск формирования СОАГС, по сравнению с пациентами, несущими генотип 5-HT<sub>2A</sub> 2G. При этом аллель полиморфизма гена 1438G / A преимущественно выявляется у пациентов мужского пола, что может определять половой диморфизм в частоте СОАГС наряду с другими факторами [165, 172].

Имеются сведения о том, что варианты генов С-реактивного белка (CRP) и IL-6 могут быть связаны с наличием обструктивного апноэ сна в детском возрасте. Исследования демонстрируют корреляцию однонуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphisms – SNP) в гене TNF- $\alpha$  и формирования СОАГС [117, 157].

Доказана так же роль в развитии последствий СОАГС полиморфизма генов аполипопротеина E, принимающего участие в транспорте и метаболизме липопротеинов. Было показано, что дети и взрослые, несущие ApoE4, более восприимчивы к нейрокогнитивному дефициту, связанному с СОАГС, по сравнению с детьми, несущими другие аллели [106].

Таким образом, совокупность генетически обусловленных факторов, факторов внешней среды, образа жизни влияют на формирование риска развития СОАГС.

В патогенезе последствий СОАГС рассматривается несколько основных механизмов – деструктуризация сна, ремитирующая гипоксемия, изменение состояния вегетативной нервной системы, поддержание хронического воспаления [149].

У детей с сонными апноэ доказано увеличение С-реактивного белка, фактора некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 8 (IL-8), молекул межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule - ICAM), молекул адгезии сосудистых клеток (vascular cell adhesion molecule - VCAM) [137].

Аденотонзиллярная патология, как доминирующий этиологический фактор обструкции ВДП в дошкольном возрасте, ассоциируется с системным воспалением носоглотки, в результате транскрипционные факторы, в частности ядерный фактор «каппа-В» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells - NF- $\kappa$ B), который является универсальным фактором транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, NF- $\kappa$ B модулирует активность воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей (tumor necrosis factor - TNF), IL-8 и IL-6 [117]. TNF влияет на липидный метаболизм, коагуляцию, устойчивость к инсулину, функционирование эндотелия. Интерлейкин -1 $\alpha$ , воспалительный цитокин, индуцированный NF- $\kappa$ B, избыточно экспрессируется в лимфоидной ткани детей с СОАГС. NF- $\kappa$ B, охарактеризованный транскрипционный фактор, участвует в инициации и развитии воспалительного процесса и участвует в патофизиологии СОАГС у детей [118]. Высокие уровни провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 были обнаружены у детей с СОАГС и низкий уровень противовоспалительного цитокина IL-10. NF- $\kappa$ B-зависимый цитокин выявлен у детей с СОАГС, и его концентрация коррелирует с дневной сонливостью. Доказана избыточная экспрессия IL-1 $\alpha$ , индуцированная NF- $\kappa$ B, в тканях миндалин и лимфоидной ткани у детей с СОАГС. Проведены исследования на содержание уровня лейкотриена LTE<sub>4</sub> в моче, в виде воспалительного маркера при СОАГС и корреляция его со степенью тяжести апноэ [74].

Важным является избыточная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы. Усиление симпатических влияний сопряжено с тремя механизмами: стимуляцией периферических артериальных

хемотрепторов гипоксемией; снижением наполнения легких воздухом, ингибирующим вагусные влияния; и возникающие в результате СОАГС активации, связанные с активацией церебральных эрготропных систем [24, 135]. Биохимическим коррелятом симпатикотонии является зависимое от СОАГС увеличение катехоламинов в моче, особенно норадреналина. Вентиляционная фаза после апноэ сопровождается выраженной симпатической активностью и резким ускорением частоты сердечных сокращений (ЧСС). В этот момент значительно возрастает потребность миокарда в кислороде. Однако оксигенированная кровь достигает миокарда лишь спустя 10-20 секунд после начала вентиляции в зависимости от скорости системного кровотока. Возникает резкий дисбаланс между быстрым увеличением потребности миокарда в кислороде и его доставкой, что способствует развитию преходящей ишемии миокарда [140].

Ремитирующая гипоксия ингибирует активацию рецептора инсулина. Гиперсимпатикотония индуцирует гликогенолиз и глюконеогенез, что усиливает инсулинорезистентность [128]. Имеющиеся исследования указывают на связь между чувствительностью к инсулину и обструктивными апноэ сна у детей. СОАГС рассматривается в качестве аддитивного компонента в формировании метаболического синдрома [128]. Одним из механизмов инсулинорезистентности при апноэ является так же СОАГС – индуцированная дислипидемия [51, 52, 94].

Основные механизмы патогенеза определяют формирование ближайших и долгосрочных последствий апноэ сна у детей, включающих эндотелиальную дисфункцию, метаболический синдром, поддержание хронического системного воспаления, нейрокогнитивные дисфункции, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [81, 100, 119, 124].

Учитывая общебиологическую роль кислорода, фундаментальные функции сна в развитии и поддержании жизнедеятельности человека, этиологическую гетерогенность и формирование полифункциональных краткосрочных и долгосрочных последствий апноэ сна, высказывается

мнение, что СОАГС не является отдельным заболеванием, а скорее синдромом дисфункции верхних дыхательных путей во время сна [133, 136].

## **1.2. Когнитивные нарушения у детей с апноэ сна**

Достаточно много исследований, посвящено влиянию СОАГС на течение ряда нейродегенеративных заболеваний у взрослых пациентов – болезни Альцгеймера, паркинсонизма, а так же эпилепсии и инсультов [173]. «Головная боль апноэ сна» внесена в Международную классификацию головной боли [155]. Так же продемонстрировано влияние СОАГС на развитие тревожных и депрессивных расстройств у взрослых [139].

У.Хилл ещё в 1889 г в статье «О некоторых причинах отставания у детей» описал сочетание симптомов, которое сейчас известно как синдром обструктивных апноэ сна. Однако первые исследования о СОАГС у детей были опубликованы в 1976 г, почти десятилетие спустя после описания синдрома у взрослых [82].

На сегодняшний день доказана связь СОАГС с поведенческими и когнитивными нарушениями у детей, что существенно влияет на качество жизни ребенка и его семьи [126].

Подчеркивается, что нарушение поведения следует рассматривать как потенциальные последствия СОАГС [123]. Большинство обзоров и мета – анализов доказывают связь СОАГС с дефицитом внимания, снижением долговременной визуальной и вербальной памяти, конструктивными способностями и исполнительной функцией [86]. Существует также общее мнение, что языковая способность и психомоторная функция не затрагиваются СОАГС. Неоднозначные данные относительно кратковременной памяти и глобального когнитивного функционирования [88]. Предполагается, что нарушение внимания в большей степени связано с фрагментацией сна, а глобальная когнитивная дисфункция с гипоксией.

Имеются исследования, свидетельствующие о расстройствах настроения и эмоциональной нестабильности у детей с СОАГС по сравнению со здоровыми сверстниками [147].

Достаточно активно обсуждается связь СОАГС и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [84, 100]. Популяционное когортное исследование 605 детей выявило, что у детей с СОАГС в 4 раза чаще развиваются СДВГ и расстройства поведения. Показано, что и легкая форма СОАГС (при значении ИАГ  $>1<5$  событий/час), которую труднее диагностировать, имеет значимое влияние на формирование гиперактивности и дефицита внимания [153]. Взаимоотношения между апноэ сна и СДВГ достаточно сложные. В одних клинических ситуациях, целесообразно говорить о коморбидности СДВГ и СОАГС [34]. Сонные апноэ, не являясь первопричиной СДВГ, усугубляют его клинические проявления [112]. Существует и другая ситуация. Нарушение 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 [112].

У детей и, особенно, у подростков с СОАГС страдает не только рабочая память и планирование поведения, но и возможность оценки рисков, связанных с принятием решений. При этом обсуждается влияние апноэ-связанной гипоксемии на развитие фронтальной коры больших полушарий [85, 132].

Продемонстрирована связь обструктивных апноэ и развития речи у детей. Моторная речь развивается в возрасте 2-5 лет. Этот же возраст является пиковым для возникновения аденоtonsиллярной гипертрофии и обструктивного апноэ сна у детей. СОАГС индуцирует расстройства речевого развития – задержку формирования моторной речи и нарушение

звукоразличения. 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 децибел [37]. Исследования доказывают, что в раннем возрасте кондуктивная тугоухость при СОАГС вне зависимости от степени тяжести опосредует нарушение исполнительной функции. Так же на фоне аденотонзиллярной патологии и апноэ развивается механическая дислalia с формированием открытого прикуса с межзубным произношением звука «с» и задней закрытой ринолалией (назализация звуков «н» и «м») [78].

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 [13, 17].

Основой 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 [121]. С помощью метода магниторезонансной спектроскопии доказаны метаболические нарушения, обусловленные рецидивирующей гипоксией. В частности N-ацетиласпартата (N-acetylaspartate - NAA), холина, глутамата [66, 67]. Аномалии метаболизма, в частности NAA ингибирует пластичность синапсов и изменяет состояние гематоэнцефалического барьера. Особенно страдают зоны префронтальной коры и поясной извилины, функции которых сопряжены с обучением и памятью [68, 127, 167].

Нейродинамические нарушения мозга в процессе решения когнитивных задач у пациентов с СОАГС заключается в снижении

активности дорсолатеральных отделов лобной коры при гиперактивации поясной извилины, таламуса, теменно-височных зон [79, 163].

Имеется увеличение латентности компонента Р 300 при изучении когнитивных вызванных потенциалов, которая зависит от степени тяжести СОАГС [151].

Современные исследования раскрывают более глубокие изменения. С помощью протонной магнито-резонансной спектрографии доказано повреждение нейронов у детей с тяжелой степенью СОАГС, которые не могут быть полностью обратимыми [109].

С помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии у детей с апноэ сна выявлено снижение параметров средней диффузионной способности (MD) в левой зубчатой извилине гиппокампа, которая коррелировала с более высоким индексом апноэ/гипопноэ и большим числом arousal. У этих же детей нейропсихологические 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 [80].

Учитывая локализацию структурных изменений Beebe D.W, Gozal D. (2002) разработали «префронтальную модель» СОАГС, в основе которой лежит фрагментация сна, эпизодические гипоксемия и гиперкапния, нарушения клеточного и биохимического гомеостаза, обуславливающие когнитивный дефицит [70].

Выделяют несколько механизмов, обуславливающих когнитивные расстройства при СОАГС. Прежде всего, это возникающая эпизодическая гипоксемия, которая на первых этапах обуславливает дисметаболические нарушения в нейронах. Далее она индуцирует механизмы окислительного

стресса, продукцию активных форм кислорода и системное воспаление. Активные формы кислорода повреждают структуру ДНК, белков и различные мембранные структуры клеток [161]. Повышенный окислительный стресс и активация НАДФНА - оксидазы (NOX), как было показано в исследованиях, опосредуют нейронную гибель в совокупности с прерывистой гипоксией во время сна. В результате активируется апоптоз, особенно выраженный в префронтальной коре и гиппокампе, обуславливающий в результате функциональные и структурные нарушения [148, 166].

Имеется положительная корреляция между степенью тяжести гипоксии и выраженностью когнитивных нарушений [99].

Сменяющие друг друга фазы десатурации и реоксигенации на фоне апноэ сна, усугубленные эндотелиальной дисфункцией, обуславливают срыв ауторегуляции сосудов во сне и бодрствовании, особенно микроциркуляторного русла. Этот механизм приводит к формированию условий для ишемического повреждения как головного мозга и развитие когнитивных расстройств, так и сердца, обуславливая сердечно-сосудистые нарушения. Причем, для детей важен не столько уровень десатурации, сколько колебания её показателей [64, 140].

Второй механизм, лежащий в основе когнитивных нарушений – это фрагментация сна. Фрагментация сна, искусственно вызванная у здоровых добровольцев в течение нескольких ночей, приводила к дисфункции зубчатой извилины гиппокампа и снижению памяти [89, 90, 138].

Кроме того, нарушение сна нарушает циркадный ритм выработки гормонов и цитокинов, что усугубляет клинические проявления последствий СОАГС [97].

Важным является вопрос об обратимости когнитивных нарушений после лечения СОАГС. Мнения противоречивы. Лонгитюдное наблюдение в течение 6 месяцев на фоне СИПАП терапии подтвердили увеличение плотности серого вещества в гиппокампе и лобной коре [77]. Однако

оптимизация метаболических процессов продемонстрирована только в гиппокампе, с сохранением обменных нарушений в лобной коре [143].

Когнитивные расстройства имеют мультифакторную природу при СОАГС. Повреждение нейронов при СОАГС может быть более выраженной у пациентов, имеющих определенный генотип - аллель с  $\epsilon 4$  изоформой аполипопротеина E (ApoE4) и у детей младшего возраста, когда интенсивно происходит синапсообразование [106]. Степень их выраженности зависит при СОАГС от наличия сопутствующих состояний – ожирения, аллели ApoE4, исходного интеллектуального уровня, индивидуальной чувствительности к дефициту сна.

Активно обсуждается вопрос о влиянии СОАГС на течение других заболеваний мозга [81]. Так, имеются сведения о более тяжелых двигательных нарушениях у детей с ДЦП в сочетании с апноэ сна. Обструктивное апноэ и эпизоды гиповентиляции влияют на состояние пациентов с синдромом Дауна. Фрагментация сна может формировать резистентные эпилептические припадки.

### **1.3. Особенности организации сна у детей с обструктивными апноэ**

Для клинических нарушений сна у детей с обструктивными апноэ, как уже было отмечено, характерны жалобы на храп, сон с открытым ртом, сопение, неритмичность дыхания с респираторными паузами, трудность пробуждения и перехода к бодрствующему состоянию, повышенная потливость во сне, дневная сонливость.

На основании полисомнографического исследования продемонстрировано нарушение структуры сна у взрослых пациентов. Так доказано сокращение глубоких фаз сна у пациентов с апноэ [95].

Однако данные, освещающие структуру сна у детей дошкольного возраста с СОАГС, в том числе циклическую его организацию, противоречивы и недостаточны для однозначных выводов.

В литературе имеются сведения о низком проценте представленности третьей стадии сна и увеличении латентности глубоких стадий [95].

Есть данные, свидетельствующие об увеличении латентности фазы быстрого сна (ФБС) и уменьшении его продолжительности в общем времени сна [95]. Уменьшение продолжительности ФБС у детей с апноэ является принципиальным. С парадоксальным сном 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 поисковой задачи [18, 19, 120]. Перманентный дефицит ФБС у детей с апноэ можно рассматривать как один из патогенетических механизмов нейродизонтогенеза и один из факторов формирующих когнитивные нарушения у детей [129].

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 [141, 144].

Облигатным феноменом СОАГС являются реакции активации (arousal) и фрагментация сна. Показано, что дети менее склонны к arousal из-за респираторных событий, чем взрослые, однако дети имеют такую же выраженность дневной сонливости как и взрослые с СОАГС [136]. Стимулом, провоцирующими arousal при СОАГС, считается механическое раздражение рецепторов растяжения легких и грудной стенки за счет увеличения дыхательного усилия и гиперкапнии. Большинство обструктивных событий у взрослых связаны с пробуждениями из медленноволнового сна, а у детей большинство обструктивных апноэ происходит во время ФБС [120, 129].

#### **1.4. Возможность коррекции обструктивных апноэ сна у детей дошкольного возраста**

Лечение СОАГС имеет несколько направлений. Существуют медицинские, поведенческие и хирургические методы лечения апноэ сна. Направления поведенческой терапии включают снижение веса, физическую нагрузку, позиционную терапию и ограничение седативных препаратов перед сном [170].

Легкие формы храпа и СОАГС часто являются позиционнозависимыми.

Необходимо обеспечить возвышенное положение изголовья кровати. Можно использовать метод «кармана» [44, 156].

Консервативное лечение включает так же ортодонтические аппараты (различные типы внутриротовых аппликаторов) и СИПАП (от англ. Constant Positive Airway Pressure, CPAP) — режим искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением [44].

В последнее время в педиатрической практике используются высокопоточные назальные канюли (High-flow air via open nasal cannula (HFNC)). Это устройство для респираторной поддержки с подачей подогретой и увлажненной смеси на высокой скорости, создает положительное давление, занимая позицию между классической масочной системой доставки кислорода и СИПАП – генераторами [77, 79].

Обсуждается вопрос о том, что в педиатрической практике аденотонзилотомия (АТ) - терапия первой линии СОАГС [96, 114]. Однако, проспективное наблюдение за детьми в послеоперационном периоде не всегда имеет однозначные исходы [125].

Оптимизация когнитивного статуса, уменьшение дневной сонливости и улучшение поведения у детей с СОАГС после АТ не раз были продемонстрированы в исследованиях последних лет [103]. После аденотонзилэктомии, в течение 7 месяцев, у детей с СОАГС с помощью

нейропсихологического тестирования выявлены улучшение внимания и исполнительных функций, полисомнографические результаты были нормализованы по данным некоторых исследователей в 79% наблюдений [102].

В исследовании Goldstein N.A. и соавт. (2016) 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 1/3 детей с СОАГС на фоне адено tonsиллярной патологии. 1/3 пациентов имела пограничные значения параметров. Статистически значимое улучшение показателей ASQ-3 было отмечено через 6 месяцев после адено tonsиллотомии [105]. Улучшение качества жизни выявлялось после аденоктомии уже через три месяца [164].

Имеются сведения, что после 6-12 месяцев наблюдения после аденотомии отмечалось значительное улучшение внимания, исполнительной функции и вербальных способностей [169].

Однако Taylor H.G. и соавт. (2016) в процессе рандомизированного исследования 226 детей до и спустя 7 месяцев после адено tonsиллэктомии выявили незначительное улучшение показателей невербального мышления, тонких моторных навыков и избирательности внимания на фоне улучшения показателей сна. Авторы делают вывод либо об ограниченных эффектах адено tonsиллотомии у детей с СОАГС на когнитивную сферу, либо недостаточно длительном катамнестическом наблюдении [162, 171].

По мнению ряда авторов, неэффективность предыдущих неоднократных аденотомий была связана с несвоевременным выявлением истинной причины апноэ сна – гипертрофией трубных валиков. Рутинное эндоскопическое исследование носоглотки показывает, что описанное клиническое состояние встречается гораздо чаще, чем считалось ранее [75]. Эндоскопическая визуализация носоглотки необходима для дифференцирования гипертрофии трубных валиков от резидуальных аденоидов. Первый опыт применения

эндоскопической шейверно-лазерной тубопластики показал ее высокую эффективность в отношении синдрома обструктивного апноэ сна и патологии среднего уха у детей [98].

При проведении кардиореспираторного мониторинга ночного сна пациентам с гипертрофией небных миндалин I–III степени и гипертрофией мягкого неба в динамике, до и после хирургического лечения, зафиксировано снижение среднего индекса апноэ (ИА) на 72%, а максимального ИА на 64%, увеличилась средняя сатурация и уменьшилась продолжительность обструктивного эпизода [91, 98].

Таким образом, некоторые авторы делают вывод либо об ограниченных эффектах аденотонзиллотомии у детей с СОАГС на когнитивную сферу, либо о недостаточно длительном катамнестическом наблюдении [103].

CPAP – терапию следует рекомендовать в качестве дополнительного метода лечения детям, которым не показана АТ, или при сохранении СОАГС после оперативного лечения и/или применения других методов лечения [91].

Небольшое количество опубликованных исследований демонстрируют, что среди всех направлений медикаментозного лечения только интраназальные глюкокортикостероидные препараты и антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут существенно облегчить выраженность СОАС легкой и средней степени тяжести у детей [103].

Таким образом, апноэ/гипопноэ сна у детей рассматривается в качестве синдрома. СОАГС является полиэтиологическим состоянием, объединяющим конституциональные факторы, образ жизни, генетическую предрасположенность, имеет многовекторное влияние на организм, формируя полисистемные краткосрочные и отсроченные осложнения, усугубляет течение многих коморбидных заболеваний.

На сегодняшний день выделен четкий алгоритм диагностики апноэ сна у детей, включающий клинические и полисомнографические критерии. Продемонстрированы ведущие патогенетические механизмы в виде

деструктуризации сна и ремитирующей гипоксемии, которые обуславливают целый каскад взаимообуславливающих биохимических, нейрофизиологических, иммунологических, эндокринных реакций, формирующих сложный многоступенчатый механизм компенсаторных ответов организма на апноэ и запускающих реакции, лежащие в основе осложнений и последствий апноэ сна у детей.

Важно подчеркнуть, что апноэ сна формируется в детском организме, в условиях развивающегося мозга, поэтому неверно механически переносить закономерности реакций взрослого организма на детский. Необходим онтогенетический подход к пониманию этиопатогенеза апноэ сна и его последствий у детей.

Аналитический обзор имеющейся на сегодняшний день литературы, посвященной апноэ сна у детей, свидетельствует о неоднозначных, иногда противоречивых, сведениях и выводах. Имеется трудность сопоставления полученных результатов из-за различных методических подходов к исследованиям. Имеется некоторый фрагментарный подход к изучению отдельных аспектов проблемы. Остается неясным ряд вопросов, касающихся особенностей структуры сна, его циклической организации, сопоставления характера нарушения сна с нейропсихологическими синдромами у детей с СОАГС, влияния степени тяжести на апноэ на становление ВКФ, обратимости когнитивных нарушений у детей после лечения.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Объект исследования**

Обследование детей с СОАГС осуществлялось на базах кафедры неврологии им. В.П. Первушина Пермского государственного медицинского университета им. ак. Е. А. Вагнера и ООО «Первого медико – педагогического центра «Лингва Бона» г. Пермь в период с 2015 по 2018 год.

Для исследования были выбраны следующие критерии включения и исключения:

Критерии включения:

1. Возраст ребенка от 3 до 7 лет
2. Дети, имеющие диагноз СОАГС, верифицированный в соответствии с критериями МКБ-10, подтвержденный результатами кардиореспираторного мониторинга и ночным полисомнографическим исследованием.

Критерии исключения: дети страдающие

1. хромосомными и генетическими синдромами;
2. психическими расстройствами;
3. врожденными пороками развития нервной системы;
4. тяжелыми сенсорными нарушениями;
5. эпилептиформными изменениями на ЭЭГ;
6. тяжелыми соматическими заболеваниями.

В процессе комплексного обследования пациентов использовали клиничко-anamnestический метод, нейропсихологическое тестирование, клиническое и полисомнографическое исследование ночного сна.

Основную группу составили 29 детей в возрасте от 3 до 7 лет с диагнозом СОАГС. Из них 72,4% мальчики и 27,6% девочки (21 и 8 человек соответственно). Контрольная группа включала 10 здоровых детей того же возраста.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

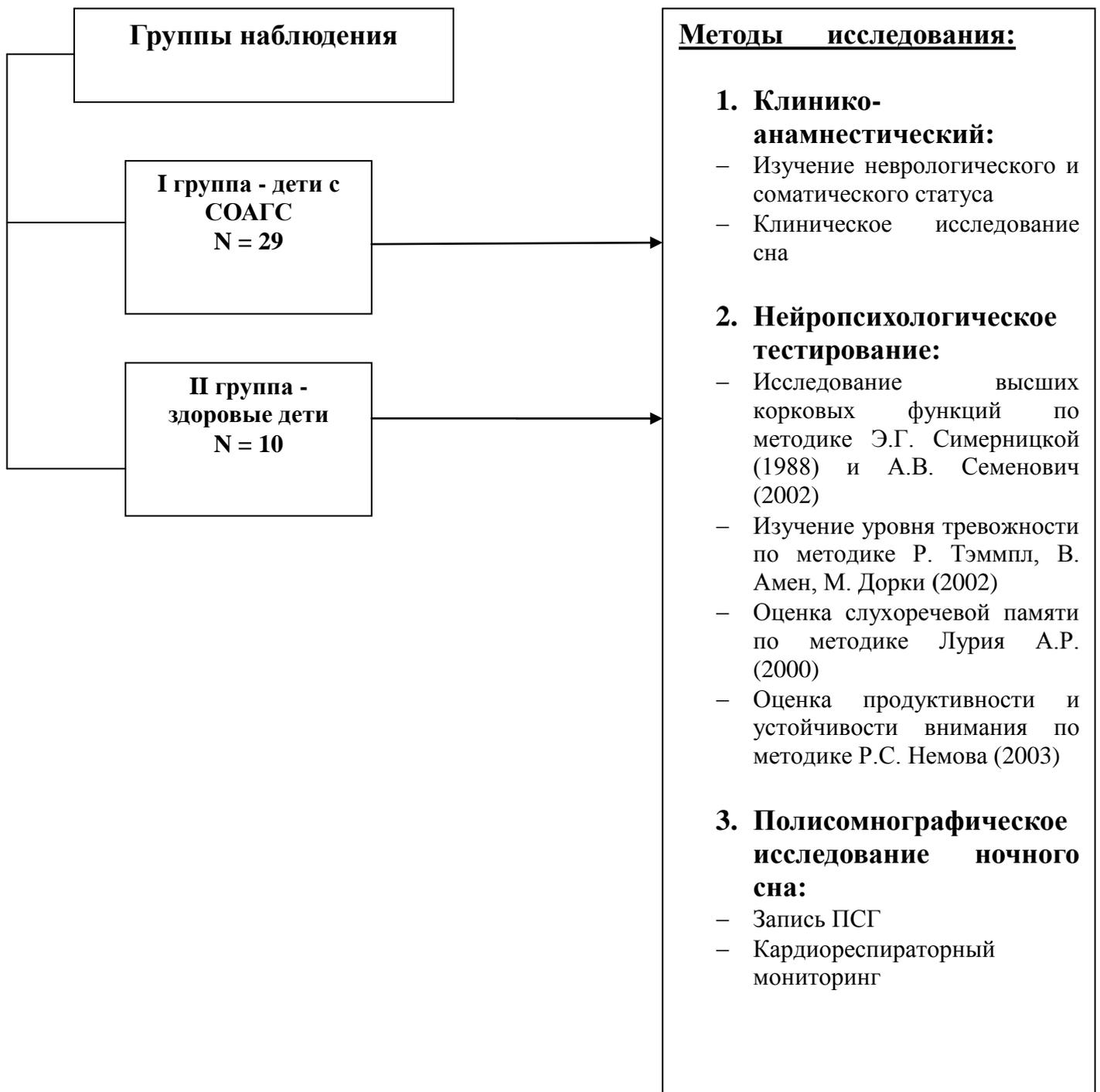


Рисунок 1. Дизайн исследования

## 2.2. Методы исследования

Клинико – анамнестический метод включал анализ перинатального анамнеза, темпов моторного и психоречевого развития, изучение неврологического и соматического статусов. Изучался наследственный анамнез с учетом неврологических и соматических заболеваний, наличия храпа или СОАГС у ближайших родственников.

Оценка неврологического статуса осуществлялась по общепринятой методике. Соматическое состояние изучалось на основании медицинских документов. При необходимости дети были проконсультированы педиатром, иммунологом и ортодонтом. Все пациенты осмотрены ЛОР врачом с проведением назальной эндоскопии.

Для оценки дисплазии соединительной ткани применялись критерии Бейтона с балльной оценкой гипермобильности суставов. Методика включает проведение следующих проб:

1. Пассивное сгибание пястно-фалангового сустава 5-го пальца в обе стороны.
2. Пассивное сгибание 1-го пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе.
3. Переразгибание локтевого сустава свыше 10 град.
4. Переразгибание коленного сустава свыше 10 град.
5. Наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достигают пола.

Результат оценивался в баллах: 1 балл означает патологическое переразгибание в одном суставе на одной стороне. Максимальная величина показателя, учитывая двухстороннюю локализацию, - 9 баллов (8 - за 4 первых пункта и 1 - за 5-й пункт). При показателе от 4 до 9 баллов диагноз синдрома гипермобильности суставов является доказанным.

Состояние высших корковых функций у детей с СОАГС изучалось по результатам нейропсихологического тестирования, включавшего комплекс диагностических методик адаптированных для детского возраста по Э.Г.

Симерницкой (1988) и А.В. Семенович (2002). Исследовались фонематический слух, кинестетический кистевой/пальцевой, динамический праксис, реципрокная координация.

Количественная оценка выполнения теста осуществлялась следующим образом:

«0» баллов – ребенок без дополнительных разъяснений выполняет предложенную экспериментальную программу после первого предъявления;

«1» баллов – отмечается ряд мелких погрешностей, после нескольких ошибок, поочередное выполнение или отставание одной руки с самокоррекцией;

«2» балла – ребенок в состоянии выполнить задание после совместного выполнения по речевой инструкции.

Для оценки слухоречевой памяти использовали методику заучивания 10 слов (Лурия А.Р., 2000), у детей в возрасте от 3 до 5 лет - 5 слов. Для запоминания использовались простые (односложные или короткие двусложные), не связанные по смыслу слова в единственном числе именительного падежа. По результатам исследования строилась кривая запоминания. Далее проводился анализ форм полученных графиков.

Для исследования и оценки тревожности ребенка в типичных для него жизненных ситуациях была использована методика «Выбери нужное лицо». Эта методика представляет собой детский тест тревожности, разработанный психологами Р. Тэмпл, М. Дорки и В. Амен. Детям предлагался психодиагностический изобразительный материал, который представлен серией рисунков размером 8,5 x 11 см. Каждый рисунок сюжетно представляет собой некоторую типичную для жизни ребёнка-дошкольника ситуацию. Выбор ребёнком соответствующего лица фиксировались в протоколе, после чего вычислялся индекс тревожности (ИТ).

$$\text{ИТ} = \frac{\text{Количество эмоционально негативных выборов}}{14} \cdot 100 \%$$

В зависимости от уровня индекса тревожности дети подразделялись на 3 группы: с высоким уровнем тревожности (ИТ выше 50%), с средним уровнем тревожности (ИТ от 20 до 50%) и с низким уровнем тревожности (ИТ от 0 до 20%).

Для оценки продуктивности и устойчивости внимания использовалась адаптированная для детского возраста методика "Корректирующая проба" (Немов Р.С., 2003). Под продуктивностью внимания понимали количество просмотренных элементов за единицу времени, а под устойчивостью внимания – способность ребенка во времени сохранять сосредоточенность на объекте внимания. Детям давали задание искать и разными способами зачеркивать какие-либо два разных предмета на бланке теста. При обработке и оценке результатов определяли количество знаков, просмотренных ребенком в течение 2,5 минут (дети в возрасте 6-7 лет - 5 минут), т.е. за все время выполнения задания, а также отдельно за каждый 30-секундный (дети в возрасте 6-7 лет - 1-минутный) интервал.

Общий показатель уровня развития у ребенка продуктивности и устойчивости внимания рассчитывали по формуле:

$$S = 0,5 \cdot N - 2,8n/t$$

где S – показатель продуктивности и устойчивости внимания обследованного ребенка;

N – количество изображений предметов на рисунке, просмотренных ребенком за время работы;

t – время работы;

n – количество ошибок, допущенных за время работы.

Продуктивность внимания в баллах оценивали следующим образом:

8-9 баллов – показатель S находится в пределах от 1,00 до 1,25 балла, продуктивность внимания высокая.

4-7 баллов – показатель S находится в интервале от 0,50 до 1,00 балла, продуктивность внимания средняя.

2-3 балла – показатель S находится в пределах от 0,24 до 0,50 балла, продуктивность внимания низкая.

0-1 балл – показатель S находится в интервале от 0,00 до 0,24 балла, продуктивность внимания очень низкая.

Изучение сна у детей с СОАГС включало анализ клинических характеристик сна, кардиореспираторный мониторинг, полисомнографию ночного сна.

Клиническая оценка сна проводилась при помощи специально разработанной анкеты сна, которая включала в себя 26 вопросов (рационализаторское предложение № 2758 от 29 мая 2018, приложение 1).

Для изучения характеристик кардиореспираторного мониторинга и структуры сна проведено полисомнографическое исследование (ПСГ) с параллельным видеомониторированием (без адаптационной ночи) с использованием программно-аппаратного комплекса «Нейрон-Спектр-4». Длительность мониторингования составила 8 часов, у части пациентов пробуждение было форсированным. Одновременно регистрировались:

- Электроокулограмма (ЭОГ - регистрации движений глазных яблок)
- Электромиография (ЭМГ – регистрация мышечного тонуса диафрагмы рта)
- Электрокардиограмма
- ЭЭГ в монополярных отведениях С3А1, С4А2, О1А1, О2А2.
- Изучение респираторной активности проводилось на основе регистрации ороназального потока воздуха
- Осуществлялся мониторинг показателей датчика храпа, с параллельной записью пульсоксиметрии
- Дополнительно регистрировалось положение тела пациента в постели в течение всего сна.

Анализ записи ПСГ, выделение циклов сна, его фаз и стадий осуществлялась в соответствии с международными стандартами, предложенными группой экспертов под руководством A.Rechtschaffen и A.Kales в (1968, 2002).

Полисомнограмма анализировалась с использованием количественных показателей. Оценивались следующие показатели полисомнографического исследования: латентный период стадий C1, C2, C3, C4 в минутах, продолжительность стадии C1, C2, C3, C4 в минутах, представленность стадии C1, C2, C3, C4 в %, латентность, продолжительность REM в минутах, представленность REM в %. Время движений во сне в %, общее время сна в минутах, время засыпания в минутах, бодрствование во сне в минутах, количество пробуждений – эпизоды, количество пробуждений, длительность более 3 минут – эпизоды, индекс эффективности сна %, количество циклов сна. Кроме того, изучались некоторые параметры микроструктуры сна. Анализировалось число циклов сна у детей, представленность всех фаз и стадий в каждом цикле на протяжении всей ночи исследования.

Анализ дыхательных нарушений во время сна оценивался по ИДР (индекс дыхательных расстройств), включающий количество эпизодов апноэ и гипопноэ в час. Кроме того, изучалась длительность апноэ, базальный уровень сатурации (SpO<sub>2</sub>), продолжительность и глубина десатураций, надир сатурации (минимальное значение сатурации). Также проводили оценку количества эпизодов храпа. Регистрация изменения давления воздушного потока при каждом вдохе или выдохе осуществлялась с помощью специальных носовых канюль. Оценка дыхательных нарушений во время сна при кардиореспираторном мониторинге отражает количество дыхательных нарушений, сопоставимых со значениями индекса апноэ/гипопноэ. Компьютерный анализ данных с помощью программы «Нейрон-спектр NET» позволяет оценивать уровень сатурации, частоту пульса и амплитуду пульсовой волны, дыхательные нарушения, соединяя в едином рапорте, классифицируя их по виду ночного дыхательного расстройства.

В качестве интегративного показателя сна рассчитывался международный индекс эффективности сна (ИЭС) – отношение общего времени сна к времени проведенному в постели.

Кроме того, определялся индекс зрелости сна (патент на изобретение №2542368 "Способ определения качества ночного сна у детей «индекс зрелости сна». Авторы: к.м.н. Анисимов Г.В., д.м.н. Калашникова Т.П., проф. Кравцов Ю.И.) вычисляемый по формуле:

ИЭС = ФМС%/ФБС% (%-за общее время сна), при норме не >1,5.

### 2.3. Статистические методы исследования

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016), авторского (© В.С. Шелудько, 2001-2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) "Stat2015". Отдельные расчёты проводились с помощью статистической программы MedCalc® 15.8 Portable (© MedCalcSoftware, 1993-2014) [60].

При выборе методов статистической обработки изучался характер распределения признаков (соответствие нормальному распределению).

Для анализа количественных признаков (при нормальном распределении исходных данных) применялись:

- средняя арифметическая ( $M$ )

$$(1) \quad M = \frac{\sum x_i}{n}$$

где  $M$  – средняя арифметическая,  $x_i$  – значения признака,  $n$  – объём выборки;

- ошибка репрезентативности (стандартная ошибка) средней арифметической ( $m$ )

$$(2) \quad m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

где  $\sigma$  – среднее квадратическое отклонение,  $n$  – объём выборки;

- коэффициент вариации ( $C_{\text{var}}$ )

$$(3) \quad C_{\text{var}} = \frac{\sigma}{M} \cdot 100 \%$$

где  $\sigma$  – среднее квадратическое отклонение,  $M$  – средняя арифметическая.

При отклонении от нормального распределения применялись медиана ( $Me$ ) и квартили ( $Q_1, Q_3$ ).

Для анализа качественных признаков применялись абсолютные частоты встречаемости (при необходимости), показатели распределения (%) и стандартная ошибка относительных долей ( $m$ ):

$$(4) \quad m = \sqrt{\frac{I_{\text{ВЫБ}} \cdot Q}{n}}$$

где  $I_{\text{ВЫБ}}$  – выборочный показатель,  $Q = (100 - I_{\text{ВЫБ}})$ ,  $n$  – объём выборки.

Для выборочных процентных показателей, равных 0 или 100 %, а также при  $n < 30$ , использовалась поправка Ван дер Вардена [60]: при расчете числитель дроби увеличивается на 1, а  $n$  – на 2, при вычислении стандартной ошибки ( $m$ )  $n$  увеличивается на 3.

В тексте и таблицах полученные на выборках средние и относительные величины были представлены (с целью распространения выводов на генеральные совокупности) в виде доверительных интервалов: средние величины –  $M \pm 2m$  или  $Me (Q_1 \dots Q_3)$ , относительные величины –  $\% \pm 2m$ .

При оценке статистической достоверности различий ( $p$ ) использовались:

- для двух количественных признаков при нормальном распределении – сравнение средних ( $M$ ) и процентов (%) с помощью параметрических критериев (двухвыборочный  $t$ -критерий гомоскедастический при равенстве дисперсий, гетероскедастический при их не равенстве – для определения достоверного различия дисперсий признаков применялся критерий Фишера  $F$  [6]);

- для двух количественных признаков при отсутствии нормального распределения – критерий Манна-Уитни  $U$ ;
- для двух качественных признаков – сравнение распределений с помощью непараметрического критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) [6, 60].

Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Определение зависимости между изучаемыми количественными признаками проводилось с помощью коэффициента корреляции  $r$ :

$$(5) \quad r_{XY} = \frac{\sum X \cdot Y - n \cdot M_X \cdot M_Y}{n \cdot S_X \cdot S_Y}$$

где  $r_{XY}$  – коэффициент линейной корреляции признаков  $X$  и  $Y$ ,  $\sum X \cdot Y$  – сумма произведений значений  $X$  и  $Y$ ,  $M_X$  и  $M_Y$  – средние арифметические  $X$  и  $Y$ ,  $S_X$  и  $S_Y$  – средние квадратические отклонения  $X$  и  $Y$ ,  $n$  – объем выборки.

Ретроспективный анализ с помощью критерия Краскела — Уоллиса.

Корреляция считалась статистически достоверной при  $p < 0,05$ . Оценка степени зависимости: при  $0,00 \leq |r_{XY}| < 0,30$  – зависимости нет;  $0,30 \leq |r_{XY}| < 0,70$  – зависимость умеренная;  $0,70 \leq |r_{XY}| < 1,00$  – выраженная (при достоверности выборочного  $r_{XY} p < 0,05$ ).

Определение зависимости между качественными признаками проводилось на основе таблиц сопряженности по критерию Хи-квадрат:

$$(6) \quad \chi^2 = \left( \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{f_{ij}^2}{f_{i \cdot} \cdot f_{\cdot j}} - 1 \right) \cdot n$$

где  $\chi^2$  – критерий Хи-квадрат,  $r$  – число градаций факторного признака,  $c$  – число градаций результирующего признака,  $f_{ij}$  – частота в каждой клетке таблицы сопряженности,  $f_{i \cdot}$  – сумма  $i$ -й строки,  $f_{\cdot j}$  – сумма  $j$ -го столбца,  $n$  – объем выборки. Зависимость считалась статистически достоверной при  $p < 0,05$ .

Степень зависимости оценивалась с помощью коэффициента сопряженности (информативности) Пирсона ( $K_i$ ):

$$(7) \quad K_i = \sqrt{\frac{\chi^2}{(\chi^2 + 39n)}} \cdot \sqrt{\frac{a+1}{a}}$$

где  $K_i$  – коэффициент информативности,  $\chi^2$  – критерий Хи-квадрат,  $n$  – объем выборки,  $a = \min(r, c)$  [60].

Величина  $K_i$  (степень зависимости): при  $0,00 \leq K_i < 0,30$  – зависимости нет;  $0,30 \leq K_i < 0,70$  – зависимость умеренная;  $0,70 \leq K_i < 1,00$  – выраженная (при достоверности выборочного  $K_i p < 0,05$ ).

Результаты статистической обработки данных визуализированы в виде таблиц, рисунков, диаграмм.

### ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНЫХ АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА

#### 3.1. Клинические особенности синдрома обструктивных апноэ/гипопноэ сна

Пациенты основной группы имели разнообразные жалобы и их сочетание. Доминировали жалобы на утомляемость (41,3% наблюдений), неустойчивость внимания (65,5%), повышенную двигательную активность в течение дня (24,1%). 37,9% пациентов имели нарушение звукопроизношения, 20,7% страдали энурезом. В 6,9% наблюдений выявлялись тики.

Анализ анамнестических сведений включал оценку пре- и перинатального периодов, речевого и моторного развития, наследственный анамнез.

Нами проанализирован пре- и перинатальный анамнез у детей в группах наблюдения. На рисунке 2 и 3 представлены факторы пре- и перинатального риска, выявленные в основной и контрольной группах. Достоверно значимых различий в течение беременности и родов у матерей детей в группах наблюдения не выявлено.

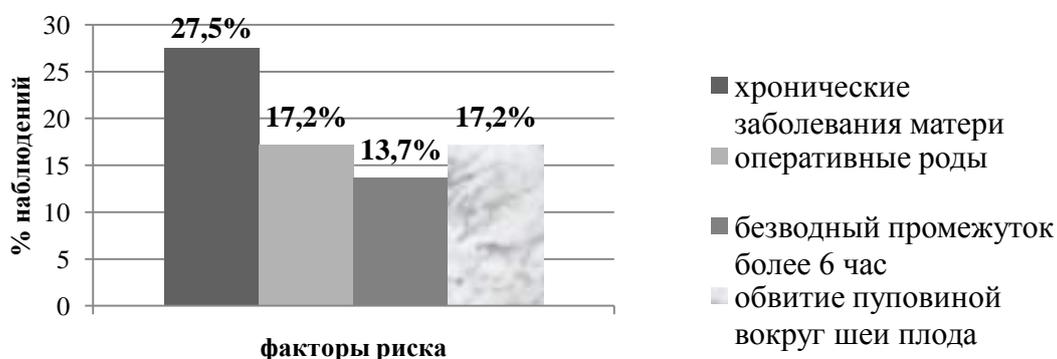


Рисунок 2. Факторы пре- и перинатального риска, выявленные в основной группе

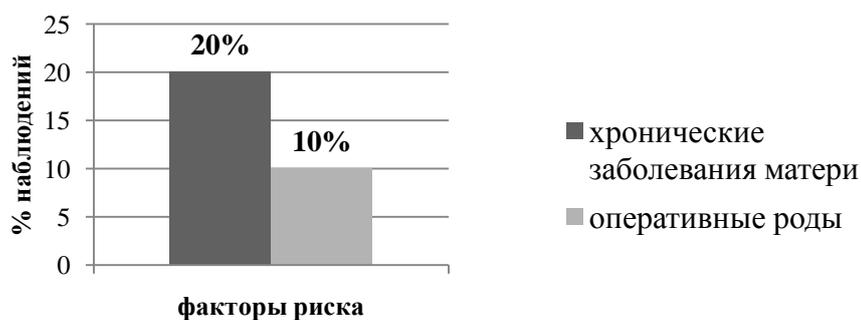


Рисунок 3. Факторы пре- и перинатального риска, выявленные в контрольной группе

Все дети родились в срок с высокой оценкой по шкале Апгар. Тяжелого пре- и перинатального поражения ЦНС у детей основной и контрольной групп наблюдения не зафиксировано.

При изучении этапов моторного развития у детей в группах наблюдения различий нами так же не обнаружено. Все дети развивались по возрасту.

При оценке темпов речевого развития, в основной группе выявлена задержка формирования фразовой речи в анамнезе. После 3-х лет фразовая речь сформировалась у 41,3 % детей. На момент исследования 37,9% детей имели нарушения звукопроизношения, которое расценивалось в структуре артикуляционной диспраксии развития.

При изучении неврологического статуса в группах наблюдения не выявлено грубой очаговой неврологической симптоматики. Регистрировалась так называемая «микросимптоматика», включающая асимметрию глазных щелей и носогубных складок, девиацию языка, слабость конвергенции, легкую асимметрию сухожильных рефлексов.

По параметрам шкалы Бэйтона зафиксированы достоверные отличия в группах при оценке гипермобильности суставов (рис.4).



\*статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между основной и контрольной группами

Рисунок 4. Оценка гипермобильности суставов по шкале Бэйтона

У 51,6% детей с СОАГС шкала Бейтона демонстрирует оценку тестов в 6 баллов, 41,9% пациентов имеют оценку в 8 баллов, что достоверно превышает аналогичные показатели контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Доказанным наличие синдрома гипермобильности суставов считается оценка по шкале от 4 до 8 баллов. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что у 93,5% детей с СОАГС имеются признаки дисплазии соединительной ткани в виде гипермобильности суставов и мышечной гипотонии.

Все дети основной и контрольной группы были обследованы отоларингологом, в том числе с использованием назальной эндовидеоскопии. У детей с апноэ сна доминировала адено tonsиллярная патология (рис.5). У 89% детей имелись аденоиды II или III степени, которые сочетались с гипертрофией миндалин II степени (72,4%) и III степени (27,5%). Это обусловило наличие рецидивирующих отитов у 27,5% детей. На рисунке 6 представлены результаты эндовидеоскопии пациента с СОАГС. 34%

пациентов страдали поллинозами. У 10,3% диагностировали искривление носовой перегородки.

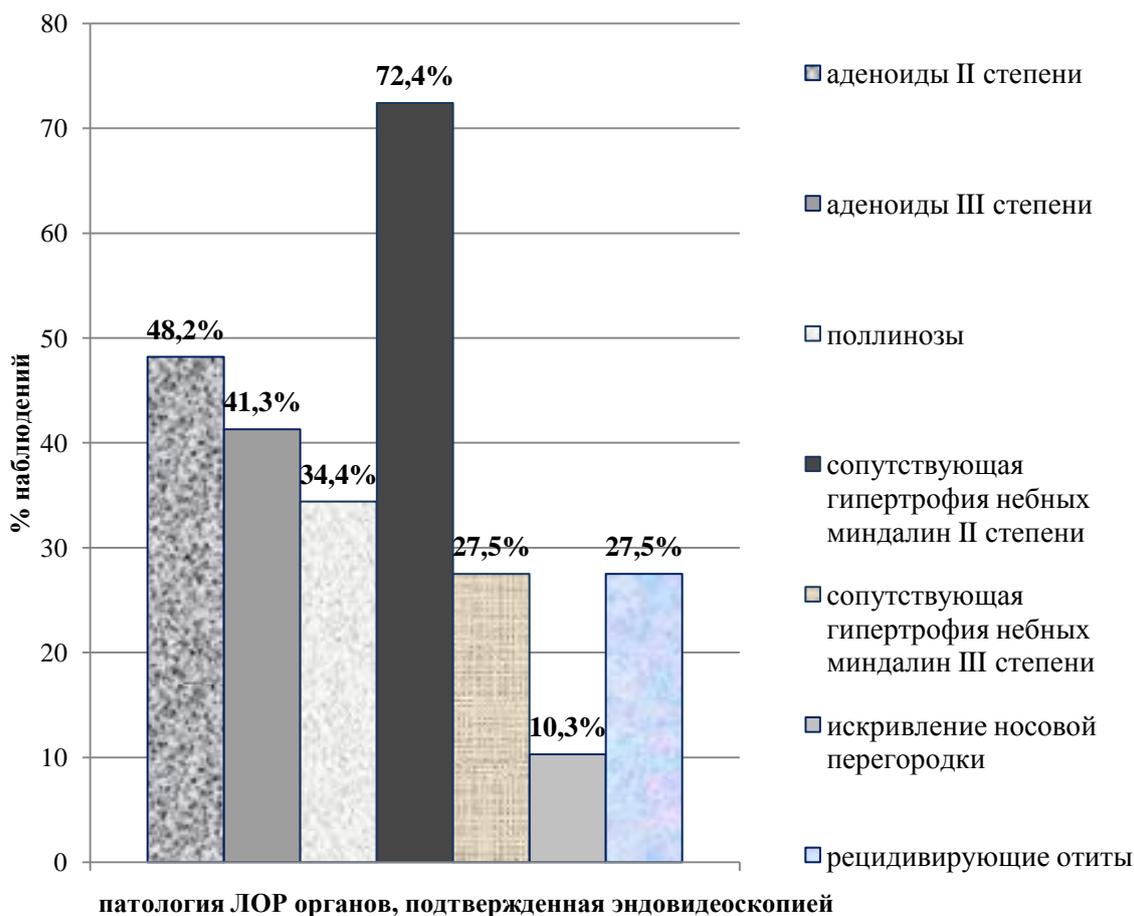


Рисунок 5. Патология ЛОР органов у детей с СОАГС



Рисунок 6. Пациент В., 5,5 лет с СОАГС. Назальная эндовидеоскопия.

Заключение: аденоиды III степени

Среди детей с СОАГС 13,7% имели признаки «аденоидного лица» - постоянная заложенность носа, открытый рот, гиперсаливация, назолалия, нарушения слуха. В основной группе 6,8% осмотрены и наблюдаются сурдологом с диагнозом – кондуктивная тугоухость 1-2 степени на фоне хронического аденоидита.

Дети основной группы так же наблюдались иммунологом, в 55% наблюдений диагностировано вторичное иммунодефицитное состояние.

Учитывая значимость челюстно-лицевых аномалий в патогенезе СОАГС, пациенты были осмотрены стоматологом. Исключены аномалии зубо-челюстной системы.

Так же обращали внимание на наличие ожирения у детей СОАГС как одного из возможных этиологических факторов апноэ. Детей с избыточной массой тела в наших наблюдениях не оказалось.

### **3.2. Клиническая характеристика сна у детей с СОАГС**

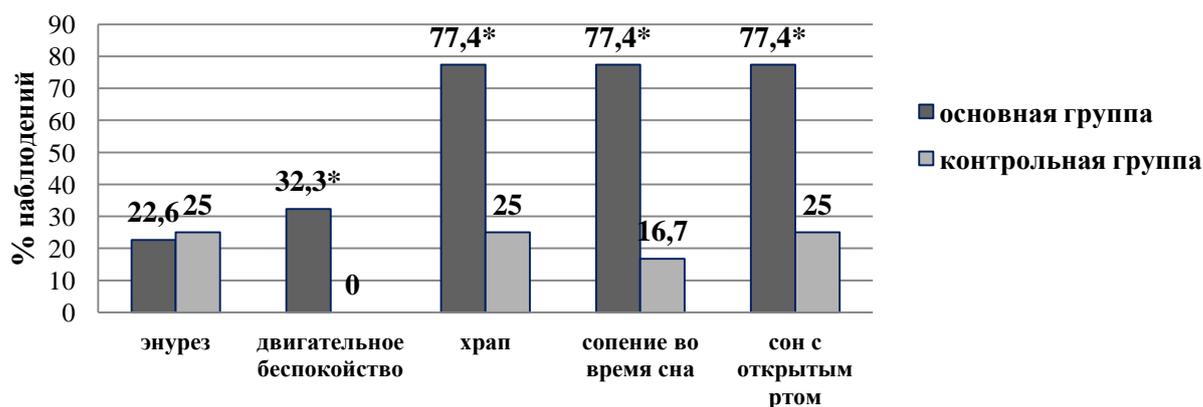
Анамнестические данные свидетельствуют, что у 93 % детей основной группы в возрасте до года отмечались нарушения сна, которые проявлялись трудностями засыпания, частыми ночными пробуждениями (более 2-3 раз), двигательным беспокойством во сне и инверсией сна. В группе сравнения подобные жалобы отмечались лишь у 10 % детей.

Для детального изучения клинических особенностей сна анализировали данные анкеты сна (см.приложение 1). Выявленные жалобы на нарушения сна ранжированы нами на пресомнические, интрасомнические и постсомнические расстройства.

Пресомнические нарушения проявлялись трудностями инициации сна и выявлены у 25,8% детей с СОАГС и у 16,7% детей контрольной группы, что не достигало значимых различий.

Структура интрасомнических расстройств у детей групп наблюдения представлена на рисунке 7.

**интрасомнические нарушения в основной и контрольной группах  
(abc)%±2m**



\* статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между основной и контрольной группами

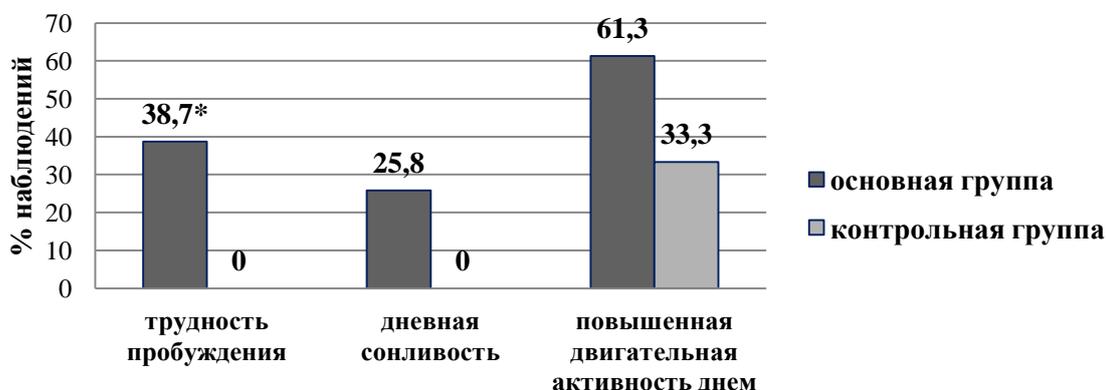
**Рисунок 7. Интрасомнические нарушения в группах наблюдения**

Полученные результаты свидетельствуют о достоверном преобладании у детей основной группы двигательного беспокойства, наличия храпа и/или сопения во время сна и сон с открытым ртом, что является клиническими критериями постановки диагноза СОАГС.

Частота энуреза не отличалась у здоровых детей и пациентов.

Кроме того, у детей с СОАГС имела тенденция к двигательной расторможенности и дневной сонливости, однако полученные результаты не достигали достоверных различий с контрольной группой (рис. 8).

**постсомнические нарушения в основной и контрольной группах (abc)%±2m**



\* статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между основной и контрольной группами

**Рисунок 8. Постсомнические нарушения в группах наблюдения**

Значимой оказалась трудность утреннего пробуждения у детей с сонными апноэ, которая выявлялась в 38,7% наблюдений и отсутствовала у здоровых сверстников ( $p < 0,05$ ).

Сноговорение/снохождение, ночные страхи/кошмары и бруксизм рассматривались в качестве парасомний и преобладали в группе детей с СОАГС, не достигая статистически значимых различий (рис. 9).



Рисунок 9. Парасомнические нарушения в группах наблюдения

По данным анкетирования в основной группе выявлен храп у ближайших родственников в 72% наблюдений, в контрольной группе показатель равен 60%.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о доминировании ЛОР патологии среди этиологических факторов в развитии обструктивных апноэ у детей в возрасте 3-7 лет. Принципиальным является наличие кондуктивной тугоухости у детей, обусловленной хроническим воспалительным процессом в носоглотке и рецидивирующими отитами, что может быть основой нарушения речевого развития, в том числе расстройства звукопроизношения.

Определены особенности сна у детей с СОАГС. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении хронобиологических процессов с

раннего возраста у детей с сонными апноэ. До года 93 % детей основной группы имели расстройства сна.

Клинические особенности сна у пациентов СОАГС помимо основных клинических критериев апноэ (храп, сопение во время сна, сон с открытым ртом, двигательное беспокойство во сне) включали нарушение перехода к бодрствующему состоянию, трудность пробуждения.

Важным результатом явилось наличие признаков DST у детей с сонными апноэ, которые проявлялась у 93% пациентов в виде гипермобильности суставов и мышечной гипотонии.

### 3.3. Нейропсихологические синдромы у детей с сонными апноэ

Изучение состояния ВКФ начинали с изучения доминантности полушарий с расчетом индекса леворукости. Однако значимых различий организации функциональной асимметрии полушарий у детей основной и контрольной группы не выявлено.

Далее по бальной системе оценивали кинестетический кистевой/пальцевой праксис, динамический праксис, фонематический слух и реципрокную координацию движений. Балльная оценка проб позволяет уточнить степень тяжести диспрактических нарушений у детей с апноэ (таб.1).

Таблица 1

Состояние высших корковых функций в основной и контрольной группах  
(abc) % ± 2m \*

Группа:	Основная			Контрольная		
	0	1	2	0	1	2
Кинестетический кистевой/пальцевой праксис	(7) 25,8 ± 15,5	(13) 45,2 ± 17,6	(9) 32,3 ± 16,5	(4) 41,7 ± 27,3	(6) 58,3 ± 27,3	-
Динамический праксис **	(4) 16,1 ± 13,0	(11) 38,7 ± 17,2	(14) 48,4 ± 17,7	(5) 50,0 ± 27,7	(5) 50,0 ± 27,7	-
Реципрокная координация **	(7) 25,8 ± 15,5	(12) 41,9 ± 17,4	(10) 35,5 ± 16,9	(6) 58,3 ± 27,3	(4) 41,7 ± 27,3	-

Продолжение табл.1						
Фонематический слух **	(8) 29,0 ± 16,0	(11) 38,7 ± 17,2	(10) 35,5 ± 16,9	(10) 91,7 ± 15,3	-	-

\* %, m – с поправкой Ван дер Вардена

\*\* статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между основной и контрольной группами

Выявлены статистически достоверные различия в основной и контрольной группах показателей распределения динамического праксиса ( $\chi^2 = 9,316$ ;  $p = 0,010$ ), реципрокной координации ( $\chi^2 = 6,321$ ;  $p = 0,042$ ) и фонематического слуха ( $\chi^2 = 15,690$ ;  $p = 0,0004$ ). Различия в оценке тестов кинестетического праксиса не обнаружены ( $\chi^2 = 4,118$ ;  $p = 0,128$ ).

Имеется высокий процент диспраксии у детей с СОАГС (рис.10). Наиболее выраженной была динамическая диспраксия (86,2% наблюдений), связанная с дисфункцией премоторной коры. При этом доминировала диспраксия средней степени выраженности с оценкой теста 1 балл (50% наблюдений).

Расстройство реципрокной координации движений зафиксировано у 75,9% пациентов основной группы и сопряжено с межполушарной незрелостью.



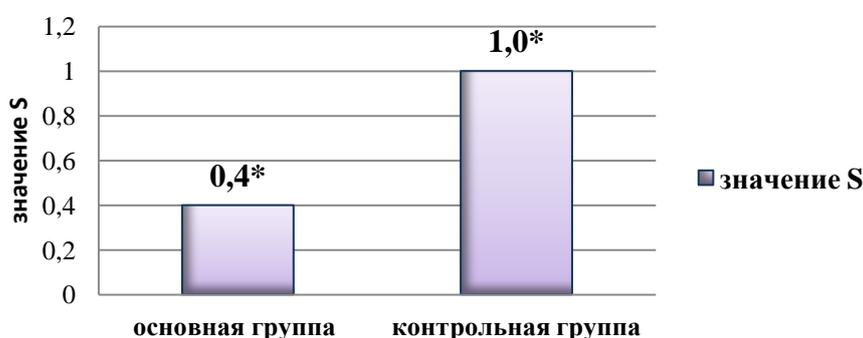
\* статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между основной и контрольной группами

Рисунок 10. Состояние высших корковых функций в основной и контрольной группах

В 72,4% наблюдений выявлено нарушение фонематического слуха, что с одной стороны, может быть обусловлено дисфункцией височной коры доминантного полушария, с другой – кондуктивной тугоухостью на фоне хронических воспалительных заболеваний носоглотки.

Результаты изучения продуктивности и устойчивости внимания у детей с СОАГС представлены на рисунке 11 и рисунке 12.

В целом, в основной группе средний показатель продуктивности и устойчивости внимания (S) составил  $0,4 \pm 0,1$ , в контрольной группе  $1,0 \pm 0,2$  ( $p = 0,0002$ ).



\* статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между основной и контрольной группами

Рисунок 11. Средний показатель продуктивности и устойчивости внимания в группах наблюдения



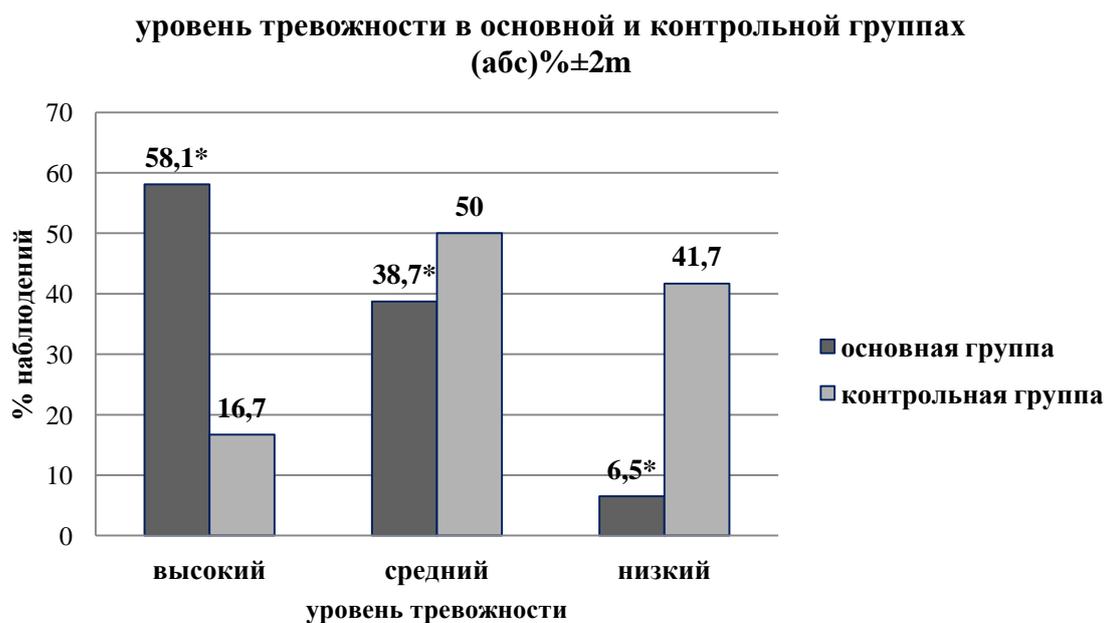
\* статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между основной и контрольной группами

Рисунок 12. Уровень продуктивности и устойчивости внимания в группах наблюдения

При этом в основной группе преобладал низкий уровень внимания ( $S = 0,24-0,50$ ), зафиксированный у 64,5 % детей. В контрольной группе аналогичный показатель составил 16,7 % наблюдений ( $p < 0,05$ ). Средний уровень продуктивности и устойчивости внимания ( $S = 0,50-1,00$ ) отмечался у 19,4 % детей, очень низкий ( $S = 0,00-0,24$ ) в 16,1 % наблюдений в основной группе.

У здоровых сверстников доминировал высокий уровень продуктивности и устойчивости внимания ( $S = 1,00-1,25$ ) - 58,3 % наблюдений, в то время как в основной группе только 6,5 % детей имели подобный результат ( $p = 0,001$ ).

Результаты теста Тэмпл – Дорки, оценивающего уровень тревожности у детей представлены на рисунке 13.



\* статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между основной и контрольной группами

Рисунок 13. Уровень тревожности в группах наблюдения

Средний показатель уровня тревожности по группе составляет  $55,2 \pm 5,7$  %, в группе сравнения он равен  $32,8 \pm 12,0$  % ( $p = 0,0008$ ).

Более выраженные различия уровня тревожности зарегистрированы в крайних значениях индекса тревожности (ИТ). ИТ выше 50%, который расценивается как высокий, выявлен у 58,1 % детей с СОАГС и лишь у 16,7

% детей контрольной группы ( $p=0,003$ ). Низкий уровень тревожности (0-20%) имели 6,5 % пациентов с сонными апноэ и 41,7 % здоровых детей ( $p=0,002$ ). Средний уровень тревожности (ИТ 20-50%) так же преобладал в группе здоровых детей ( $p=0,0027$ ).

Количественная оценка теста на запоминание слов представлена в таблице 2. Графики запоминания отражены на рисунке 14.

Анализ полученных результатов выявил статистически достоверные отличия при повторении слов теста при третьем воспроизведении и после интерференции, что свидетельствует о снижении объема слухоречевой памяти у детей с апноэ сна в процессе когнитивной деятельности. Кривая запоминая демонстрирует истощение детей с СОАГС в процессе выполнения теста.

Таблица 2

Показатели слухоречевой памяти у детей основной и контрольной групп ( $M \pm m$ )

Группы наблюдения	Среднее количество воспроизведенных слов по группе			
	1 воспроизведение	2 воспроизведение	3 воспроизведение	После интерференции
Основная группа n=26	3,1 ± 0,4	3,6 ± 0,3	<b>3,5 ± 0,4</b>	<b>3,2 ± 0,3</b>
Контрольная группа n=10	3,6 ± 0,4	4,1 ± 0,4	<b>4,6 ± 0,3</b>	<b>4,3 ± 0,3</b>
P*	0,1102	0,1181	<b>0,0234</b>	<b>0,0224</b>

P\* статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между основной и контрольной группами



Рисунок 14. Графики запоминания слов у детей основной и контрольной групп по тесту А.Р. Лурия

Таким образом, для детей с апноэ сна среди нейропсихологических синдромов типичным оказалось расстройство динамического праксиса, реципрокной координации движений, нарушение фонематического слуха, низкие показатели продуктивности и устойчивости внимания, снижение объема слухоречевой памяти в процессе выполнения теста, высокий уровень тревожности.

## ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ МАКРОСТРУКТУРЫ СНА И ЕГО ЦИКЛИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНЫХ АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА

### 4.1. Показатели кардиореспираторного исследования у детей с синдромом обструктивных апноэ/гипопноэ сна

Для исключения центрального характера апноэ и уточнения особенностей дыхательных расстройств у детей основной группы изучали показатели кардиореспираторного мониторинга.

ИДР в целом составил  $2,3 \pm 0,4$  эпизода в час, что свидетельствует о легкой степени СОАГС у обследованных нами детей (табл.3). ИА составил  $1,1 \pm 0,4$  эпизода в час, ИГ  $1,2 \pm 0,3$  эпизода в час. При этом ИД увеличивался до  $1,6 \pm 0,7$  эпизода в час у детей с сонными апноэ, в то время как в контрольной группе составил  $0,4 \pm 0,1$  ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 3

Основные количественные показатели кардиореспираторного исследования у  
детей в группах наблюдения ( $M \pm m$ )

Группы наблюдения	Основная группа n = 29	Контрольная группа n = 10	P*
Параметры			
ИДР, эпиз/час	$2,3 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,2$	<b>0,0015</b>
Средняя длительность эпизода, сек	$12,9 \pm 1,0$	$7,2 \pm 3,3$	<b>0,0035</b>
ИА, эпиз/час	$1,1 \pm 0,4$	$0,1 \pm 0,1$	<b>0,0001</b>
ИГ, эпиз/час	$1,2 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,2$	<b>0,0106</b>
ИД, эпиз/час	$1,6 \pm 0,7$	$0,4 \pm 0,1$	<b>0,0001</b>
Средняя сатурация, %	$96,0 \pm 0,4$	$96,3 \pm 0,6$	0,3920
Минимальная сатурация, %	$84,6 \pm 2,4$	$81,6 \pm 4,5$	0,3149

Продолжение таблицы 3			
Индекс храпа, эпиз/час	15,9 ± 8,0	3,3 ± 1,9	<b>0,0001</b>
Средняя ЧСС, уд/мин	82,0 ± 5,4	80,2 ± 7,6	0,2889
Количество активаций связанных с нарушением дыхания	2,0 ± 0,6	0,3 ± 0,3	<b>0,0003</b>
Количество эпизодов тахикардий	145,8 ± 19,7	36,7 ± 18,3	<b>0,0311</b>

P\* статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между основной и контрольной группами

Средняя длительность эпизода апноэ составила  $12,9 \pm 1,0$  сек.

Достоверные различия имеет индекс храпа, составивший в основной группе  $15,9 \pm 8,0$  эпиз/час, в то время как в контрольной группе имел значение  $3,3 \pm 1,9$  ( $p < 0,05$ ).

Значимые отличия выявлены в количестве реакций активаций, связанных с дыхательными усилиями, в группе наблюдения показатель составил  $2,0 \pm 0,6$ , а в группе контроля  $0,3 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ).

Однако, нами не зафиксировано статистически значимых отличий по уровню средней сатурации у детей наблюдаемых групп.

Выявлено достоверное увеличение эпизодов тахикардии, в группе детей, страдающих СОАГС показатель составил  $145,8 \pm 19,7$ , в группе контроля достоверно ниже  $36,7 \pm 18,3$  ( $p < 0,05$ ).

#### **4.2. Особенности и анализ макроструктуры сна у детей с синдромом обструктивных апноэ/гипопноэ сна**

Анализ результатов полисомнографического исследования детей основной и контрольной групп, представлен в таблице 4.

Таблица 4

Основные количественные показатели полисомнографического исследования у детей в группах наблюдения ( $M \pm m$ )

Параметры полисомнограммы	Группы наблюдения		P*
	Основная группа n=29	Контрольная группа n=10	
Общее время сна (ОВС), часы	6,2 ± 0,3	6,9 ± 0,3	<b>0,0108</b>
Латентный период стадии С1, мин	5,1 ± 1,9	6,4 ± 3,6	0,3154
Продолжительность стадии С1, мин	10,9 ± 3,9	14,2 ± 7,0	0,3914
Представленность стадии С1, %	2,9 ± 1,0	3,4 ± 1,7	0,5158
Латентный период стадии С2, мин	12,7 ± 4,7	11,4 ± 4,6	<b>0,0445</b>
Продолжительность стадии С2, мин	131,2 ± 13,0	140,2 ± 19,1	0,3323
Представленность стадии С2, %	35,5 ± 3,6	34,1 ± 4,7	0,2229
Латентный период стадии С3, мин	25,6 ± 6,6	23,1 ± 5,7	<b>0,0198</b>
Продолжительность стадии С3, мин	96,7 ± 18,9	117,6 ± 24,5	0,1990
Представленность стадии С3, %	25,3 ± 4,4	28,5 ± 5,9	0,2333
Латентный период стадий С4, мин	41,2 ± 12,5	33,2 ± 7,4	<b>0,0011</b>
Продолжительность стадии С4, мин	68,9 ± 14,3	48,3 ± 19,0	0,2243

			Продолжение таблицы 4
Представленность стадии С4, %	19,2 ± 4,4	11,9 ± 4,8	0,0866
Представленность ФМС, %	20,7 ± 3,3	19,4 ± 4,2	0,9169
Продолжительность ФМС, мин	76,9 ± 12,5	80,1 ± 17,4	0,9467
Латентный период ФБС, мин	82,1 ± 10,3	80,2 ± 19,6	0,2990
Продолжительность ФБС, мин	54,4 ± 5,9	83,5 ± 16,8	<b>0,0173</b>
Представленность ФБС, %	14,7 ± 1,5	20,1 ± 3,4	<b>0,0025</b>
Представленность дельта сна (%)	44,5 ± 3,3	40,4 ± 4,4	0,2178
Время движений %	2,4 ± 0,8	2,1 ± 0,5	<b>0,0017</b>
Время засыпания, мин	5,2 ± 1,9	6,4 ± 3,6	0,3106
Бодрствование во время сна, мин	4,0 ± 3,2	6,1 ± 5,5	0,5371
Количество пробуждений, эпизоды	1,0 ± 0,5	3,4 ± 3,0	<b>0,0001</b>
Количество пробуждений длительностью > 3 мин, эпизоды	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,3	0,2690
Индекс эффективности сна (ОВС/ВК), %	85,1 ± 3,4	88,6 ± 3,5	<b>0,0590</b>
ИЗС	3,3 ± 0,5	2,1 ± 0,4	<b>0,0119</b>

Р\* статистически достоверное (p< 0,05) различие между основной и контрольной группами

Нами установлено достоверное снижение продолжительности общего времени сна (ОВС) у детей основной группы, которая составила  $6,2 \pm 0,3$  часа, по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе ( $6,9 \pm 0,3$  часов,  $p < 0,05$ ).

Продемонстрировано достоверное увеличение продолжительности латентного периода стадий С2, С3, С4 у пациентов с СОАГС. При этом продолжительность самих стадий сна не имела отличий по сравнению с контрольной группой.

Анализ полисомнографических показателей выявил сокращение продолжительности ФБС до  $54,4 \pm 5,9$  мин. у пациентов с сонными апноэ. В контрольной группе показатель составил  $83,5 \pm 16,8$  мин ( $p < 0,05$ ). Соответственно сокращалась и представленность ФБС у пациентов основной группы ( $14,7 \pm 1,5\%$ ) по сравнению с контрольной ( $20,1 \pm 3,4\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Представленность и продолжительность ФМС в целом, не имела достоверных различий в группах.

У детей с СОАГС по сравнению с группой контроля увеличено время движений ( $2,4 \pm 0,8$  и  $2,1 \pm 0,5\%$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

В результате выявленных изменений структуры сна изменился интегративный показатель качества сна – индекс эффективности сна (ИЭС), который был ниже в основной группе наблюдения  $85,1 \pm 3,4\%$ , в то время как у здоровых детей он равен  $88,6 \pm 3,5\%$  ( $p \leq 0,05$ ).

ИЭС не отражает эволюционных изменений организации сна в процессе роста ребенка. Поэтому с позиций онтогенетического подхода к изучению структуры сна у детей с апноэ нами применялся ИЗС.

У детей с СОАГС показатель составил  $3,3 \pm 0,5$ , у здоровых -  $2,1 \pm 0,4$  ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о незрелости интегративных аппаратов сна у пациентов с апноэ сна в возрасте 3-7 лет.

Нами проанализирована сопряженность фаз и стадий сна с возникновением эпизодов респираторных пауз с помощью критерия Краскела-Уоллиса (рис. 15). Сонные апноэ у детей дошкольного возраста

зафиксированы в стадиях С2, С3, С4 медленного сна и в фазу быстрого сна с одинаковой частотой ( $N = 46,8077$ ,  $p < 0,000001$ ).

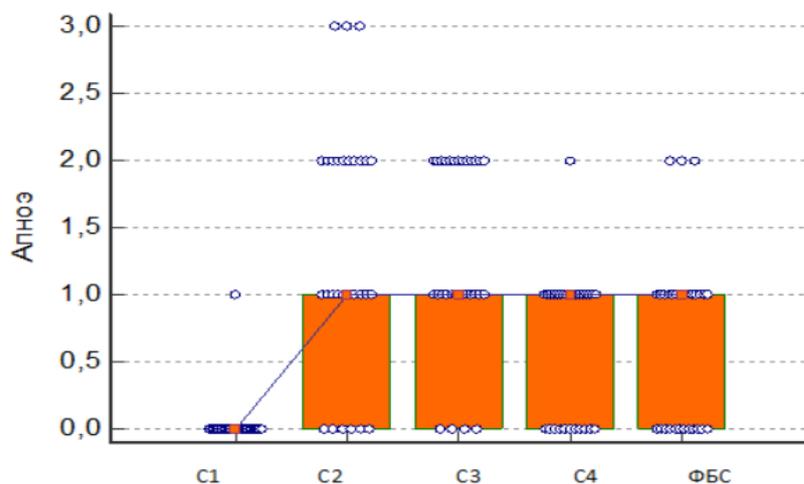


Рисунок 15. Время возникновения апноэ в соответствии с фазами и стадиями сна

Активации связанные с дыхательными усилиями выявлялись у детей только в стадиях С3 и С4 медленного сна ( $N = 22,0374$ ,  $p = 0,000001$ ). Однако они не приводили к изменению продолжительности и представленности фазы глубокого сна (рис. 16). При этом достоверно снижалась продолжительность ФБС. Возможно реакциями активации в ФМС объясняется увеличение показателей латентности стадий медленного сна, полученное при анализе ПСГ.

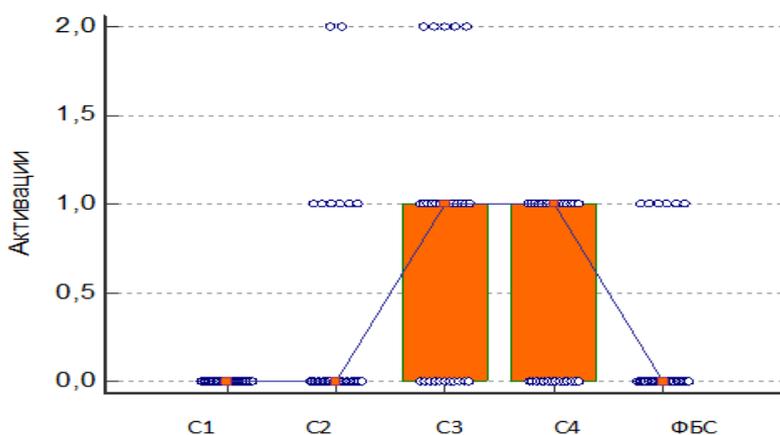


Рисунок 16. Распределение реакций активации связанных с дыхательными усилиями в соответствии с фазами и стадиями сна

Выявленные закономерности отражают онтогенетические особенности структуры сна при сонных апноэ у детей дошкольного возраста. У взрослых пациентов апноэ развивается в ФМС [95]. При этом резко сокращаются или исчезают стадии С3, С4, в детском же возрасте структура их не меняется. Продолжительность ФБС у взрослых с СОАГС остается неизменной, в то время как у детей достоверно сокращается.

### 4.3. Циклическая организация сна у детей с синдромом обструктивных апноэ/гипопноэ сна

Далее проводился анализ циклической организации сна у детей с СОАГС. Изучалось количество циклов сна.

Нами установлены статистически достоверное уменьшение количества циклов сна у детей с сонными апноэ до  $3,3 \pm 0,3$ , у здоровых сверстников показатель составил  $4,4 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ) (таблица 5).

Таблица 5

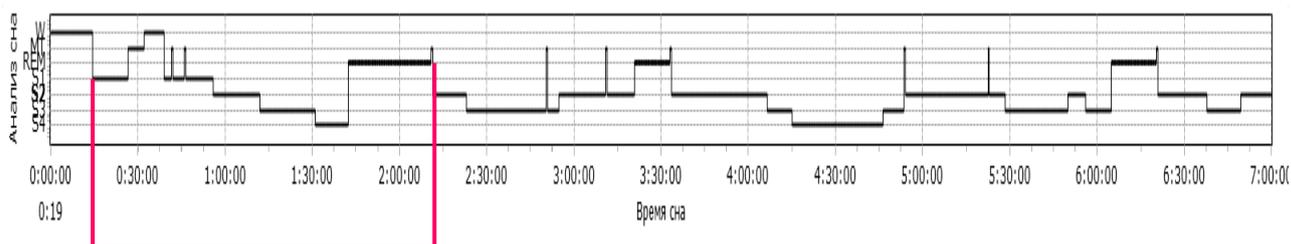
Количество циклов сна у детей в группах наблюдения ( $M \pm m$ )

Группы наблюдения	Основная группа n = 29	Контрольная группа n = 10	P*
Количество циклов сна	$3,3 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,6$	<b>0,0030</b>

P\* статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между основной и контрольной группами

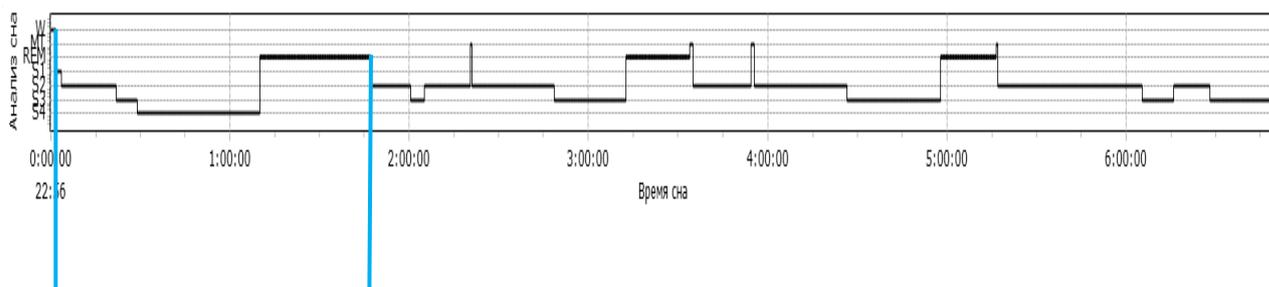
Так как первый цикл сна рассматривается на сегодняшний день как матричный для организации сна, нами проанализированы его продолжительность и архитектура.

На рисунке 17 и 18 представлены полисомнограммы пациента с СОАГС и здорового сверстника.



*1 цикл сна*

Рисунок 17. Гипнограмма пациента Л., 5 лет, диагноз СОАГС



*1 цикл сна*

Рисунок 18. Гипнограмма здорового ребенка 5,5 лет

Полученные данные свидетельствуют о существенном изменении первого цикла сна у детей с СОАГС (таблица 6).

Во – первых, у детей с СОАГС установлено достоверное увеличение представленности первого цикла сна до  $32,1 \pm 3,1\%$  в структуре общего времени сна по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил  $23,8 \pm 3,5\%$  ( $p < 0,05$ ).

Во-вторых, менялась его внутренняя структура.

Таблица 6

Полисомнографические показатели первого цикла сна в основной и контрольной группах  
( $M \pm m$ )

Параметры ПСГ	Основная группа n=29	Контрольная группа n=10	P*
<b>1 цикл</b>			
Мин	$95,2 \pm 10,5$	$96,0 \pm 15,9$	0,3763
%	<b><math>32,1 \pm 3,1</math></b>	<b><math>23,8 \pm 3,5</math></b>	<b>0,0041</b>
<b>ФМС 1 цикла</b>			
Мин	$76,7 \pm 9,8$	$70,7 \pm 14,1$	0,3079
%	$80,5 \pm 2,3$	$73,6 \pm 3,1$	0,3453

			Продолжение таблицы 6
<b>ФБС 1 цикла</b>			
Мин	15,9 ± 2,2	18,8 ± 4,8	0,1527
%	<b>16,7 ± 2,0</b>	<b>19,5 ± 1,2</b>	<b>0,0079</b>
<b>Бодрствование</b>			
Мин	4,4 ± 1,5	6,6 ± 3,2	0,1792
%	4,6 ± 0,4	6,8 ± 0,6	0,4428
<b>Движение, эпизоды</b>			
Мин	<b>0,8 ± 0,3</b>	<b>0,7 ± 0,8</b>	<b>0,0468</b>
%	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,3	0,0885

P\* статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между основной и контрольной группами

Выявлены статистически достоверное увеличение представленности 1 цикла сна у детей с СОАГС ( $p = 0,0041$ ) в общей структуре сна, а также уменьшение доли парадоксального сна ( $p = 0,0079$ ) в первом цикле и эпизодов движений ( $p = 0,0468$ ).

Продолжительность и представленность фазы медленного сна (ФМС) первого цикла достоверно не отличались. ФМС составила в среднем по основной группе  $76,7 \pm 9,8$  мин, у детей контрольной группы ФМС имела длительность  $70,7 \pm 14,1$  мин ( $p > 0,05$ ).

Продолжительность бодрствования в первом цикле не имела значимых отличий в группах наблюдений.

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение пациента с СОАГС.

Ян. Л. , 5 лет

**Жалобы:** нечеткость звукопроизношения, неусидчивость, невнимательность, частые длительные ОРВИ, беспокойный сон, неритмичность дыхания во время сна.

**Анамнез:** Пре- и перинатальный анамнез без значимых особенностей: ребенок от 2 беременности, 1 родов, оценка по шкале Апгар при рождении 8/9 баллов. На первом году жизни отмечались нарушения сна в виде трудности засыпания, частых ночных пробуждений с плачем. Моторное развитие по возрасту, речевое с задержкой – фразовая речь с 3-х лет. Частые

длительные ОРВИ до 7-8 раз в год. Наблюдается иммунологом с диагнозом: вторичное иммунодефицитное состояние. Также, наблюдается отоларингологом по поводу аденоидов II степени с рецидивирующим аденоидитом.

**Объективные данные:** Общее состояние удовлетворительное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание проводится во все отделы. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

**Неврологический статус:** Сознание ясное. На осмотр реагирует адекватно. Речь фразовая, нечеткость звукопроизношения в виде искажения. Назолалия. Общемозговых симптомов нет. Лицо симметричное. Глазодвигательных, бульбарных нарушений нет. Походка обычная, мышечный тонус физиологический. Сухожильные рефлексы вызываются, живые, равные. Патологических рефлексов, атаксии нет. Нарушений поверхностной и глубокой чувствительности не выявлено. Функции органов малого таза контролирует. Гипермобильность суставов, по шкале Бэйтона 8 баллов.

**По данным анкетирования выявлено:** наличие расстройств сна до 1 года жизни, в виде трудности засыпания, двигательного беспокойства во время сна, частые пробуждения, невозможность заснуть самостоятельно. Время засыпания до 40 минут. На сегодняшний день ночные страхи (в первую половину ночи) частотой до двух раз в месяц. Имеется трудность пробуждения утром. Сон с открытым ртом, сопение и эпизодический храп во сне, родители отмечают остановки дыхания во сне. Нарушения дыхания во сне отмечают с 4-х лет. У ребенка повышенная двигательная активность днем. Отягощена наследственность - храп у папы.

**Нейропсихологическое обследование:**

*Кинестетический кистевой/пальцевой праксис:* 1 балл

*Динамический праксис:* 1 балл

*Реципрокная координация:* 1 балл

*Фонематический слух:* 2 балла

**Слухоречевая память по методике Лурия А.Р.:** 1 воспроизведение – 3 слова, 2 воспроизведение – 3, 3 воспроизведение – 2 слова, после интерференции – 3 слова. График запоминания слов представлен на рисунке 19.

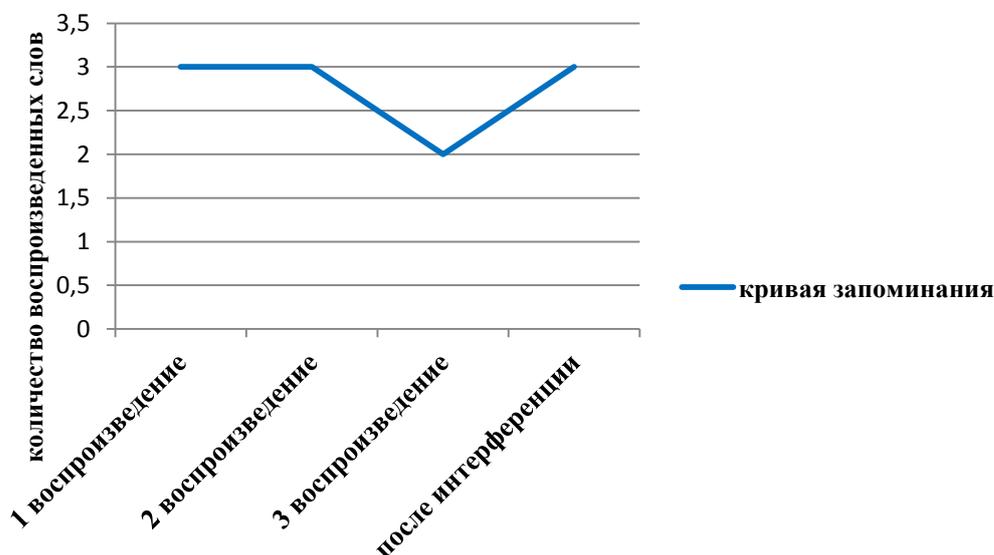


Рисунок 19. График запоминания слов по методике Лурия А.Р.

**Уровень тревожности по методике Р. Тэмпл, В. Амен:** средний уровень тревожности - ИТ - 42,8 %.

**Показатель продуктивности и устойчивости внимания:**  $S = 0,35$  – низкая продуктивность внимания.

### **Протокол полисомнографического исследования**

Проведено полисомнографическое исследование (регистрация показателей дыхания во сне с записью ороназального потока воздуха, дыхательных движений грудной и брюшной стенок, шума дыхания, уровня насыщения крови кислородом (сатурации) и положения тела в постели с параллельным видеомониторингом (без адаптационной ночи). Показатели кардиореспираторного мониторинга представлены на рисунке 20, основные показатели мониторинга в таблице 7.

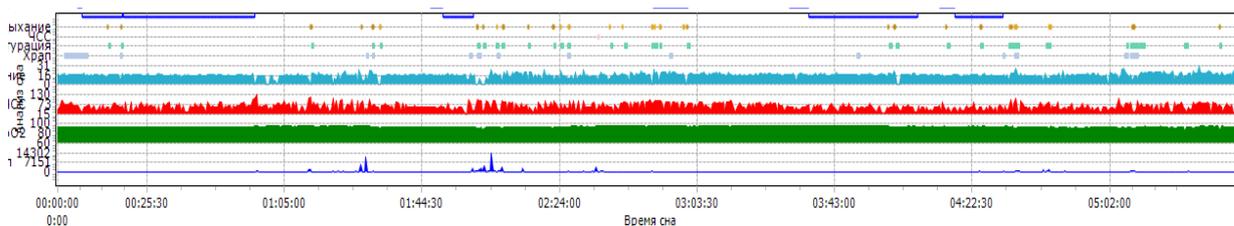


Рисунок 20. Показатели кардиореспираторного мониторинга

Таблица 7

Основные показатели дыхания и частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время сна

Показатель	Значение	Единицы измерения
Индекс дыхательных расстройств (ИДР)	4,9	эпиз/час
Средняя длительность эпизода	14	сек
Индекс апноэ (ИА)	3	эпиз/час
Индекс гипопноэ (ИГ)	2,8	эпиз/час
Индекс десатураций (ИД)	6	эпиз/час
Средняя сатурация	94	%
Минимальная сатурация	81	%
Индекс храпа	1	эпиз/час
Средняя ЧСС	67	уд/мин
Количество эпизодов тахикардий	120	уд/мин
Количество активаций связанных с нарушением дыхания	0	

**Заключение:** на фоне храпа (1,0 эпиз/час) зарегистрированы эпизоды расстройств дыхания во сне (ИДР – 4,9 при норме до 1 эпиз./час), представленных эпизодами обструктивных апноэ и гипопноэ, сопровождавшихся эпизодами снижения уровня насыщения крови кислородом (десатурациями) (ИД – 6 при норме до 1 эпиз/час).

Гипнограмма представлена на рисунке 21, структура сна в таблицах 8 и 9.

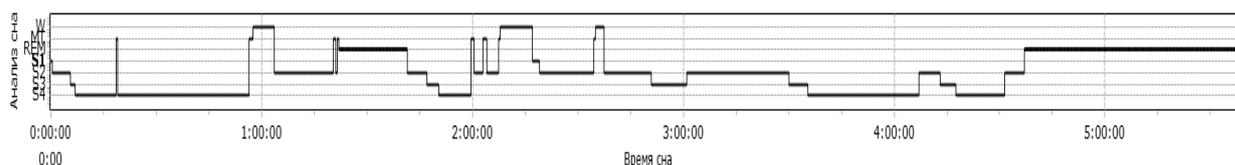


Рисунок 21. Гипнограмма

## Структура сна

Параметр	Значение
Время в кровати (ВК)	06:01:16
Время периода сна (ВПС)	06:00:15
Общее время сна (ОВС)	05:22:00
Время засыпания	00:00:30
Время наступления устойчивого сна	00:00:30
Бодрствование после начала сна	00:17:30
Бодрствование во время сна	00:17:30
Бодрствование после финального пробуждения	00:00:00
Латентный период первого пробуждения	00:57:00
Латентный период последнего эпизода дельта-сна	04:17:00
Количество пробуждений	3
Количество пробуждений длительностью более 3 минут	2
Индекс эффективности сна 1 (ОВС/ВК)	89,1 %
Индекс эффективности сна 2 (ВПС/ВК)	99,7 %
Активационный индекс движений	0,83
Относительный индекс качества сна	9,06
Количество циклов сна	2
Латентный период REM сна (от момента засыпания)	01:21:30

## Параметры стадий сна и бодрствования

Параметр	Wake	S1	S2	S3	S4	REM	Delta (S3+S4)	NREM (S1+S2+Delta)	MT
Латентный период	00:57:30	00:00:00	00:00:30	00:05:30	00:07:00	01:22:00	00:05:30	00:00:00	00:18:00
Продолжительность стадий	00:17:30	00:02:00	01:43:30	00:25:00	01:43:30	01:22:30	02:08:30	03:54:00	00:05:30
Представленность стадий в ВПС	4,9 %	0,6 %	28,7 %	6,9 %	28,7 %	22,9 %	35,7 %	65,0 %	1,5 %

На рисунке 22 представлен эпизод обструктивного апноэ в процессе проведения ПСГ исследования.

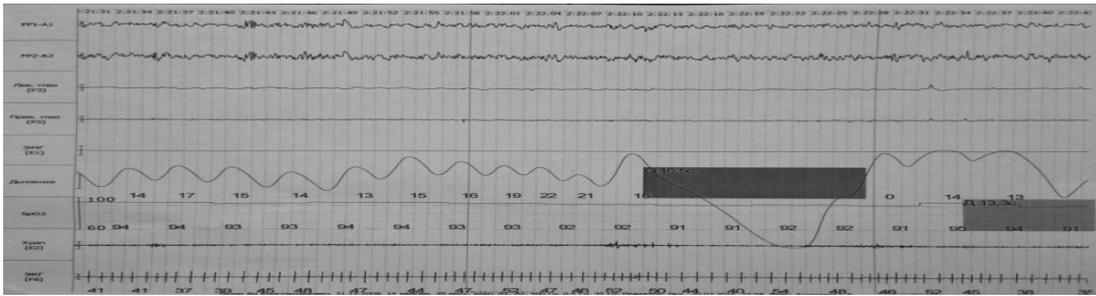


Рисунок 22. Эпизод обструктивного апноэ в процессе проведения полисомнографического исследования

Комментарии к гипнограмме:

1. Снижено общее время сна.
2. За время сна зарегистрировано 2 цикла сна.
3. Сокращение латентного периода и представленности фазы быстрого сна 22,9% за ВПС. Представленность дельта сна 35,7%.
4. На ЭЭГ во время сна патологическая активность не зарегистрирована.
5. Индекс зрелости сна равен 1,6.

Данные ночного кардиореспираторного исследования подтвердили диагноз – синдром обструктивных апноэ во сне легкой степени тяжести.

Таким образом, у ребенка имеется 2 ведущих этиологических фактора СОАГС – хроническая адено tonsиллярная патология и ДСТ. Нарушение сна имело место с рождения, что отражает незрелость хронобиологических процессов на ранних этапах развития. Кардиореспираторный мониторинг подтвердил наличие СОАГС легкой степени тяжести. Нейропсихологический статус включал динамическую диспраксию, расстройства фонематического слуха, реципрокной координации движений, снижение слухоречевой памяти и низкий показатель продуктивности и устойчивости внимания. ПСГ зафиксировала типичные для детей с СОАГС нарушения архитектоники сна, в виде снижения ОВС, сокращения представленности ФБС, уменьшения количества циклов сна (до 2 циклов), длительный латентный период ФБС в 1 цикле.

#### 4.4. Архитектоника и циклическая организация сна у детей с обструктивным апноэ/гипопноэ сна с учетом полового диморфизма

Учитывая вариабельность течения многих заболеваний в зависимости от пола, нами проанализированы особенности структуры сна и его циклическая организация с учетом полового диморфизма.

Деструктуризация сна у мальчиков с СОАГС оказалась более выраженной по сравнению с девочками (таб.10). Полученные данные свидетельствуют о достоверном увеличении у мальчиков ОВС и значимом уменьшении латентности стадий дремоты (С1), поверхностного сна (С2) и глубокого (С3). При этом время засыпания значительно сокращалось (до  $4,2 \pm 1,6$  мин.) по сравнению с девочками ( $7,7 \pm 5,3$  мин.,  $p = 0,0039$ ). Достоверно снижалась представленность фазы парадоксального сна, которая составила у мальчиков  $13,8 \pm 1,8\%$ , у девочек  $17,2 \pm 2,0\%$  ( $p = 0,0426$ ).

Таблица 10

Основные количественные показатели полисомнографического исследования у детей в группах наблюдения ( $M \pm m$ )

Параметры ПСГ	Основная группа n = 29		P*
	М n = 21	Д n = 8	
Общее время сна (ОВС), часы	$6,2 \pm 0,4$	$6,0 \pm 0,4$	<b>0,0369</b>
Латентный период стадии С1, мин	$4,2 \pm 1,6$	$7,6 \pm 5,4$	<b>0,0040</b>
Продолжительность стадии С1, мин	$9,3 \pm 4,4$	$15,0 \pm 7,8$	0,3584
Представленность стадии С1, %	$2,5 \pm 1,1$	$4,0 \pm 1,9$	0,4045
Латентный период стадии С2, мин	$9,6 \pm 2,3$	$20,8 \pm 15,2$	<b>0,0001</b>
Продолжительность стадии С2, мин	$135,3 \pm 16,0$	$120,3 \pm 21,4$	0,3122

			Продолжение таблицы 10
Представленность стадии С2, %	36,2 ± 4,2	33,6 ± 7,0	0,4240
Латентный период стадии С3, мин	23,1 ± 6,1	32,0 ± 17,8	<b>0,0188</b>
Продолжительность стадии С3, мин	99,9 ± 24,5	88,4 ± 24,6	0,0995
Представленность стадии С3, %	25,8 ± 5,6	24,1 ± 6,3	0,1599
Латентный период стадий С4, мин	41,4 ± 15,5	40,8 ± 21,3	0,3446
Продолжительность стадии С4, мин	71,0 ± 17,9	63,4 ± 23,0	0,2749
Представленность стадии С4, %	19,7 ± 5,6	17,7 ± 6,7	0,2173
Латентный период ФБС, мин	81,5 ± 12,6	83,8 ± 18,3	0,4038
Продолжительность ФБС, мин	51,6 ± 7,3	62,0 ± 8,2	0,1651
Представленность ФБС, %	13,8 ± 1,8	17,2 ± 2,0	<b>0,0426</b>
Представленность дельта сна (%)	45,5 ± 3,9	41,8 ± 6,5	0,4022
Время движений %	2,0 ± 0,4	3,5 ± 2,9	<b>0,0001</b>
Время засыпания, мин	4,2 ± 1,6	7,7 ± 5,3	<b>0,0039</b>
Бодрствование во время сна, мин	4,0 ± 4,0	4,1 ± 5,6	0,3765
Количество пробуждений, эпизоды	1,1 ± 0,6	0,6 ± 0,4	<b>0,0037</b>
Количество пробуждений длительностью > 3 мин, эпизоды	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,3	0,1891

			Продолжение таблицы 10
Индекс эффективности сна (ОВС/ВК), %	85,1 ± 4,0	85,3 ± 6,7	0,4138
Индекс зрелости сна (ИЗС)	3,6 ± 0,5	2,5 ± 0,6	<b>0,0126</b>

P\* статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между основной и контрольной группами

Выявлено достоверное увеличение количества эпизодов пробуждений у мальчиков, что указывает на более выраженную у них фрагментацию сна.

В результате ИЗС у мальчиков оказался более высоким и составил  $3,6 \pm 0,5$ , в то время как у девочек аналогичный показатель составил  $2,5 \pm 0,6$  ( $p=0,0126$ ).

Количество циклов сна в течение ночи не имели значимых различий у мальчиков и девочек  $3,2 \pm 0,4$  и  $3,4 \pm 0,4$  соответственно,  $p = 0,0736$ . Однако имелись достоверные отличия в структуре первого цикла сна (таб.11).

Таблица 11

Архитектоника первого цикла сна у детей с СОАГС с учетом полового диморфизма ( $M \pm m$ )

Параметры ПСГ	Основная группа n = 29		P*
	M n = 21	Д n = 8	
<b>1 цикл</b> Мин	93,3 ± 12,7	100,0 ± 19,2	0,4559
%	32,9 ± 4,1	30,2 ± 3,0	<b>0,0177</b>
<b>ФМС 1 цикла</b> Мин	76,2 ± 12,2	78,1 ± 16,5	0,3287
%	81,6 ± 2,8	78,1 ± 4,1	0,4881
<b>ФБС 1 цикла</b> Мин	14,5 ± 2,0	19,6 ± 5,4	<b>0,0310</b>
%	15,5 ± 2,8	19,6 ± 1,6	<b>0,0034</b>
<b>Бодрствование</b> Мин	4,0 ± 1,5	5,4 ± 3,8	0,0616

			Продолжение таблицы 11
%	4,2 ± 0,4	5,4 ± 1,0	<b>0,0263</b>
<b>Движение, эпизоды</b> Мин	0,8 ± 0,4	1,0 ± 0,5	0,2326
%	0,8 ± 0,1	1,3 ± 0,1	0,2291

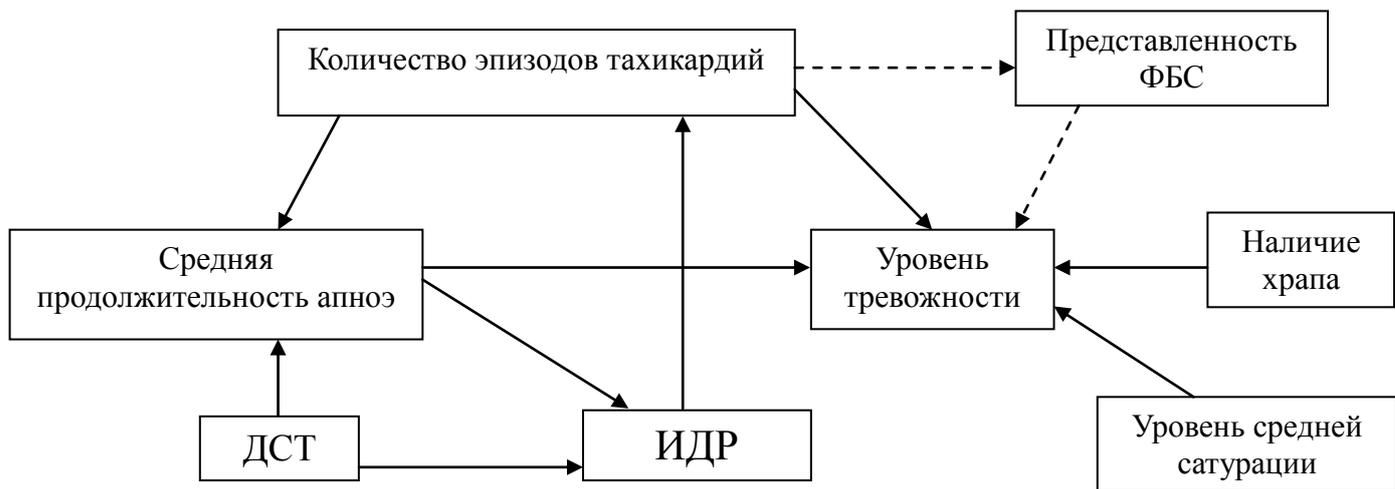
R\* статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между основной и контрольной группами

Для мальчиков с СОАГС оказалось типичным большая представленность первого цикла сна в общей структуре. Принципиальным явилось достоверное сокращение продолжительности ФБС в структуре первого цикла. Продолжительность парадоксального сна составила  $14,5 \pm 2,0$  мин, по сравнению с девочками -  $19,6 \pm 5,4$  мин. ( $p=0,0310$ ), что составило  $15,5 \pm 2,8\%$  и  $19,6 \pm 1,6\%$  соответственно ( $p= 0,0034$ ).

#### **4.5. Корреляционный анализ показателей кардиореспираторного мониторинга, структуры сна, его циклической организации и нейропсихологического статуса детей дошкольного возраста с синдромом обструктивных апноэ/гипопноэ сна**

Для установления взаимосвязи между особенностями архитектуры сна, его циклической организацией, показателями кардиореспираторного мониторинга и показателями нейропсихологического статуса детей с сонными апноэ нами проведен корреляционный анализ. Ниже указана только статистически достоверная корреляция ( $p < 0,05$ ). Количественные показатели корреляционной зависимости представлены в приложении 2.

Одним из объективных критериев диагностики СОАГС и степени его тяжести является ИДР.



- - - > отрицательная статистически достоверная корреляционная зависимость  
 —> положительная статистически достоверная корреляционная зависимость

Закономерной явилась прямая корреляционная зависимость между ИДР и ИА ( $r = 0,801$ ), ИГ ( $r = 0,615$ ), ИД ( $r = 0,522$ ) и реакциями активаций ( $r = 0,412$ ), связанными с дыхательными усилиями, что отражает механизм развития обструктивного апноэ.

В целом возрастание значения ИДР зависело не только от количества апноэ, но и от увеличения продолжительности эпизодов апноэ ( $r = 0,483$ ), что отражает усугубление степени тяжести СОАГС.

Выявлена важная положительная зависимость ИДР от значений критериев Бэйтона, подтверждающих наличие синдрома гипермобильности суставов, как одного из вариантов ДСТ ( $r = 0,461$ ). Выявленная связь свидетельствует о значении ДСТ в формировании апноэ сна у детей 3-7 лет. ДСТ, проявляющаяся, в том числе, мышечной гипотонией, следует рассматривать в качестве дополнительного этиологического фактора СОАГС, который усугубляет развитие апноэ. Подтверждением этого утверждения является положительная корреляционная зависимость между значением критериев Бейтона и средней длительностью эпизода апноэ ( $r = 0,505$ ). При увеличении балльной оценки по шкале Бейтона увеличивался ИДР ( $r = 0,461$ ) и средняя длительность эпизода апноэ ( $r = 0,505$ ).

Принципиальной является умеренная положительная корреляционная связь между ИДР и числом эпизодов тахикардий ( $r = 0,479$ ). Факт нарастания

эпизодов тахикардий можно рассматривать как одно из патогенетических звеньев СОАГС. Общеизвестное утверждение «ночь – царство *vagus*» подчеркивает доминирование трофотропных систем и парасимпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС) в течение ночи. Увеличение эпизодов тахикардий, являясь компенсаторной реакцией, возмещающей дефицит оксигенации при обструктивном апноэ сна, тем не менее свидетельствует об активации симпатического отдела и эрготропных систем, деятельность которых тесно связана с функциональным состоянием адаптивных механизмов. Наличие избыточной активации симпатического звена и эрготропных систем во время сна может обуславливать в бодрствующем состоянии их перенапряжение и истощение с последующим развитием состояния дезадаптации и формированием клинических синдромов.

В этом случае можно рассматривать несколько общих патогенетических аспектов СОАГС и ДСТ. Синдром гипермобильности суставов сопровождается мышечной гипотонией, что способствует спадению верхних дыхательных путей, усугублению обструкции при эпизоде апноэ.

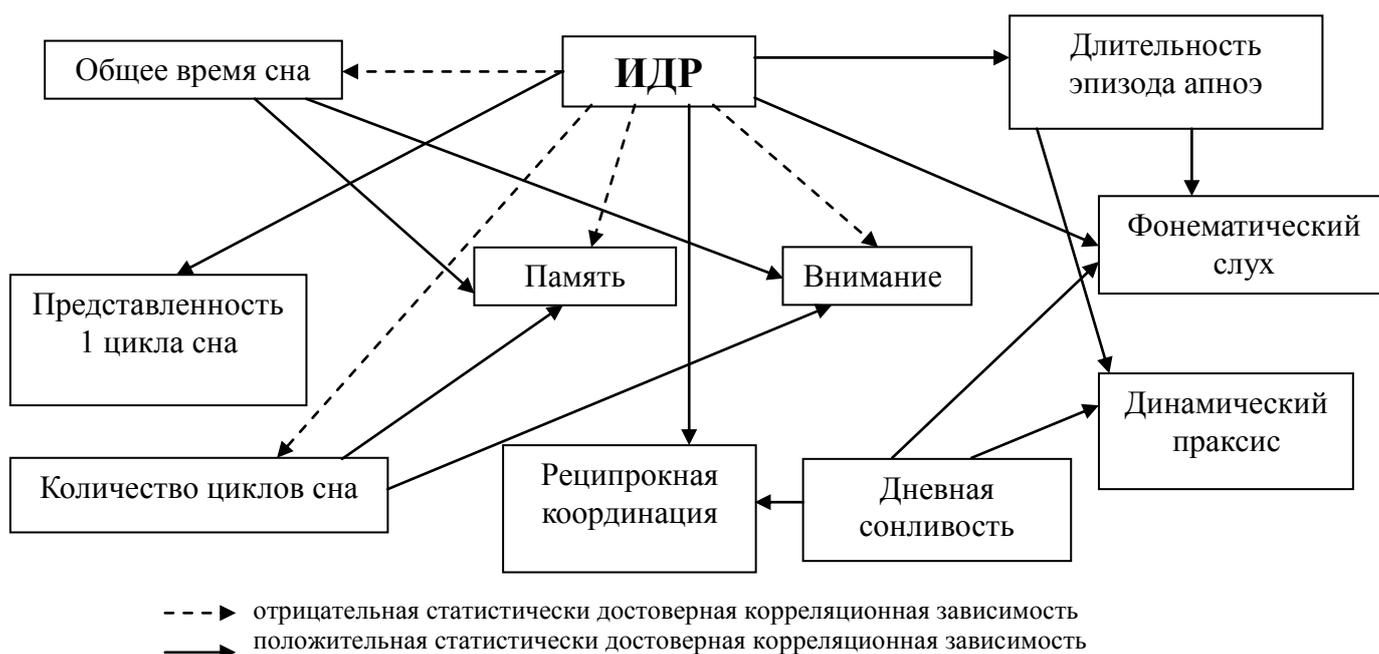
Кроме того, литературные данные содержат сведения о иммунологических синдромах в структуре различных клинических вариантах ДСТ. Сведения носят неоднозначный характер, однако свидетельствуют о рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы и носоглотки.

Синдром вегетативной дисфункции рассматривается как обязательный компонент диспластического фенотипа. Вегетативная дисфункция отмечается в 97% случаев наследственных синдромов, при недифференцированной форме ДСТ — у 78% пациентов. В формировании вегетативных нарушений у пациентов с ДСТ имеют значение генетические факторы, лежащие в основе нарушения биохимизма обменных процессов в соединительной ткани и формировании морфологических субстратов, приводящих к изменению функции гипоталамуса, гипофиза, половых желез,

симпатико-адреналовой системы, поэтому наличие ДСТ у детей с СОАГС может усугублять эпизоды тахикардий, формирующиеся как компенсаторный феномен в ответ на апноэ.

Анализ полученных результатов выявил позитивную связь между уровнем тревожности у детей с СОАГС со средней продолжительностью эпизода апноэ ( $r = 0,391$ ), уровнем средней сатурации ( $r = 0,429$ ) и клиническими особенностями сна, а именно с наличием храпа ( $r = 0,361$ ), сопением во время сна ( $r = 0,457$ ) и двигательным беспокойством во сне ( $r = 0,440$ ). Выявленная корреляционная зависимость свидетельствует о значении сонных апноэ в патогенезе эмоциональных расстройств у детей с СОАГС. Высокий уровень тревожности у обследованных детей невозможно объяснить только конституциональными особенностями. Уровень тревоги так же был взаимосвязан с количеством эпизодов тахикардий ( $r = 0,505$ ). Поэтому логично предположить, что СОАГС опосредованно влияет на эмоциональный статус детей с сонными апноэ через формирование вегетативной дисфункции. Кроме того, выявлена отрицательная корреляционная зависимость представленности ФБС за ОВС и индекса тревожности ( $r = -0,371$ ).

Со значением ИДР связаны изменения нейропсихологического статуса.



Имеется отрицательная корреляционная связь между ИДР и продуктивностью и устойчивостью внимания ( $r = -0,385$ ). Так же с увеличением значения ИДР связано нарушение слухо-речевой памяти ( $r = -0,409$ ). Особенно четко это проявлялось при третьем воспроизведении серии слов ( $r = -0,401$ ) и после интерференции ( $r = -0,403$ ), что обуславливает снижение эффективности когнитивной деятельности.

Одним из факторов снижающих продуктивность умственной деятельности у детей с сонными апноэ является дневная сонливость, которая имела положительные корреляционные связи с расстройством динамического праксиса ( $r = 0,362$ ), фонематическим слухом ( $r = 0,361$ ) и реципрокной координации ( $r = 0,397$ ).

Корреляционный анализ демонстрирует влияние СОАГС на показатель продуктивности и устойчивости внимания, о чем свидетельствует отрицательная корреляционная связь с ИДР ( $r = -0,385$ ), ИД ( $r = -0,319$ ), индексом храпа ( $r = -0,319$ ), сном с открытым ртом ( $r = -0,420$ ), количеством эпизодов тахикардий ( $r = -0,511$ ), а так же с трудностью пробуждения ( $r = -0,372$ ) и двигательной расторможенностью днем ( $r = -0,348$ ).

ИДР был связан с некоторыми показателями ПСГ. Более высокие значения ИДР коррелировали с увеличением ОВС ( $r = -0,389$ ). Параметры ИДР были сопряжены с циклической организацией сна: количество циклов сна уменьшалось при возрастании ИДР ( $r = -0,460$ ) и увеличивалась представленность первого цикла сна ( $r = 0,503$ ).

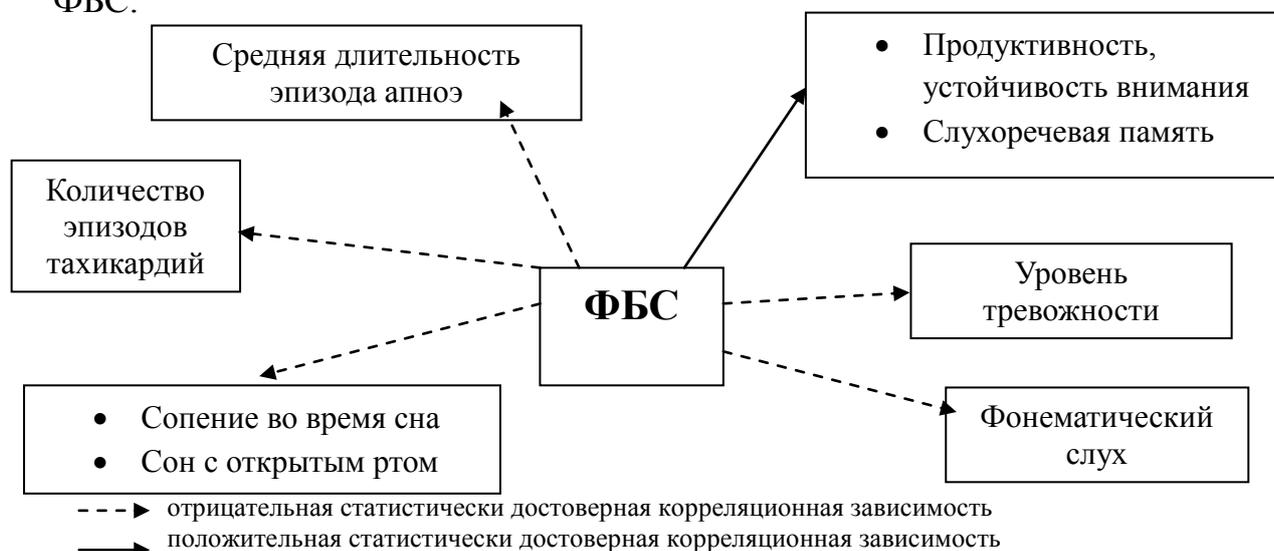
Первый цикл сна рассматривается в качестве матричного и его доля в общей структуре сна у детей с СОАГС прямо пропорционально зависела не только от ИДР, но и других основных показателей кардиореспираторного мониторинга и клинических характеристик СОАГС, а именно от ИА ( $r = 0,332$ ), ИГ ( $r = 0,404$ ), средней длительности эпизода апноэ ( $r = 0,339$ ), индекса храпа ( $r = 0,371$ ), сопения во время сна ( $r = 0,390$ ), сна с открытым ртом ( $r = 0,364$ ), повышенной двигательной активностью днем ( $r = 0,391$ ).

Так же количество циклов сна имело обратную зависимость от средней длительности эпизода апноэ ( $r = -0,465$ ), ИГ ( $r = -0,379$ ) и индекса храпа ( $r = -0,353$ ).

Важным является сопряженность доли первого цикла сна в общей структуре сна со значением ИДР ( $r = 0,503$ ). Увеличение доли первого цикла и изменение его архитектоники следует рассматривать в качестве дизонтогенеза хронобиологических процессов у детей с СОАГС. Чем выше ИДР, тем более выражена деструктуризация сна у пациентов. Таким образом, выявленная зависимость свидетельствует о влиянии апноэ на созревание интегративных аппаратов сна у детей с СОАГС.

Факт апноэ во время сна нередко замечают родители, и часть из них это фиксирует в жалобах. Состояние гипопноэ клинически не имеет ярких проявлений и его выявление возможно лишь при объективном обследовании – кардиореспираторном мониторинговании или полисомнографии. Тем не менее, гипопноэ имеет патогенетическое значение в формировании клинической картины у детей с СОАГС и влияет на повышенную активность в течение дня ( $r = 0,350$ ), снижение объема слухоречевой памяти ( $r = -0,363$ ), представленность первого цикла сна ( $r = 0,404$ ), и их количества в течение ночи ( $r = -0,379$ ). В результате ИГ снижает ИЭС ( $r = -0,341$ ).

Важное значение для нейрогенеза и когнитивной деятельности имеет ФБС.



Полученные результаты свидетельствуют об обратной зависимости продолжительности парадоксального сна от средней длительности эпизода апноэ ( $r = -0,347$ ), эпизодов тахикардий ( $r = -0,354$ ), сопения во время сна ( $r = -0,320$ ) и сна с открытым ртом ( $r = -0,488$ ). Уровень тревожности отрицательно сопряжен с долей представленности ФБС в общей структуре сна ( $r = -0,371$ ). Важным результатом является позитивная связь между продолжительностью ФБС и устойчивостью внимания ( $r = 0,639$ ), а так же объемом слухоречевой памяти ( $r = 0,362$ ).

Полученные данные согласуются с представлениями о значении ФБС в процессе нейроонтогенеза. ФБС связана с консолидацией процедурной памяти, обработкой полученной информации, регулированием и разрешением аффективных состояний, ассоциацией текущих событий с эмоционально значимыми и отдаленными воспоминаниями с включением последних в более широкий жизненный контекст. ФБС связана со многими адаптивными когнитивными и поведенческими функциями. Мощная эндогенная активация мозга во время быстрого сна играет важную роль в формировании нервной системы в раннем возрасте, обеспечивая стимуляционно-зависимое развитие ЦНС ребенка.

Изменение доли глубокого сна в общей структуре сопряжено с трудностью засыпания ( $r = 0,360$ ) и дневной сонливостью ( $r = 0,410$ ). ИЗС, отражающий онтогенетические аспекты организации структуры сна, был сопряжен как с клиническими особенностями сна при СОАГС, так и с состоянием высших корковых функций. Статистические данные свидетельствуют о положительной корреляционной связи ИЗС с трудностью засыпания ( $r = 0,346$ ), сопением во время сна ( $r = 0,332$ ), сном с открытым ртом ( $r = 0,382$ ) и дневной сонливостью ( $r = 0,363$ ). Кроме того имела место отрицательная связь между ИЗС и уровнем слухоречевой памяти ( $r = -0,341$ ) и показателем продуктивности и устойчивости внимания ( $r = -0,400$ ).

Анализ полученных результатов выявил позитивную связь между уровнем тревожности и клиническими особенностями сна, а именно с наличием храпа ( $r = 0,361$ ) и сопения во время сна ( $r = 0,457$ ).

Нарушение циклической организации сна в виде изменения количества циклов сна в течение ночи положительно коррелирует с параметрами произвольного внимания ( $r = 0,433$ ) и объемом слухоречевой памяти ( $r = 0,360$ ).

Продемонстрирована связь между значением ИЗС и состоянием некоторых высших корковых функций (ВКФ) у детей с апноэ сна, в частности с показателем устойчивости и продуктивности произвольного внимания ( $r = -0,400$ ), степенью зрелости динамического праксиса ( $r = 0,375$ ), фонематического слуха ( $r = 0,393$ ), и объемом слухоречевой памяти ( $r = -0,341$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время разнообразные аспекты синдрома обструктивных апноэ/гипопноэ сна у детей (СОАГС) приобретают особую значимость. Частота сонных апноэ в популяции детей составляет до 10,3%.

Апноэ сна занимают уникальное место в патогенезе ряда патологических состояний, в том числе когнитивных нарушений у детей дошкольного возраста. С одной стороны, СОАГС, изменяет структуру сна и влияет на онтогенез механизмов сна у детей. С другой стороны, становление высших корковых функций и регуляция поведения, эмоционального статуса невозможно без правильной организации структуры сна. У детей связь сна и развитие высших корковых функций приобретает особое значение. Понимание отклоняющихся вариантов развития необходимо осуществлять с позиций онтогенетического принципа [14, 15, 35, 36, 48]. С этих позиций СОАГС следует рассматривать в качестве причины различных клинических вариантов дизонтогенетических синдромов у детей.

Проведенное исследование продемонстрировало, что ведущим этиологическим фактором обструкции верхних дыхательных путей явилась аденотонзиллярная патология, выявленная у всех обследованных детей с СОАГС, что согласуется с данными литературы.

Впервые продемонстрирована роль дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в развитии апноэ сна, выявленная в 93,5% наблюдений. Наличие ДСТ увеличивало ИДР и среднюю продолжительность респираторных пауз. ДСТ следует рассматривать в качестве дополнительного этиологического фактора СОАГС.

Можно рассматривать несколько общих патогенетических аспектов СОАГС и ДСТ. Во-первых, синдром гипермобильности суставов сопровождается мышечной гипотонией, что способствует спадению верхних дыхательных путей, усугублению обструкции при эпизоде апноэ.

В литературе обсуждается вопрос об иммунологических синдромах в структуре различных клинических вариантов ДСТ. Сведения носят

неоднозначный характер, однако свидетельствуют о рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы и носоглотки [33]. Кроме того, как обязательный компонент диспластического фенотипа рассматривается синдром вегетативной дисфункции. Вегетативная дисфункция отмечается в 97% случаев наследственных синдромов, при недифференцированной форме ДСТ — у 78% пациентов. В формировании вегетативных нарушений у пациентов с ДСТ имеют значение генетические факторы, лежащие в основе нарушения обменных процессов в соединительной ткани и формировании морфологических субстратов, приводящих к изменению функции гипоталамуса, гипофиза, половых желез, симпатико-адреналовой системы [33]. Наличие ДСТ у детей с СОАГС может усугублять эпизоды тахикардий, формирующиеся как компенсаторный феномен в ответ на апноэ.

Перинатальные факторы не играли важной роли в этиологии СОАГС. Так же в наших наблюдениях не оказались значимыми ожирение и ортодонтические проблемы у детей.

Для детей с СОАГС помимо особенностей сна в виде храпа и /или сопения во время сна, сна с открытым ртом, двигательного беспокойства, которые являются клиническими критериями постановки диагноза сонных апноэ, оказалась характерной трудность пробуждения.

Однако следует отметить нарушение сна у обследованных детей с раннего возраста. 93% из них имели расстройства сна на первом году жизни, что является свидетельством нарушения созревания хронобиологических процессов на ранних этапах развития.

Так же для пациентов с апноэ сна оказалось характерной задержка формирования экспрессивной речи (41,3%) и нарушение звукопроизношения (37,9%).

Для ½ детей основной группы типичной оказалась иммунная дисфункция в виде вторичного иммунодефицитного состояния.

Таким образом, до постановки диагноза СОАГС дети уже имели некоторые особенности развития – нарушение сна на первом году жизни, речевые расстройства и иммунологическую дисфункцию.

Изучение нейропсихологического статуса выявило нарушение развития реципрокной координации движений (75,9% наблюдений), что отражает незрелость межполушарных взаимоотношений и изменение латерализации полушарий в процессе развития мозга у детей с СОАГС.

Характерной для детей с сонными апноэ оказалась динамическая диспраксия (86,2% наблюдений), свидетельствующая о дисфункции премоторных зон лобной коры. Расстройство динамического праксиса или «апраксия целевого действия» обуславливает нарушение артикуляции и звукопроизношения, а так же вторичные расстройства в виде невозможности подчинить движения сформулированному в речи намерению, речь утрачивает регулирующее влияние на движение, произвольное внимание и поведение, нарушается синтез сложных программ действий [46, 53].

Важным является нарушение фонематического слуха у детей с апноэ (72,4% наблюдений). При этом расстройство звукоразличения, вероятно, имеет в основе два механизма. Первый – наличие кондуктивной тугоухости. Воспалительные процессы в носоглотке обуславливают снижение остроты слуха на 20-40 децибел [37]. Второй механизм связан с незрелостью фонематического гнозиса. Функция его связана с височной долей доминантного полушария.

Фонематический слух связан с контролем за артикуляционными укладами, характерными для того или иного звука, что приводит к искажению звукопроизношения.

Расстройство фонематического слуха является первичным нейропсихологическим синдромом, обуславливающим нарушение звуко-буквенного состава слова, что в свою очередь может приводить к нарушению приобретения навыков чтения и письма, к трудности обозначения предметов, нарушению понимания сложных предложений, к недостаточному владению

связной речью (нет опоры в фонематической системе языка). Все это в совокупности может приводить к расстройству обобщающей функции речи [53].

Для пациентов основной группы типичным оказалось нарушение внимания – достоверное снижение его устойчивости и продуктивности, а также нарушение слухоречевой памяти, проявляющееся истощением в процессе выполнения теста с уменьшением числа воспроизводимых слов.

Осуществленный корреляционный анализ доказал влияние ИДР, продолжительности эпизодов респираторных пауз, уровня средней сатурации на состояние нейропсихологических функций.

Кроме того, снижение показателей динамического праксиса, реципрокной координации и фонематического слуха усугублялось наличием дневной сонливости.

Отдельного обсуждения требует вопрос о высоком уровне тревожности у детей с СОАГС. На индекс тревожности влияли параметры, характеризующие степень тяжести апноэ, в частности средняя продолжительность эпизодов апноэ, уровень средней сатурации. Выявленная корреляционная зависимость свидетельствует о значении сонных апноэ в патогенезе эмоциональных расстройств у детей с СОАГС.

Кроме того, уровень тревоги так же был взаимосвязан с количеством эпизодов тахикардий. Поэтому логично предположить, что СОАГС, формируя и усугубляя вегетативную дисфункцию, опосредованно влияет на эмоциональный статус детей с сонными апноэ.

Уровень тревоги так же зависел от представленности ФБС. Как известно парадоксальный сон сопряжен с эмоциональной переработкой поступающей информации и выбором оптимального способа реагирования.

Таким образом, высокий уровень тревожности у обследованных детей невозможно объяснить только конституциональными особенностями и полученные результаты свидетельствуют о значении сонных апноэ в формировании высокой тревожности у детей.

Важным патогенетическим звеном развития клинических проявлений апноэ сна и его последствий является увеличение эпизодов тахикардий. Увеличение эпизодов тахикардий, являясь компенсаторной реакцией возмещающей дефицит оксигенации при обструктивном апноэ сна, тем не менее, свидетельствует об избыточной активации симпатического отдела и эрготропных систем в течение ночного сна. Деятельность эрготропных систем тесно связана с обеспечением деятельности и функциональным состоянием адаптивных механизмов, что может обуславливать в бодрствующем состоянии их функциональное перенапряжение и истощение с последующим развитием состояния дезадаптации и формированием клинических синдромов. Известно, что при функциональной нестабильности надсегментарных вегетативных отделов формируется дисбаланс нейротрансмиттерных дофаминергических и моноаминергических систем, что обуславливает усугубление эмоциональных, когнитивных и диссомнических нарушений [8, 9, 11, 12].

Полисомнографическое исследование выявило некоторые закономерности организации сна у детей с СОАГС, а именно:

- Сокращение общего времени сна;
- Увеличение латентного периода стадий глубокого сна (С3 и С4);
- Сокращение продолжительности ФБС;
- Увеличение времени движений;
- Снижение индекса эффективности сна;
- Увеличение индекса зрелости сна;

Нами проанализирована сопряженность фаз и стадий сна с возникновением эпизодов респираторных пауз с помощью критерия Краскела-Уоллиса (рис. 15). Сонные апноэ у детей дошкольного возраста зафиксированы в стадиях С2, С3, С4 медленного сна и в фазу быстрого сна с одинаковой частотой ( $N = 46,8077$ ,  $p < 0,000001$ ). Активации связанные с дыхательными усилиями выявлялись у детей только в стадиях С3 и С4

медленного сна ( $N = 22,0374$ ,  $p = 0,000001$ ). Однако они не приводили к изменению продолжительности и представленности фазы глубокого сна (рис. 16). При этом достоверно снижалась продолжительность ФБС.

Принципиальным результатом является сокращение ФБС. С одной стороны, парадоксальный сон зависел от характеристик кардиореспираторного мониторинга (ИДР, средняя продолжительность эпизодов апноэ, число эпизодов тахикардий), с другой стороны влияло на состояния ВКФ.

Биологическая роль ФБС связана с консолидацией процедурной памяти, эмоциональной обработкой полученной информации, регулированием и разрешением аффективных состояний, ассоциацией текущих событий с эмоционально значимыми и отдаленными воспоминаниями с включением последних в более широкий жизненный контекст. ФБС тесно сопряжена с нейрогенезом. Мощная эндогенная активация мозга во время быстрого сна играет важную роль в формировании нервной системы в раннем возрасте, обеспечивая стимуляционно-зависимое развитие ЦНС ребенка. Представленность парадоксального сна имеет определенную эволюцию в процессе нейроонтогенеза. У грудных детей ФБС занимает 75% общего времени сна, постепенно уменьшается, сокращаясь к 12 годам до 25% [25].

Значение сокращения парадоксального сна в патогенезе когнитивных нарушений у детей с апноэ подтверждает корреляционный анализ, продемонстрировавший взаимосвязь ФБС с уровнем тревожности устойчивостью и продуктивностью внимания, объемом слухоречевой памяти и зрелостью фонематического гнозиса.

В предыдущих работах отмечалось изменение ФБС у детей с девиантными вариантами нейроонтогенеза - СДВГ, расстройствами аутистического спектра, тиками [26, 141]. Однако имеющиеся сведения противоречивы. На наш взгляд, сокращение ФБС при когнитивных нарушениях у детей, в том числе с сонными апноэ, является универсальным и

отражает глубинный дизонтогенез созревания интегративных функций мозга в целом, и интегративных аппаратов сна. Это положение подтверждается достоверным увеличением ИЗС у детей с СОАГС.

Увеличение латентного периода стадий глубокого сна (С3 и С4) отмечалось ранее в литературе [120]. Однако остается открытым вопрос о патогенетическом значении изменения показателей латентности для формирования последствий сонных апноэ у детей. Увеличение стадий глубокого сна (стадия С3) была сопряжена с дневной сонливостью. В частности индекс гипопноэ и уровень сатурации, влиял на представленность глубокого сна, которая была связана с трудностью засыпания и дневной сонливостью.

Полученные результаты впервые продемонстрировали нарушение циклической организации сна у детей с сонными апноэ.

Нами установлено статистически достоверное уменьшение количества циклов сна у пациентов с увеличением представленности первого цикла в общей структуре сна. Продолжительность первого цикла зависела от ИДР, ИА, ИГ, индекса храпа и средней длительности эпизода апноэ.

В современной сомнологии первый цикл сна рассматривается в качестве матричного, который задает структуру последующих циклов сна [23, 24, 25]. Параметры первого цикла сна являются гомеостатическими, генетически детерминированными константами и их нарушение у детей отражает повреждение или нарушение развития мозга [16]. Формирование хронотипа ребенка, отражающего особенности регуляции цикла сна и бодрствования, архитектоники сна в целом и его циклическое развитие, завершается к 1,5 - 2 годам.

Первичные осцилляторы циркадных ритмов, расположенные в супрахиазмальных ядрах (СХЯ) переднего гипоталамуса, получают импульсы от коры головного мозга (когнитивная составляющая), лимбической системы (эмоциональный компонент) и внутренних органов (висцеральный приток). Их незрелость или повреждение приводит к

дисфункции дорзомедиального ядра гипоталамуса (ДМГ), выполняющего функцию регуляции. Нарушение переключателей фаз сна в СХЯ и центре регуляции ДМГ приводит к нарушению нормального последовательного перехода от ФМС к ФБС и их функций, что неминуемо приводит к нарушению когнитивных процессов и соматической регуляции в бодрствовании [5, 18, 19, 24, 25].

Полученные нами данные демонстрируют взаимосвязь нарушения циклической организации сна с сокращением объема слухоречевой памяти и неустойчивостью внимания.

Таким образом, нарушение структуры сна. Обусловленное сонными апноэ, имеет самостоятельное значение и отражает глубинные нарушения формирования интегративных функций мозга, в том числе интегративных механизмов сна и хронобиологических процессов в онтогенезе.

Учитывая вариабельность течения многих заболеваний в зависимости от пола, нами проанализированы особенности структуры сна и его циклическая организация с учетом полового диморфизма.

Деструктуризация сна у мальчиков с СОАГС оказалась более выраженной по сравнению с девочками. Достоверно возрастало ОВС, снижалась представленность фазы парадоксального сна, особенно в первом цикле, увеличивалось количество пробуждений, нарушающее структуру сна. Более грубо страдал ИЗС.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают, что СОАГС влияет на фундаментальные и универсальные механизмы созревания хронобиологических процессов, на характер макроструктуры сна и алгоритм нейропсихологического развития ребенка.

Учитывая у детей с СОАГС наличие расстройств сна в раннем возрасте, иммунологической дисфункции, в ряде случаев нарушения формирования речи, проявлений дисплазии соединительной ткани можно говорить об изначально имеющемся дизонтогенетическом синдроме у детей.

По мнению Н. Doose, обосновавшего понятие «врожденное нарушение процессов созревания мозга», у детей реализуются генетически обусловленные дезинтегративные механизмы в процессе формирования и развития мозга. Экзогенные факторы при этом усугубляют имеющуюся ситуацию [92, 93].

Вероятнее всего в этом случае следует рассматривать СОАГС в качестве коморбидного состояния, расширяющего патогенез нарушений созревания мозга и его функций, и усугубляющего имеющуюся незрелость хронобиологических и когнитивных процессов.

Схематично представлены основные патогенетические звенья СОАГС и его последствия в структуре врожденного нарушения процессов созревания мозга.



При этом можно уточнить ещё один аспект патогенеза у детей с СОАГС. Хроническая адено tonsиллярная патология ассоциирована с

синдромом хронического системного воспаления, который рассматривается как типовой патологический процесс, как системная неспецифическая реакция организма на воздействие различных раздражителей или патологических агентов (инфекционных и неинфекционных). Имеет место активация всех медиаторных систем и патобиохимических каскадов, ответственных за воспаление. При этом формируется дистресс-реакция нейро-иммунно-эндокринной системы.

В этом ключе рассматривается педиатрическое инфекционно-ассоциированное аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство - Paediatric Infection-triggered Autoimmune Neuropsychiatric Disorders (PITAND). PITAND может быть связан с любой ассоциацией возбудителей и проявляется персистирующей инфекцией иммунопатологически связанной с мозговыми структурами и вызывающей аутоиммунную церебральную васкулопатию с преимущественным поражением корково-подкорковых структур и стриатума, что подтверждает повышение концентрации нейроспецифических антител. При этом не исключается предшествующая иммуногенетическая предрасположенность.

Таким образом, у детей дошкольного возраста с СОАГС формируется многокомпонентный и многоуровневый дизонтогенетический синдром. При этом отдельные аспекты его патогенеза с одной стороны, имеют самостоятельное значение, с другой вплетаются в сложное взаимодействие и взаимовлияние факторов, обуславливающих становление различных функций детского организма.

## ВЫВОДЫ

1. Помимо хронической адено tonsиллярной патологии у детей дошкольного возраста с сонными апноэ, одним из ведущих этиологических факторов обструкции верхних дыхательных путей является дисплазия соединительной ткани, обуславливающая увеличение индекса дыхательных расстройств и среднюю продолжительность эпизодов апноэ.
2. Ведущими нейropsychологическими проявлениями у детей дошкольного возраста с синдромом обструктивных апноэ/гипопноэ сна являются расстройство динамического праксиса, реципрокной координации движений, нарушение фонематического слуха, низкие показатели продуктивности и устойчивости внимания, снижение объема слухоречевой памяти и высокий уровень тревожности.
3. Онтогенетические особенности СОАГС у детей дошкольного возраста заключаются в развитии апноэ во все стадии медленного сна и в фазу быстрого сна, в возникновении реакций активации связанных с дыхательными усилиями только в стадии С3, С4 медленного сна.
4. При синдроме обструктивных апноэ/гипопноэ сна у детей дошкольного возраста деструктуризация ночного сна заключалась в уменьшении общего времени сна, увеличении латентности глубоких стадий медленного сна, сокращении продолжительности парадоксального сна, которая сочеталась с вегетативными проявлениями в виде увеличения эпизодов тахикардий.
5. Расстройство циклической организации сна у детей с сонными апноэ проявлялось нарушением ультрадианных ритмов в виде сокращения количества циклов сна с удлинением продолжительности первого цикла сна.
6. Половой диморфизм при синдроме обструктивных апноэ/гипопноэ сна проявлялся более грубыми нарушениями у мальчиков в виде достоверного уменьшения параметров латентного периода всех стадий

медленного сна, уменьшением представленности фазы быстрого сна в структуре общего времени сна и в составе первого его цикла, увеличением эпизодов пробуждений.

7. Синдром обструктивных апноэ/гипопноэ сна легкой степени у детей дошкольного возраста, усугубляет формирование многокомпонентного и многоуровневого дизонтогенетического синдрома, проявляющегося нарушением созревания базовых высших корковых функций, нарушением макроструктуры сна и его циклической организации.

## Практические рекомендации

1. Полученные результаты диктуют необходимость использовать анкеты (опросники) сна в качестве скрининговых тестов для выявления группы риска детей с сонными апноэ.
2. Необходимо исключение или подтверждение диагноза СОАГС с помощью кардиореспираторного мониторинга или ночного полисомнографического исследования у детей, имеющих проявления синдрома дефицита внимания и гиперактивности, дисплазию соединительной ткани, нарушение психоречевого развития, расстройства звукопроизношения, заболевания ЛОР-органов, обуславливающих нарушение носового дыхания.
3. Своевременно проведенное объективное обследование для выявления сонных апноэ у детей дошкольного возраста (полисомнография, кардиореспираторный мониторинг) является патогенетическим обоснованием выбора лечебно-коррекционных мероприятий: позиционного лечения, консервативного или хирургического в виде аденотонзиллотомии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абашидзе, Э. А. Нарушения сна у детей с болезнями нервной системы, патологией ЛОР-органов и аллергией/ Э. А. Абашидзе // Педиатрическая фармакология. –2012. - Том 9, № 2. – с.56-59.
2. Абашидзе, Э. А. оценка качества и структуры сна у детей с патологией ЛОР-органов, бронхиальной астмой и наиболее распространенными болезнями нервной системы/ Э. А. Абашидзе, Л. С. Намазова-Баранова, О. В. Кожевникова// Педиатрическая фармакология. – 2013. – Том 10, №2. – с. 87-91.
3. Авакумов, С. В. Сон и тревожность/ С. В. Авакумов, Е. А. Аристакесян, Р. О. Будкевич (соавт.). – Ростов-на-Дону, 2008. – 34 с.
4. Алексеева, О.В. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна: критерии степени тяжести, патогенез, клинические проявления и методы диагностики/ О. В. Алексеева, Н. А. Шнайдер, И. В. Демко, М. М. Петрова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. - № 1. – с. 91-96.
5. Анисимов, Г. В. Созревание интегративных аппаратов сна у детей в норме и при патологии/ Г. В. Анисимов, Т. П. Калашникова, Ю. И. Кравцов// Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. – 2018. – Том 118, № 1. – с. 67-70.
6. Афифи, Ф. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ: пер с англ.: монография / Ф. Афифи, С. Эйзен. – М.: Мир, 1982. – 488 с.
7. Бердина, О. Н. Роль сна и его нарушений в формировании когнитивных функций в детском возрасте (обзор литературы)/ О.Н. Бердина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. - № 6. - с. 115-119.
8. Бехтерева, Н. П. Механизмы деятельности мозга человека. Часть первая. Нейрофизиология человека/ Н. П. Бехтерева, И. Вартамян и соавт. – СПб.: Наука, 1988. – 678 с.
9. Бехтерева, Н.П. Здоровый и больной мозг человека/ Н. П. Бехтерева. – М.: АСТ, 2010. – 400 с.

10. Бузунов, Р. В. Синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей: методические рекомендации/ Р.В. Бузунов, И.В. Легейда, Е.В. Царева. – М.: 2013. – 112с.
11. Вейн, А. М. «Сон — тайны и парадоксы»/ А. М. Вейн. – М.: Эйдос Медиа, 2003. – 34 с.
12. Вейн, А. М. Бодрствование и сон/ А. М. Вейн. – М.: Наука, 1970. – 128 с.
13. Визель, Т.Г. Основы нейропсихологии/ Т.Г. Визель. - М.: Астрель, 2005. –384 с.
14. Выготский, Л.С. Вопросы детской (возрастной) психологии/ Л.С. Выготский//Собр.соч.- М.: Педагогика, 1984. - Т.6.— С. 243–403с.
15. Выготский, Л. С. Психология развития ребенка/ Л. С. Выготский. – М.: Смысл, 2005. – 512 с.
16. Евсюкова, И. И. Особенности циклической организации сна и продукции мелатонина у доношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития/ И. И. Евсюкова, О. В. Ковальчук-Ковалевская, Н. А. Маслянюк// Физиология человека. – 2013. – Том 39, № 6. – С. 63-71.
17. Заваденко, Н.Н. Школьная дезадаптация: Психоневрологическое и нейропсихологическое исследование/ Н.Н. Заваденко, А.С. Петрухин, Н.Г. Манелис, Т.Ю. Успенская и др.// Вопросы психологии. –1999. –Т. 4.– С. 21–28.
18. Калашникова Т. П. Клинические и полисомнографические характеристики синдрома обструктивного апноэ сна у детей/ Т. П. Калашникова, Г. В. Анисимов, С. О. Терво// Вестник оториноларингологии. – 2014. - № 4. – с. 42-45.
19. Калашникова, Т. П. Характеристика сна у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности/ Т. П. Калашникова, Г. В. Анисимов, Н. В. Коньшина// Специальное образование. – 2013. - №3. – с. 72-77.
20. Кельмансон, И. А. Интеллектуальные нарушения и расстройства сна у детей/ И. А. Кельмансон// Врач, М. – 2015. - №1. – с. 2-5.

21. Кельмансон, И. А. Расстройства сна у детей с умственной отсталостью/ И.А. Кельмансон // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Том 13, № 6. - с. 15-20.
22. Ковалев, В. В. Психиатрия детского возраста/В. В. Ковалев//М.: Медицина, 1979. – 608 с.
23. Ковальзон, В. М. Регуляция цикла бодрствование – сон/ В. М. Ковальзон, В. В. Долгих//Неврологический журнал. – 2016. - Том 21, № 6. - с. 316-322.
24. Ковальзон, В. М. Функциональная нейрохимия цикла бодрствование-сон в патогенезе неврологических заболеваний/ В.М. Ковальзон// Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. – 2017. – Том 117, № 4(2). – с. 5-11.
25. Ковальзон, В.М. Основы сомнологии/ В. М. Ковальзон. – М.: БИНОМ,2012. –239с.
26. Коньшина, Н. В. Клинические и полисомнографические характеристики сна у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности: дис. канд. мед. наук. П. – 2013. – 157 с.
27. Корень, Е. В. Перспективы классификации в детской психиатрии/ Е. В. Корень, А. И. Ковалев// Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Том 21, № 1. – с. 37-42.
28. Корнев, А.Н. Нейропсихологические методы исследования/ А.Н. Корнев //Психодиагностические методы в педиатрии и детской психоневрологии.- СПб.- 1997.-С.48-73.
29. Лисовская, Н. А. Взаимосвязь синдрома обструктивного апноэ во время сна с когнитивными нарушениями у детей/ Н.А. Лисовская, Л.С.Коростовцева, Е.А. Дубинина // Артериальная Гипертензия. – 2015. – Том 21, №1. – с.101-110.
30. Лурия, А. Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга/ А. Р. Лурия. - М.: Академический проект, 2000. – 512с.

31. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). - М.: Медицина, 1997. - 425 с.
32. Немкова, С. А. Комплексная диагностика и коррекция нарушений сна у детей/ С. А. Немкова, О.И. Маслова, Н.Н. Заваденко, Т. Ли, Н.Н. Володин // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Том 12, №2. – с. 180-189.
33. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение/ Г. И. Нечаева, В. М. Яковлев, В. П. Конев// Лечащий врач. – 2008. - №2. – с. 22-28.
34. Нургазизова, А. К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность»/ А. К. Нургазизова// Казанский медицинский журнал. – 2014. – Том 95, № 2. – с. 292-296.
35. Пальчик, А.Б. Лекции по неврологии развития / А.Б. Пальчик. – МЕДПРЕССинформ, М., 2017, 3-е издание.
36. Пальчик, А.Б. Эволюционная неврология / А.Б. Пальчик. – СПб.: Питер, 2002. – 383 с.
37. Пальчун, В. Оториноларингология/ В. Пальчун, М. Магомедов, Л. Лучихин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 584 с.
38. Петрова, Н. А. Клиническое наблюдение новорожденного с синдромом центральной альвеолярной гиповентиляцией/ Н. А. Петрова, Н. М. Галеева, Ю. В. Петренко// Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им В.А. Алмазова. – СПб. – 2013. - № 5 (22). – с. 83-90.
39. Петрухин, А.С. Неврология детского возраста/А.С. Петрухин. – Медицина, 2004. – 784с.
40. Полуэктов М. Г. Сон у детей: от физиологии к патологии // М. Г. Полуэктов, П. В. Пчелина // Медицинский совет. – 2017. - № 9. – с. 97-102.
41. Полуэктов, М. Г. Сомнология и медицина сна // М. Г. Полуэктов, Е. А. Аристакесян, Р. В. Бузунов (соавт.) - М.:Медфорум, 2016. - 664 с.
42. Полуэктов, М.Г. Инсомния и расстройства дыхания во сне: возможности коррекции/ М. Г. Полуэктов // Русский медицинский журнал. - 2011. - Том 19, №15. – с.948–954.

43. Полуэктов, М.Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне/ М. Г. Полуэктов // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. - 2011.- Том 9, № 2. - с.10-18.
44. Помухин, Д. В. Обструктивное апноэ сна: физиология и лечение с учетом личностной тревожности/ Д. В. Помухин, Е. В. Вербицкий// Российская оториноларингология. – 2008. - №1. – с. 144-147.
45. Прохорова, А. Д. Синдром обструктивного апноэ сна и ожирение у детей: точки соприкосновения/ А. Д. Прохорова, Б. М. Блохин, М. Г. Полуэктов // Практика педиатра. – 2017. - № 4. - с. 7-12.
46. Савельева, Н. А. Нейропсихологические и нейрофизиологические основы речевого дизонтогенеза у детей (проспективное исследование): дис. канд. мед. наук. П. – 2015. – 186 с.
47. Симерницкая, Э. Г. Методика адаптированного нейропсихологического исследования для детских невропатологов / Э. Г. Симерницкая. - М.: Минздрав РСФСР, 1988. – 20 с.
48. Симерницкая, Э. Г. Мозг человека и психические процессы в онтогенезе/ Э. Г. Симерницкая.- М.: Издательство Московского университета, 1985. – 189с.
49. Скоромец, А.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: Руководство для врачей./ А.А. Скоромец, Т.А. Скоромец. – СПб.: Политехника, 1996. –320с.
50. Соломаха, А. Ю. Нарушения дыхания во сне у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией и легочной гипертензией/ А. Ю. Соломаха, Н. А. Петрова, Д. О. Иванов// Педиатр. – 2017. – Том 8, № 6. – с. 5-10.
51. 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.
52. Струева, Н. В. Персонализированное лечение ожирения, осложненного синдромом обструктивного апноэ сна/ Н. В. Струева, Л. В. Савельева, Г. А.

- Мельниченко, М. Г. Полуэктов // Ожирение и метаболизм. – 2014. – Том 1. – с. 48-52.
53. Филичева, Т. Б. Исправление нарушений речи у дошкольников/ Т. Б. Филичева. – М.: Изд. В. Секачев, 2018. – 198 с.
54. Хильдебрандт, Г. Хронобиология и хрономедицина. Биологические ритмы/ Г. Хильдебрандт, М. Мозер. – М., Арнебия, 2006. - 144 с.
55. Хомская, Е. Д. Нейропсихология / Е. Д. Хомская. - СПб.: Питер, 2012. – 496с.
56. Центерадзе, С. Л. Возможности лечения храпа и обструктивного апноэ сна ротовыми аппликаторами/ С. Л. Центерадзе, М. Г. Полуэктов // Эффективная фармакотерапия. – 2016. - № 19. - с. 74-79.
57. Цицерошин, М.Н. Становление интегративной функции мозга. Под ред.Бехтеревой Н.П. / М. Н. Цицерошин, А. Н. Шеповальников. - СПб.: Наука, 2009. - 249 с.
58. Чутко, Л.С. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью ( причины, диагностика, лечение)/ Л. С. Чутко, А. Б. Пальчик.–СПб.: КОСТА, 2012.–160 с.
59. Шварцмайр, П. Пароксизмальные нарушения сна у детей/ П. Шварцмайр, К. Майер–Эверт// Эпилепсии и судорожные синдромы у детей. Под ред. П.А. Темина, М.Ю. Никаноровой. – М.: 1999. - с. 488–515.
60. Шелудько, В.С. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ): Метод. рекомендации. Изд. 3-е, исправл. и доп. / В.С. Шелудько, Г.И. Девяткова. – ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России // – Пермь, 2016. – 80 с.
61. Шеповальников, А. Н. Об особенностях организации целостной деятельности мозга при различных стадиях сна и в переходных состояниях// А. Н. Шеповальников, М. Н. Цицерошин, Е. И. Гальперина// физиология человека. – 2012. – Том 38, №3. – 5 с.

62. Шеповальников, М. Н. «Микроциклические» изменения биоэлектрической активности мозга в различных стадиях естественного сна у человека/ А. Н. Шеповальников, Е. И. Гальперина, О. В. Кручинина// Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2013. – Том 63, №1. – 125 с.
63. Шпорк, П. Сон. Почему мы спим и как нам это лучше всего удается/ П. Шпорк. – М.: Бином, 2017. – 240 с.
64. Aloia, M. S. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review/ M. S. Aloia, J. T. Arnedt, J. D. Davis [et al.]// Journal of the International Neuropsychological Society. – 2004. – Vol. 10, № 5. – P. 772-785.
65. Aubertin, G. [Obstructive sleep apnea syndrome in children]/ G. Aubertin // Revue de Pneumologie Clinique. – 2013. – Vol. 69, № 4. – P. 229-236.
66. Barceló, A. A randomized controlled trial: branched-chain amino acid levels and glucose metabolism in patients with obesity and sleep apnea/ A. Barceló, D. Morell-Garcia, N. Salord [et al.]// Journal of Sleep Research. – 2017. – Vol. 26, № 6. – P. 773-781.
67. Barceló, A. Circulating branched-chain amino acids in children with obstructive sleep apnea/ A. Barceló, J. M. Bauça, J. A. Peña-Zarza [et al.]// Pediatric Pulmonology. – 2017. – Vol. 52, № 8. – P. 1085-1091.
68. Bartlett, D. J. Hippocampal area metabolites relate to severity and cognitive function in obstructive sleep apnea/ D. J. Bartlett, C. Rae, C. H. Thompson, K. Byth [et al.]// Sleep Medicine. – 2004. – Vol. 5, № 6. – P. 593-596.
69. Basoglu, O. K. Gender differences in clinical and polysomnographic features of obstructive sleep apnea: a clinical study of 2827 patients/ O. K. Basoglu, M. S. Tasbakan // Sleep and Breathing. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 241-249.
70. Beebe, D. W. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits/ D. W. Beebe, D. Gozal // Journal of Sleep Research. – 2002. – Vol. 11, № 1. – P. 1-16.

71. Beydon, N. [Diagnostic criteria for obstructive sleep apnea syndrome]/ N. Beydon, G. Aubertin // Archives de Pédiatrie. – 2016. – Vol. 23, № 4. – P. 432-436.
72. Bhattacharjee, R. Endothelial dysfunction in children without hypertension: potential contributions of obesity and obstructive sleep apnea. / R. Bhattacharjee, J. Kim, W. H. Alotaibi [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 141, № 3. – P. 682-691.
73. Bhattacharjee, R. Obesity and obstructive sleep apnea syndrome in children: a tale of inflammatory cascades/ R. Bhattacharjee, j. Kim, L. Kheirandish-Gozal [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2011. – Vol. 46, № 4. – P. 313-323.
74. Biyani, S. Urinary Leukotriene E4 Levels in Children with Sleep-Disordered Breathing/ S. Biyani, M. J. Benson, S. C. DeShields [et al.] // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2018. – Vol. 158, № 5. – P. 947-951.
75. Boudewyns, A. Drug-induced sedation endoscopy in children <2 years with obstructive sleep apnea syndrome: upper airway findings and treatment outcomes/ A. Boudewyns, P. Van de Heyning, S. Verhulst // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2017. – Vol. 274, № 5. – P. 2319-2325.
76. Brockmann, P. E. Gender dimorphism in pediatric OSA: Is it for real?/ P. E. Brockmann, D. Koren, L. Kheirandish-Gozal [et al.] // Respiratory Physiology & Neurobiology. – 2017. – Vol. 245. – P. 83-88.
77. Canessa, N. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment/ N. Canessa, V. Castronovo, S. F. Cappa [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2011. – Vol. 183, № 10. – P. 1419-1426.
78. Caspari, S. S. Obstructive sleep apnea, seizures, and childhood apraxia of speech/ S. S. Caspari, E. A. Strand, S. Kotagal [et al.] // Pediatric Neurology. – 2008. – Vol. 38, № 6. – P. 422-425.
79. Castronovo, V. Brain activation changes before and after PAP treatment in obstructive sleep apnea/ V. Castronovo, N. Canessa, L. F. Strambi [et al.] // Sleep. – 2009. – Vol. 32, № 9. – P. 1161-1172.

80. 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.
81. Cheng, S. Sleep apnoea and the neurologist/ S. Cheng, C. D. Stark, R. J. Stark // *Practical Neurology*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 21-27.
82. Chien, Y. H. [Historical review on obstructive sleep apnea in children]/ Y. H. Chien, C. Guilleminault // *Archives de Pédiatrie*. – 2017. – Vol. 24, № 1. – P. 2-6.
83. Cielo, C. M. Utility of screening for obstructive sleep apnea syndrome in children with craniofacial disorders/ C. M. Cielo, J. Silvestre, J. T. Paliga [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2014. – Vol. 134, № 3. – P. 434-441.
84. Constantin, E. Association Between Childhood Sleep-Disordered Breathing and Disruptive Behavior Disorders in Childhood and Adolescence/ E. Constantin, N. C. Low, E. Dugas [et al.]// *Behavioral Sleep Medicine*. – 2015. – Vol. 13, № 6. – P. 442-454.
85. Daurat, A. Decision making is affected in obstructive sleep apnoea syndrome/ A. Daurat, M. Ricarrère, M. Tiberge // *Journal of Neuropsychology*. – 2013. – Vol. 7, № 1. – P. 139-144.
86. Daurat, A. Syndrome d'apnées obstructives du sommeil et cognition : une revue/ A. Daurat, M. Sarhane, M. Tiberge // *Clinical Neurophysiology*. – 2016. – Vol. 46, № 3. – P. 201-215.
87. Dayyat, E. Obstructive sleep apnea in children: relative contributions of body mass index and adenotonsillar hypertrophy/ E. Dayyat, L. Kheirandish-Gozal, O. Sans Capdevila [et al.] // *Chest*. – 2009. – Vol. 136, № 1. – P. 137-144.
88. 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.

89. Diekelmann, S. The memory function of sleep/ S. Diekelmann, J. Born // Nature Reviews Neuroscience. – 2010. – Vol. 11, № 2. – P. 114-126.
90. 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.
91. Domany, K. A. Adenoidectomy for Obstructive Sleep Apnea in Children/ K. A. Domany, E. Dana, R. Tauman [et al.]// Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2016. – Vol. 12, № 9. – P. 1285-1291.
92. Doose, H. Symptomatology in children with focal sharp waves of genetic origin/ H. Doose// Eur. j. Pediatr. – 1989. – V. 149. – P. 210-215.
93. Doose, H. The concept of hereditary impairment of brain maturation/ H. Doose, B.A. Neubauer, B. Petersen // Epileptic disorders. – 2000. – V. 2. – suppl. 1. – P.45-49.
94. Drager, L. F. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis/ L. F. Drager, V. Y. Polotsky, G. Lorenzi-Filho //Chest. – 2011. – Vol. 140, № 2. – P. 534-542.
95. 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.
96. Ehsan, Z. Pediatric Obstructive Sleep Apnea/ Z. Ehsan, S. L. Ishman // Otolaryngologic Clinics of North America. – 2016. – Vol. 49, № 6. – P. 1449-1464.
97. Entzian, P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines/ P. Entzian, K. Linnemann, M. Schlaak [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 1996. – Vol. 153, № 3. – P. 1080-1086.
98. Feng, H. W. Comparisons of thyroid hormone, intelligence, attention, and quality of life in children with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome before and after endoscopic adenoidectomy/ H. W. Feng, T. Jiang, H. P. Zhang [et al.]// BioMed Research International. – 2015. – P.6.

99. Ferini-Strambi, L. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP)/ L. Ferini-Strambi, C. Baietto, M. R. Di Gioia [et al.] //Brain Research Bulletin. – 2003. – Vol. 61, № 1. – P. 87-92.
100. 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.
101. Franklin, K. A. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea/ K. A. Franklin, E. Lindberg // Journal of Thoracic Disease. – 2015. – Vol.7, № 8. – P. 1311-1322.
102. Garg, R. K. Pediatric Obstructive Sleep Apnea: Consensus, Controversy, and Craniofacial Considerations/ R. K. Garg, A. M. Afifi, C. B. Garland [et al.]// Plastic and Reconstructive Surgery. – 2017. – Vol. 140, № 5. – P. 987-997.
103. Giordani, B. Neuropsychological and behavioral functioning in children with and without obstructive sleepapnea referred for tonsillectomy / B. Giordani, E. K. Hodges, K. E. Guire [et al.]// Journal of the International Neuropsychological Society. – 2008. – Vol. 14, № 4. – P. 571-581.
104. 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.
105. Goldstein, N. A. Developmental delay in young children with sleep-disordered breathing before and after tonsil and adenoid surgery/ N. A. Goldstein, M. Gorynski, C. Yip [et al.] //International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2016. – Vol. 85. – P. 107-111.
106. Gozal, D. APOE epsilon 4 allele, cognitive dysfunction, and obstructive sleep apnea in children/ D. Gozal, O. S. Capdevila, L. Kheirandish-Gozal, V. M. Crabtree // Neurology. – 2007. – Vol. 69, № 3. – P. 243-249.

107. Gozal, D. Cognitive function in prepubertal children with obstructive sleep apnea: a modifying role for NADPH oxidase p22 subunit gene polymorphisms? / D. Gozal, A. Khalyfa, O. S. Capdevila [et al.] // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2012. – Vol. 16, № 2. – P. 171-177.
108. Guilleminault, C. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome / C. Guilleminault, S. J. Connolly, R. A. Winkle // *American Journal of Cardiology*. – 1983. – Vol. 52, № 5. – P. 490-494.
109. Halbower, A. C. Childhood obstructive sleep apnea associates with neuropsychological deficits and neuronal brain injury / A. C. Halbower, M. Degaonkar, P. B. Barker [et al.] // *PLOS ONE*. – 2006. – Vol. 3, №8. – P. 301.
110. Ho, V. Calibration Model for Apnea-Hypopnea Indices: Impact of Alternative Criteria for Hypopneas / V. Ho, C. M. Crainiceanu, N. M. Punjabi [et al.] // *Sleep*. – 2015. – Vol. 38, № 12. – P. 1887-1892.
111. Huang, J. Respiratory and auditory cortical processing in children with obstructive sleep apnea syndrome / J. Huang, C. L. Marcus, P. W. Davenport [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2013. – Vol. 188, № 7. – P. 852-857.
112. Huang, Y. S. Attention-deficit/hyperactivity disorder with obstructive sleep apnea: a treatment outcome study / Y. S. Huang, C. Guilleminault, H. Y. Li [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2007. – Vol. 8, № 1. – P. 18-30.
113. Jagannath, A. The genetics of circadian rhythms, sleep and health / A. Jagannath, L. Taylor, Z. Wakaf [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 2017. – Vol. 26, № 2. – P. 128-138.
114. Jurado Ramos, M. J. [Revision of obstructive sleep apnea syndrome in the child] / M. J. Jurado Ramos, T. Sagalés Sala, O. Romero Santo-Tomás [et al.] // *Anales Otorrinolaringológicos Ibero-Americanos*. – 2006. – Vol. 33, № 2. – P. 101-121.

115. Kaditis, A. G. Variants in C-reactive protein and IL-6 genes and susceptibility to obstructive sleep apnea in children: a candidate-gene association study in European American and Southeast European populations/ A. G. Kaditis, D. Gozal, A. Khalyfa, L. Kheirandish-Gozal, O. S. Capdevila [et al.]// *Sleep Medicine*. – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 228-235.
116. Katz, E. S. Obstructive sleep apnea in infants/ E. S. Katz, R. B. Mitchell, C. D. D'Ambrosio // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2012. – Vol. 185, № 8. – P. 805-816.
117. 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.
118. 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.
119. Kim, J. Myeloid-related protein 8/14 levels in children with obstructive sleep apnoea/ J. Kim, R. Bhattacharjee, A. B. Snow [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2010. – Vol. 35, № 4. – P. 843-850.
120. Kirov, R. REM sleep and dreaming functions beyond reductionism/ R. Kirov // *Behavioral and Brain Sciences*. – 2013. – Vol.36, № 6. – P. 634-59.
121. Kumar, R. Altered global and regional brain mean diffusivity in patients with obstructive sleep apnea/ R. Kumar, A. S. Chavez, P. M. Macey, M. A. Woo [et al.]// *Journal of Neuroscience Research*. – 2012. – Vol.90, № 10. – P. 2043-2052.
122. 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.

123. Landau, Y. E. Impaired behavioral and neurocognitive function in preschool children with obstructive sleep apnea/ Y. E. Landau, O. Bar-Yishay, S. Greenberg-Dotan [et al.]// *Pediatric Pulmonology*. – 2012. – Vol. 47, № 2. – P. 180-188.
124. 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.
125. Lee, C. H. Quality of life after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: short-term and long-term results/ C. H. Lee, K. T. Kang, W. C. Weng [et al.]// *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2015. – Vol. 79, № 2. – P. 210-215.
126. 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.
127. 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.
128. Lindberg, E. Sleep apnea and glucose metabolism: a long-term follow-up in a community-based sample/ E. Lindberg, J. Theorell-Haglöw, M. Svensson [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 142, № 4. – P. 935-942.
129. Llewellyn, S. Such stuff as dreams are made on? Elaborative encoding, the ancient art of memory, and the hippocampus/ S. Llewellyn // *Behavioral and Brain Sciences*. – 2013. – Vol. 36, № 6. – P. 589-607.
130. 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. – Vol. 130, № 3. – P. 714-755.
131. McConnell, K. Baroreflex gain in children with obstructive sleep apnea/ K. McConnell, V. K. Somers, T. Kimball [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2009. – Vol. 180, № 1. – P. 42-48.
132. McNally, K. A. Iowa gambling task performance in overweight children and adolescents at risk for obstructive sleep apnea/ K. A. McNally, P. K. Shear, S.

- Tlustos [et al.]// Journal of the International Neuropsychological Society. – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 481-489.
133. Memon, J. Apnea, Snoring And Obstructive Sleep, CPAP/ J. Memon, S. N. Manganaro // Stat Pearls Publishing. – 2017.
134. Miano, S. Polysomnographic assessment of sleep disturbances in children with developmental disabilities and seizures/S. Miano, O. Bruni, D. Aricò [et al.]// Neurological Sciences. – 2010. – Vol.31, № 5. – P. 575-583.
135. 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.
136. Muzumdar, H. Restoration of autonomic dysfunction in children with obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy/ H. Muzumdar, R. Arens // Sleep. – 2012. – Vol. 35, № 10. – P. 1311-1312.
137. Nadeem, R. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis/ R. Nadeem, J. Molnar, E. M. Madbouly [et al.] // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2013. – Vol. 9, № 10. – P. 1003-1012.
138. Nair, D. Sleep fragmentation induces cognitive deficits via nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent pathways in mouse/ D. Nair, S. X. Zhang, V. Ramesh [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2011. – Vol. 184, № 11. – P. 1305-1312.
139. Nanthakumar, S. Assessment of the Depression, Anxiety, and Stress Scale (DASS-21) in untreated obstructive sleep apnea (OSA)/ S. Nanthakumar, R. S. Bucks, T. C. Skinner [et al.]// Psychological Assessment. – 2017. – Vol. 29, № 10. – P. 1201-1209.
140. 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.

141. Nevšimalová, S. Sleep Disorders in Children/S. Nevšimalová, O. Bruni. – Springer. – 2016, 422 P.
142. 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.
143. O'Donoghue, F. J. Magnetic resonance spectroscopy and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea before and after CPAP treatment/ F. J. O'Donoghue, R. M. Wellard, P. D. Rochford [et al.] // Sleep. – 2012. – Vol. 35, № 1. – P. 41-48.
144. Oliveira, V. X. The Clinical Usefulness of Sleep Studies in Children/ V. X. Oliveira, A. Y. Teng // Paediatric Respiratory Reviews. – 2016. – Vol. 17. – P. 53-56.
145. Paruthi, S. End-Tidal Carbon Dioxide Measurement during Pediatric Polysomnography: Signal Quality, Association with Apnea Severity, and Prediction of Neurobehavioral Outcomes/ S. Paruthi, C. L. Rosen, R. Wang [et al.] // Sleep. – 2015. – Vol. 38, № 11. – P. 1719-26.
146. Reynolds, A. C. Sickness absenteeism is associated with sleep problems independent of sleep disorders: results of the 2016 Sleep Health Foundation national survey/ A. C. Reynolds, S. L. Appleton, T. K. Gill, A.W. Taylor [et al.] // Sleep Health. – 2017. – Vol. 3, № 5. – P. 357-361.
147. Rosen, C. L. Increased behavioral morbidity in school-aged children with sleep-disordered breathing/ C. L. Rosen, A. Storfer-Isser, H. G. Taylor, H. L. Kirchner [et al.] // Pediatrics. – 2004. – Vol. 114, № 6. – P. 1640-1648.
148. Row, B. W. Intermittent hypoxia is associated with oxidative stress and spatial learning deficits in the rat/ B. W. Row, R. Liu, W. Xu [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2003. – Vol. 167, № 11. – P. 1548-1553.

149. 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.
150. Saaresranta, T. Sleep disordered breathing: is it different for females?/ T. Saaresranta, U. Anttalainen, O. Polo// ERJ Open Research. – 2015. – Vol. 1, №2. – P. 2015.
151. Sangal, R. B. Obstructive sleep apnea and abnormal P300 latency topography/ R. B. Sangal, J. M. Sangal //Clinical EEG. – 1997. – Vol.28, № 1. – P. 16-25.
152. Schwengel, D. A. Pediatric obstructive sleep apnea/ D. A. Schwengel, N. M. Dalesio, T. L. Stierer // Anesthesiology Clinics. – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 237-261.
153. Sedky, K. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: a meta-analysis/ K. Sedky, D. S. Bennett, K. S. Carvalho // Sleep Medicine Reviews. – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 349-356.
154. Snow, A. B. Catecholamine alterations in pediatric obstructive sleep apnea: effect of obesity/ A. B. Snow, A. Khalyfa, L. D. Serpero [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2009. – Vol. 44, № 6. – P. 559-567.
155. Stark, C. D. Sleep and chronic daily headache/ C. D. Stark, R. G. Stark // Current Pain and Headache Reports. – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 468.
156. Šujanská, A. SURGICAL AND NON-SURGICAL THERAPY OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN CHILDREN/ A. Šujanská, P. Ďurdík, J. Rabasco [et al.]// Acta Medica (Hradec Kralove). – 2014. – Vol. 57, № 4. – P. 135-141.
157. Sun, J. Obstructive Sleep Apnea Susceptibility Genes in Chinese Population: A Field Synopsis and Meta-Analysis of Genetic Association Studies/ J. Sun, J. Hu, C. Tu [et al.]// PLOS ONE. – 2015. – Vol. 10, № 8. – P. Aug 18;10(8):e0135942

158. 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, № 12. – P. 947-951.
159. Tapia, I. E. Airway Resistance in Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome/ I. E. Tapia, C. L. Marcus, J. M. McDonough [et al.] // Sleep. – 2016. – Vol. 39, № 4. – P. 793-799.
160. Tapia, I. E. Respiratory cortical processing to inspiratory resistances during wakefulness in children with the obstructive sleep apnea syndrome/ I. E. Tapia, J. M. McDonough, J. Huang [et al.] // Journal of Applied Physiology. – 2015. – Vol. 118, № 4. – P. 400-407.
161. Tauman, R. Oxidative stress in children with obstructive sleep apnea syndrome/ R. Tauman, L. Lavie, M. Greenfeld [et al.] // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2014. – Vol. 10, № 6. – P. 677-681.
162. Taylor, H. G. Cognitive Effects of Adenotonsillectomy for Obstructive Sleep Apnea/ H. G. Taylor, S. R. Bowen, D. W. Beebe [et al.] // Pediatrics. – 2016. – Vol. 138, № 2. – P. 2-11.
163. Thomas, R. J. Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing/ R. J. Thomas, B. R. Rosen, C. E. Stern [et al.] // Journal of Applied Physiology. – 2005. – Vol. 98, № 6. – P. 2226-2234.
164. Tran, K. D. Child behavior and quality of life in pediatric obstructive sleep apnea/ K. D. Tran, C. D. Nguyen, J. Weedon [et al.] // Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery. – 2005. – Vol. 131, № 1. – P. 52-57.
165. 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. Jan 27;9(1):e86460
166. 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.

167. Yaouhi, K. A combined neuropsychological and brain imaging study of obstructive sleep apnea/ K. Yaouhi, F. Bertran, P. Clochon, F. Mézenge [et al.]// Journal of Sleep Research. – 2009. – Vol. 18, № 1. – P. 36-48.
168. 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.
169. Yu, Y. Neuropsychological functioning after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: A meta-analysis/ Y. Yu, Y. X. Chen, L. Liu [et al.] // Journal of Huazhong University of Science and Technology. – 2017. – Vol. 37, № 3. – P. 453-461.
170. Yuan, H. C. Neurocognitive functioning in children with obstructive sleep apnea syndrome: a pilot study of positive airway pressure therapy/ H. C. Yuan, E. Y. Sohn, T. Abouezzedine [et al.]// The Journal of Pediatric Nursing. – 2012. – Vol. 27, № 6. – P. 607-613.
171. Zhang, Q. Long term outcome of tonsillar regrowth after partial tonsillectomy in children with obstructive sleep apnea/ Q. Zhang, D. Li, H. Wang// Auris Nasus Larynx. – 2014. – Vol. 41, № 3. – P. 299-302.
172. Zhao, Y. Association between 5-HT<sub>2A</sub> receptor polymorphisms and risk of obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome: a systematic review and meta-analysis/Y. Zhao, L. Tao, P. Nie, X. Lu [et al.]// Gene. – 2013. - Vol. 530, № 2. – P. 287-294.
173. Zhou, J. A review of neurocognitive function and obstructive sleep apnea with or without daytime sleepiness/ J. Zhou, M. Camacho, X. Tang [et al.]// Sleep Medicine. – 2016. – Vol. 23. – P. 99-108.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1.

#### Анкета сна

Дата заполнения

Фамилия, имя ребенка

Возраст ребенка

№ п/п	вопрос	Ответ: есть, да, нет, часы, дни, месяцы, годы количество раз	Самостоятельная бальная оценка по 10-бальной шкале (1 балл – минимальная интенсивность, 10 баллов – максимальная интенсивность)
1.	<b>Сон до 1 года жизни:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Трудность засыпания</li> <li>➤ Беспокойный сон:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>1) двигательное беспокойство;</li> <li>2) частые пробуждения; 3) инверсия сна</li> </ul> </li> <li>➤ Возможность заснуть самостоятельно (если нет, указать как: укачивание, с матерью и т.д.)</li> </ul>		
2.	Время укладывания в постель		
3.	Время пробуждения		
4.	Скорость засыпания		
5.	Количество ночных пробуждений		
6.	Продолжительность ночного сна		
7.	Сногворение (в состоянии неполного пробуждения)		
8.	Снохождение (в состоянии неполного пробуждения)		
9.	Наличие бруксизма во сне (скрежетания зубами)		
10.	Наличие подергивания ногами во сне		
11.	Наличие жалоб на боли в ногах во сне		
12.	<b>Ночные страхи</b> (в состоянии неполного пробуждения <b>в первую половину ночи или под утро</b> )		
13.	Трудность пробуждения утром		
14.	Плач после пробуждения		
15.	Сон с открытым ртом		
16.	Храп во сне		
17.	Сопение во сне		
18.	Наличие остановок дыхания во сне		
19.	С какого возраста беспокоит храп (общее количество месяцев, лет)		
20.	С какого возраста беспокоит сопение		

	во сне (общее количество месяцев, лет)		
21.	С какого возраста беспокоит сон с открытым ртом (общее количество месяцев, лет)		
22.	Наличие энуреза (дневного, ночного)		
23.	Сонливость днём		
24.	Повышенная активность днём		
25.	Есть ли храп у родственников		
26.	Потливость во время ночного сна		

## Приложение 2.

### Количественные показатели корреляционного анализа

Параметры		r	p
ИДР	Возраст	-0,649	0,0000
Средняя длительность эпизода	ИДР	0,483	0,0018
Индекс храпа	Средняя длительность эпизода	0,371	0,0200
Количество эпизодов тахикардий	ИДР	0,479	0,0020
	Средняя длительность эпизода	0,384	0,0157
	ИА	0,398	0,0120
Трудность засыпания	ИА	0,329	0,0410
Повышенная активность днём	ИГ	0,350	0,0290
Слухоречевая память по методике А.Р.Лурия: 1 воспроизведение	ИД	-0,409	0,0098
	3 воспроизведение	ИДР	-0,401
	ИГ	-0,348	0,0301
	ИД	-0,371	0,0202
	Количество тахикардий	-0,319	0,0480
	ИДР	-0,403	0,0111
После интерференции	ИГ	-0,363	0,0231
	ИД	-0,410	0,0095

	Храп	-0,365	0,0222
Индекс тревожности	Средняя длительность эпизода	0,391	0,0140
	Средняя сатурация	0,429	0,0064
	ТХК	0,505	0,0011
	Двигательное беспокойство	0,440	0,0051
	Храп	0,361	0,0241
Показатель продуктивности и устойчивости внимания	ИДР	-0,385	0,0155
	ИД	-0,319	0,0477
	Количество тахикардий	-0,511	0,0009
	Храп	-0,322	0,0453
	Сопение во время сна	-0,398	0,0121
	Сон с открытым ртом	-0,420	0,0078
	Трудность пробуждения	-0,372	0,0196
	Повышенная активность днем	-0,348	0,0300
Критерии Бэйтона, баллы	ИДР	0,461	0,0032
	Средняя длительность эпизода	0,505	0,0010
Кинестетический кистевой праксис	Средняя длительность эпизода	0,374	0,0188
	ИА	0,393	0,0132
	Трудность пробуждения	0,364	0,0227
Динамический праксис	Средняя длительность эпизода	0,321	0,0460
	ИА	0,368	0,0212
	Трудность пробуждения	0,421	0,0077
	Дневная сонливость	0,362	0,0235
Реципрокная координация	ИДР	0,335	0,0368
	Средняя длительность эпизода	0,385	0,0156
	ИА	0,396	0,0126

	Количество тахикардий	0,330	0,0400
	Трудность пробуждения	0,511	0,0009
	Дневная сонливость	0,397	0,0124
Фонематический слух	ИДР	0,530	0,0005
	Средняя длительность эпизода	0,373	0,0192
	ИА	0,601	0,0001
	ИД	0,408	0,0099
	Количество тахикардий	0,533	0,0005
	Дневная сонливость	0,361	0,0242
	Критерии Бэйтона	0,440	0,0050
	Слухоречевая память по Лурия		
	2 воспроизведение	-0,374	0,0191
	3 воспроизведение и после	-0,463	0,0030
	интерференции	-0,336	0,0365
	Показатель продуктивности и устойчивости внимания	-0,380	0,0170
Общее время сна	Средний уровень сатурации	0,351	0,0284
	Слухоречевая память по Лурия после интерференции	0,446	0,0044
	ИДР	-0,389	0,0145
	Индекс храпа	-0,319	0,0477
СЗ, мин	Дневная сонливость	0,329	0,0407
	ИГ	-0,344	0,0318
С4, %	Средняя сатурация	-0,354	0,0268
	Слухоречевая память по Лурия		
	1 воспроизведение	-0,363	0,0229
	3 воспроизведение и после	-0,387	0,0149
	интерференции	-0,453	0,0038
	Показатель продуктивности и устойчивости внимания	-0,340	0,0343
ФБС, мин	Средняя длительность эпизода	-0,347	0,0302
	ТХК	-0,354	0,0272

	Сопение	-0,320	0,0471
	Сон с открытым ртом	-0,488	0,0016
	Фонематический слух	-0,336	0,0364
ФБС, %	Уровень тревожности	-0,371	0,0201
Представленность дельта сна, %	Трудность засыпания	0,360	0,0245
	Дневная сонливость	0,410	0,0096
	Динамический праксис	0,385	0,0156
	Фонематический слух	0,430	0,0063
Количество пробуждений, эпизоды	Средняя длительность эпизода	-0,328	0,0415
	Количество активаций связанных с нарушением дыхания	-0,327	0,0423
	Критерии Бэйтона	-0,574	0,0001
Индекс эффективности сна	ИГ	-0,341	0,0337
	Средняя ЧСС	-0,361	0,0238
	Храп	-0,348	0,0301
1 цикл, %	ИДР	0,503	0,0011
	Средняя длительность эпизода	0,339	0,0347
	ИА	0,332	0,0389
	ИГ	0,404	0,0107
	Индекс храпа	0,371	0,0201
	Сопение во время сна	0,390	0,0141
	Сон с открытым ртом	0,364	0,0226
	Повышенная активность днем	0,391	0,0139
	Критерии Бэйтона	0,339	0,0350
	ФБС 1 цикла, мин	Уровень тревожности	-0,334
Количество циклов сна	ИДР	-0,460	0,0032
	Средняя длительность эпизода	-0,465	0,0028
	ИГ	-0,379	0,0175
	Индекс храпа	-0,353	0,0276
	Критерии Бэйтона	-0,430	0,0063
Индекс зрелости сна	Трудность засыпания	0,346	0,0311

Сопение во время сна	0,332	0,0392
Сон с открытым ртом	0,382	0,0164
Дневная сонливость	0,363	0,0232
Динамический праксис	0,375	0,0186
Фонематический слух	0,393	0,0134
Представленность дельта сна в %	0,623	0,0000
Слухоречевая память по Лурия после интерференции	-0,341	0,0339
Показатель продуктивности и устойчивости внимания	-0,400	0,0117
Продолжительность ФБС	-0,698	0,0000
Представленность ФБС	-0,782	0,0000