

УДК 616.831-008.6(23.01):612.284.2
DOI: 10.36979/1694-500X-2023-23-1-146-152

**НАРУШЕНИЕ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА ПРИ ОТСУТСТВИИ
ДНЕВНОЙ СОНЛИВОСТИ У ЖИТЕЛЕЙ НИЗКОГОРЬЯ:
ИХ ВЛИЯНИЕ НА КОГНИТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

А.М. Маринов, Н.А. Кушубакова, Ч.К. Кулчороева

Аннотация. С целью изучения состояния когнитивной функции у жителей низкогорья с нарушением дыхания во время сна как с симптомами дневной сонливости, так и без них было обследовано 58 жителей низкогорья с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). По данным полисомнографии у пациентов с дневной сонливостью апноэ-гипопноэ индексе (АГИ) был статистически значительно выше по сравнению с АГИ в группе пациентов без дневной сонливости (АГИ = $38,4 \pm 37$ и 30 ± 28 в час, соответственно; $p = 0,01$). Оценка когнитивной функции выявила умеренно выраженные когнитивные нарушения независимо от наличия дневной сонливости ($27,7 \pm 1,5$ и $27,3 \pm 1,0$, соответственно), которые достоверно различались от результатов теста в контрольной группе. Таким образом, у пациентов с СОАС отмечаются умеренные когнитивные нарушения независимо от наличия дневной сонливости.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна; когнитивная функция; опросник Эпворта; CPAP – постоянное положительное давление в дыхательных путях; дневная сонливость.

**ЖАПЫЗ ТООЛОРДО ЖАШАГАНДАРДЫН КҮНДҮЗ УЙКУСУ
ЖОК БОЛУП, УКТОО УЧУРУНДА ДЕМ АЛУУНУН БУЗУЛУШУ:
АНЫН МЭЭНИН КОГНИТИВДИК ФУНКЦИЯСЫНА ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ**

А.М. Маринов, Н.А. Кушубакова, Ч.К. Кулчороева

Аннотация. Күндүзгү уйкучулуктун симптомдору менен да, симптомдорусуз да уктоо учурунда дем алуусу бузулган жапыз тоолуу тургундардын когнитивдик функциясынын абалын изилдөө максатында обструктивдүү апноэ синдрому (СОАС) оорусу менен ооруган 58 жапыз тоодо жашаган тургундар текшерилди. Полисомнографиянын маалыматтарына ылайык күндүзгү уйкусу бар бейтаптардагы апноэ-гипопноэ индекси (АГИ) күндүзгү уйкусу жок бейтаптардын тобунда апноэ-гипопноэ индекси менен салыштырганда статистикалык жактан кыйла жогору болгон (АГИ = $38,4 \pm 37$ жана 30 ± 28 саатына тиешелүүлүгүнө жараша; $p = 0,01$). Когнитивдик функцияны баалоодо күндүзгү уйкучулуктун (тиешелүүлүгүнө жараша $27,7 \pm 1,5$ жана $27,3 \pm 1,0$) болгонуна карабастан, контролдук топкогу тесттин натыйжаларынан олуттуу айырмаланган орточо когнитивдик бузулуу аныкталган. Ошентип, обструктивдүү апноэ синдрому менен ооруган бейтаптар күндүзгү уйкусу болгонуна карабастан, орточо когнитивдик бузулууларга ээ.

Түйүндүү сөздөр: обструктивдүү апноэ синдрому; когнитивдик функция; опросник Эпворттын сурамжылоо баракчасы; CPAP – дем алуу жолдорундагы үзгүлтүксүз оң аба басымы; күндүзгү уйкучулук.

**SLEEP DISORDERED BREATHING IN THE ABSENCE
OF DAYTIME SLEEPINESS IN RESIDENTS OF LOW ALTITUDE:
THEIR IMPACT ON THE COGNITIVE FUNCTION OF THE BRAIN**

A.M. Maripov, N.A. Kushubakova, Ch.K. Kulchoroeva

Abstract. The aim of this study to evaluate a cognitive function in residents of low altitude with obstructive sleep apnea (OSA) with and without symptoms of daytime sleepiness. 58 residents were examined. According to polysomnography apnea hypopnea index (AHI) was statistically significantly higher in patients with daytime sleepiness compared to AHI in the group of patients without daytime sleepiness (AHI = 38.4 ± 37 and 30 ± 28 per hour, respectively; $p = 0.01$). Assessment of cognitive function revealed moderate severe cognitive impairment regardless of the presence of daytime sleepiness (27.7 ± 1.5 and 27.3 ± 1.0 , respectively), which significantly differed from the test results in the control group. Thus, patients with OSAS have moderate cognitive impairment regardless of the presence of daytime sleepiness.

Keywords: obstructive apnea syndrome; cognitive function; Epworth questionnaire; CPAP – Continuous Positive Airway Pressure; daytime sleepiness.

Введение. Обструктивное апноэ во сне вызывает не только фрагментацию сна, но и периодическую (интермиттирующую) гипоксию в ночное время, которая может влиять на структурно-функциональное состояние головного мозга. Недавно проведенные мета-анализы подтвердили наличие связи синдрома обструктивного апноэ во время сна (СОАС) у взрослых среднего возраста с нарушениями когнитивной функции и то, что СОАС является фактором риска деменции у пожилых людей [1–3]. Факторами, способствующими развитию этих изменений, выступают хроническая ночная гипоксемия, сердечно-сосудистые факторы риска (например, гипертония, сахарный диабет, воспаление), атеросклеротические бляшки [4–7]. Следует отметить, что внимание, бдительность, эпизодическая и рабочая память являются наиболее уязвимыми к воздействию гипоксии когнитивными областями [8].

Концентрации биомаркеров болезни Альцгеймера в периферической крови у пациентов с СОАС тяжелой степени значительно превышают таковые в контрольной группе и могут способствовать развитию когнитивных нарушений [9]. Примечательно, что даже у относительно молодых пациентов с СОАС средней тяжести наблюдаются повышенные концентрации белка тау в образцах периферической крови [10]. Концентрации тау в периферической крови коррелируют с индексом апноэ/гипопноэ, что позволяет предположить, что этот белок может служить биомаркером степени тяжести СОАС. Было показано, что более высокие уровни тау

в спинномозговой жидкости связаны с СОАС и когнитивными нарушениями [11].

В последние годы было обнаружено, что у значительной части людей, имеющих объективные показатели нарушений дыхания во время сна, отсутствуют симптомы дневной сонливости [12, 13]. В таких случаях, у врачей, как правило, возникают сомнения относительно наличия у пациента СОАС, и поэтому зачастую им не назначается соответствующее лечение. К тому же многими исследователями было обнаружено отсутствие корреляции между тяжестью СОАС и наличием и выраженностью дневной сонливости. Поэтому неудивительно, что у пациентов с СОАС, у которых отсутствует дневная сонливость, со временем также могут развиваться нейродегенеративные изменения с умеренными когнитивными нарушениями и деменцией.

Цель исследования – изучение состояния когнитивной функции и правых отделов сердца у жителей низкогогорья с нарушениями дыхания во время сна без дневной сонливости (Эпвортский опросник – < 10 баллов).

Материалы и методы. Всего было обследовано 58 жителей низкогогорья обоих полов в возрасте 18–82 года, проживающих в Чуйской области. Методы исследования включали общий опрос и заполнение специально разработанных анкет, осмотр, измерение антропометрических показателей и артериального давления, измерение насыщения крови кислородом, электрокардиографию в 12 отведениях, спирометрию, двумерную тканевую доплерэхокардиографию, полисомнографию.

Для оценки когнитивной функции были использованы стандартные шкалы MMSE и MoCA. Всем пациентам проводили учет сопутствующей лекарственной терапии – особенно препаратов с потенциальным риском когнитивного снижения (бензодиазепины, барбитураты). Градация нарушений когнитивной функции в тесте MMSE проводилась следующим образом: 28 баллов – легкие когнитивные нарушения, 25–27 баллов – умеренные когнитивные нарушения, 20–24 балла – легкая деменция, менее 10 баллов – тяжелая деменция.

Критерии исключения: пациенты с воспалительными и злокачественными заболеваниями легких, пневмотораксом, острой или хронической дыхательной недостаточностью, а также пациенты, ранее подвергавшиеся лечению с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP) не были включены в группу исследования. Дополнительными критериями исключения из исследования являлись тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, нарушения сердечного ритма и проводимости, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, почечная и печеночная недостаточность.

Для проведения статистического анализа использовался программный пакет Statistika, версия 6.12 (SAS Институт, США). Проверка данных на тип распределения проводилась при помощи метода Колмогорова – Смирнова. Сравнительный анализ групп исследуемых проводился с использованием t-теста и теста Манна – Уитни для непарных данных в зависимости от типа распределения и теста one-way ANOVA с поправкой Дуннета (Dunnet) для сравнения с контрольной группой. Для сравнения долей использовался критерий Хи-квадрат. Для определения влияния нескольких предикторов на зависимую переменную использовался множественный регрессионный анализ. Достоверность различий между группами для двустороннего уровня значимости определялась при $p < 0,05$.

Результаты. Нами обследованы 58 жителей низкогогорья с СОАС (возраст 49 ± 6 лет, индекс массы тела (ИМТ) = $33,2 \pm 3,5$ кг/м², женщины 15 %). Общая характеристика больных приведена в таблице 1.

С целью оценки дневной сонливости использовалась шкала сонливости Эпворта. В зависимости от наличия дневной сонливости по данным шкалы сонливости пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с дневной сонливостью (возраст 49 ± 6 лет, ИМТ = $33,2 \pm 3,7$ кг/м², > 9 баллов по шкале Эпворта) и без дневной сонливости (возраст 50 ± 9 лет, ИМТ = $31,4 \pm 3,3$ кг/м², < 9 баллов по шкале Эпворта).

Для уточнения диагноза всем обследуемым была проведена полная ночная полисомнография с оценкой паттернов дыхания, таких как апноэ/гипопноэ, индекс сатурации и структура сна. Анализ электроэнцефалограммы показал, что эффективность сна у пациентов с дневной сонливостью статистически значимо ниже по сравнению с таковой у пациентов без дневной сонливости ($76,0 \pm 14,6\%$ и $86,7 \pm 10,3\%$ соответственно; $p = 0,05$) (таблица 2).

По данным полисомнографии у пациентов с дневной сонливостью АГИ был статистически значительно выше по сравнению с АГИ в группе пациентов без дневной сонливости (АГИ = $38,4 \pm 37$ и 30 ± 28 в час, соответственно, $p = 0,01$) (таблица 3).

Анализ оксигенации крови во время проведения полисомнографии показал, что средняя сатурация SpO₂ во время сна у пациентов с СОАС с дневной сонливостью была статистически ниже по сравнению с таковой у пациентов с СОАС без дневной сонливости ($92 \pm 1,0$ и $94 \pm 2,0$, соответственно; $p = 0,05$). Минимальная SpO₂ у пациентов с СОАС с дневной сонливостью была также статистически достоверно ниже по сравнению с таковой у пациентов с СОАС без дневной сонливости ($77 \pm 3,1$ и 81 ± 6 соответственно; $p = 0,03$) (таблица 4).

Анализ эхокардиографических данных показал, что базальный размер ПЖ (RVD1) у пациентов с СОАС независимо от наличия дневной сонливости превышал таковой в контрольной группе ($4,3 \pm 0,75$, $4,1 \pm 0,5$ и $3,3 \pm 0,9$, соответственно). Градиент давления трикуспидальной регургитации (TRG) у пациентов с СОАС независимо от наличия дневной сонливости статистически достоверно превышал значения такового у здоровых добровольцев ($35,4 \pm 6,6$, $36,0 \pm 5,3$ и $25,2 \pm 2,7$ мм рт. ст., соответственно).

Таблица 1 – Общая характеристика обследуемых

Параметры	СОАС с дневной сонливостью (n = 36)	СОАС без дневной сонливости (n = 22)	P
Возраст, лет	49 ± 6	50 ± 9	НД
ИМТ, кг/м ²	33,2 ± 3,7	31,4 ± 3,3	НД
Курение, %	42,8	41,9	НД
Пол мужской, %	85	85	НД
Объем талии, см	92,3 ± 10,4	91,6 ± 9,1	НД
Объем бедра, см	96,3 ± 7,1	97,4 ± 7,3	НД
САД, мм рт. ст.	131,5 ± 17,1	130,2 ± 14,7	НД
ДАД, мм рт. ст.	88,5 ± 11,7	84,7 ± 9,5	0,05
Шкала Эпворта	13 ± 3	7 ± 2	0,01
SF-36	46 (41–51)	49 (40–58)	0,05

Примечание. НД – недостоверно.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика структуры сна по данным полисомнографии

Параметры	СОАС с дневной сонливостью (n = 36)	СОАС без дневной сонливости (n = 22)	P
Общее время записи, мин	443,0–79,5	396,6–76,5	НД
Общее время сна (ОВС), мин	408,8–76,1	370,8–71,5	НД
Эффективность сна, %	76,0 ± 14,6	86,7 ± 10,3	0,05
Индекс пробуждения, количество/ч	34,7 ± 22,5	32,3 ± 48,6	НД
Sleep latency, мин	14 ± 9	17 ± 11	НД
NREM стадия сна 1 + 2, % ОВС	77,8 ± 12	77,1 ± 7,6	НД
NREM стадия сна, 3 + 4 % ОВС	12,2 ± 10,9	11,2 ± 7,4	НД
REM стадия сна, % ОВС	11,9 ± 5,4	11,5 ± 5,9	НД
ЧСС, уд/мин	61 (55–69)	65 (59–72)	НД

Примечание. НД – недостоверно.

Таблица 3 – Паттерны дыхания по данным полисомнографии

Параметры	СОАС с дневной сонливостью (n = 36)	СОАС без дневной сонливости (n = 22)	P
АГИ, количество/ч	38,4 ± 37	30 ± 28	0,01
Индекс обструктивного апноэ, количество/ч	36,2 ± 4,6	35,4 ± 3,7	НД
Индекс центрального апноэ, количество/ч	4,3 ± 1,2	4,1 ± 1,4	НД
Средняя продолжительность апноэ, с	34,6 ± 11,5	31,2 ± 10,9	НД

Примечание. НД – недостоверно.

Таблица 4 – Анализ оксигенации крови по данным полисомнографии

Параметры	СОАС с дневной сонливостью (n = 36)	СОАС без дневной сонливости (n = 22)	P
Исходная сатурация SpO ₂ , %	96,1 ± 1,3	96,8 ± 1,5	НД
Средняя сатурация во время сна SpO ₂ , %	92 ± 1,0	94 ± 2,0	0,05
Минимальная SpO ₂ во время сна, %	77 ± 3,1	81 ± 6,2	0,03

Примечание. НД – недостоверно.

Таблица 5 – Сравнительный анализ структуры и функции ПЖ у низкогогорцев с СОАС в зависимости от наличия дневной сонливости

Параметры	Контрольная группа (здоровые) (n = 33)	СОАС с дневной сонливостью (n = 36)	СОАС без дневной сонливости (n = 22)
TRG, мм рт. ст	25,2 ± 2,7	35,4 ± 6,6*	36,0 ± 5,3*
S' RV, cm/s	15,3 ± 3,5	14,2 ± 3,5	14,9 ± 1,8
MPI RV	0,4 ± 0,2	0,47 ± 0,1*	0,43 ± 0,1*
TAPSE, см	2,3 ± 0,3	2,33 ± 0,18	2,42 ± 0,25
E/E'	4,5 ± 1,2	6,82 ± 2,52*	5,95 ± 1,86*
E'/A' RV	1,1 ± 0,32	0,65 ± 0,43	0,70 ± 0,47*
E/A RV	1,2 ± 0,34	0,68 ± 0,27*	0,72 ± 0,23*
RVD1, cm	3,3 ± 0,9	4,3 ± 0,75*	4,1 ± 0,5*
RVD2, cm	2,8 ± 0,3	3,0 ± 0,27	3,4 ± 0,39
RVD3, cm	7,1 ± 1,3	8,15 ± 0,82	8,13 ± 0,76
RVOT prox, cm	2,8 ± 0,3	3,0 ± 0,27	3,4 ± 0,39
RVOT dist, cm	2,2 ± 0,3	2,9 ± 0,18	2,7 ± 0,43

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 6 – Оценка когнитивной функции

Тесты	Контрольная группа (n = 26)	СОАС с дневной сонливостью (n = 36)	СОАС без дневной сонливости (n = 25)	Р
MMSE	29,5 ± 1,2	23,7 ± 1,5	24,3 ± 1,0	0,05
MoCa	28,9 ± 1,4	24,1 ± 2,4	25,2 ± 2,8	0,03
MCI, n (%)	0	22 (61 %)	15 (60 %)	НД

Примечание. MMSE – Mini-Mental State Examination; MoCa – Montreal Cognitive Assessment; p – по сравнению с контрольной группой; НД – недостоверно.

Оценка глобальной функции ПЖ с помощью тканевой доплерографии показала, что индекс Тея у пациентов с СОАС независимо от наличия дневной сонливости был статически значительно выше, чем таковой в контрольной группе (0,43 ± 0,1, 0,47 ± 0,1 и 0,4 ± 0,2, соответственно) (таблица 5).

По оценке когнитивной функции с использованием стандартных шкал MMSE у пациентов с СОАС выявлены умеренно выраженные когнитивные нарушения также при использовании MoCa теста (25,1 ± 3,4 и 24,2 ± 3,8, соответственно), которые достоверно различались от результатов теста в контрольной группе, а сравнительный анализ между двумя группами пациентов различий не показал (таблица 6).

Множественный логистический анализ, проведенный с поправкой на возраст, пол, ИМТ, курение, наличие артериальной гипертензии, значения шкалы Эпворта, не выявил никакой

взаимосвязи с нарушениями когнитивной функции (таблица 7).

Анализ взаимосвязи данных полисомнографии и показателей когнитивного нарушения выявил наличие достоверной ассоциации минимальной SpO₂ во время сна с когнитивными нарушениями ($P < 0,001$) (таблица 8).

Обсуждение. Таким образом, продолжительное воздействие фрагментированного сна и частых эпизодов гипоксемии может оказывать негативное влияние на когнитивные возможности даже у бессимптомных пациентов с нарушениями дыхания во время сна. Поэтому выявление значимых нарушений когнитивной сферы может способствовать ранней диагностике и своевременному лечению таких нарушений. Для выявления когнитивных нарушений широко используются скрининговые тесты, такие как краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA).

Таблица 7 – Множественный логистический анализ в группе пациентов с умеренными когнитивными нарушениями

Показатель	Скорректированное отношение шансов (95% ДИ)	P
Возраст, лет	0,98 (0,95; 1,02)	0,29
Мужской пол, n (%)	1,07 (0,47; 2,42)	0,87
ИМТ, кг/м ²	1,03 (0,6; 1,95)	0,44
Курение, n (%)	1,11 (0,61; 1,95)	0,67
Артериальная гипертензия, n (%)	1,15 (0,56; 2,35)	0,7
Шкала Эпворта	0,97 (0,9; 1,05)	0,43

Таблица 8 – Умеренные когнитивные нарушения и данные полисомнографии

Параметры	Скорректированное отношение шансов (95% ДИ)	P
Средняя сатурация во время сна SpO ₂ , (%)	1,68 (0,72; 3,91)	0,2
Минимальная SpO ₂ во время сна (%)	1,98 (0,98; 4,0)	< 0,001
АГИ, (количество/ч) ≥ 15–30	0,43 (0,1; 1,9)	0,2
АГИ, (количество/ч) > 30	1,37 (0,2; 9,2)	0,7
ODI, случаев/час	0,75 (0,2; 3,4)	0,7
TST, мин	1 (1,0; 1,0)	0,2

Согласно Международной классификации болезней сна, чрезмерная дневная сонливость (EDS) определяется как неспособность бодрствовать и снижение бдительности во время эпизодов бодрствования в течение дня, что приводит к периодам неудержимой потребности во сне или непреднамеренное погружение в сонливость или сон [1]. Патологическая сонливость встречается у 7–13 % в общей популяции и у 20–25 % населения, нуждающихся в первичной медико-санитарной помощи. Мужчины и женщины страдают в равной степени. Однако до 25–50 % пациентов с СОАС не сообщают о субъективной усталости или сонливости [5]. Многочисленными исследованиями были доказаны нарушения когнитивной функции головного мозга у больных с СОАС, однако с учетом наличия или отсутствия дневной сонливости и их сравнительная оценка по данным литературы мало изучены [2–4, 6, 7], что было основой для проведения сравнительной оценки когнитивной функции в данной категории больных в этом исследовании.

Заключение. У жителей низкогогорья с ОАС с дневной сонливостью наблюдается более выраженное ухудшение качества жизни, связанное со снижением эффективности сна, отмечаются также более частые эпизоды апноэ/гипопноэ и более выраженная десатурация крови во

время сна по сравнению с жителями низкогогорья с СОАС без дневной сонливости. Риск развития когнитивных нарушений связан с показателями минимальной сатурации крови во время сна. У пациентов с СОАС отмечаются умеренные когнитивные нарушения независимо от наличия дневной сонливости. У пациентов с СОАС даже при отсутствии дневной сонливости повышается давление в легочной артерии и происходит нарушение диастолической функции правого желудочка.

Поступила: 13.09.22; рецензирована: 27.09.22;
принята: 30.09.22.

Литература

1. Leng, Y., C.T. McEvoy, I.E. Allen and K. Yaffe (2017). Association of Sleep-Disordered Breathing With Cognitive Function and Risk of Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Neurol 74 (10): 1237–1245.
2. Zhu X. and Y. Zhao (2018). Sleep-disordered breathing and the risk of cognitive decline: a meta-analysis of 19,940 participants // Sleep Breath 22 (1): 165–173.
3. Bubu O.M., A.G. Andrade, O.Q. Umasabor-Bubu, M.M. Hogan, A.D. Turner, M.J. de Leon, G. Ogedegbe, I. Ayappa, G.G. Jean-Louis, M.L. Jackson, A.W. Varga and R.S. Osorio (2020). Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: A systematic review integrating three decades

- of multidisciplinary research // *Sleep Med Rev* 50: 101250.
4. Kang J.E., M.M. Lim, R.J. Bateman, J.J. Lee, L.P. Smyth, J.R. Cirrito, N. Fujiki, S. Nishino and D.M. Holtzman (2009). Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle // *Science* 326 (5955): 1005–1007.
 5. Yaffe K., A.M. Laffan, S.L. Harrison, S.Redline, A.P. Spira, K.E. Ensrud, S. Ancoli-Israel and K.L. Stone (2011). Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women // *Jama* 306 (6): 613–619.
 6. Durgan D.J. and R.M. Bryan, Jr. (2012). Cerebrovascular consequences of obstructive sleep apnea // *J Am Heart Assoc* 1 (4): e000091.
 7. Сарыбаев А.Ш. Состояние автономной нервной системы и легочного артериального давления на различных уровнях высокогорья / А.Ш. Сарыбаев, А.Ч. Акунов, А.М. Марипов, И.С. Сабиров // *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2012. Т. 12. № 2. С. 156–159.
 8. Bucks R.S., M. Olaithe and P. Eastwood (2013). Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review // *Respirology* 18 (1): 61–70.
 9. Kang J.E., M.M. Lim, R.J. Bateman, J.J. Lee, L.P. Smyth, J.R. Cirrito, N. Fujiki, S. Nishino and D.M. Holtzman (2009). Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle // *Science* 326 (5955): 1005–1007.
 10. Motamedi V., R. Kanefsky, P. Matsangas, S. Mithani, A. Jeromin, M.S. Brock, V. Mysliwiec and J. Gill (2018). Elevated tau and interleukin-6 concentrations in adults with obstructive sleep apnea // *Sleep Med* 43: 71–76.
 11. Liguori C., N.B. Mercuri, F. Izzi, A. Romigi, A. Cordella, G. Sancesario and F. Placidi (2017). Obstructive Sleep Apnea is Associated With Early but Possibly Modifiable Alzheimer's Disease Biomarkers Changes // *Sleep* 40 (5).
 12. Ye L., G.W. Pien, S.J. Ratcliffe, E. Björnsdottir, E.S. Arnardottir, A.I. Pack, B. Benediktsdottir and T. Gislason (2014). The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis // *Eur Respir J* 44 (6): 1600–1607.
 13. Keenan B.T., J. Kim, B. Singh, L. Bittencourt, N.H. Chen, P.A. Cistulli, U.J. Magalang, N. McArdle, J.W. Mindel, B. Benediktsdottir, E.S. Arnardottir, L.K. Prochnow, T. Penzel, B. Sanner, R.J. Schwab, C. Shin, K. Sutherland, S. Tufik, G. Maislin, T. Gislason and A.I. Pack (2018). Recognizable clinical subtypes of obstructive sleep apnea across international sleep centers: a cluster analysis // *Sleep* 41 (3).