Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №8, с. 47–53
https://doi.org/10.17116/jnevro202412408147

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 8, pp. 47–53
https://doi.org/10.17116/jnevro202412408147

Значимость иммунологических маркеров у пациентов с обструктивным апноэ сна и коморбидной патологией

© С.С. РУБИНА, Л.В. ЧИЧАНОВСКАЯ, И.И. МАКАРОВА, Н.Н. СЛЮСАРЬ

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Резюме

Цель исследования. Определить значимость иммунологических маркеров у пациентов с обструктивным апноэ сна (ОАС) и коморбидной патологией.

Материал и методы. Обследованы 65 пациентов. Выделены две группы пациентов: основная — со средней и тяжелой степенью ОАС, контрольная — без ОАС. Обследуемым проведены антропометрия, полисомнография, оценка когнитивных и эмоциональных нарушений. Методом иммуноферментного анализа изучали глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), антитела к NR2-субъединице NMDA (АТ к GRIN2A) и ацетилхолиновому рецептору (АТ к АХР) и мозговой нейротрофический фактор (BDNF).

Результаты. У пациентов с ОАС показатели маркеров: GFAP (p=0,017), BDNF (p=0,006), АТ к АХР (p=0,002), а также хронической ишемии головного мозга (p=0,000), депрессии по госпитальной шкале депрессии (p=0,004) и шкале Бека (p=0,000), сонливости по шкале Эпворта (p=0,001), астении по ВАШ (p=0,000) и шкале астении MFI 20 (p=0,013) были выше, чем в контрольной группе. Установлена связь в основной группе между нарушениями по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) и уровнем BDNF (r=0,302, p=0,014) и средним баллом по шакале MMSE и уровнем BDNF (r=–0,266, p=0,032).

Заключение. Представленные результаты работы демонстрируют взаимосвязь нейроспецефических белков с когнитивными нарушениями у пациентов с ОАС. Нейромаркер GFAP у пациентов с апноэ показал себя как предиктор снижения нейрогенеза, а BDNF — как репрезентативный маркер нейропластичности. Большие значения показателя АТ к АХР у пациентов с ОАС могут указывать на возможные нарушения нервно-мышечной передачи. Наряду с сонливостью и астенией, у пациентов с ОАС имеются изменения в эмоциональном фоне, обусловленные преимущественно депрессией. Степень тяжести депрессии, выраженность астении возрастают с увеличением тяжести апноэ и, вероятно, связаны с низким уровнем сатурации, что в свою очередь приводит к дисрегуляции префронтальной коры, гиппокампа и амигдалы.

Ключевые слова: *обструктивное апноэ сна, хроническая ишемия головного мозга, мозговой нейротрофический фактор, глиальный фибриллярный кислый протеин, антитела к NR2-субъединице NMDA, антитела к ацетилхолиновому рецептору.*

Информация об авторах:
Рубина С.С. — https://orcid.org/0000-0003-3804-6998
Чичановская Л.В. — https://orcid.org/0000-0002-3808-4866
Макарова И.И. — https://orcid.org/0000-0002-0297-3389
Слюсарь Н.Н. — https://orcid.org/0000-0001-7865-0984
Автор, ответственный за переписку: Рубина С.С. — e-mail: rubinamed@mail.ru

Как цитировать:
Рубина С.С., Чичановская Л.В., Макарова И.И., Слюсарь Н.Н. Значимость иммунологических маркеров у пациентов с обструктивным апноэ сна и коморбидной патологией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(8):47–53. https://doi.org/10.17116/jnevro202412408147

Significance of immunological markers in patients with obstructive sleep apnea and comorbid pathology

© S.S. RUBINA, L.V. CHICHANOVSKAYA, I.I. MAKAROVA, N.N. SLUSAR

Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract

Objective. To determine the significance of immunological markers in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and comorbid pathology.

Material and methods. Sixty-five patients were examined. Two groups of patients were distinguished: the main group with moderate and severe OSA and the control group without OSA. The subjects underwent anthropometry, polysomnography, assessment of cognitive and emotional disorders. Glial fibrillar acidic protein (GFAP), antibodies against NR1-NR2 subunits of NMDA receptors (AT to GRIN2A) and the acetylcholine receptor (AT to AChR), and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) were studied by enzyme immunoassay.

Results. In patients with OSA, indicators of markers: GFAP (p=0.017), BDNF (p=0.006), antibodies to AChR (p=0.002), as well as chronic cerebral ischemia (p=0.000), depression on the HADS (p=0.004) and the Beck scale (p=0.000), drowsiness on the Epworth scale (p=0.001), asthenia on the visual analogue scale (p=0.000) and the MFI 20 (p=0.013) were higher than in the control group. A relationship was established in the main group between the identified subjective disorders on the Mini-Mental State Examination scale (MMSE) and BDNF (r=0.302, p=0.014) and the average score on the MMSE and BDNF (r=–0.266, p=0.032).
Conclusion. The results demonstrate the relationship of neurospecific proteins with cognitive impairment in patients with OSA. The neuromarker GFAP in patients with sleep apnea has shown itself to be a predictor of decreased neurogenesis, and BDNF as a representative marker of neuroplasticity. Large values of AT to AChR in patients with OSA may indicate possible neuromuscular transmission disorders. Along with drowsiness and asthenia, patients with OSA have changes in the emotional background, mainly due to depression. The severity of depression and the severity of asthenia increase with increasing severity of apnea and are probably associated with low levels of saturation, which in turn leads to dysregulation of the prefrontal cortex, hippocampus and amygdala.

Keywords: *obstructive sleep apnea, chronic cerebral ischemia, brain-derived neurotrophic factor, glial fibrillar acidic protein, antibodies to the NR2 subunit of NMDA, antibodies to the acetylcholine receptor.*

Information about the authors:
Rubina S.S. — https://orcid.org/0000-0003-3804-6998
Chichanovskaya L.V. — https://orcid.org/0000-0002-3808-4866
Makarova I.I. — https://orcid.org/0000-0002-0297-3389
Slyusar N.N. — https://orcid.org/0000-0001-7865-0984
Corresponding author: Rubina S.S. — e-mail: rubinamed@mail.ru

To cite this article:
Rubina SS, Chichanovskaya LV, Makarova II, Slyusar NN. Significance of immunological markers in patients with obstructive sleep apnea and comorbid pathology. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(8):47–53. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202412408147

Особенности обструктивного апноэ сна (ОАС) описаны более 400 лет тому назад: «спит, как убитый и храпит, как лошадь» — так английский драматург Вильям Шекспир описал сэра Джона Фальстафа в пьесе «Генрих IV». Классическое определение ОАС дано в 1976 г. C. Guilleminault и соавт. [1], где это состояние авторы характеризовали наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью.

Данная патология является распространенной во всех возрастных группах, которая к 70 годам жизни увеличивается до 60% [2] и рассматривается как серьезная проблема здравоохранения [3].

В настоящее время вызывает интерес изучение особенностей коморбидной патологии у пациентов с ОАС [4]. Показана связь этого заболевания с риском сердечно-сосудистых заболеваний [4], когнитивных нарушений [5, 6], тревоги [7], депрессивных расстройств [8, 9].

Важной задачей является своевременная диагностика этих состояний. В настоящее время ученые проводят поиск специфических маркеров. Наиболее изученным неспецифическим маркером является глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) [10]. Выделяют три формы GFAP — альфа, бета и гамма, при этом альфа превалирует в периферической нервной системе, а гамма — в ЦНС [11]. Его рассматривают как маркер гибели астроцитов [12]. Установлено, что при увеличении концентрации этого белка происходит снижение нейрогенеза [13] и у больных с деменцией она достигает наивысших значений [14]. А.В. Краснов [15] в своей работе показал, что определение GFAP является высокоинформативным в дифференциальной диагностике геморрагического и ишемического инсульта в первые часы заболевания. В.П. Чехонин и соавт. [16] отмечают большое значение оценки динамики уровня этого белка при критических состояниях, обусловленных заболеваниями с выраженной нервно-психической симптоматикой. Показано, что у пациентов с депрессивными расстройствами наблюдается снижение экспрессии GFAP в дорсолатеральной префронтальной и орбитофронтальной коре [17].

Важным регулятором функциональной и структурной пластичности в мозге, участвующим в процессах обучения и памяти, является мозговой нейротрофический фактор (BDNF) [18]. В физиологических условиях он экспрессируется нейронами, а в условиях гипоксического повреждения — активированными астроцитами, олигодендроцитами и микроглией [19]. Повышенная экспрессия BDNF у пациентов с ОАС не была способна предотвратить более выраженный у них когнитивный дефицит в сравнении с контрольной группой [20]. В работе И.И. Шепелевой и соавт. [21] сделан вывод, что BDNF играет ключевую роль в механизме возникновения и развития депрессии. Имеются данные, что у пациентов с большим депрессивным расстройством снижена концентрация BDNF в периферической крови, а проводимое лечение антидепрессантами и применение электросудорожной терапии приводят к нормализации этих показателей [22].

Известно, что активность N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов играет ключевую роль в синаптической передаче и нейропластичности [23] и участвует в процессах обучения и памяти [24]. Показано, что гиперактивность NMDA-рецепторов имеет существенное значение в механизмах развития деменций [25]. Установлено, что аутоантитела против субъединиц NR1 и NR2 NMDAR считаются патогенными и могут значительно влиять на синаптическую функцию [26]. В 1990 г. обнаружено, что антагонисты NMDA-рецепторов глутамата обладают выраженным антидепрессивным эффектом [27]. С тех пор

ведутся исследования, посвященные роли глутаматергической системы в патогенезе депрессии [28].

Антитела к ацетилхолиновому рецептору (АТ к АХР) являются основной антигенной мишенью нарушения синаптической передачи и патофизиологической основой нервно-мышечных заболеваний, сопровождающихся слабостью мышц [29]. Установлено, что наиболее частой причиной ОАС является сниженный тонус мышц дыхательных путей [30], однако нами не найдено в литературе данных о связи этого заболевания с АТ к АХР.

Описанная возможность и перспективность оценки нейроспецифических белков при различных состояниях вызывает интерес к изучению маркеров у пациентов с апноэ и коморбидной патологией с целью дальнейшей коррекции выявленных нарушений.

Цель исследования — определить значимость биохимических маркеров у пациентов с ОАС и коморбидной патологией.

Материал и методы

Выполнено обсервационное обследование 65 пациентов (40 мужчин и 25 женщин, средний возраст 52,86±9,75 года). У пациентов оценивали наличие в анамнезе гипертонической болезни (ГБ) и хронической ишемии головного мозга (ХИГМ). Диагноз ХИГМ I—II стадии устанавливали на основании рекомендаций экспертов [31].

Критерии включения: лица с жалобами на нарушения сна.

Критерии невключения: ОАС легкой степени тяжести, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, острые инфекционные и респираторные, онкологические и психические заболевания.

Все больные были разделены на две группы: основную — с ОАС (n=37) и контрольную — пациенты без апноэ (n=28). Всем обследуемым проводили измерения массы тела (кг), роста (см), окружность шеи (см), расчет индекса массы тела (ИМТ, кг/м^2).

Для выявления ОАС проведена полисомнография (ПСГ) с использованием программы Нейрон-Спектр NET (ООО «Нейрософт», Иваново, Россия). Степень тяжести ОАС определяли согласно классификации, предложенной Американской академией медицины сна (AASM) в 2009 г. [32]. Диагноз ОАС устанавливали исходя из данных анамнеза, опроса больного, ПСГ и критериев AASM [33]. В симптомокомплексе пациента учитывали наличие критериев А или Б в сочетании с критерием В: А. Повышенная сонливость днем, не объясняемая иными причинами. Б. Два из перечисленных признаков или более, не объясняемые иными причинами: 1) храп или удушье во время сна; 2) повторные пробуждения от сна; 3) неосвежающий сон; 4) сонливость в дневное время; 5) нарушение концентрации внимания. В. Мониторирование ночного сна выявляет 5 обструктивных апноэ/гипопноэ или более в час.

Для определения состояния когнитивных функций применяли краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE) [34]. При анализе полученных данных использовали стандартную интерпретацию: 28—30 баллов — нет нарушений когнитивных функций, 25—27 баллов — преддементные когнитивные нарушения, 20—24 балла — деменция легкой степени выраженности, 11—19 баллов — деменция умеренной степени выраженности и 0—10 баллов — тяжелая деменция.

Уровень реактивной (ситуационной) тревожности как состояния и личностной тревожности как устойчивой характеристики человека оценивали с помощью опросника Спилбергера—Ханина [34]. При анализе полученных данных использовали стандартную оценку тревожности, где низкий уровень соответствовал суммарному баллу <30, умеренный — от 31 до 44, высокий — 45 и более.

Для оценки уровня тревоги и депрессии использовали госпитальную шкалу (HADS) [34]. При интерпретации результатов учитывали суммарный показатель по каждой подшкале: 0—7 — «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8—10 — «субклинически выраженная тревога/депрессия», 11 и выше — «клинически выраженная тревога/депрессия».

Шкала Бека позволила провести скрининг и определить степень тяжести депрессивного состояния [34]. Оценивали сумму баллов, где 0—9 — отсутствие депрессии, 10—15 — легкая депрессия (субдепрессия), 16—19 — умеренная, 20—29 — выраженная (средней тяжести), 30—63 — тяжелая.

Используя шкалу стресса Холмса—Рея [34], определяли уровень социальной адаптации (стресса). Полученные результаты интерпретировали по сумме баллов: 11—150 — низкий уровень стресса, 150—299 — средний (существует опасность развития психосоматического заболевания), 300—600 — высокий (очень высокий риск серьезных проблем со здоровьем).

Выраженность дневной сонливости оценивали с помощью шкалы сонливости Эпворта (ESS) [35]. Суммарный балл по шкале ESS может составлять от 0 до 24 баллов: 0—5 баллов — низкая нормальная дневная сонливость, 6—10 — высокая нормальная, 11—12 — легкая излишняя, 13—15 — умеренная, 16—24 — тяжелая.

Для оценки астении использовали 10-балльную визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). С помощью шкалы астении (MFI-20) [36] изучали уровень общей астении. Суммарный балл астении выше 12 был основанием для постановки диагноза «астенический синдром».

Исследование показателей биомаркеров проводили в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем («Cloud-Clone Corp.», США): GFAP, BDNF, антитела к NR2 субъединице NMDA (АТ к GRIN2A) и к АХР на анализаторе иммуноферментных реакций Униплан (Россия). Результаты выражали для BDNF в пг/мл, для GFAP, АТ к GRIN2A и АТ к АХР в нг/мл.

Работу проводили в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» (с поправками 2013 г.), «Правилами клинической практики Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.03 №266. Все обследуемые подписали информированное добровольное согласие.

Для статистической обработки полученных данных использовались программы IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). При ненормальном характере распределения для описания полученных данных использовали медиану и квартили (Me [Q_{25}; Q_{75}]) а при нормальном — среднее и стандартное отклонение ($M\pm m$). Качественные переменные представлены в виде абсолютного значения (n) и процентного показателя (%). Для сравнения двух выборок использованы методы непараметрической статистики — критерий Манна—Уитни и параме-

трической статистики — *t*-критерий Стьюдента. Корреляционную связь оценивали с помощью коэффициентов Спирмена при ненормальном и Пирсона при нормальном распределении исследуемых показателей. Связь между показателями оценивали как сильную при $r>0,70$, имеющую среднюю силу при r от 0,69 до 0,30 и как слабую при $r<0,29$. Различия считались значимыми при уровне $p<0,05$.

Результаты

Пациенты основной группы с ОАС ($n=37$) и контрольной — без апноэ ($n=28$) были сопоставимы по возрасту и числу курящих **(табл. 1)**. Средний уровень сатурации был выше в контрольной группе, а индекс десатурации — у пациентов с ОАС. Нами установлена положительная связь между индексом десатурации и ИМТ ($r=0,375$, $p=0,022$), окружностью шеи ($r=0,513$, $p=0,001$) и индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ) ($r=0,670$, $p=0,000$). ГБ чаще встречалась у пациентов с ОАС. Средние значения ИМТ и окружности шеи оказались выше в основной группе. Нами обнаружена положительная связь в основной группе между ИМТ и окружностью шеи ($r=0,554$, $p=0,000$) и ИАГ ($r=0,399$, $p=0,014$). ХИГМ выявлена у большинства пациентов с апноэ ($p=0,000$).

Анализ полученных результатов иммуноферментного исследования биомаркеров показал, что GFAP был значимо выше у пациентов в основной группе **(см. табл. 1)** и коррелировал с ИАГ ($r=0,349$, $p=0,004$), индексом десатурации ($r=0,339$, $p=0,006$). BDNF, АТ к АХР также были значимо выше у пациентов с апноэ ($p=0,006$ и $p=0,002$ соответственно), тогда как АТ к GRIN2A между группами не отличались ($p=0,538$).

Жалобы на нарушение памяти на текущие события предъявляли 75,70% пациентов с ОАС и 35,70% — контрольной группы ($p=0,001$). При оценке данных по шкале MMSE у обследованных пациентов деменций выявлено не было. Преддементные когнитивные нарушения в основной группе были у 62,20% пациентов, а в контрольной — у 3,60% ($p=0,001$). В подгруппе пациентов с ОАС средний балл по MMSE был равен 27,00 (26,00; 29,00), в подгруппе пациентов без апноэ — 30,00 (29,00; 30,00) ($p=0,000$). Нами обнаружена связь в основной группе между нарушениями по шкале MMSE и уровнем BDNF ($r=0,302$, $p=0,014$) и средним баллом по шкале MMSE и уровнем BDNF ($r=-0,266$, $p=0,032$).

Таким образом, ОАС ассоциировано с ХИГМ, преддементными когнитивными нарушениями, повышенным уровнем BDNF, GFAP и АТ к АХР, при этом концентрация GFAP увеличивается на фоне утяжеления степени тяжести апноэ и повышения уровня десатурации.

Не установлено значимых различий в показателях тревоги по шкале HADS, тревожности по шкале Спилбергера—Ханина (личностной и реактивной) и уровня стресса по шкале Холмса—Рея между группами **(табл. 2)**. Частота депрессии по шкале HADS ($p=0,004$) и шкале Бека ($p=0,000$) у пациентов с ОАС была значимо выше, чем в контрольной группе. Средний балл депрессии также был значимо выше по шкале HADS ($p=0,010$) и шкале Бека ($p=0,001$) у пациентов с апноэ. Нами обнаружена связь в основной группе между выявленной депрессией по шкале Бека и наличием ХИГМ ($r=0,415$, $p=0,013$), по шкале HADS и наличием ХИГМ ($r=0,415$, $p=0,011$). Средний балл депрессии по шкале HADS у пациентов с апноэ коррелировал с ИАГ ($r=0,333$, $p=0,044$), ИМТ ($r=0,326$, $p=0,049$) и объемом шеи ($r=0,337$, $p=0,042$). В группе контроля нами не обнаружена связь между выявленной депрессией по шкале HADS и наличием ХИГМ ($r=0,160$, $p=0,416$), между средним баллом депрессии по шкале HADS и ИАГ ($r=0,054$, $p=0,785$), ИМТ ($r=0,092$, $p=0640$) и объемом шеи ($r=0,085$, $p=0,669$).

Установлено, что сонливость по шкале ESS была у пациентов с ОАС в 51,40% случаев, а в контрольной группе — в 17,90% ($p=0,005$). Средний балл сонливости по шкале ESS в основной группе составил 11,00 (6,50; 16,00), а в контрольной — 5,00 (2,00; 8,75) ($p=0,001$). Нами обнаружена связь в основной группе между выявленной сонливостью по шка-

Таблица 1. **Общая характеристика групп обследованных**
Table 1. **General characteristics of the surveyed groups**

Показатель	Основная группа ($n=37$)	Контрольная группа ($n=28$)
Возраст, годы, $M\pm m$	53,49±10,36	52,04±9,00
ИМТ, кг/м^2, $M\pm m$	38,84±9,06*	31,16±5,05
Окружность шеи, см, $M\pm m$	45,91±4,42*	40,50±3,67
ИАГ в час, Me (25%; 75%)	68,60 (51,77; 94,93)*	2,39 (1,61; 4,10)
Сатурация, %, Me (25%; 75%)	93,00 (89,50; 94,00)*	96,00 (95,00; 97,00)
Индекс десатурации, Me (25%; 75%)	50,16 (31,35; 77,08)*	1,80 (0,75; 3,08)
Курение, *n* (%)	19 (51,40)	10 (35,70)
ГБ, *n* (%)	36 (97,30)*	12 (42,90)
ХИГМ, *n* (%)	28 (75,70)*	7 (25,00)
BDNF, пг/мл, Me (25%; 75%)	16,27 (15,16; 16,83)*	14,72 (12,47; 16,83)
GFAP, нг/мл, Me (25%; 75%)	0,09 (0,08; 0,11)*	0,08 (0,03; 0,09)
АТ к GRIN2A, нг/мл, Me (25%; 75%)	0,94 (0,86; 1,28)	1,00 (0,90; 1,14)
АТ к АХР, нг/мл, Me (25%; 75%)	1,26 (1,03; 2,04)*	0,91 (0,78; 1,37)

Примечание. Здесь и в **табл. 2**: * — различия значений между показателями при $p<0,05$.
Note. Here and in **table 2**: * — differences in values between indicators at $p<0.05$.

Таблица 2. **Показатели эмоционального статуса в группах обследованных**
Table 2. **Indicators of emotional status values in the groups of examined**

Показатель	Основная группа (*n*=37)	Контрольная группа (*n*=28)
Число больных с депрессией по шкале Бека, *n* (%)	25 (67,60)*	6 (21,40)
Шкала депрессии Бека, баллы, *M*±*m*	12,95±8,23*	7,07±4,69
Число больных с депрессией по шкале HADS (депрессия), *n* (%)	14 (37,80)*	2 (7,10)
HADS (депрессия), баллы, Me (25%; 75%)	5,00 (3,00; 9,50)*	3,50 (1,25; 5,50)
Число больных с тревогой по шкале HADS (тревога), *n* (%)	13 (35,10)	9 (32,10)
HADS (тревога), баллы, Me (25%; 75%)	5,00 (2,50; 7,50)	3,00 (2,00; 7,75)
Число больных с реактивной тревожностью среднего и высокого уровня по шкале Спилбергера—Ханина, *n* (%)	28 (75,70)	21 (75,00)
Шкала реактивной тревожности Спилбергера—Ханина, баллы, Me (25%; 75%)	40,00 (31,00; 54,00)	38,00 (30,50; 58,50)
Число больных с личностной тревожностью среднего и высокого уровня по шкале Спилбергера—Ханина, *n* (%)	32 (86,50)	20 (71,40)
Шкала личностной тревожности Спилбергера—Ханина, баллы, Me (25%; 75%)	41,00 (34,00; 48,00)	34,50 (29,25; 45,75)
Число больных со средним и высоким уровнем стресса по шкале стресса Холмса—Рея, *n* (%)	15 (40,50)	6 (21,40)
Шкала стресса Холмса—Рея, баллы, *M*±*m*	156,27±150,85	105,86±74,24

ле ESS и ИАГ (r=0,669, p=0,000), средним баллом сонливости по шкале ESS и ИАГ (r=0,587, p=0,000), объемом шеи (r=0,445, p=0,006) и индексом десатурации (r=0,415, p=0,011). Степень астении по ВАШ была значимо выше в основной группе, чем в контрольной (6,05±2,06 и 4,07±2,15 соответственно, p=0,001). Астения по шкале MFI-20 выявлена у 70,30% пациентов с апноэ и у 39,30% — в контрольной группе (p=0,013). Степень астении по шкале MFI-20 также была значимо выше в основной группе, чем в контрольной (13,05±3,48 и 10,36±4,00 балла соответственно, p=0,007).

Связи между депрессией, сонливостью, астенией и показателями биомаркеров нами не выявлено.

Таким образом, изменения в эмоциональном фоне у пациентов с ОАС представлены депрессией, при этом степень тяжести депрессии возрастает с увеличением ИАГ, ИМТ и объема шеи и коррелирует с наличием ХИГМ. Коморбидными состояниями у пациентов с апноэ также часто являются сонливость и астения, при этом сонливость усиливается на фоне утяжеления степени тяжести апноэ, увеличения индекса десатурации и окружности шеи.

Обсуждение

По нашим данным, GFAP является маркером поражения нервной системы у пациентов с ОАС и может увеличиваться на фоне утяжеления степени апноэ. Наиболее важным маркером нейропластичности у пациентов с апноэ оказался BDNF, тогда как значения другого нейромаркера АТ к GRIN2A не отличались между обследуемыми группами. Несмотря на повышения BDNF у пациентов в основной группе, это не компенсирует у них преддементные когнитивные нарушения, что согласуется с результатами работы K. Flores и соавт. [20]. Выявленные нами бóльшие значения показателя АТ к АХР у пациентов с ОАС могут указывать на возможные нарушения нервно-мышечной передачи [29], что следует учитывать в патогенезе мышечной гипотонии верхних дыхательных путей у пациентов с ОАС.

Известна положительная связь ОАС с депрессией [8], тревогой [7, 37], ХИГМ [5] и когнитивными нарушениями [5, 6], что подтверждается результатами нашего исследования.

Преддементные когнитивные нарушения, по нашим данным, выявлены у большинства пациентов с апноэ. По мнению В.В. Захарова и Т.Г. Вознесенской [34], низкие значения показателей по шкале MMSE отражают когнитивные нарушения памяти, характерные для болезни Альцгеймера. Полученные нами результаты могут отражать аналогичный тип нарушения у пациентов с апноэ. Обнаруженная нами положительная связь между выявленными предметными нарушениями и сниженным средним баллом по шкале MMSE и BDNF в основной группе может указывать на активацию адаптационных структурно-функциональных перестроек в головном мозге. Повышение нейропластичности при ХИГМ отмечено в работе В.В. Семченко и соавт. [38].

В нашей работе выявлено, что, наряду с более выраженнными сонливостью и астенией, у пациентов с ОАС имеются изменения в эмоциональном фоне, представленные преимущественно депрессией. При этом степень тяжести депрессии, выраженность астении возрастают с увеличением тяжести апноэ и, вероятно, связаны с низким уровнем сатурации, что в свою очередь приводит к дисрегуляции в отдельных структурах головного мозга. В работе E. Schwarz и соавт. [39] получены данные, демонстрирующие, что гипоксемия у пациентов с ОАС может подвергать риску работу префронтальной коры, гиппокампа и амигдалы. Нами не установлено связи между депрессией, сонливостью, астенией и показателями биомаркеров.

Можно полагать, что ХИГМ, преддементные когнитивные нарушения, депрессия, астения и сонливость у пациентов с ОАС связаны с гипоксией головного мозга, сопутствующей АГ и ожирением 2 ст. и выше. На фоне сохраняющейся интермиттирующей гипоксемии у пациентов с апноэ происходят снижение нейрогенеза, ухудшение нервно-мышечной передачи, активация адаптационных структурно-

функциональных перестроек в головном мозге и повышение нейропластичности, однако это не компенсирует преддементные когнитивные нарушения. Расчет минимальных размеров выборок проведен в модуле Sample Size программы Compare2 пакета WinPEPI 11.85 для уровня статистической значимости 5% и мощности теста 20%, данных о распространенности и минимально значимых различий, полученных в пилотном исследовании. В наше исследование намеренно не включались пациенты с легким ОАС, поэтому результаты могут быть экстраполированы на популяцию больных с ОАС средней и тяжелой степени.

Заключение

Представленные результаты работы демонстрируют связь нейроспецефических белков с когнитивными нарушениями у пациентов с ОАС.

Нейромаркер GFAP показал себя как предиктор снижения нейрогенеза у пациентов с ОАС, который может повышаться на фоне утяжеления степени апноэ и увеличения десатурации. По нашим данным, наиболее репрезентативным маркером нейропластичности у пациентов с апноэ является BDNF, тогда как другой нейромаркер АТ к GRIN2A не отличался между обследуемыми группами. Большие значения показателя АТ к АХР у пациентов с ОАС могут указывать на возможные нарушения нервно-мышечной передачи, что следует учитывать в патогенезе мышечной гипотонии верхних дыхательных путей.

Расстройства памяти у пациентов с апноэ, вероятно, являются вторичными в связи с разобщением деятельности передних отделов головного мозга с базальными ганглиями из-за интермиттирующей гипоксемии. Несмотря на повышение нейропластичности у пациентов с ОАС, это не компенсирует у них возникновение преддементных когнитивных нарушений.

Наряду с сонливостью и астенией, у пациентов с ОАС имеются изменения на эмоциональном фоне, представленные депрессией. Степень тяжести депрессии, выраженность астении возрастают с увеличением тяжести апноэ и, вероятно, связаны с низким уровнем сатурации, что в свою очередь приводит к дисрегуляции префронтальной коры, гиппокампа и амигдалы.

Своевременная оценка маркеров неспецифических белков, диагностика когнитивных и аффективных нарушений позволят выявить ранние признаки сосудистых, дегенеративных и эмоциональных изменений, что в дальнейшем улучшит персонифицированную стратегию ведения пациентов с ОАС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Am Rev Med.* 1976;27:465-484.
2. Тишкевич Е.С., Колядич Ж.В. Факторы риска синдрома обструктивного апноэ сна. *Оториноларингология. Восточная Европа.* 2020;10(2):96-102.
Tishkevich ES, Kolyadich ZhV. Risk factors for obstructive sleep apnea syndrome. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa.* 2020;10(2):96-102. (In Russ.).
3. Агальцов М.В., Драпкина О.М. Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистая коморбидность: общность патофизиологических механизмов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021;17(4):594-605.
Agaltsov MV, Drapkina OM. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidity: common pathophysiological mechanisms. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii.* 2021;17(4):594-605. (In Russ.).
https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-08-05
4. Рубина С.С., Макарова И.И. Обструктивное апноэ сна: современный взгляд на проблему. *Уральский медицинский журнал.* 2021;20(4):85-92.
Rubina SS, Makarova II. Obstructive sleep apnea: a modern view of the problem. *Ural'skii Meditsinskii Zhurnal.* 2021;20(4):85-92. (In Russ.).
https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-85-92
5. Ященко А.В., Камаев Ю.О. Риск развития когнитивных нарушений у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. *Вестник психофизиологии.* 2018;(3):128-132.
Yashchenko AV, Kamaev YuO. The risk of developing cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Vestnik Psikhofiziologii.* 2018;(3):128-132. (In Russ.).
6. Кемстач В.В., Коростовцева Л.С., Головкова-Кучерявая М.С. и др. Синдром обструктивного апноэ сна и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(1):90-95.
Kemstach VV, Korostovtseva LS, Golovkova-Kucheryavaya MS, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(1):90-95. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202012001190
7. DeZee KJ, Hatzigeorgiou C, Kristo D, et al. Prevalence of and screening for mental disorders in a sleep clinic. *J Clin Sleep Med.* 2005;1(2):136-142.
8. Пальман А.Д. *Обструктивное апноэ сна.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
Palman AD. *Obstruktivnoe apnoe sna.* M.: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.).
https://doi.org/10.33029/9704-5717-7-APN-2020-1-112
9. Рубина С.С., Макарова И.И., Игнатова Ю.П. и др. Особенности вариабельности сердечного ритма у пациентов с обструктивным апноэ сна и коморбидной патологией в неврологической практике. *Уральский медицинский журнал.* 2022;21(4):4-12.
Rubina SS, Makarova II, Ignatova YuP, et al. Features of heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea and comorbid pathology in neurological practice. *Ural'skii Meditsinskii Zhurnal.* 2022;21(4):4-12. (In Russ.).
10. Bianchi R, Garbuglia M, Verzini M, et al. S100 protein and annexin II2- pl12 (calpactin I) act in concert to regulate the state of assembly of GFAP intermediate filaments in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995;208(3):910-918.
11. Brenner M. Structure and transcriptional regulation of GFAP gene. *Brain Pathol.* 1994;4:245-257.
12. Павлов К.А., Гурина О.И., Дмитриева Т.Б. и др. Разработка иммуноферментного анализа GFAP на основе рекомбинантного антигена. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2008;146(11):535-540.
Pavlov KA, Gurina OI, Dmitrieva TB, et al. Development of a GFAP enzyme immunoassay based on a recombinant antigen. *Byul. Eksperim. Biologii i Meditsiny.* 2008;146(11):535-540. (In Russ.).
13. Thaler JP, Yi Ch-X, Schur EA, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest.* 2012;122(1):153-162.
https://doi.org/10.1172/JCI59660
14. Benedet AL, Milà-Alomà M, Vrillon A, et al. Differences Between Plasma and Cerebrospinal Fluid Glial Fibrillary Acidic Protein Levels Across the Alzheimer Disease Continuum. *JAMA Neurol.* 2021;78(12):1471-1483.
https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3671
15. Краснов А.В. Астроцитарные белки головного мозга: структура, функции, клиническое значение. *Нейронаука и клиническая неврология.* 2012;17(1):37-42.
Krasnov AV. Astrocyte proteins of the brain: structure, functions, clinical significance. *Neironauka i Klinicheskaya Nevrologiya.* 2012;17(1):37-42. (In Russ.).

16. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. *Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов*. М. 2000.
Chekhonin VP, Dmitrieva TB, Zhirkov YuA. *Immunokhimicheskii analiz neirospetsificheskikh antigenov*. M. 2000. (In Russ.).

17. Rajkowska G, Stockmeier CA. Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue. *Curr Drug Targets*. 2013;14(11):1225-1236.
https://doi.org/10.2174/13894501131499901 56

18. Семенов Д.Г., Беляков А.В. BDNF и старческое угнетение когнитивных функций. *Журнал высшей нервной деятельности*. 2021;71(4):453-467.
Semenov DG, Belyakov AV. BDNF and senile cognitive depression. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatel'nosti*. 2021;71(4):453-467. (In Russ.).
https://doi.org/10.31857/S0044467721040079

19. Pöyhönen S, Er S, Domanskyi A, Airavaara M. Effects of neurotrophic factors in glial cells in the central nervous system: Expression and properties in neurodegeneration and injury. *Front Physiol*. 2019;10(APR):1-20.
https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00486

20. Flores KR, Viccaro F, Aquilini M, et al. Protective role of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. *PLoS One*. 2020;15(1):1-11.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227834

21. Шепелева И.И., Чехонин И.В., Чернышева А.А. и др. Роль мозгового нейротрофического фактора в патогенезе депрессивных расстройств. *Молекулярная медицина*. 2021;19(3):8-16.
Shepeleva II, Chekhonin IV, Chernysheva AA, et al. The role of the brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of depressive disorders. *Molekulyarnaya Meditsina*. 2021;19(3):8-16. (In Russ.).
https://doi.org/10.29296/24999490-2021-03-02

22. Schröter K, Brum M, Brunkhorst-Kanaan N, et al. Longitudinal multi-level biomarker analysis of BDNF in major depression and bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;270(2):169-181.
https://doi.org/10.1007/s00406-019-01007-y

23. Ursitti F, Roberto D, Papetti L, et al. Diagnosis of pediatric anti-NMDAR encephalitis at the onset: A clinical challenge. *Eur. J Paediatr Neurol*. 2021;30:9-16.
https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.12.004

24. Dalmau J, Tuzun E, Wu H, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61(1):25-36.
https://doi.org/10.1002/ana.21050

25. Wang R, Reddy PH. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(4):1041-1048.
https://doi.org/10.3233/JAD-160763

26. Wenke NK, Kreye J, Andrzejak E, et al. N-methyl-D-aspartate receptor dysfunction by unmutated human antibodies against the NR1 subunit. *Annals of Neurology*. 2019;85(5):771-776.

27. Trullas R, Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol*. 1990;185(1):1-10.
https://doi.org/10.1016/0014-2999(90)90204-j

28. Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, et al. Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biol Psychiatry*. 2017;81(10):886-897.
https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.005

29. Санадзе А.Г. *Миастения и миастенические синдромы*. М.: Литера; 2012.
Sanadze AG. *Miasteniya i miastenicheskie sindromy*. M.: Litera; 2012. (In Russ.).

30. Макарина-Кибак Л.Э., Колядич Ж.В., Затолока Д.А. и др. Результаты применения метода имплантации мягкого неба для лечения храпа и синдрома обструктивного апноэ сна. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2012;2(07):91-98.
Makarina-Kibak LE, Kolyadich ZhV, Zatoloka DA, et al. Results of the soft palate implantation method for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea syndrome. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa*. 2012;2(07):91-98. (In Russ.).

31. Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н. и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания [хронической ишемии головного мозга] на ранней [додементной] стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12.
Kulesh AA, Emelin AYu, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease [chronic cerebral ischemia] at an early [predemental] stage. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2021;13(1):4-12. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12

32. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJJr, et al. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-276.

33. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleeprelated breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22(5):667-689.

34. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. *Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 2-е изд*. М.: МЕДпресс-информ; 2013.
Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Nervno-psikhicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy. 2-e izd*. M.: MEDpress-inform; 2013. (In Russ.).

35. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545.

36. Smets EM, Garssen B, Bonke B, et al. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995;39(3):315-325.

37. Piotrowski C. Co-Morbidity of Sleep Disorders in Veterans with PTSD: An Integrated Synopsis of 109 Studies (1995-2020). *SIS Journal of Projective Psychology & Mental Health*. 2020;27(2):83-97.

38. Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. *Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты)*. Омск, Омская областная типография; 2008.
Semchenko VV, Stepanov SS, Bogolepov NN. Sinapticheskaya plastichnost' golovnogo mozga (fundamental'nye i prikladnye aspekty). Omsk, Omsk Regional Printing House; 2008. (In Russ.).

39. Schwarz EI, Furian M, Schlatzer C, et al. Nocturnal cerebral hypoxia in obstructive sleep apnea: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2018;51:1800032.
https://doi.org/10.1183/13993003.00032-2018

Поступила 06.09.2023
Received 06.09.2023
Принята к печати 23.04.2024
Accepted 23.04.2024