

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Лисовская Нина Александровна

**СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА
У ДЕТЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ:
СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ
И НАРУШЕНИЯМИ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ
ФУНКЦИЙ**

14.01.05 – кардиология

14.01.08 – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук Свиряев Юрий Владимирович

Доктор медицинских наук Образцова Галина Игоревна

Санкт-Петербург-2018

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы	11
1.1. Синдром обструктивного апноэ во сне у детей: определение, распространенность, этиология, патогенез, клиническая картина, основы подхода к диагностике и терапии.....	11
1.2. Избыточная масса тела и ожирение у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне. Влияние ожирения на патологию сердечно-сосудистой системы и нарушения нейрокогнитивного статуса у детей.....	21
1.3. Вклад синдрома обструктивного апноэ во сне в формирование патологии сердечно-сосудистой системы у детей. Связь синдрома обструктивного апноэ во сне с факторами риска сердечно-сосудистой патологии и поражением органов-мишеней	28
1.4. Особенности нейрокогнитивной и поведенческой сфер у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне.....	42
Глава 2. Материалы и методы	53
2.1. Дизайн исследования.....	53
2.2. Методы исследования.....	55
2.3. Статистическая обработка полученных результатов	67
Глава 3. Результаты	69
3.1. Общая характеристика обследованных пациентов	69
3.2. Особенности сопутствующей патологии, жалоб и анамнеза у подростков с СОАС	72
3.3. Синдром обструктивного апноэ сна у детей с избыточной массой тела и ожирением.....	78

3.4. Основные факторы риска сердечно-сосудистой патологии у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне и избыточной массой тела и ожирением.....	82
3.5. Связь синдрома обструктивного апноэ во сне с нарушениями ритма и проводимости и некоторыми признаками поражения органов-мишеней у детей с избыточной массой тела и ожирением	108
3.6. Нейрокогнитивная дисфункция у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне и избыточной массой тела и ожирением.....	113
Глава 4. Обсуждение результатов.....	121
Заключение	145
Список сокращений	148
Список литературы	150
Список иллюстративного материала	189
Благодарности.....	192
Приложение № 1	193

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Различные нарушения сна испытывают до 50% детей (Carter A., 2014). Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ во сне (СОАС) в общей популяции детей является редкой патологией, однако заслуживает повышенного внимания с точки зрения развития осложнений (Marcus C.L. et al., 2012). По некоторым данным наличие обструктивных нарушений дыхания во сне (НДС) ассоциировано со снижением качества жизни у детей до уровня, сопоставимого с качеством жизни детей с бронхиальной астмой или ревматоидным артритом (Mitchell R. et al., 2006).

Данные эпидемиологических исследований о распространенности СОАС у детей очень противоречивы, поскольку получены на разных выборках при использовании различных критериев диагностики СОАС, что вызывает сложности с экстраполяцией этих данных на другие популяции. Распространенность СОАС у детей в общей популяции колеблется, по данным зарубежных исследователей, от 1 до 5,7% (Lumeng J.C. et al., 2008; Marcus C.L. et al., 2012). В России распространенность СОАС у детей остается неисследованной.

Основным этиологическим фактором развития СОАС в подростковом возрасте является избыточная масса тела и ожирение (Gorur K. et al., 2001, Meltzer L.J. et al., 2010). В Российской Федерации по различным данным от 10 до 17 % подростков имеют избыточную массу тела или ожирение (Дедов И.И. и соавт., 2006; Одуд Е.А. и соавт., 2006). За последнее время отмечается рост распространенности этой патологии (Ogden C.L. et al., 2012), в связи с чем в детской популяции растет и число случаев СОАС (Peppard P. et al., 2000). Распространенность СОАС у детей с ожирением значительно выше, чем в общей популяции, и достигает по некоторым данным 78% (Kheirandish-Gozal L. et al.,

2008; Li A. M. et al., 2006).

Особенностью детского возраста является непрерывный процесс развития структур и функций различных систем, что делает детский организм особо уязвимым для воздействия любых патологических факторов. В последние годы роли СОАС в развитии широкого спектра различных заболеваний у детей уделяется все большее внимание исследователей. Есть данные, что СОАС у детей может приводить к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), нейрокогнитивной и поведенческой дисфункции, метаболическим нарушениям, замедлению роста. Это свидетельствует о необходимости комплексного подхода к изучению этой проблемы на стыке педиатрии, кардиологии и эндокринологии (Beebe D., 2006; Wise M.S. et. al., 2011).

Наибольший интерес представляет изучение СОАС именно в группе детей с ожирением, поскольку сопутствующее СОАС ожирение само по себе является независимым фактором риска развития ССЗ, а морфофункциональные изменения сердца у детей с ожирением в ряде случаев могут представлять ранние фазы развития сердечно-сосудистого континуума (Образцова Г.И., 2009). Вероятно, наличие у детей с ожирением также НДС может усугублять уже имеющиеся патологические процессы и дополнительно повышать риск развития кардиоваскулярных осложнений. Коморбидность СОАС и ожирения затрудняет выяснение причинно-следственных связей СОАС с развитием осложнений: сложным является понимание дилеммы влияния СОАС и повышенной массы тела на метаболические изменения, уровень артериального давления (АД) и нейрокогнитивные нарушения у детей. И если у взрослых «синдром Z», объединяющий метаболический синдром и СОАС, достаточно хорошо изучен, то у детей эта проблема остается крайне мало исследованной. В настоящее время не ясно, какой независимый вклад у детей с ожирением может вносить СОАС в формирование ССЗ и нейрокогнитивной дисфункции (НКД). Данные зарубежных исследований, посвященных этой теме у детей, зачастую немногочисленны и противоречивы, а в России подобные исследования не проводились.

Необходимо также отметить, что в России особенно остро стоит проблема

диагностики СОАС у детей. По зарубежным данным СОАС верифицируется только у 20% детей, страдающих этой патологией (Clinical Trial The Hospital for Sick Children, 2016), а в России, по-видимому, значительно реже, поскольку на практике у врачей отмечается недостаточная диагностическая настороженность в отношении этого заболевания. Ранняя диагностика особенно актуальна также в свете того, что сам СОАС является потенциально устранимой причиной, а однозначных данных об обратимости СОАС-ассоциированных осложнений у детей нет.

Цель исследования

Определить взаимосвязь синдрома обструктивного апноэ во сне с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и нарушениями нейрокогнитивных функций у подростков с избыточной массой тела и ожирением.

Задачи исследования

1. Определить структуру и встречаемость синдрома обструктивного апноэ во сне у подростков с избыточной массой тела и ожирением.
2. Изучить факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у подростков с синдромом обструктивного апноэ во сне и избыточной массой тела и ожирением.
3. Изучить характеристики нейрокогнитивного статуса у подростков с синдромом обструктивного апноэ во сне и избыточной массой тела и ожирением.
4. Установить роль синдрома обструктивного апноэ во сне в формировании факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений нейрокогнитивных функций у подростков с избыточной массой тела и ожирением

Научная новизна

1. При изучении популяции российских подростков с избыточной массой тела и ожирением получены данные о встречаемости и структуре синдрома обструктивного апноэ во сне. Установлено, что среди подростков с избыточной массой тела и ожирением у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне чаще, по сравнению с группой детей без нарушений дыхания во сне, встречается ряд факторов риска сердечно-сосудистой патологии - нарушения липидного и углеводного обменов, артериальная гипертензия, повышенный уровень С-реактивного белка, депрессивное состояние, тахикардия в ночное время. Определен независимый вклад индекса апноэ-гипопноэ в развитие нарушений липидного обмена, артериальной гипертензии и тахикардии ночью.

2. Определено, что среди подростков с избыточной массой тела и ожирением у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне отмечаются худшие показатели, отражающие состояние нейрокогнитивной, эмоциональной и поведенческой сфер. На нарушение мыслительных процессов (по тесту на способность к обобщению) индекс апноэ-гипопноэ оказывает независимое влияние.

Теоретическая и практическая значимость

1. Установлено, что у подростков с избыточной массой тела и ожирением оценка жалоб с помощью традиционного опроса может быть недостаточной, поэтому для первичной диагностики рекомендуется использовать специализированный опросник Pediatric Sleep Questionnaire, позволяющий подсчитать количество баллов и спрогнозировать вероятность наличия нарушений дыхания во сне. Для скрининговой оценки возможных нарушений дыхания во сне у подростков с избыточной массой тела и ожирением можно использовать субъективную оценку качества сна по 10-бальной системе, которая косвенно отражает наличие и тяжесть синдрома обструктивного апноэ во сне. Показано,

что при физикальном осмотре необходимо обращать внимание на величину окружности шеи. Дополнительно рекомендуется оценивать величину индекса Маллампати. Эти диагностические мероприятия помогают определить группу риска детей по развитию нарушений дыхания во сне для дальнейшей инструментальной диагностики.

2. Установлено, что наличие синдрома обструктивного апноэ во сне у подростков с избыточной массой тела и ожирением сопряжено с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии и нейроконитивных нарушений, поэтому при выявленном синдроме обструктивного апноэ во сне у детей необходимо проводить комплексное обследование для определения сопутствующих нарушений. Минимальный характер обследования должен включать – биохимическое исследование крови (с определением фракций липидов и С-реактивного белка), суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографию и консультацию психолога.

Методология и методы исследования

Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования кардиологических больных в педиатрической практике. Примененные методы статистической обработки полученных данных являются современными и отвечают поставленным целям и задачам исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Среди подростков, страдающих избыточной массой тела и ожирением, синдром обструктивного апноэ во сне отмечается более чем у половины пациентов. Большинство подростков имеют синдром обструктивного апноэ во сне легкой степени тяжести. Среди подростков с избыточной массой тела и ожирением у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне чаще, по сравнению

с группой детей без нарушений дыхания во сне, встречается ряд факторов риска сердечно-сосудистой патологии - нарушения липидного и углеводного обменов, артериальная гипертензия, повышение уровня С-реактивного белка, депрессивное состояние и тахикардия в ночное время. Индекс апноэ-гипопноэ является независимым предиктором наличия нарушений липидного обмена, артериальной гипертензии и тахикардии ночью.

2. Среди подростков с избыточной массой тела и ожирением у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне отмечаются худшие показатели, отражающие внимание, зрительно-моторную координацию, кратковременную память и мышление по сравнению с группой детей без нарушений дыхания во сне. Индекс апноэ-гипопноэ является независимым предиктором нарушения мыслительных процессов (по тесту на способность к обобщению) у подростков с избыточной массой тела/ожирением.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты диссертационного исследования изложены в докладах и сообщениях на российских и международных научных, научно-практических форумах и конференциях: Московский международный форум «Сон» 2016 г. и 2018 г.; научно-практические конференции с международным участием «Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности» 2017 г.; «Воронцовские чтения - 2017»; «Здоровая женщина - здоровый новорожденный» 2017 г. и др.

Личное участие автора в проведении исследования

Автором полностью выполнен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы. Разработан дизайн исследования, собраны данные из первичной документации, проведено анкетирование, физикальное и инструментальное обследование, оставлена программа статистической обработки данных и сама обработка. Проведен анализ, интерпретация, изложение

полученных данных, совместно с научными руководителями сформулированы выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов работы

Материалы научного исследования используются в учебном процессе на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России в работе со студентами и ординаторами по специальности «кардиология» и «педиатрия» (кафедры внутренних и детских болезней). Также результаты используются в клинической работе в сомнологической лаборатории на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и в СПб ГБУЗ «ДГБ №1». По результатам диссертации опубликованы 3 печатные работы в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации результатов диссертационных работ.

Объем работы

Диссертация изложена на 194 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов, выводов, приложения. Список литературы содержит 362 источника, в том числе 327 зарубежных. Работа содержит 9 рисунков и 21 таблицу.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Синдром обструктивного апноэ во сне у детей: определение, распространенность, этиология, патогенез, клиническая картина, основы подхода к диагностике и терапии

Одно из первых описаний НДС встречается в художественной литературе, в романе Ч. Диккенса «Записки Пиквикского клуба» в конце 30-х годов 19 века, после чего в медицине появилось понятие «пиквикский синдром», описывающее нарушения дыхания возникающие во время сна. Первое научное описание данного синдрома у детей принадлежит У. Хиллу, который в 1889 году в статье «О некоторых причинах отставания у детей» описал сочетание симптомов, сейчас известное как СОАС. Результаты первых исследований СОАС у детей появились в 1976 году, спустя более чем через 10 лет после описания этого синдрома у взрослых. В настоящее время интерес к исследованию СОАС у детей имеет место за рубежом, однако, на российской популяции детей исследования практически отсутствуют.

Наиболее известное определение СОАС у детей принадлежит Marcus С. с соавторами и приведено в рекомендациях Американской Академии Педиатрии: под СОАС у детей понимают НДС, характеризующиеся частичной или периодической полной обструкцией верхних дыхательных путей, препятствующей нормальной вентиляции и нарушающей структуру сна (Marcus С.L. et al., 2012).

У детей в возрасте от 0 до 18 лет обструктивное апноэ определяется как снижение воздушного потока на 90 % и более от исходного, длительностью не менее 2 дыхательных циклов. Гипопноэ определяется как снижение воздушного потока на 30 % и более от исходного, длящееся не менее двух дыхательных циклов и сопровождающееся или микропробуждением по данным электроэнцефалографии, или снижением сатурации крови кислородом на 3 % и

более (Berry R.V. et al, 2012).

Диагноз СОАС у детей устанавливается при выявлении по данным инструментального исследования хотя бы одного эпизода апноэ или гипопноэ за час сна у детей в возрасте до 12 лет и 5 эпизодов в час и более у детей старше 12 лет (Bourke R. et al., 2011). Помимо этого, для постановки диагноза СОАС необходимо наличие хотя бы одного клинического признака СОАС: дневная сонливость, признаки гиперактивности и дефицита внимания, снижение школьной успеваемости, артериальная гипертензия, нарушения роста или энурез (Kaditis A. et al., 2012). Необходимо отметить, что многие исследователи произвольно выбирают в качестве критерия диагностики СОАС пороговый уровень ИАГ, наиболее часто им выступает 1,5, 2 и 3 события в час.

Встречаемость СОАС у детей в общей популяции составляет от 1 до 5,7 % и, по некоторым данным, может достигать 13% в зависимости от методов его выявления (Mindell J.A. et al., 2010; Verhulst S.L. et al., 2010; Boweret C. et al., 2001; Marcus C.L. et al., 2000). Существуют основания полагать, что зачастую СОАС у детей остается не диагностированным. Данных о статистически значимых отличиях распространенности СОАС по половому признаку у детей в литературе не встречается, в отличие от данных по взрослым пациентам (Ю.В. Свиряев, 2010). Значительно выше распространенность СОАС в группах риска по данному заболеванию. Например, у детей с храпом распространенность СОАС достигает 27% (Weber S.A. et al., 2014).

Самое масштабное исследование, посвященное распространенности СОАС в группе риска у детей с ожирением, проведено Kheirandish-Gozal в 2008 году. Оно включало 518 детей в возрасте от 4 до 17 лет. СОАС диагностировался при ИАГ более 2. У детей с ожирением СОАС диагностировался в 78% случаев, что было значительно чаще, чем в контрольной группе (Kheirandish-Gozal L. et al., 2008). В другом исследовании (обследованы 90 детей в возрасте 4-19 лет, критерий диагностики СОАС - ИАГ более 1) у детей с ожирением СОАС встречался в 54% случаев против 30% у детей без ожирения (E.P.Reade et al., 2004). В исследовании Li с соавторами (94 ребенка 7-18 лет с ожирением) СОАС был диагностирован у

64% детей, причем из них ИАГ от 1 до 10/час отмечался у 78,3%, а ИАГ более 10/час у 21,6% (А.М. Li et al., 2006).

Отмечается также существенная вариабельность распространенности СОАС в зависимости от возраста детей. В процессе онтогенеза верхние дыхательные пути (ВДП) претерпевают структурные и функциональные изменения. Можно выделить два периода в детском возрасте в зависимости от вероятности реализации определенных этиологических факторов, когда риск возникновения СОАС повышен (Новикова В.П. и др., 2014; Sohn H. et al., 2003). Первый период соответствует возрасту от 2 до 8 лет, когда отмечается патологическое разрастание лимфоидных образований носоглотки (прежде всего гипертрофия небных миндалин, аденоидов и язычных миндалин) на фоне возрастной анатомической узости ВДП, способствующее развитию обструкции ВДП во время сна (Jeans W.D. et al., 1981). По некоторым данным, в возрасте 2–6 лет распространенность храпа составляет порядка 10–14 %, а СОАС — до 3 % (Young T. et al., 2002). Второй период соответствует подростковому возрасту, когда повышенный риск развития СОАС в большей степени ассоциирован с избыточной массой тела или ожирением. К 13 годам наблюдается увеличение встречаемости нарушений дыхания во сне до 35 % (Sohn H. et al., 2003). В возрасте до 2 лет и в старшем школьном возрасте распространенность нарушений дыхания во сне остается малоизученной. Вне зависимости от возраста вероятность развития СОАС у детей повышена при наличии таких патологий как аллергический ринит, полипоз полости носа, анатомические особенности краниофасциальной зоны (Новикова В.П. и др., 2014).

У детей с СОАС наиболее часто встречаются следующие жалобы: храп более трех ночей в неделю, шумное дыхание и посторонние звуки во время сна (всхрапывание, фыркание), остановки дыхания во сне, ночной энурез, запрокидывание головы во сне, цианоз, головные боли при пробуждении, дневная сонливость, синдром гиперактивности и дефицита внимания и плохая успеваемость (O'Brien L.M. et al., 2003). Помимо этого, родители детей с СОАС часто предъявляют жалобы на беспокойный сон и ночную потливость (Anstead

М., 2000; O'Brien L.M. et al., 2003). Во время физикального осмотра у детей, страдающих СОАС часто выявляются избыточная масса тела или ожирение, «аденоидный» тип лица, микро- или ретрогнатия, высокое небо и АГ (Berry R.V. et al., 2012).

Возможные причины развития СОАС у детей можно условно разделить на врожденные и приобретенные. Врожденные включают в себя индивидуальные изменения анатомии черепа (микро- или ретрогнатия, уменьшенный сагиттальный размер основания черепа), эктопию щитовидной железы, генетические синдромы (синдром Дауна, синдромы Пиквика, Аспера, Прадер-Вилли, Марфана, Пьера-Робена, наследственные дефекты хромосом 2 p, 8 p, 19 p), мукополисахаридоз, миастении, миодистрофии и некоторые другие (Marcus C. et al., 2012). К приобретенным данным относят – адено tonsиллярную гипертрофию и избыток массы тела/ожирение, которые наиболее часто выступают в качестве причин СОАС у детей (Marcus C. et al., 2012; Новикова В.П. с соавт., 2014). Возможна также классификация этиологических факторов по анатомическому уровню обструкции – препятствие, возникающие на уровне носовой полости, на уровне носоглотки и ротоглотки.

Мультифакторность СОАС у детей требует комплексного подхода к выбору лечения с привлечением различных специалистов, а установление этиологических факторов, приведших к возникновению СОАС, является фундаментально важным, так как разные причины определяют принципиально различные подходы к терапии.

Вне зависимости от вида этиологического фактора патогенетической основой возникновения обструктивных НДС всегда является нарушение проходимости дыхательных путей, прежде всего верхних отделов (Кельмансон И.А., 2006). С одной стороны проходимость ВДП зависит от изначального диаметра их просвета (Вейн А.М., 2002), с другой стороны, определяется соотношением сил, влияющих на проходимость ВДП, и определяется противопоставлением тонуса мускулатуры глотки силе присасывающего эффекта, определяемого назальным сопротивлением с сокращением диафрагмы (Кельмансон И.А., 2006). Степень

сужения определяется, помимо прочего, также стадией сна. В REM стадию апноэ возникают чаще, поскольку она характеризуется развитием мышечной гипотонии (Sullivan C.E. et al., 1985; Strollo P. et al., 1996). Необходимо отметить, что продолжительность REM-стадии сна у детей с возрастом уменьшается (Sullivan C.E. et al., 1985). Сужение или коллапс ВПД может возникать, как на одном уровне, так и на нескольких участках одновременно (Shepard J. et al., 1990). Таким образом, можно сказать, что СОАС у детей представляет собой динамический процесс, в основе которого лежит комбинация структурных и нейромоторных нарушений, а не только анатомические факторы (Кельмансон И.А., 2006). Данный факт подтверждает то, что у части детей с гипертрофией лимфоидной ткани носоглотки и отсутствием иных факторов риска СОАС осуществление аденотонзиллэктомии не приводит к полной нормализации состояния (Suen J.S. et al., 1995).

Необходимо отметить факт, что наличие у детей преимущественного ротового дыхания вне зависимости от вызвавших его причин способствует развитию и прогрессированию краниофасциальных аномалий (микро- и ретрогнатия, нарушение прикуса, готическое небо), которые приводят к усугублению СОАС, образуя замкнутый патологический круг (Suen J.S. et al., 1995; Лисовская Н.А. с соавт., 2015).

Результаты исследований, связанных с изучением нарушений функции дыхания во сне при ожирении, довольно противоречивы. В популяции детей с ожирением в патогенезе СОАС, помимо механической обструкции ВДП, связанной с отложением жировой ткани в области мягкого неба, боковых стенок глотки и корня языка (Lessard A. et al., 2011; D'Ávila Melo S. et al., 2011; Gifford A.H. et al., 2010; Zutler M. et al., 2012; Zammit C. et al., 2010), значимую роль играют повышенное механическое сопротивление грудной клетки и снижение функциональной остаточной емкости легких. Последняя реализуется вследствие накопления висцеральной жировой ткани в брюшной полости, оказывающей давление на диафрагму, ограничивающей экскурсию грудной клетки и передней брюшной стенки, с развитием синдрома гиповентиляции и, в наиболее тяжелых

случаях, ателектазов. Отмечается также, что избыточные жировые отложения в области передней грудной стенки снижают выносливость дыхательных мышц и увеличивают работу, необходимую для дыхания (Zutler M. et al., 2012; Costa D. et al., 2008). По данным других авторов, ожирение также влияет и на податливость самих легких (Gifford A.H. et al., 2010).

Механизм действия СОАС на сердечно-сосудистую систему (ССС) носит многофакторный характер и находится на стадии изучения, особенно на популяции детей (Bhattacharjee R. et al., 2009; Ерошина В.А. с соавт., 2004; Чазова И.Е. с соавт., 2002; Somers V.K. et al., 1995). В норме во время сна происходят функциональные изменения сердечно-сосудистой системы в зависимости от стадии сна. Основные из них - сокращение ЧСС, снижение АД, ударного объема и сосудистого сопротивления в фазу медленного сна и противоположные изменения в фазе быстрого сна (Чазова И.Е. с соавт., 2002). Важную роль в патогенезе СОАС играет то, что периоды апноэ, гипоксия и гиперкапния ведут к стимуляции центральных и периферических хеморецепторов и повышению активности симпатической нервной системы (СНС), включая гипоталамо-гипофизарную область. И если первичным ответом на гипоксию является вазодилатация, то в ответ на повышение тонуса СНС происходит вазоконстрикция, повышение общего периферического сопротивления сосудов, системного и легочного АД, сердечного выброса, ЧСС (Bhattacharjee R. et al., 2009; Ерошина В.А. et al., 1999; Чазова И.Е. et al., 2002). Необходимо отметить, что периферические хеморецепторы играют большую роль в гипоксических ответах у детей по сравнению со взрослыми, потому что активность периферических рецепторов ослабляется с возрастом (Springer C. et al., 1988).

Во время эпизодов апноэ активность СНС достигает пика к моменту окончания приступа, который нередко сопровождается кратковременной реакцией микропробуждения и всегда гипервентиляцией (Hedner J. et al., 1988). С момента окончания эпизода апноэ симпатическая активность резко снижается, но каждый новый эпизод апноэ приводит к ее повторному повышению (Baylor P. et al., 1995).

В результате постоянной чрезмерной стимуляции СНС снижается чувствительность барорецепторов и ухудшается барорефлекторная регуляция гемодинамики (Cooper V. et al., 2004; Narkiewicz K. et al., 1998). В результате чего происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ведущая к снижению чувствительности почек к предсердному натрийуретическому пептиду, поддерживая развитие стойкой АГ, ГЛЖ, ночных брадиаритмий и легочной гипертензии (Lin C.C., 1993; Morgan B.J., 1996). Активация РААС может также возникать отчасти из-за перепадов внутригрудного давления и растяжения предсердий, возникающее при эпизодах апноэ. Нормализация показателей РААС отмечается при проведении СРАР-терапии (Baruzzi A., 1991; Lin C.C. et al., 1993). Необходимо отметить, что микропробуждения сами по себе могут способствовать повышению симпатикотонии, запуская центральные механизмы и способствуя активации РААС, образуя порочный круг и усугубляя симпатикотонию (Коростовцева Л.С., 2013).

Имеются данные, что у больных с СОАС отмечается повышение не только симпатической активности, но и повышение тонуса парасимпатической нервной системы (ПНС), что подтверждается в работе Hanly, 1989 (Hanly P.J. et al., 1989; Коростовцева Л.С., 2013).

По данным Audin с соавторами (2004), изучившими вариабельность сердечного ритма в качестве основного показателя дисбаланса вегетативной нервной системы, у пациентов с СОАС отмечается патологически повышенная активность ПНС ночью, а в дневное время характерна симпатикотония. Причем данные изменения наблюдались в отсутствие сопутствующей патологии, в том числе АГ, что подтверждает их связь с СОАС (Aydin M. et al., 2004).

Урежение ритма на фоне апноэ связано не только с ваготонией, но также со стимуляцией хеморецепторов каротидного синуса, связанной с гипоксемией, что возможно является защитным механизмом, позволяющим сэкономить миокардиальные запасы кислорода (Guilleminault G., 1983; Коростовцева Л.С., 2013).

В числе прочего, доказано, что наличие СОАС ассоциировано с более высокими показателями оксидативного стресса и повышенными маркерами воспаления, в частности с повышенной концентрацией С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6, внутриклеточной адгезионной молекулы и прочих (Foster G. et al., 2007; Mills P.G. et al., 2004; Коростовцева Л.С., 2013).

Помимо этого, важным патогенетическим последствием эпизодов апноэ/гипопноэ и последующей гипервентиляции является нарастание отрицательного внутригрудного давления (Чазова И.Е. с соавт., 2002). Отрицательное внутригрудное давление способствует увеличению венозного возврата и повышению конечно-диастолического давления правого желудочка и легочной гипертензии, что, возможно, способствует развитию нарушений ритма. Снижение внутригрудного давления приводит к повышению трансмурального давления в левом желудочке (ЛЖ) во время систолы и увеличению постнагрузки (Davies R.J. et al., 1993; Somers V.K. et al., 2008).

Патогенетические механизмы развития когнитивных и эмоционально-поведенческих изменений у детей с обструктивными нарушениями дыхания во сне недостаточно изучены (O'Brien L. et al., 2002). Предполагается, что в основе данных нарушений могут лежать периодическая гипоксия, гиперкапния, микропробуждения с фрагментацией сна, а также повышенная склонность к системной гипертензии, оказывающей свое негативное влияние на ЦНС (Лисовская Н.А. с соавт., 2015).

Основы подхода к диагностике и терапии синдрома обструктивного апноэ во сне у детей

Основной показатель тяжести респираторных нарушений во сне является индекс апноэ и гипопноэ (ИАГ)- количество регистрируемых за час сна эпизодов гипопноэ и апноэ. У детей до 12 лет ИАГ в пределах 1-4 эпизодов в час характеризует легкую степень СОАС, 5-10 эпизодов в час - среднетяжелую и

более 10 в час тяжелую степень СОАС (Farber J.M.,2002). У детей старше 12 лет, возможно использование взрослых нормативов для диагностики и классификации СОАС по степеням тяжести (Свириев В.Ю., 2010). По тяжести НДС у детей могут варьировать от привычного храпа, который не вызывает изменений газового состава крови и фрагментации сна (ИАГ менее 1) до тяжелого СОАС. Привычный храп широко распространен у детей (до 35% детей в общей популяции) и не всегда протекает доброкачественно (Castronovo V. et al., 2003).

Согласно рекомендациям Американской Академии Педиатрии, всем пациентам детского возраста на плановых осмотрах необходимо задавать вопрос о наличии храпа. При утвердительном ответе необходимо оценить наличие жалоб, характерных для СОАС. При наличии вышеуказанных жалоб необходимо направить пациента на полисомнографическое исследование (ПСГ), которое является "золотым стандартом" в диагностике СОАС или направить пациента к сомнологу или ЛОР врачу. Если выполнение ПСГ не возможно, необходимо проведение альтернативных тестов с элементами ПСГ. Если у ребенка с аденотонзиллярной гипертрофией диагноз СОАС подтверждается, и нет противопоказаний к аденотонзиллэктомии (АТ) – показано проведение оперативного лечения. Затем пациенты с высоким риском (возраст менее 3 лет, тяжелый СОАС по данным ПСГ, осложнения со стороны ССС, задержка прибавки веса, ожирение, краниофасциальные аномалии, нейромышечные заболевания и сопутствующие респираторные инфекции) нуждаются в постоперационном наблюдении. Если диагноз СОАС не обусловлен аденотонзиллярной гипертрофией, необходимо рассмотреть другие методы лечения. В случае ожирения, методы должны быть направлены на нормализацию веса - выбор оптимальной диеты, физической нагрузки, бариатрического метода лечения. Всех детей после терапии, направленной на устранение СОАС, с сохраняющимися признаками НДС необходимо оценивать на предмет необходимости им CPAP терапии. У детей с изначально легкой формой СОАС или с остаточным нетяжелыми признаками СОАС после лечения возможно использование интраназальных кортикостероидов (Marcus C. L. et al., 2012).

Нужно отметить, что данные рекомендации не включают необходимость проведения диагностических мероприятий направленных на выявление НДС в случае отсутствия жалоб в группах риска. Последнее особенно актуально для подростков, которые часто спят одни и не могут предъявить жалоб на храп или иные важные признаки СОАС.

Известно, что абдоминальное ожирение у взрослых является независимым предиктором обструктивных НДС, что, по-видимому, позволяет рекомендовать проведение в данной группе пациентов подросткового возраста ночного ПСГ-исследования или альтернативных ему методов диагностики (Чижова О.Ю., 2006). Также целесообразно рекомендовать проведение диагностических мероприятий детям с увеличенной окружностью шеи, так как последняя является, по некоторым данным, даже более важным предиктором обструктивного апноэ сна, чем ИМТ (Бузунов Р. В. с соавт., 2006; Пальман А. Д. с соавт., 2007).

Необходимо отметить, что терапевтические меры, направленные на снижение веса в группе детей с ожирением и СОАС не всегда являются быстрыми и эффективным. Дети с ожирением страдают от СОАС в процессе длительного лечения избытка массы, которое не всегда является успешным: известно, что до 70% детей с ожирением имеют ожирение во взрослом возрасте. Поэтому последние рекомендации, касающиеся данной темы, предписывают раннее назначение СРАР-терапии в группе детей с ожирением и СОАС (наряду с мерами, направленными на похудание), в то время как детям с СОАС, обусловленным гипертрофией аденоидов и миндалин, в качестве терапии первой линии рекомендованы хирургические методы или лекарственная терапия топическими кортикостероидами (Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Children, 2016).

Интересными являются результаты масштабного исследования Carter А. с соавторами, проведенного в 2014 году на 464 детях, подтверждающего положительный эффект от лечения СОАС методом аденотонзиллэктомии в виде улучшения полисомнографических показателей, как в группе детей без ожирения, так и в группе с ожирением, что свидетельствует в пользу необходимости

рассмотрения данного метода лечения СОАС и для детей с повышенной массой тела (Carter A. et al., 2014). Результаты исследования, по-видимому, связаны с коморбидностью ожирения и адено tonsиллярной гипертрофии и частой маскировкой и выходом на второй план признаков адено tonsиллярной гипертрофии при выраженном ожирении.

В российской литературе встречается информация о возможности применения лекарственного препарата на основе ингибитора карбоангидразы - ацетазоламида для лечения СОАС у детей и взрослых. Однако исследования данного способа лечения единичны и выполнены на небольшой выборке (Быкова О.В., 2006).

1.2. Избыточная масса тела и ожирение у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне. Влияние ожирения на патологию сердечно-сосудистой системы и нарушения нейрокогнитивного статуса у детей

Ожирение, как у взрослых, так и у детей, является известным фактором риска развития ССП. В последние годы рост распространенности ожирения сравнивают с неинфекционной эпидемией (Cole T.J. et al., 2000; Lobstein T. et al., 2003; Guo S.S. et al., 2002).

По данным национальных эпидемиологических исследований, от 10 до 40% детей в развитых странах имеют избыточную массу тела, а 15% страдают ожирением (Ogden C.L. et al., 2002; Vaska V.L. et al., 2004). Исследования показали, что подростки с ожирением во взрослом периоде сохраняют избыточную массу тела в 50–70% случаев. При этом 30% детей с ожирением худеют по мере взросления, и такая же часть детей без ожирения приобретает его во взрослом возрасте (Guo S.S. et al., 1999). Вероятность перехода ожирения у детей во взрослый период жизни увеличивается с возрастом: с 20% – при ожирении у детей 4 лет до 80% – у подростков (Bhargava S.K. et al., 2004). В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению распространенности ожирения вне зависимости от пола, расы и социальной принадлежности (Эдлеева

А.Г. с соавт., 2010; Гуркина Е.Ю. с соавт., 2014). Так же негативной тенденцией является «омоложение» возраста дебюта ожирения, свидетельствующее о старте гиперпластических процессов в жировой ткани внутриутробно и в раннем детстве (Никитина И.Л. с соавт., 2013).

В этиопатогенезе ожирения наряду с генетическими, пренатальными, диетическими факторами, низкой физической активностью и психологическим стрессом, важную роль играют нарушения сна, являясь одним из факторов риска развития избыточной массы тела/ожирения и причиной развития толерантности к проводимой терапии. Известно что, различные нарушения сна влияют на основной обмен, пищевое поведение, физическую активность (Kreier F. et al., 2003). Среди нарушений сна, влияющих на увеличение массы тела, прежде всего необходимо выделить СОАС, как наиболее серьезный феномен с точки зрения развития осложнений. Также необходимо указать такие нарушения сна как снижение продолжительности и феномен «социального джет-лага» (разницу продолжительности сна в будние дни и в выходные), которые сами по себе являются факторами риска ССП (Carrusio F.P. et al., 2008).

Поскольку патогенетический вклад ожирения в развитие и прогрессирование НДС и привычного храпа у детей также хорошо известен (Canapari A. et al., 2011), можно предположить, что происходит формирование патологического круга «ожирение-СОАС-ожирение», в котором возникший по каким-либо причинам избыток массы тела способствует формированию НДС, которые, в свою очередь, способствуют поддержанию и увеличению массы тела.

Повышение ИМТ на каждый 1 кг/м² повышает риск развития СОАС у детей на 12% (Redline S. et al. 1999), а увеличение окружности шеи (ОкрШ) сопряжено как с наличием СОАС, так и с его тяжестью (Glicksman A. et al., 2017; Но А. et al., 2016).

Помимо того, что ожирение и СОАС часто сопутствуют друг другу, они имеют общие точки приложения для развития осложнений, как сердечно-сосудистых, так и нейрокогнитивных. Другими словами, наличие дополнительно обструктивных НДС может усугублять имеющиеся патогенетические механизмы

у детей с повышенной массой тела и вносить новые. В этом разделе рассмотрено влияние избыточной массы и ожирения на развитие патологии ССС и нейрокогнитивного статуса у детей вне влияния СОАС.

Патология сердечно-сосудистой системы у детей с ожирением

В литературе, посвященной теме «детского» ожирения встречается недостаточно информации о влиянии характера отложения жировой ткани на развитие осложнений. Однако, на взрослой популяции хорошо изучено, что характер распределения жировой ткани имеет первостепенное значение, поскольку именно при абдоминальном типе чаще наблюдается развитие метаболического сердечно-сосудистого синдрома (Davidson M. et al., 1995; Свиряев Ю.В., 2010).

Последние годы появляется все больше работ, посвященных патогенетическим механизмам влияния ожирения на ССП. Нарушение дилатационной функции эндотелия, обусловленное в первую очередь снижением синтеза эндотелием вазодилатирующего агента монооксида азота, лежит в основе сосудистых нарушений у детей и может служить ранним маркером начала атеросклеротического процесса (Кедринская А.Г. с соавт., 2015). Причиной эндотелиальной дисфункции (ЭД) при ожирении у детей являются гемодинамическая перегрузка артерий, чрезмерная активация РААС и симпатического отдела нервной системы (Кедринская А.Г. с соавт., 2015).

Примерно у половины детей и подростков, страдающих ожирением, определяются признаки ЭД (Singhal A. et al., 2005; Aggoun Y. et al., 2005; Vonithon-Kopp C. et al., 1996). Появление ЭД со временем приводит к процессу ремоделирования сосудистой стенки, которое сопровождается утолщением комплекса «интима-медиа» (ИМ), которое по, по мнению ряда исследователей, предшествует появлению атеросклеротических изменений (Кедринская А.Г. с соавт., 2015). В масштабном проспективном исследовании Bogalusa Heart Study, 1142 пациента, начиная с двухлетнего возраста и заканчивая 43 годами,

периодически проходили обследование, в результате которого было определено, что у детей с избытком массы отмечаются более высокие показатели комплекса ИМ, сохраняющиеся во взрослом возрасте. Положительная корреляция толщины ИМ сонной артерии с ИМТ была определена у детей 9-13 лет (Urbina E.M. et al., 2009). Распространенность жировых и фиброзных атеросклеротических бляшек у лиц 2-39 лет была в положительной зависимости от ИМТ в числе прочих факторов риска по аутопсийным данным (Reinehr T. et al., 2006).

Ключевым патогенетическим моментом в повышении АД в настоящее время принято считать развитие инсулинорезистентности и повышение уровня инсулина, приводящие к гиперактивации СНС, которая стимулирует тонус сосудов, сердечные выброс, увеличивает ЧСС и активирует РААС (Кедринская А.Г. с соавт., 2015). Исследования недавних лет, проведенные на популяциях детей с ожирением, свидетельствуют о важной роли воспалительных реакций, активации иммунной системы, развития оксидативного стресса в генезе таких состояний как АГ, нарушения углеводного и липидного обменов (Głowińska-Olszewska B. et al., 2007; Stumpf C. et al., 2009; Syrenicz A. et al., 2006). В последние годы было убедительно доказано, что уровень АД у детей зависит от степени повышения массы тела (Falkner B. et al., 2006; Lo J.C. et al., 2014). По данным ретроспективного анализа результатов мультицентровых работ, выполненных в Калифорнии и охвативших более 117 тысяч детей в возрасте от 6 до 17 лет, было выявлено, что у детей с ожирением, при относительно небольшом повышении ИМТ, повышенный уровень АД встречается в 10% случаев, в то время как при более выраженном ожирении (ИМТ выше 95 перцентиля на 40% и более) доля таких детей составила уже 24% (Ben-Dov I.Z. et al., 2009).

Связь повышенной массы тела и АГ была доказана и на популяции российских детей, состоящей из 410 человек. В этом исследовании было показано, что избыток массы тела и ожирение не только предрасполагает к повышению АД, но и способствует развитию более тяжелых форм АГ, характеризующихся повышенной стабильностью, высокими амплитудными показателями и вариабельностью АД, а также и нарушением циркадного ритма

АД (Образцова Г.И. с соавт., 2012).

Результаты продленного большого исследования Bogalusa Heart Study свидетельствуют о более высоких цифрах систолического АД у детей с повышенным ИМТ, дальнейшее наблюдение за этой группой детей в течение нескольких лет подтвердило склонность к повышению у них преимущественно уровня систолического АД в сравнении с детьми, имеющими нормальную массу тела (Reinehr T. et al., 2006).

При анализе данных СМАД у детей с различным ИМТ, было определено, что выраженность и стойкость АГ непосредственно зависят от ИМТ: стабильная АГ при наличии ожирения отмечается в 60% случаев, в группе детей с избыточной массой тела — у 36% детей, а у детей с нормальной массой тела — в 27% случаев. Помимо этого, у детей с ожирением значительно чаще по сравнению с контрольной группой отмечается повышение АД ночью, соответствующее типу «night-peaker» и ассоциированное с выраженным повышением риска сердечно-сосудистых осложнений (Ben-Dov I.Z. et al., 2009). Повышение АД в ночное время имеют примерно 11% детей с ожирением, что может быть обусловлено наличием обструктивных НДС (Ben-Dov I.Z. et al., 2009; Кедринская А.Г. с соавт., 2015).

Доказано, что ремоделирование полостей миокарда при ожирении имеет место независимо от наличия АГ (Levy D. et al., 1992). Основными патогенетическим механизмом ремоделирования миокарда при ожирении является увеличение гемодинамической преднагрузки за счет возросшего притока крови, увеличивающего выброс и приводящего к тоногенному расширению полостей сердца (Kibar A.E. et al., 2013). В работе Daniels S., проведенной на детях в возрасте до 17 лет, было показано, что увеличение массы жировой ткани на 10 кг сопровождается увеличением массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) на 5 г (Daniels S.R. et al., 1988). Гипертрофия миокарда ЛЖ способствует развитию диастолической дисфункции ЛЖ, отмечаемой у детей с ожирением в нескольких исследованиях (Di Salvo G., 2006). Главную роль в профилактике ожирения у детей играют своевременное выявление и устранение модифицируемых факторов риска развития ожирения.

Нарушения нейροкогнитивного статуса, поведенческой и эмоциональной сфер у детей с ожирением

Если важная роль ожирения у подростков в формировании риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), эндокринной, гастроэнтерологической патологии и патологии опорно-двигательного аппарата не вызывает сомнений (Гурова М.М., 2014), то значение избыточной массы тела и ожирения в формировании патологических изменений сферы психического здоровья остается дискуссионным вопросом. Получены свидетельства, как в пользу, так и против наличия осложнений ожирения в виде сниженной самооценки, нарушения общения и школьной адаптации, подверженности пограничным нервно-психическим расстройствам и расстройствам поведения. Аналогично, противоречивы результаты исследований взаимосвязи ожирения и когнитивного функционирования у детей (Nieman P. et al., 2012; Trandafir L.M. et al., 2015; Latzer Y. et al., 2013).

В работе Каміџо с соавторами в 2012 году была обследована группа детей 7-9 лет и обнаружена прямая корреляция между показателями теста на успеваемость и процентом жировой массы (Kamijo K. et al., 2012). В относительно крупном исследовании Smith E. с соавторами аналогично подтверждается независимое влияние ожирения на когнитивное функционирование у детей (Smith E. et al., 2011). В исследовании, проведенном в 2010 году, подтверждается, что у детей с повышенным ИМТ отмечался значительно меньший IQ по сравнению с детьми с нормальным ИМТ и обнаруживаются прямые корреляции показателя IQ с ИМТ (Parisi P. et al., 2010). В другом исследовании показано, что девочки с дебютом ожирения в дошкольном возрасте отмечали более плохие показатели успеваемости, по сравнению с их ровесницами с нормальной массой. У мальчиков же такой связи не отмечалось (Datar A. et al., 2006). В индийском исследовании 2014 года, проведенном на группе 540 детей в возрасте около 10 лет установлена обратная взаимосвязь между показателями повышенной массы тела и

показателями памяти и (Veena S. et al., 2014).

Среди этиологических факторов, приводящих к нейрокогнитивным нарушениям, при ожирении в любом возрасте относят 2 группы факторов: прямые и непрямые. К прямым относят сосудистые нарушения вследствие развития ЭД, атеросклеротического процесса, АГ (Nilsson L. et al., 2009). К непрямым этиологическим факторам - это влияние адипоцитокинов (адипонектина и лептина), интерлейкинов 1 и 6, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и наличие инсулинорезистентности (Lahiri D. et al., 2008; Breteler M. et al., 2001; Nilsson L. et al., 2009). Установлено наличие большого количества рецепторов к инсулину, располагающихся в височной доле, отвечающей за память. Повышенный уровень инсулина, наблюдающийся при ожирении, может способствовать развитию инсулинорезистентности в центральных структурах головного мозга и нарушать нейрокогнитивное функционирование (Hallschmid M. et al., 2009; Cholerton B. et al., 2011). В другой работе у детей определена взаимосвязь интеллекта с уровнем ИФН-1: увеличение ИФН-1 на 100нг/мл увеличивает уровень IQ на 3,18 пункта. В экспериментальной работе на мышах доказана взаимосвязь синаптической дисфункции нейронов гиппокампа с уровнем интерлейкина-1 (Erion J. et al., 2014).

J.Liang и соавт. (2014 г.) в обзоре заключают, что, несмотря на относительную убедительность данных о связи ожирения с риском нарушения исполнительных функций, внимания, пространственного восприятия, зрительно-моторной координации, отдельные исследования всё же не подтверждают указанных зависимостей, а данные о нарушениях памяти, речи и школьной успеваемости весьма противоречивы в целом (Liang J. et al.; 2014). По данным американского проспективного исследования, при учете средовых факторов вообще нет оснований говорить о влиянии ожирения как такового на когнитивное функционирование детей и подростков (Afzal A.S. et al., 2015).

Неоднозначность результатов исследований, по видимому, обусловлена с одной стороны разной методологией исследования, а с другой - неоднородностью самой клинической группы подростков с ожирением, что свидетельствует о

необходимости поиска факторов, связанных с ожирением и способных выступать в качестве опосредующих патогенетических звеньев когнитивных, эмоциональных и поведенческих дисфункций. В качестве перспективного направления рассматривается изучение роли сопряженных с ожирением НДС (Дубинина Е.А. с соавт., 2018).

Таким образом, ожирение является распространенной проблемой в детском возрасте. В генезе его играют роль различные механизмы, наряду с которыми часто недооцененными остаются НДС, провоцирующие развитие ожирения и способствующие поддержанию его резистентности к терапии. Ожирение и СОАС часто сосуществуют, связаны схожими патологическими процессами и имеют одинаковые точки приложения для развития осложнений, влияя на развитие патологии сердечно-сосудистой системы, нейрокогнитивного статуса и повышая заболеваемость в будущем.

1.3. Вклад синдрома обструктивного апноэ во сне в формирование патологии сердечно-сосудистой системы у детей. Связь между синдромом обструктивного апноэ во сне с факторами риска сердечно-сосудистой патологии и поражением органов-мишеней

В детской популяции, как и у взрослых пациентов, отмечается широкая встречаемость факторов риска ССП. Например, по данным исследования NHANES, проведенном на подростках, повышенные уровни гликемии натощак имеют 6 % девочек и 20% мальчиков в общей популяции (Li C. et al., 2009). По данным метааналитического обзора с включением 59698 детей у 9,8% детей отмечаются повышенные цифры систолического АД, у 7,1% - диастолического (Rosner B. et al., 2009). Поэтому крайне важно выявлять все причины реализации факторов риска у подростков.

Известно, что во взрослой популяции СОАС является независимым фактором риска ССП (Marshall N.S. et al. 2008, Young T. et al., 2008). В последние годы отмечается рост научного интереса к этой проблеме в детской популяции

(O'Driscoll D.M. et al., 2011; Bhattacharjee R. et al., 2009; Kwok K.L. et al., 2008). По мнению ряда ученых СОАС у детей также может оказывать негативное влияние на развитие патологии ССС, открытым остается вопрос о наличии опосредованности влияния СОАС через другие факторы риска или же имеется прямое негативное влияние эпизодов апноэ (Ramakrishna S. et al., 2000).

Работы, посвященные взаимосвязи НДС с факторами риска ССП у детей немногочисленны, многие из них имеют существенные ограничения вследствие небольшой выборки или отсутствия учета влияния сопутствующих факторов риска.

Нарушения дыхания во сне и метаболические факторы риска у детей

Связи СОАС с метаболическими нарушениями у взрослых посвящено значительное количество исследований. Наиболее подробно изучены нарушения углеводного обмена: показано, что у пациентов с СОАС отмечается большая частота встречаемости нарушений толерантности к глюкозе, сахарного диабета и инсулинорезистентности (Strohl K. et al., 1994; Brooks B. et al., 1994; Свиряев Ю.В., 2010). Исследований посвященных связи СОАС с липидным обменом значительно меньше, а результаты их крайне противоречивы. Исследования Fletcher E. (1995) и Shafer H. (2002) не обнаружили повышения уровней общего холестерина, ЛПНП у пациентов с СОАС, в то время как Ip M. (2000) отметили большую частоту встречаемости дислипидемии у взрослых пациентов с НДС (Fletcher E.C. et al, 1995; Shafer H., et al, 1995; Ip M.S. et al, 2000). Полагают, что в качестве патогенетической основы метаболических нарушений выступает повышение активности СНС, вследствие эпизодов гипоксии и гиперкапнии во время частых пробуждений (Somers V. et al., 1995; Salvador J. et al., 2004).

Одно из крупнейших мультицентровых исследований, проведенное Narang MB с соавторами в 2012 году, описывает взаимосвязь НДС с основными факторами риска ССП у детей (показателями липидного обмена, АД, ИМТ). В исследование было включено 4104 подростка. В результате работы была выявлена

прямая взаимосвязь между НДС и повышенными уровнями холестерина, АД, ИМТ. Существенным ограничением данного исследования является то, что нарушения дыхания диагностировались не с помощью инструментальных методов, а с помощью опросников (Narang I. et al, 2012). Полученные данные по нарушениям метаболических параметров и уровню АД у детей с НДС подтверждаются и в последующих работах (Suri J. et al., 2015).

В работе Eva R.C. в популяции 11-летних детей с ожирением и СОАС повышенные цифры глюкозы и инсулина коррелировали со степенью тяжести СОАС, ИД, количеством микропробуждений за час независимо от ИМТ (de la Eva R.C. et al., 2002). Влияние на углеводный обмен убедительно доказываются и в более поздних работах: в многолетнем исследовании на популяции из 42 детей 12-18 лет определено влияние тяжести СОАС на повышение уровней инсулина, глюкозы и НОМА-IR (анализ проводился с поправкой на возраст и ИМТ) (Bhushan B., 2015).

Особый интерес представляет российская работа Кожевниковой О.В. с соавторами, в которой было показано, что дети с повышенным ИМТ на фоне СОАС имеют дополнительные предпосылки для развития сердечно-сосудистых заболеваний в виде скрытых периодов гипогликемии в ночной период (Кожевникова О.В. с соавт., 2015).

В исследовании, проведенном на 104 подростках определялось наличие взаимосвязи между СОАС и метаболическим синдромом у детей. Было показано, что тяжесть СОАС независимо коррелирует с показателями липидного обмена и уровнем гликемии у обследованных детей (Verhulst S.L. et al., 2007). Аналогичное исследование на 270 подростках проводилось Redline: с поправкой на ИМТ, СОАС независимо коррелировал с уровнем АД, дислипидемией и уровнем инсулина (Redline S. et al., 2007).

Одно из масштабных исследований последних лет, оценивающих влияние СОАС на кардиометаболические факторы риска, было проведено Quante с соавторами на 464 детях в возрасте от 5 до 10 лет. Была обнаружена взаимосвязь полисомнографических параметров с показателями липидного профиля, глюкозы,

воспалительными маркерами, АД и ЧСС. После лечения СОАС методом аденотонзиллэктомии (АТ) через 7 месяцев не было обнаружено улучшения кардиометаболических параметров (Quante M. et al., 2015). В исследовании 2017 года, напротив, было доказано улучшение показателей липидного обмена у детей с СОАС и ожирением после назначения СРАР-терапии, что свидетельствует в пользу независимой роли НДС в развитии дисбаланса липидного обмена (Amini Z., 2017).

Поскольку в основе СОАС помимо активации множества патогенетических механизмов лежит также снижение продолжительности нормального сна, необходимо также остановиться на ряде крупных исследований, оценивающих связь продолжительности сна и сердечнососудистый риск у детей. В 2011 году на популяции китайских подростков было подтверждено, что продолжительность сна менее 6,5 часов ассоциирована с более высокими цифрами холестерина (Kong A.P. et al., 2011). В исследовании, включившем 14000 подростков, короткая продолжительность сна была ассоциирована с повышенным уровнем холестерина в дальнейшем во взрослом возрасте (Gangwisch J.E. et al., 2010).

В исследовании Philips с соавторами в 2000 году было обнаружено, что уровень лептина у взрослых пациентов с СОАС почти в 2 раза выше, чем у пациентов с изолированным ожирением (Phillips V.G. et al., 2000). Другие исследования с проведением СРАР терапии показали, что лечение СОАС приводит к уменьшению уровня лептина при сохраняющейся массе тела (Chin K. et al., 1999). На детской популяции подобные работы не проводились.

Нарушения дыхания во сне и артериальная гипертензия у детей

Известно, что повышение АД в детском возрасте является предиктором развития АГ у взрослых (Goonasekera C.D. et al., 2000; Sun S.S. et al., 2007). СОАС является известным фактором риска развития АГ у взрослых пациентов (Peppard P. et al., 2000; Shahar E. et al., 2001; Свиряев Ю.В., 2010), на детской популяции большинство исследований также свидетельствуют в пользу склонности к АГ

пациентов с СОАС.

В ходе эпизода апноэ системное АД характеризуется специфической динамикой: в начале наблюдается быстрое снижение цифр АД, по мере продолжительности апноэ отмечается плато показателей АД, а после восстановления дыхания АД быстро нарастает, не только достигая прежнего уровня, но и формируя своеобразный пик, который исчезает лишь после стабилизации дыхания. Полагают, что увеличение АД после окончания эпизода апноэ связано с увеличением венозного возврата вследствие снижения внутригрудного давления и активацией СНС (Кельмансон И.А., 2006).

Колебания АД выражено зависят от степени десатурации, возникающей в ходе апноэ: максимальные цифры АД наблюдаются в момент максимальной десатурации. Изменения САД составляет приблизительно $2,4 \pm 1,3$ мм.рт.ст. на каждый 1% десатурации, ДАД - $1,4 \pm 0,8$ мм.рт.ст. (Кельмансон И.А., 2006).

Проспективное исследование, проведенное Leung LC, включило 96 детей (6-15 лет) с ожирением и без, которым был проведен 24-часовой мониторинг АД и полное ПСГ-исследование (Leung L.C. et al., 2006). В группе детей с ожирением с ИАГ более 5 артериальную гипертензию имели 55% детей против 20% детей с ИАГ менее 5 (ОШ 6,6, 95%ДИ 1,0-44,3). В ретроспективном исследовании детей с ожирением (4-19 лет) у пациентов с диагностированной артериальной гипертензией СОАС встречался значительно чаще, чем у детей без АГ – 64% против 29% (Reade E. et al; 2004).

Исследование, проведенное на 306 азиатских детях в возрасте 6-13 лет, определило, что АД было независимо ассоциировано как с ИАГ, так и с тяжестью гипоксемии (Li A.M. et al., 2008). Причем характер повышения АД отмечался систоло-диастолический, что противоречит работе Leung L.C, в которой отмечается изолированное повышение систолического АД у детей с СОАС (Leung L.C., 2006). В работах Marcus C. и Kohyama J. было доказано что дети с СОАС имеют значительно более высокие цифры АД по сравнению с детьми с первичным храпом (группы сопоставимы по ИМТ) (Marcus C.L. et al., 1998; Kohyama J. et al., 2003).

В одной из недавних работ подтверждаются значимые корреляции между различными показателями АД и показателями тяжести СОАС - ИАГ, ИД, сатурацией на детях с ожирением (Tagetti A. et al., 2017).

Улучшение показателей АД после устранения НДС доказано в работе L. Walter в 2013г (Walter L., 2013). Аналогичные результаты получены в работе Куо Y. с соавторами в 2015 году, однако обратимость доказана только для детей без ожирения (Куо Y. et al., 2015).

Существенным ограничением многих работ является то, что при оценке влияния СОАС на АГ отсутствовали поправки на ИМТ.

Есть и противоречивые данные относительно связи АГ с НДС у детей. В исследовании Amin, проведенном на небольшой выборке детей с ожирением отличий по уровню АД у детей с СОАС и без не отмечалось. Однако, данное исследование не обладает значимой статистической силой (Amin R. et al., 2008). В работе того же автора подтверждается нарушение циркадных ритмов АД у детей с нарушениями дыхания во сне (недостаточное ночное снижение АД у детей с СОАС) и большая вариабельность систолического, диастолического и среднего АД (Кельмансон И.А., 2006; Amin R.S. et al., 2004). Известно, что недостаточное снижение АД в ночное время ассоциировано с повышенным риском органного поражения и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом (Fagard et al., 2009; Свиряев Ю.В., 2010). Дисрегуляция АД у детей с СОАС подтверждается и другими исследованиями (Xu Z. et al., 2013; Guilleminault C. et al., 2004). В работе Walter L. с соавторами демонстрировалось снижение барорефлекторной чувствительности и повышение вариабельности АД у детей с СОАС (Walter L., 2013).

Нарушения дыхания во сне и развитие эндотелиальной дисфункции у детей.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является известным ранним признаком развития атеросклероза. В многочисленных исследованиях, проведенных на взрослых пациентах, демонстрировалась ассоциация СОАС с различными

маркерами ЭД: уровнем молекул адгезии (Ohga E. et al., 1999; Chin K. et al., 2000; Свиряев Ю.В., 2010), гомоцистеином (Svatikova A. et al., 2004; Свиряев Ю.В., 2010), фибриногеном, ингибитором активатора плазминогена (Rangemark C., 1995). На взрослой популяции убедительно доказано, что СОАС ассоциирован со снижением уровня монооксида азота и увеличением эндотелий-зависимой вазодилатации, что устраняется назначением СРАР-терапии (Schulz R. et al., 2000; Ohike Y. et al., 2005).

Активация оксидативного стресса, вторичного по отношению к гипоксии и микропробуждениям, с последующим запуском провоспалительных механизмов лежит в основе развития ЭД у детей и независимо от ожирения может быть ассоциирована с СОАС (Bhattacharjee R. et al., 2011; Verhulst S. L. et al., 2008; Gozal D. et al., 2008). Основными биомаркерами оксидативного стресса являются нейтрофильные хемокины, окисленные ЛПНП, изопростаны и нитротирозин (Schulz R. et al., 2000; Svatikova A. et al., 2004). Повышенная продукция радикалов кислорода, таких как супероксид-анионы и гидроксил радикалы напрямую может инактивировать NO с образованием токсических образований (Beckman J. et al., 1996). Помимо этого, во время оксидативного стресса происходит повышенное образование свободных радикалов, являющихся токсичными для биомембран и запускающих процессы перекисного окисления липидов (Schulz R. et al., 2000; Свиряев Ю.В., 2010). Заслуживает внимание работа, описывающая влияние ферментативного комплекса НАДФ-оксидазы на развитие оксидативного стресса и ЭД у детей с нарушениями дыхания (Loffredo L. et al., 2015).

Одним из факторов развития эндотелиальной дисфункции является повышенное содержание гомоцистеина. Гомоцистеин является серосодержащей аминокислотой, которая может самоокисляться до пероксида водорода и свободных радикалов, которые могут оказывать токсичное действие на клетки эндотелия. В норме клетки эндотелия обезвреживают гомоцистеин путем связывания его с монооксидом азота, при снижении уровня NO высокая концентрация гомоцистеина повреждает эндотелий и еще больше угнетает продукцию NO, образуя замкнутый круг. В исследовании Jordan W. с соавторами

(2004) СОАС был независимо связан с повышением уровня и гомоцистеина и СРБ, а проведение СРАР терапии приводило к снижению уровня гомоцистеина на 30% (Jordan W. et al, 2004). В то же время некоторые другие исследователи не подтвердили данных наблюдений (Svatikova A. et al, 2004). На детях с СОАС исследования уровня гомоцистеина не проводились.

Микроальбуминурия (МАУ) является признанным маркером ЭД и предиктором развития ССП, однако работ, изучающих связь СОАС с МАУ, не проводилось ни на взрослой популяции, ни у детей.

В работе Bhattacharjee 2012 года развитие ЭД наиболее часто встречается у детей с СОАС и сопутствующим ожирением (62,5%), у детей с СОАС без ожирения частота составила 20%, у детей с изолированным ожирением - 38,7% (Bhattacharjee R. et al., 2012).

В исследовании Gozal D с соавторами было доказано более частое возникновение ЭД у детей с СОАС по сравнению с контрольной группой, причем после лечения СОАС отмечалось существенное улучшение функции эндотелия, что свидетельствует об обратимом характере ЭД (Gozal D. et al., 2007). Улучшение эндотелиальной функции после СРАР терапии у детей также было подтверждено позднее в работе Kheirandish-Gozal (Kheirandish-Gozal L. et al., 2010).

Однако по данным Koren с соавторами, связь структурных изменений каротидных артерий (комплекса интим-медиа) у детей 12-17 лет с СОАС в большей степени зависела от степени ожирения, нежели от НДС (Koren D., 2015).

Нарушения дыхания во сне и активация системной воспалительной реакции у детей

Среди механизмов активации системной воспалительной реакции у больных с СОАС можно выделить дисбаланс вегетативной нервной системы с преимущественным повышением баланса СНС и увеличение уровней воспалительных цитокинов в ответ на преходящую гипоксию (Foster G. et al,

2007). Помимо этого, часто сопутствующее СОАС ожирение также характеризуется провоспалительным состоянием. Есть мнение, что локальное воспаление в области носоглотки у больных с СОАС также может вносить вклад в развитие системной воспалительной реакции (Коростовцева Л.С., 2013).

СРБ является одним из маркеров воспаления, синтезируется в печени и регулируется цитокинами, в основном интерлейкином 6 (Свириев Ю.В., 2010). Известно, что повышенный уровень СРБ является известным фактором риска ССП, как у взрослых, так и у детей (Larkin E. et al., 2005). Поскольку уровень его достаточно стабилен на протяжении суток, он может относительно достоверно отражать уровень воспалительного ответа (Meier-Ewert et al., 2001). Связь уровня СРБ с СОАС у детей спорна.

В аналитическом обзоре Ingram DG с соавторами и работах других авторов было показано, что у детей с СОАС отмечаются более высокие цифры СРБ, которые снижаются после проведения АТ (Ingram D.G. et al., 2013; Iannuzzi A. et al., 2013). Уровень СРБ в исследовании Chu L 2012 года, проведенном на детях с ожирением с СОАС, были ассоциированы с ИАГ, хотя после АТ оставался все равно повышенным (Chu L. et al., 2012). Обнаружено также несколько небольших исследований опровергающих взаимосвязь уровня СРБ у детей с СОАС (Kaditis A.G. et al., 2005; Van Eyck et al., 2014).

Помимо уровня СРБ, в ряде исследований было обнаружено, что дети с СОАС имеют повышенные уровни фактора некроза опухоли альфа, интерферона γ , интерлейкина -6, -8 и -17, подтверждающие у детей роль СОАС в развитии хронического воспалительного процесса (Huang Y. et al., 2016; Gozal D. et al., 2008). Одно из масштабных исследований, подтверждающее данное влияние, проведено Gileles-Hillel в 2014 году на 204 детях 4-15 лет с ожирением (Gileles-Hillel A. et al., 2014). Однако существенным ограничением исследования оказалось отсутствие оценки независимого вклада СОАС в развитие провоспалительного ответа. Обратимость хронического воспалительного процесса у детей с СОАС подтверждается снижением уровня интерлейкина-6 после АТ (Zhong A. et al., 2015).

СОАС у взрослых несет прокоагулянтное действие (Vokinsky G. et al., 1995). Известно, что фибриноген, белок острой фазы воспаления, не только влияет на свертывающую систему крови, реологию и агрегацию тромбоцитов, помимо этого, фибриноген является участником атеросклеротических процессов, поскольку способен напрямую стимулировать атерогенез, превращаясь в фибрин, связывая холестерин ЛПНП и стимулируя пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке (Свириев Ю.В., 2010). В одной из работ на детской популяции было доказано, что у храпящих детей имеются повышенные уровни утреннего фибриногена (Kaditis A.G. et al., 2004).

Нарушения дыхания во сне и нарушения сердечного ритма у детей

Нарушения сердечного ритма у взрослых пациентов с СОАС хорошо известны. Наиболее часто встречаются синусовая брадикардия и синоатриальные блокады, атриовентрикулярные блокады различных степеней, желудочковая экстрасистолия и фибрилляция предсердий, частота которых составляет около 60%. Однако, к потенциально опасным аритмиям можно отнести лишь около 8% (Чазова И.Е. с соавт., 2009; Коростовцева Л.С., 2013).

Характерной особенностью нарушений ритма у пациентов с СОАС является их возникновение во время сна, преимущественно во время эпизодов апноэ (Вейн А. с соавт., 2002). Нарушения ритма, не обусловленные СОАС, напротив, возникают чаще в дневное время, к ночи уменьшаются и не купируются назначением СРАР-терапии (Белов А.М. с соавт., 2004).

У детей с СОАС нарушения ритма мало изучены. Большинство работ из них описывают изменения ЧСС и вариабельности сердечного ритма на фоне СОАС, прочие нарушения ритма у детей на фоне НДС в литературе практически не описываются, по-видимому, из-за их низкой встречаемости у детей.

Известно, что в физиологических условиях ЧСС в период сна существенно ниже, чем во время бодрствования. Пробуждение, вызванное любой причиной, ведет к немедленному существенному увеличению ЧСС, связанному с

повышением тонуса СНС. Непосредственно во время эпизодов апноэ возникает брадикардия, затем, во время гипервентиляционной фазы, ЧСС возрастает, формируя картину эпизодов брадикардии-тахикардии. По мнению ряда авторов, наличие данных эпизодов во время сна и отсутствие их во время бодрствования является характерным диагностическим признаком СОАС у детей (Кельмансон И.А., 2006). Особенностью циклических изменений ЧСС на фоне эпизодов апноэ является их большая амплитуда, а степень выраженности их зависит от степени десатурации в эпизодах апноэ, а также от тех сопутствующих патологических состояний, которые могут влиять на соотношение активности СНС и ПНС (Trelese R. et al; 1986).

Известно, что наиболее распространенным вариантом аритмии, возникающей во время сна у детей, является синусовая брадикардия, реализующаяся вагусопосредованными механизмами (Кельмансон И.А., 2006). Брадикардия может выступать в качестве защитного механизма, направленного на снижение потребности миокарда в кислороде на фоне десатурации во время эпизодов апноэ. Считается, что в основе патогенеза брадикардии лежит, прежде всего, гипоксия синусового узла и атриовентрикулярного соединения во время приступов апноэ (Guilleminault C. et al., 1983).

Одна из немногих работ, посвященная изучению развития синусовой аритмии у детей с СОАС, была проведена на 80 детях (средний возраст 7,5+/-2,6 лет) с использованием ПСГ. В ходе исследования была подтверждена значительная взаимосвязь между развитием синусовой аритмии и ИАГ (Kabir M. et al., 2013).

В работе Khositseth с соавторами были обследованы 124 пациента детского возраста, страдающие СОАС. Результаты показали, что у детей с СОАС не обнаружено выраженных аритмологических событий, связанных с СОАС, однако, вариабельность ЧСС и максимальная ЧСС во время стадии REM были в выраженной зависимости от тяжести СОАС (Khositseth A. et al., 2013). Исследование Quante с соавторами также подтверждает взаимосвязь ИАГ с параметрами ЧСС у детей (Quante M. et al., 2015). Влияние терапии СОАС на

снижение ЧСС у детей было отмечено в исследовании Brockmann (2015 год), проведенном на 464 детях в возрасте до 5 до 10 лет. Других влияний СОАС на ССС у детей в этой работе обнаружено не было (Brockmann P.E., 2015).

Известно, что у взрослых пациентов снижение вариабельности сердечного ритма ассоциировано с повышенным риском развития ССЗ (Martin G.J. et al., 1987; Tsuji H. et al., 1996; Dekker J.M. et al., 2000). В исследовании Liao с соавторами было зарегистрировано значимое снижение вариабельности сердечного ритма и у детей с НДС (Liao D. et al., 2010).

Интересной является работа, посвященная изучению СОАС у детей с синдромом удлиненного интервала QT. Известно, что и нарушения НДС и синдром удлиненного QT являются факторами риска развития нарушений ритма. Выявлено, что у детей с СОАС имеется прямая связь ИАГ и продолжительностью интервала QT, а терапия СОАС может способствовать уменьшению продолжительности интервала QT и, как следствие, снижать риск возникновения аритмий и внезапной смерти (Shamsuzzaman A. S. et al., 2015).

Нарушения дыхания во сне и ремоделирование сердца у детей

Под ремоделированием сердца понимают комплекс изменений размеров, формы, структуры, биохимических и функциональных свойств миокарда под влиянием различных факторов (Maish B., 1996), что играет самостоятельную роль в прогнозе больных (Свириев Ю.В., 2010).

В исследовании на взрослых было показано, что СОАС может не только усилить нежелательный эффект повышенного АД на миокард, но и может вызывать ремоделирование левого желудочка независимо от АГ (Hedner J. et al., 1990; Noda A. et al.; 1995; Drager L.F. et al., 2007), также было показано, что СОАС может способствовать развитию систолической и диастолической дисфункции независимо от наличия сопутствующей кардиальной патологии (Alchanatis M. et al., 2002; Kraiczi H. et al., 2001). Помимо этого, на взрослой популяции доказана выраженная регрессия повышенной массы миокарда ЛЖ после 6 месяцев СРАР-

терапии при неизменном весе пациентов (Sukhija R. et al., 2006). Необходимо отметить, что есть ряд работ опровергающих развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у взрослых пациентов с СОАС (Davies R. et al., 1994).

Патогенетической основой увеличения массы миокарда левого желудочка при СОАС (помимо опосредованного влияния через повышенный и дисрегулируемый уровень АД) являются выраженные колебания внутригрудного давления с увеличением венозного возврата и постнагрузки. Также известно, что повышенная активация СНС, возникающая при СОАС с непосредственным участием катехоламинов и развитием гиперинсулинемии, играет роль в развитии гипертрофического ответа со стороны миокарда ЛЖ (Palatini P. et al. 2000).

Недостаточно изученным остается вопрос о структурном ремоделировании левого желудочка у детей с СОАС. В 2002 году Amin с соавторами впервые изучили данный вопрос на группе из 47 подростков. Основная и контрольная группы были сопоставимых по ИМТ, АД, возрасту и расе. Было продемонстрировано 11-кратное увеличение риска развития ГЛЖ у детей с НДС. 14 пациентов (29%) имели аномальную геометрию ЛЖ (из них 3 пациента из контрольной группы и 11 из группы с СОАС): 13 подростков с ГЛЖ и у одного имелось ремоделирование левого желудочка. Из 13 пациентов с ГЛЖ 10 имели эксцентрическую гипертрофию и 3 концентрическую. Поскольку у пациентов с СОАС преобладала эксцентрическая гипертрофия авторы предположили, что на ранних стадиях заболевания перегрузка давлением не является основным механизмом развития ГЛЖ (Amin R.S. et al., 2002). Те же авторы показали снижение диастолической функции ЛЖ у детей с СОАС, причем после терапии СОАС отмечалась положительная динамика с виде обратного развития левожелудочковой дисфункции (Amin R.S. et al., 2005). Аналогичные данные получены в более позднем исследовании Chan J. с соавторами, проведенном на 101 ребенке в возрасте от 6 до 13 лет. Было показано, что СОАС является независимым фактором развития лево- и правожелудочковой дисфункции (Chan J. et al., 2009).

Помимо гемодинамических факторов ГЛЖ, выделяют также нейрогуморальные детерминанты ремоделирования, такие как активность РААС (Duprez D. et al. 1993), влияние на которую может оказывать СОАС (Saarelainen B. et al., 1996).

Необходимо отметить, что данных для однозначных выводов о наличии непосредственного влияния СОАС на развитие ГЛЖ как у взрослых пациентов, так и у детей все же недостаточно. Возможно, его влияние является добавочным или в большей степени опосредованным через АГ или ожирение (Amin R.S. et al., 2002).

Нарушения дыхания во сне и развитие легочной гипертензии у детей

Ряд работ описывает развитие повышенного сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения, развитие легочной гипертензии (ЛГ), ремоделирование правого желудочка с развитием систолической и диастолической дисфункции, которые могут приводить к развитию легочного сердца у взрослых и детей с СОАС (Chaouat A. . et al., 1996; Sajkov D. et al., 1999).

Обнаружено, что у пациентов с СОАС характерна прямая зависимость между степенью десатурации и с повышением цифр давления в малом круге кровообращения (Scharf S. et al., 1984; Кельмансон И.А., 2006). Подобно системному АД, максимальное повышение цифр легочного давления наблюдается непосредственно после апноэ, однако возвращение к исходным цифрам после окончания эпизода для легочного давления не характерно (Кельмансон И.А., 2006).

В исследовании Sofer и Tal было показано что у 37% детей с СОАС присутствует правожелудочковая дисфункция, соответствующая повышенному давлению в ЛА (Sofer S. et al., 1988; Tal A. et al., 1988). Однако, клинические признаки легочной гипертензии выявляются только у 7% пациентов (Tal A. et al., 1988).

Формирование легочного сердца редко встречается на сегодняшний день у детей с СОАС (Кельмансон И.А., 2006). Важно отметить, что в случае формирования у ребенка легочного сердца на фоне СОАС возможна его обратная динамика на фоне лечения основного заболевания (Brouillette R.T. et al., 1982).

Можно сделать вывод, что данные литературы о взаимосвязи СОАС и факторов риска ССП на детской популяции малочисленны и недостаточны для формирования окончательных заключений. Особенно это касается популяции российских детей, поскольку исследования на эту тему практически отсутствуют. Большинство зарубежных исследований имеют выраженные статистические ограничения, наиболее часто в силу недостаточной выборки или отсутствия учета кофакторов. Крайне недостаточно освещенным моментом в литературе остается вопрос об обратном развитии сердечно-сосудистых осложнений после терапии СОАС у детей.

1.4. Особенности нейрокогнитивной и поведенческой сфер у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне

В нейропсихологии под когнитивными функциями принято понимать наиболее сложные функции головного мозга, необходимые для осуществления процесса рационального познания мира (Антропов Ю. Ф., 1996). К таким функциям относятся восприятие информации (гнозис, различные виды внимания, концентрации), ее анализ и обработка (исполнительные функции), хранение (память) и передача (праксис и речь).

Когнитивные расстройства представляют одну из основных проблем неврологии и психиатрии и наблюдаются не менее чем у 20% детей и подростков (Антропов Ю. Ф., 1996). Помимо этого, часто в детской популяции встречаются дефицит внимания с гиперактивностью (до 7% детей) (Заваденко Н. Н., 2006) и эмоциональные нарушения (Mitchell, R.B. et al., 2006; Beebe, D.W. et al., 2006).

С современных позиций невозможно понимать когнитивные и поведенческие проблемы без анализа нарушений сна. Сон, являясь важным функциональным

состоянием, обеспечивает когнитивные процессы, выбор копинг-стратегий, обеспечивает процессы консолидации памяти и усвоение новой информации и навыков (Калашникова Т. П. с соавт. 2014).

Ухудшение познавательных функций у людей с СОАС подробно изучалось с 1980-х годов. Воздействие СОАС на познавательные процессы и поведение неплохо исследовано на взрослых пациентах. Наиболее распространенные когнитивные расстройства при СОАС, о которых сообщают в большинстве исследований - это расстройства исполнительных функций, внимания и памяти (Lal C. et al., 2012; Ferini-Strambi L. et al, 2013).

Среди исследований в данной области нельзя не остановиться на масштабном исследовании когнитивных функций, страдающих СОАС Arnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). Данное исследование было проведено в 2011 году и включало 1204 взрослых пациентов. Была обнаружена связь десатураций с ухудшением нейрокогнитивных функций по некоторым параметрам интеллекта, внимания и быстрой реакции. Однако не обнаружено никаких корреляций между ИАГ и нейрокогнитивными функциями (Quan S.F. et al., 2011). Позднее, в 2012 году данное исследование было продолжено в качестве двойного слепого рандомизированного шестимесячного многоцентрового исследования, включившем 1098 участников с диагностированным СОАС. По данным этого исследования лечение методом CPAP привело к улучшению показателей исполнительных функций, что свидетельствует в пользу независимого вклада СОАС в эти нарушения. В данном исследовании также нашло подтверждение отсутствие корреляционных связей СОАС с памятью, способностью к обучению, вниманием и психомоторными функциями (Kushida S.A. et al., 2012).

СОАС частая проблема не только взрослых пациентов, но и детей. Диагноз СОАС у детей часто сложнее в постановке и является более серьезным с точки зрения последствий для роста и развития (Erler T. et al., 2004). Результаты ряда исследований показали, что возникновение СОАС у детей в критические периоды развития головного мозга может вызывать долгосрочное негативное влияние на

когнитивные функции (Halbower A. et al., 2006; Зенков Л.Р., 2010).

У детей с СОАС в ряде исследований подтверждается ухудшение исполнительных функций, памяти, внимания, повышенная дневная сонливость, различные нарушения поведения, в том числе синдром дефицита внимания с гиперактивностью, и изменения эмоционального фона (Davies C.R. et al., 2016; Sforza E. et al., 2010; Beebe D. et al., 2003; Jackson M. et al., 2011). В исследовании Beebe, проведенном на 163 детях и подростках с повышенной массой тела, показатели школьной успеваемости и поведения были хуже у детей с СОАС и находились в прямой зависимости от показателей его тяжести (Beebe D.W. et al., 2010).

Основные последствия влияния СОАС на психологическую сферу у детей можно разделить на:

- ухудшение исполнительных функций;
- ухудшение различных видов памяти, внимания, концентрации;
- различные нарушения поведения, синдром дефицита внимания с гиперактивностью;
- ухудшение настроения, апатия, негативный эмоциональный фон (Sforza E. et al., 2010; Beebe D.W. et al., 2003; Adams N. et al., 2001; Jackson M.L. et al., 2011).

При анализе исследований, проведенных в различных группах, выявлено, что влияние СОАС на психологические функции у детей существенно отличается в зависимости от возраста. С этой точки зрения обращают на себя внимание два исследования. В первом изучались 136 детей школьного возраста с различными степенями тяжести СОАС. С помощью полисомнографического исследования (ПСГ) детей классифицировали в 4 группы: дети с привычным храпом, умеренным СОАС, тяжелым СОАС и контрольная группа без НДС. У детей школьного возраста с различными степенями тяжести СОАС и у детей с привычным храпом подтвердилось наличие нарушений поведения, дефицита внимания и исполнительных функций по сравнению с контрольной группой (Bourke R.S., 2011). Другое исследование, посвященное детям дошкольного

возраста, также страдающим привычным храпом и СОАС, показало достоверно более плохие результаты по параметрам поведения, однако, познавательные функции не отличались от контрольной группы (Jackman A.R. et al., 2012). Отсутствие влияние СОАС на коэффициент IQ у детей данного возраста подтверждалось и в исследовании Pietropaoli N., проведенном на 41 ребенке (Pietropaoli N. et al., 2015). Возможно, своевременная диагностика и лечение СОАС в дошкольном возрасте может предотвратить развитие познавательной дисфункции у таких детей в будущем.

Одно из центральных понятий когнитивной сферы - «исполнительные функции» изменения, в системе которых могут приводить к познавательной и поведенческой дисфункции. У детей исполнительные функции подвергаются быстрому развитию вплоть до юности и их систему можно считать достаточно уязвимой для любого стрессорного фактора, в том числе дыхательных расстройств (Esposito M. et al., 2013). В настоящее время появляется все больше исследований, позволяющих оценить влияния НДС на исполнительные функции у детей (Bourke R.S. et al. 2011; Archbold K.H. et al., 2004; L.M. O'Brien et al., 2004).

Одно из последних крупных рандомизированных исследований, включившее 79 детей подтвердило наличие нарушений исполнительных функций у детей с расстройствами дыхания во сне. Причем, индекс апноэ-гипопноэ, индекс десатурации, средний процент снижения сатурации выражено коррелировали с количеством ошибочных ответов при тестировании (Esposito M. et al., 2013). Интерес вызывает также исследование Miano S, изучившее снижение IQ у детей с СОАС по сравнению с контрольной группой (Miano S. et al., 2011).

Влияние на процессы памяти, внимания и зрительно-моторной координации у детей с СОАС подтверждается в исследовании Lau E. с соавторами в 2015 году, проведенном на 45 детях 8-12 лет (Lau E. et al., 2015). Аналогичные результаты получены в исследовании Chan K. в 2014 г (Chan K. et al., 2014).

Связь НДС с ухудшением поведения у детей определяется в работе Chang H.L. (Chang H.L. et al., 2014).

По мнению ряда авторов, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) у детей также имеет вторичный характер по отношению к СОАС. Так, в одном из последних исследований, у 95% детей с доказанным СДВГ были диагностированы признаки СОАС (Youssef N.A. et al., 2011).

Отдельного упоминания заслуживает повышение дневной сонливости у детей с СОАС, которая сама по себе может приводить к поведенческим, эмоциональным изменениям и когнитивному дефициту (Adams N. et al., 2001).

Необходимо отметить, что существуют работы, опровергающие связь СОАС у детей с различными психологическими нарушениями (O'Brien L. et al., 2004; Calhoun S.L. et al., 2009; Quan S. et al., 2013). Исследование О'Брайена, выполненное на 35 детях, подтвердило наличие снижения внимания и исполнительных функций у детей с расстройствами дыхания во сне, однако, опровергло влияние последних на поведение (O'Brien L. et al., 2004). Согласно Калхауну и др. никаких достоверных корреляций между нейропсихологическим функционированием и объективными индексами гипоксии или фрагментации сна не обнаружено. Исследование носило масштабный характер и включило 571 ребенка в возрасте 6-12 лет, страдающего расстройствами дыхания во сне умеренной степени тяжести. Авторы делают выводы, что НДС являются сопутствующими для имеющегося нейрокогнитивного дефицита, а не причинными (Calhoun S.L. et al., 2009).

Отрицательные связи когнитивных параметров с НДС также были получены на популяции детей в работе Jackman A. с соавторами. В группе 135 детей были изучены познавательные способности и нарушения поведения. В работе подтвердилось наличие связей между ухудшением поведения и НДС различной тяжести, однако, в когнитивной сфере такие корреляции были отрицательными (Jackman A.R. et al., 2012).

Еще более противоречивой представляются информация о влиянии привычного храпа на психологическое функционирование у детей. По некоторым данным, храпящие дети без СОАС имеют нормальное нейрокогнитивное функционирование (Cai X.H. et al., 2013). Напротив работа Kennedy J. с

соавторами и некоторые другие исследования свидетельствуют в пользу того, что дети с первичным храпом, так же как и группа детей с СОАС имеют сложности с поведением, ухудшение внимания, памяти и исполнительных функций по сравнению с контрольной группой (Kennedy J.D. et al., 2004; Brockmann P.E. et al., 2012). В одной из работ дети с первичным храпом показали еще худшее когнитивное функционирование по сравнению, как с контрольной группой, так и с группой детей с СОАС (Uema S.F. et al., 2007), что однако не нашло подтверждения в других работах.

При анализе нейроконгнитивных, поведенческих и эмоциональных нарушений у детей с СОАС нельзя не учитывать вклад сопутствующей патологии. Наиболее частой сопутствующей патологией у детей с СОАС в подростковом возрасте является избыточная масса тела и ожирение, в дошкольном и младшем школьном – адено tonsиллярная гипертрофия. Вклад ожирения в когнитивное функционирование у детей является спорным и подробно анализировался выше. Необходимо понимать, что у детей с избыточной массой тела и ожирением когнитивная дисфункция может являться следствием эмоционально-мотивационных нарушений на фоне депрессивного состояния (Дубинина Е.А. с соавт., 2018). Ухудшение когнитивных функций, памяти и внимания у детей с гипертрофией аденоидов и миндалин и сопутствующим СОАС было подтверждено в исследовании Suratt P. (Suratt P.M. et al., 2006). Нужно отметить, что размер миндалин не явился предиктором когнитивных и поведенческих нарушений (Kennedy J.D. et al., 2004).

Другим не менее важным вопросом является обратимость психологических нарушений у детей после разрешения СОАС. Важность обусловлена как принципиальными вопросами актуальности ранней диагностики в случае необратимости, так и возможностью определить независимый вклад СОАС в развитие психологических нарушений. Многие исследования последних 10 лет свидетельствуют в пользу частичной или полной обратимости психологических нарушений после лечения СОАС у детей (Konstantinopoulou S. et al., 2016; Landau Y.E. et al., 2012). Одно из первых исследований на тему обратимости

когнитивного дефицита у детей с СОАС было проведено Friedman В. с соавторами в 2003 году. Оно показало улучшение когнитивных функций у детей с СОАС до уровня контрольной группы через несколько месяцев после проведения АТ.

В 2007 году исследование на 117 детях школьного возраста с НДС показало статистически и клинически значимое улучшение после АТ поведения, познавательных функций, уменьшение гиперактивности и улучшение внимания (Wei J.L. et al., 2007). Аналогично, в двух подобных исследованиях подтверждалось улучшение поведенческих показателей после АТ, причем улучшение являлось независимым от пола, возраста, этнической принадлежности, родительского образования, дохода и изначальной тяжести СОАС (Mitchell R.V., 2007).

Заслуживает внимание и исследование посвященное оценке когнитивной функции и поведенческих характеристик после АТ и у детей дошкольного возраста. Были исследованы 45 детей (средний возраст 45.5 ± 9 месяцев) с СОАС были и 26 здоровых детей контрольной группы (средний возраст 48.6 ± 8 месяцев). ИАГ в группе детей с СОАС был 13.2 ± 10.7 . У детей с СОАС было обнаружено снижение исполнительных функций, внимания и словарного запаса. Родители и учителя описывали группу детей с СОАС, как детей, имеющих значительно больше проблем с поведением, а анкетный опрос выявил снижение качества жизни детей с СОАС по сравнению с детьми контрольной группы. Через год после АТ было отмечено улучшение вербальных и моторных навыков, внимания, а также улучшение многих параметров поведения (Landau Y.E. et al., 2012). К аналогичным выводам приходят авторы метааналитического обзора 2016 года (с включением 898 пациентов) – у детей с СОАС после АТ отмечается улучшение нейрокогнитивных функций и повышение IQ, особенно в дошкольном возрасте (Song S. et al., 2016).

Однако, не все исследования однозначно подтверждают улучшение нейропсихологических функций после АТ (Esteller E. et al., 2013; Giordani B. et al., 2012, Hogan A.M. et al., 2008). В исследование Giordani B и других после АТ у

детей с СОАС отмечалось улучшение школьной успеваемости, внимания и памяти наряду с улучшением родительской оценки поведения. Однако, показатели абстрактных способностей, арифметических вычислений, внимания не улучшались (Giordani B. et al., 2012). Исполнительные функции сохранялись, резко сниженными, после АТ и в исследовании Hogan A. с соавт. в 2008 году (Hogan A.M. et al., 2008).

Исследования с проведением СРАР терапии с последующей оценкой психологических функций у детей единичны. В небольшом пилотном исследовании Yuan показано улучшение скорости моторных реакций на фоне успешной терапии неинвазивной вентиляцией легких у детей с СОАС (Yuan H. et al., 2012).

Необходимо учитывать, что в любом случае на отсроченный результат, по-видимому, оказывает влияние комплекс факторов, таких как возраст дебюта СОАС, тяжесть и продолжительность заболевания, а также интеллектуальный уровень до развития болезни, социально-экономический статус семьи и эффективность лечения.

Патофизиология психологических нарушений вследствие нарушений НДС у детей является плохо исследованной (O'Brien L.M. et al., 2002). Предполагается, что в основе ухудшения когнитивных функций лежит патологическое действие приходящей гипоксии и реакций arousals с фрагментацией сна на функционирование ЦНС. Данное предположение нашло свое подтверждение в исследовании Kennedy J. с соавторами в 2004 году, которое подтвердило влияние снижения сатурации более чем на 3% и фрагментации сна на снижение когнитивных функций, особенно на ухудшение памяти (Kennedy J.D. et al., 2004).

По мнению некоторых авторов, реакции arousal с фрагментацией сна, возникающие во время НДС, напротив, являются защитными механизмами, прерывающими апноэ, препятствуя усугублению гипоксии и позволяющими сохранить когнитивную функцию (Miano S. et al., 2011).

Помимо этого, в развитии нейрокогнитивного дефицита рассматривается роль повторяющихся эпизодов гиперкапнии, которые, по некоторым данным,

вливают на префронтальные исполнительные функции, такие как оперативная память, поведенческий контроль, анализ, организация мотивации, поведение, обучение и школьная успеваемость (Hill C. et al., 2006; Liukkonen K. et al., 2012).

Одним из осложнений СОАС является развитие АГ. Известно, что у взрослых АГ является фактором риска когнитивных расстройств, а успешная антигипертензивная терапия замедляет их прогрессирование (Petrella R. et al., 2012). Можно предположить, что у детей СОАС-ассоциированное повышение АД также может вносить вклад в развитие когнитивного дефицита, однако в детской популяции эта тема до настоящего времени остается неизученной.

В экспериментальных и клинических работах доказана патогенетическая роль повышения активности СНС, активации системной воспалительной реакции, оксидативного стресса и изменения уровня оксида азота на фоне интермиттирующей ночной гипоксии в развитии НКН у детей с СОАС (Davies C. et al., 2016; Yuan H.C. et al., 2012).

Уровень СРБ, отражающий активацию системной воспалительной реакции, может помочь идентифицировать у детей с расстройствами дыхания во сне более высокую восприимчивость к когнитивному дефициту, что было доказано на группе из 278 детей 5-7 лет. Повышение СРБ отмечается у детей с СОАС, и в большей степени у детей с сопутствующим нейрокогнитивным дефицитом, что свидетельствует о том, что величина воспалительного ответа при СОАС является детерминантой повышенного риска развития познавательных нарушений у таких детей (Gozal D., 2007).

Уровень IGF-1 тоже имеет патогенетическую связь с повышенным риском развития когнитивных нарушений у детей с СОАС. Группа детей 5-7 лет была исследована путем проведения ПСГ, также было проведено нейрокогнитивное исследование и исследование сыворотки крови на содержание IGF-1. Исследование показало, что уровни IGF-1 выше у детей с СОАС, особенно у тех, кто не имеет нейрокогнитивного дефицита. Предполагается, что достаточная величина ответа IGF-1 играет значительную защитную роль против нейрокогнитивной дисфункции, связанной с СОАС (Gozal D., 2009).

Интересные данные получены в исследовании Kheirandish-Gozal L. С соавторами в 2013 году по изучению уровней нейромедиаторов у детей с СОАС и когнитивной дисфункцией. Исследование, включило 50 детей с СОАС и 20 детей контрольной группы. Было показано, что у детей с СОАС отмечались ночные увлечения адреналина, норадреналина, гамма-аминомасляной кислоты и уменьшение содержания таурина. Помимо этого, изменения содержания гамма-аминомасляной кислоты и таурина, а также ночные уменьшения фенилэтиламина в моче, были значительно более выраженными среди детей, страдающих СОАС с когнитивными расстройствами, по сравнению с детьми с СОАС без когнитивного дефицита, что, видимо, отражает вовлеченность данных веществ в патогенетические механизмы нейрокогнитивных нарушений (L. Kheirandish-Gozal et al., 2013). Однако детальные особенности участия данных веществ в развитии психологических нарушений у детей с СОАС пока не изучены.

Согласно данным немногочисленных работ, еще одним возможным механизмом развития когнитивных нарушений у детей с СОАС, который может быть также ассоциирован с колебаниями АД на фоне апноэ, являются изменения мозгового кровотока, особенно в лобной коре и в гиппокампе, возникающие при эпизодах апноэ, гипоксии и увеличении парциального давления углекислого газа в крови (Hill С.М. et al., 2006; Nagahama Y. et al., 1997). В исследовании 2008 года была подтверждена обратимость гемодинамических нарушений в средней мозговой артерии у детей с расстройствами дыхания во сне после проведения АТ. Улучшились показатели быстрой реакции и визуального внимания, приближаясь по показателям к контрольной группе. Однако исполнительные функции остались на прежнем сниженном уровне (Hogan А.М. et al., 2008).

Нельзя не остановиться на макроскопических изменениях головного мозга у детей с СОАС. Влияние СОАС на способность к обучению и память, опосредуется через повреждение области гиппокампа, что подтверждается в недавнем исследовании Cha J. (Cha J. et al., 2017). Помимо этого, снижение объема серого вещества в префронтальной и темпоральных зонах мозга подтверждалось методом МРТ у детей с СОАС, также у детей с СОАС

отмечались более низкие показатели внимания и зрительно-моторной координации по сравнению с контрольной группой (Chan K. et al., 2014).

У детей с развивающейся когнитивной дисфункцией и без нее на фоне СОАС обнаружены также некоторые отличия на генетическом уровне. Аллель APOE epsilon4 чаще встречается у детей с НДС по сравнению с контрольной группой и особенно у тех детей, у которых присутствует нейрокогнитивный дефицит. Авторы делают вывод, что этот аллель связан с повышенным риском развития когнитивной дисфункции у детей с СОАС (Gozal D. et al., 2007). Помимо этого, получены данные о генетической предрасположенности к развитию СОАС-ассоциированных когнитивных дисфункций у лиц с полиморфизмами некоторых генов НАДФ-оксидазы (Gozal D. et al., 2012).

При рассмотрении прочих возможных предикторов ухудшения психологических функций на фоне СОАС у детей обращают на себя внимание данные о таком факторе риска как недоношенность в анамнезе. В 2006 году в масштабном исследовании Emancipator J. с соавторами, проведенном на 835 детях в возрасте 8-11 лет, было убедительно доказано, что недоношенность в анамнезе является предиктором повышенного риска когнитивных расстройств у детей с СОАС (Emancipator J.L. et al., 2006).

Таким образом, НДС у детей связаны с различными когнитивными, поведенческими, эмоциональными нарушениями. Открытым остается вопрос о наличии непосредственного или же опосредованного влияния СОАС на развитие нейрокогнитивного дефицита. Не изучены детально механизмы патогенеза психологических нарушений при СОАС. Особую актуальность данной проблеме у детей придает отсутствие однозначных данных об обратимости психологических нарушений после терапии СОАС. Помимо этого, отсутствуют однородные подходы для диагностики и терапии различных видов психологических нарушений у детей с СОАС, что существенно ограничивает современные знания, поскольку отсутствие своевременной диагностики и терапии могут нарушать социальную адаптацию детей не только в школе, но и в будущем во взрослом возрасте.

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Дизайн исследования

Особенностью работы является ее комплексный характер, включающий использование разнообразных методов оценки различных явлений. В исследовании изучены кардиометаболические, сомнологические и нейрокогнитивные характеристики пациентов, проведена комплексная оценка и анализ полученных взаимосвязей. Работа интегрирует методы физикального обследования, инструментально-лабораторной диагностики и методы тестовой психологической диагностики.

Настоящее исследование является первым отечественным исследованием в отношении развития ССП и НКН у детей с СОАС и ожирением и носит, так называемый, «пилотный» характер, направленный на поиск наиболее актуальных проблем в данной сфере для дальнейших более узконаправленных и глубоких исследований.

В соответствии с поставленными целью и задачами было спланировано открытое, когортное, кроссекциональное, пассивное исследование. По согласованию с родителями пациенты приглашались в лабораторию сомнологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Все пациенты являлись жителями Санкт-Петербурга, европеоидной расы, большинство из них наблюдалось эндокринологом или кардиологом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Стратификация пациентов осуществлялась по признаку наличия СОАС. Понятия «подростки» и «дети» использовались как тождественные, включая пациентов в возрасте 12-18 лет.

Критерием включения явились:

- возраст 12-18 лет;

- наличие избыточной массы тела или ожирения (первичное алиментарно-конституциональное ожирение, ИМТ более 95 центиля для детей с ожирением, 85-95 центильный коридор для детей с избытком массы тела);
- наличие подписанного информированного согласия.

Критерии не включения:

- значимая врожденная и приобретенная патология ССС (врожденные и приобретенные пороки клапанов сердца, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатии, первичная легочная гипертензия, известные клинически значимые нарушения ритма и другие);
- значимые неврологические заболевания, сопровождающиеся задержкой умственного развития (детский церебральный паралич, эпилепсия, нейродегенеративные заболевания ЦНС, острые нарушения мозгового кровообращения, серьезные черепно-мозговые травмы в анамнезе и другие);
- сахарный диабет 1 и 2 типов, семейные формы гиперхолестеринемий, вторичные формы АГ и другие соматические заболевания в стадии обострения (бронхиальная астма, гипотиреоз, заболевания почек, гастроэзофагальнорефлюксная болезнь, онкологические заболевания и другие);
- наличие факторов, предрасполагающих к возникновению вторичного синдрома апноэ: краниофасциальные аномалии и патология ЛОР-органов, сопровождающиеся выраженным нарушением проходимости дыхательных путей (аденоидит и гипертрофия миндалин 2-3 степеней (и ранний послеоперационный период после аденотонзиллэктомии), искривление носовой перегородки, макроглоссия, инфекционный, вазомоторный, аллергический ринит, папилломатоз гортани, выраженная ретро- и микрогнатия, синдром Пьера-Робена, и др.), выраженный гипотиреоз, миотонические дистрофии, спинальномышечные амиотрофии, метаболические миопатии и другие;
- жалобы на иные нарушения сна, кроме СОАС и привычного храпа (жалобы, характерные для пара- и инсомний, синдром беспокойных ног), нарушения дыхания во сне центрального генеза по данным КРМ;

- психологические заболевания, препятствующие участию в исследовании;

- наличие текущего острого инфекционного заболевания;

- поведение СРАР терапии на момент исследования.

В период с 2014 по 2017 годы было обследовано 111 пациентов, из которых 80 человек, подходящих по критериям, были отобраны для более детального обследования.

2.2. Методы исследования

Анкетирование

Исходно у всех детей изучалась первичная медицинская документация (амбулаторная карта, выписки из стационаров, заключения специалистов) с целью изучения сопутствующей патологии. Все пациенты заполняли личную карточку, включающую персональные данные, жалобы, информацию относительно некоторых факторов риска, особенности социального положения, семейной обстановки, школьной адаптации и общей занятости. Опросник разработан совместно с кафедрой детской психологии РГПУ им. Герцена.

Заполнялся опросник для оценки качества сна Pediatric Sleep Questionnaire (Chervin R.D. et al., 2000) (проведена процедура прямого и обратного переводов с общепринятыми требованиями проведения языковой и культурной адаптации опросников, получено разрешение авторов), с последующим подсчетом среднего показателя (сумма положительных значений ответов, разделенная на количество вопросов), оценка более 0,33 рассматривалась как показатель высокого риска наличия СОАС, дополнительно включались вопросы по продолжительности дневного сна (количество часов за неделю), продолжительности ночного сна в будни и выходные, хронотипу. Также все дети оценивали качество сна субъективно по 10-бальной шкале.

У всех детей рассчитывался «социальный джет-лаг» - разница

продолжительности сна в рабочие и нерабочие дни в часах в качестве фактора риска ССП (Roenneberg T. Et al., 2012). Оценивалось качество сна у родителей по Берлинскому опроснику (2 и более положительных ответа считались показателем высокого риска наличия СОАС).

Проводилась оценка нарушений пищевого поведения по специализированному опроснику DEBQ, определяющему три типа патологического пищевого поведения: ограничительный, эмоциогенный и экстернальный (Van Strien T. et al., 1986). Средние показатели (сумма положительных значений ответов, разделенная на количество вопросов по каждой шкале) сопоставлялись с имеющимися стандартными значениями: показатели для ограничительного, эмоциогенного и экстернального пищевого поведения более 2.4, 1.8 и 2.7 балла соответственно свидетельствует о наличии патологического типа пищевого поведения. Пациенты заполняли опросники самостоятельно, при необходимости могли посоветоваться с родителем или врачом.

Уровень физической активности оценивался на основании опроса. В качестве низкой физической активности рассматривалось длительное пребывание за компьютером или перед телевизором (более 3 часов в день по каждому отдельно) в сочетании с отсутствием регулярных физических нагрузок.

Статус табакокурения оценивался в соответствии с данными о курении на момент обследования. Пациенты относились к курящим при указании на употребление 1 и более сигареты в неделю.

За отягощенную наследственность принималось наличие ранних ССЗ у близких родственников (для мужчин младше 55 лет, для женщин младше 65 лет).

Физикальный осмотр

Антропометрия осуществлялась согласно стандартным методикам. Физикальный осмотр включал измерение массы тела с помощью напольных механических весов с точностью до 100 г, роста с помощью ростомера с точностью до 1 см, а также окружностей шеи (ОкрШ), талии (ОТ), бедер (ОБ) с

помощью сантиметровой ленты с регулируемым натяжением в положении стоя. Определение ОТ проводилось в конце выдоха на уровне середины расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним краем ребер. При измерении ОкрШ измерительная лента располагалась горизонтально на уровне середины щитовидного хряща. Расчет ИМТ осуществлялся по формуле Кетле-2 (Katzmarzyk P.T. et al., 2004). Степень отклонения от средненормативных популяционных показателей определялась по центильным таблицам (Юрьев В.В. с соавт., 2008). Степень ожирения оценивалась с помощью таблиц Z-score с расчетом стандартного отклонения SDS (Standart Deviation Score) (Cole T. J. et al., 1995): 2,0-2,5 – первая степень ожирения, 2,6-3,0-вторая степень, 3,1-3,9 – третья степень, более 4 – морбидное ожирение. Абдоминальный характер ожирения/избыточной массы тела диагностировался при соотношении ОТ /ОБ у мальчиков более 1,0, у девочек более 0,85.

Проводилось измерение толщины кожно-жировых складок в трех точках – под лопаткой, на трицепсе и на голени методом калиперометрии. Для расчета процента жировой массы в организме ребенка использовались формулы Эллиса (Ellis) (Козлова Л.В., 2008):

$$\text{Девочки Жир (кг)} = 0,642 \times \text{Масса тела (кг)} - 0,120 \times \text{Длина тела (см)} - 0,606 \times \text{Возраст (годы)} + 8,98, (1)$$

$$\text{Мальчики Жир (кг)} = 0,534 \times \text{Масса тела (кг)} - 1,59 \times \text{Возраст (годы)} + 3,03, (2)$$

$$\text{Процент жировой массы} = \text{Жир (кг)} / \text{Масса тела (кг)} \times 100, (3)$$

И формулы Слотера (Slaughter M. H. et al., 1988):

Процент жировой массы = $0,735 \times (S \text{ трицепс (мм)} + S \text{ лопатка (мм)}) + 1,0$ (для мальчиков, сумма складок на трицепсе и под лопаткой не более 35мм), (4)

Процент жировой массы = $0,783 \times (S \text{ трицепс (мм)} + S \text{ голень (мм)}) + 1,6$ (для мальчиков, сумма складок на трицепсе и под лопаткой более 35мм), (5)

Процент жировой массы = $0,610 \times (S \text{ трицепс (мм)} + S \text{ лопатка (мм)}) + 5,1$ (для девочек, сумма складок на трицепсе и под лопаткой не более 35мм), (6)

Процент жировой массы = $0,546 \times (S \text{ трицепс (мм)} + S \text{ голень (мм)}) + 9,7$ (для девочек, сумма складок на трицепсе и под лопаткой более 35мм), (7)

где S-толщина жировой складки.

Оценку полового статуса проводили согласно классификации Tanner (1968). Уровень половой зрелости определяли по общему баллу полового созревания. Для мальчиков G+P+Ax+F, для девочек Ma+P+Ax+Me, где G-развитие наружных половых органов, P-рост волос на лобке, Ax-рост волос в подмышечных впадинах, F-рост волос на лице, Ma-развитие молочных желез, Me-менструальная функция. Баллы подсчитывали в соответствии с таблицами полового созревания Таннер (Marshall W. et al., 1969; Blondell R. et al., 1999).

Оценка наличия и степени гипертрофии миндалин, наличия искривления носовой перегородки и других краниофасциальных аномалий проводился с помощью визуального осмотра. Измерение размера нижней челюсти выполнялось с помощью сантиметровой ленты с регулируемым натяжением (от срединной линии до угла нижней челюсти). Индекс Маллампати оценивался по степени

визуализации фарингеальных структур при полном открытии рта пациента:

- при первом типе визуализируются мягкое небо и полностью язычок;
- при втором типе визуализируется мягкое небо, язычок частично скрыт языком;
- при третьем типе визуализируется только мягкое небо;
- при четвертом типе мягкое небо визуализируется частично.

Измерение артериального давления (АД) проводилось с помощью автоматического тонометра фирмы Omron (Япония) в положении сидя после 10-минутного отдыха на правой руке, три раза с интервалом в 1 минуту, рассчитывалось среднее АД двух последних измерений.

АГ по данным «офисного» измерения определялась как состояние, при котором средний уровень САД и/или ДАД, более или равен значениям 95-го перцентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста (Александров А.А., 2012).

Кардиореспираторное мониторирование

С целью определения наличия, вида и степени тяжести нарушений дыхания во сне, оценки частоты сердечных сокращений (ЧСС), нарушений ритма и проводимости проводилось кардиореспираторное мониторирование (КРМ) в течение одних суток аппаратом Кардиотехника-04 («Инкарт», Россия). КРМ представляет собой одномоментную регистрацию 12-канальной электрокардиограммы, пульсоксиметрии, пневмограммы, спирограммы, храпа, двигательной активности пациента. Датчик ороназального потока воздуха позволяет регистрировать поток воздуха через канюли. Изменение носового давления воздуха является прямым количественным отображением носового дыхания. Принцип работы мягкого оксиметрического датчика основан на регистрации измерения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом непрямым методом с помощью двух светодиодов, расположенных на противоположных сторонах пальца и принимающих и излучающих свет двух

разных длин волн. Оксиметр калибруется для значений насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, соответствующих функциональным. В течение суток запись сохраняется в память регистратора, после окончания исследования переносится на персональный компьютер и подвергается полуавтоматическому анализу в компьютерной программе «KTResult» (Россия). Перед проведением анализа полученных данных время сна устанавливалось в соответствии с записями в дневнике пациента. Все данные анализировались одним квалифицированным специалистом.

При анализе оценивались эпизоды апноэ - эпизоды снижения амплитуды ороназального потока на 90% и менее, по времени занимающих два дыхательных цикла и более. Также учитывались эпизоды гипопноэ - уменьшение ороназального потока воздуха и/или торакоабдоминальных движений не менее, чем на 30%, сопровождающееся снижением насыщения крови кислородом на 3 % и более. Дифференциация центральных и обструктивных эпизодов апноэ/гипопноэ осуществлялась на основании наличия респираторных усилий грудной клетки и /или брюшной стенки по записи пневмограммы. Смешанными считались апноэ, сочетающие в себе признаки и обструктивных и центральных апноэ. В дальнейшем производился расчет индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ), представляющего суммарное количество апноэ и гипопноэ, зарегистрированных за час сна. Помимо ИАГ, при анализе учитывался индекс десатураций (число эпизодов десатурации на 3 и менее процента за час сна) (Marcus C.L., 2012). Дополнительно оценивались следующие показатели тяжести дыхательных расстройств во сне: максимальная продолжительность апноэ, суммарная продолжительность апноэ и гипопноэ за сон, выраженная в процентах. Также оценивались, средний уровень сатурации, минимальный уровень сатурации и среднеминимальный уровень сатурации. Необходимо отметить, что показатели сатурации крови не могут в полной мере отражать тяжесть СОАС у пациентов с избытком массы тела, поскольку могут также свидетельствовать о наличии синдрома ожирения-гиповентиляции.

В мировой литературе нет единого взгляда на критерии для постановки

диагноза СОАС у детей. По мнению многих исследователей в области нарушений сна у детей Kheirandish-Gozal L., Kaditis A. и других, у детей старше 12 лет допустимо использование нормативов для взрослых (Kaditis A. et al., 2012; Marcus C.L., 2012; Bourke R.S. et al., 2011). В связи с чем, в настоящем исследовании критериями для постановки диагноза СОАС явились наличие ИАГ равного 5 и более (Berry R.V. et al., 2012) в совокупности как минимум с одним клиническим признаком СОАС (дневная сонливость, признаки гиперактивности и дефицита внимания, снижение школьной успеваемости, артериальная гипертензия, нарушения роста и энурез) (Kaditis A. et al., 2012; Marcus C.L., 2012). Градация по степеням тяжести СОАС осуществлялась следующим образом: легкой степени (ИАГ 5-15), среднетяжелой степени (ИАГ 16-30) и тяжелой степени (ИАГ более 30) (Свириев Ю.В., 2010).

За тахикардию принималась средняя ЧСС днем у девочек более 104 ударов в минуту, у мальчиков более 98 ударов в минуту, ночью у девочек более 82 ударов в минуту, у мальчиков более 70 ударов в минуту (Макаров Л.М., 2002). За наличие «ночного» типа аритмий принималось возникновение аритмии во время сна или увеличение количества аритмических событий во время сна (оценивалось наличие и количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, эпизодов наджелудочковой и желудочковой тахикардии, эпизодов атриовентрикулярной и синатриальной блокад) не менее чем на 25% от событий, зарегистрированных во время бодрствования.

Лабораторные исследования

Забор крови для лабораторных исследований выполняли натощак после 12 часов голодания в пластиковые пробирки системы Vacuette. Далее производилось центрифугирование и отделение сыворотки крови для последующего анализа. Использовался биохимический анализатор Hitachi Medcal Systems-902 с реактивами фирмы Roche-Diagnostics (Швейцария). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле

Фридвальда (Сусеков А., 2004; Friedewald W. et al., 1972), коэффициент атерогенности (КА) стандартным методом. Оценка биохимических показателей проводилась в соответствии с нормами, приведенными в Рекомендациях по профилактике ССЗ в детском и подростковом возрасте (2012). Уровень креатинина в сыворотке крови определялся на автоматическом биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле Шварца в последней модификации (Gao A., 2013):

СКФ для девочек = $60 * (\text{рост/креатинин сыворотки}) - 6,25 * (\text{рост/креатинин сыворотки})^2 + 0,48 * \text{возраст} - 21,53, (8)$

СКФ для мальчиков = $60 * (\text{рост/креатинин сыворотки}) - 6,25 * (\text{рост/креатинин сыворотки})^2 + 0,48 * \text{возраст} - 21,68, (9)$

где рост измерен в см, сывороточный креатинин в мкмоль/л, возраст в годах. Сниженной считалась СКФ менее 90 мл/мин. Уровень СРБ (ультрачувствительный метод) считался повышенным в случае достижения 1 мг/л и более.

Анализ мочи на микроальбуминурию выполнялся с помощью визуальной тест системы «Micral-Test-II» Roche-Diagnostics (Швейцария) для определения микроальбуминурии от 0 до 100 мг/л. В основе метода лежит комбинация хроматографических и иммунологических процессов. Образующийся цвет (от белого до красного) непосредственно зависит от концентрации альбумина в образце. Тест проводился строго в соответствии с инструкцией. Чувствительность теста составляет 97%, специфичность 71%. Пороговым значением явилось обнаружение альбумина в моче 20 мг/л и более.

Суточное мониторирование артериального давления

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось с использованием

аппарата ВРlab (ООО «Петр Телегин», Россия). В основу работы монитора положен осциллометрический метод определения АД, преимуществом которого являются устойчивость к шумовым нагрузкам, возможность определения АД в случаях выраженного «аускультативного» провала, «бесконечного» тона, слабых тонах Короткова, независимость значений АД от точности установления манжеты на руке. Приборы программировались таким образом, чтобы измерение давления производилось с интервалом 15 минут в дневное время (8:00-22:00) и 30 минут в ночное время. Манжета выбиралась в соответствии с охватом недоминирующей руки, на которую она накладывалась. В случае ошибочного измерения по каким-либо причинам, аппарат автоматически повторял измерение. Записи хранились в памяти монитора и в конце исследования переносились на компьютер. Непосредственно перед выполнением первого измерения и перед завершением СМАД врачом выполнялись контрольные измерения для сопоставления данных. При различиях САД более 10 мм.рт.ст. и ДАД более 5 мм.рт.ст. данные не учитывались. Как правило, СМАД выполнялось на следующий день после КРМ. Все записи просматривались опытным специалистом, и в случае разницы между двумя ближайшими измерениями, превышающей 50 мм рт. ст. для САД и 40 мм рт. ст. для ДАД, результаты этого измерения исключались из анализа. При анализе оценивались следующие параметры: средние показатели САД и ДАД днем и ночью, максимальные цифры САД и ДАД, индексы времени и степени ночного снижения. В качестве средних величин использовались среднеарифметические значения АД, определяемые по формуле:

$$\text{Среднесуточное АД} = 1/n * (\text{АД}_1 + \text{АД}_2 + \text{АД}_3 + \dots + \text{АД}_n), \quad (10)$$

где n - число измерений;

АД_n - значение АД при n -м измерении.

Аналогичные формулы использовались для других временных интервалов.

Рассчитывался индекс времени (ИВ) - процент времени, в течение которого

отмечался повышенный уровень АД. При анализе ИВ определялся тип АГ в зависимости от ее стабильности: у пациентов с ИВ не более 25% при наличии офисной АГ диагностировалась «гипертензия белого халата», при ИВ от 25% до 50 % состояние расценивалось как лабильная АГ, а при значении ИВ равном и более 50 % гипертензия считалась стабильной.

Суточный профиль оценивался по показателю суточного индекса (СИ), рассчитанного для САД и ДАД в соответствии с формулой:

$$100 * (\text{АД среднеедневное} - \text{АД средненочное}) / \text{АД среднеедневное}, (11)$$

При этом выделялось 4 различных типа суточного профиля АД:

- dipper (СИ 10-19,9%) – суточный профиль с адекватным снижением АД ночью;
- overdipper (СИ более 20%) – избыточное снижение АД ночью;
- non-dipper (СИ 0-9,9%) – недостаточное снижение АД ночью;
- night peaker (СИ менее 0%) – повышение АД в ночное время.

Суточный профиль оценивался отдельно по САД и по ДАД и суммарно, когда пациент был отнесен к одной из категорий суточного профиля, соответствующей худшей категории по САД или по ДАД. Вариабельность сердечного ритма не оценивалась в связи с отсутствием общепринятых нормативов у детей.

Поскольку средние значения АД наиболее точно отражают истинный уровень АГ, в качестве критерия АГ по данным СМАД было выбрано превышения среднего ночного или дневного АД более 95 перцентильного коридора у детей для соответствующего пола и роста (А.А.Александров с соавт., 2008).

Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографическое исследование является в настоящее время широко распространенным, неинвазивным и достаточно точным методом оценки наличия и выраженности гипертрофии миокарда. В настоящем исследовании ЭхоКГ проводилось на аппарате Acuson Aspen (Siemens, Germany, 2003) в М-модальном и двумерном режимах в стандартных эхографических позициях. Толщина стенок левого желудочка (ЛЖ) и размеры его полости определялись из парастернальной позиции длинной оси ЛЖ.

Измерения проводились в М-режиме при ультразвуковом луче параллельном короткой оси ЛЖ. Масса миокарда ЛЖ (*ММЛЖ*) вычислялась на основании показателей его длины и толщины по короткой оси из парастернального доступа по формуле Devereux R. (Devereux R.V., 1986):

$$ММЛЖ = 0,8 [1,04(МЖП+КДР+ЗСЛЖ)^3 - КДР^3] + 0,6, (12)$$

где *МЖП* – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, см;

КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, см;

ЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, см.

Все измерения осуществлялись на протяжении не менее трех сердечных циклов, а затем усреднялись. Нормативы *ММЛЖ* трактовались в соответствии J.Foster, S.Mackie, 2008.

Индекс массы миокарда ЛЖ рассчитывался по формуле:

$$ИММ = ММЛЖ / \text{рост}(м^{2,7}), (13)$$

Критерием ГЛЖ считался ИММ. ГЛЖ диагностировалась при ИММ более 40 г/м^{2,7} – в случае девочек, ИММ более 45 г/м^{2,7} – в случае мальчиков (Khoury P.R. et al., 2009; Daniels S.R. et al., 1988).

Психологическое тестирование

Всем детям проводится тестирование на наличие нарушений основных параметров нейрокогнитивной сферы, депрессии, эмоциональной лабильности. Батарея тестов составлена на кафедре детской психологии РПГУ им. Герцена и ориентирована на оценку мышления, внимания, памяти, деперессивного состояния, эмоциональной лабильности и склонности к гиперактивности и дефициту внимания. Тестирование всем детям проводится в одно и то же время (вторая половина дня) после дневного отдыха (не менее 2х часов) и обеда и включало оценку следующих параметров:

– Внимание и зрительно-моторная координация. Тест связи чисел «Trail Making Test», оцениваемые параметры – суммарное время заполнения форм и количество ошибок; субтест теста интеллекта Векслера «Шифровка» (кодирование цифр по образцу за ограниченный интервал времени). Оцениваемые параметры - количество правильно заполненных фигур и количество ошибок.

– Кратковременная память. Для оценки слухоречевой памяти - субтест теста интеллекта Векслера «Повторение цифровых рядов» (запоминание цифровых рядов в прямом и обратном порядке), оцениваемый параметр - суммарное количество воспроизведенных цифр в прямом и обратном порядке. Для оценки зрительной памяти – сокращенный тест зрительной ретенции Бентона (воспроизведение пяти абстрактных фигур по памяти), оцениваемый параметр – количество правильно воспроизведенных фигур.

– Мыслительные процессы. Оценивалась способность к обобщению как одна из основных характеристик мышления. Методика «Исключение лишнего», оцениваемый параметр – количество ошибок.

Помимо этого оценивался динамический праксис с помощью пробы Н.И. Озерецкого «кулак-ребро-ладонь» для оценки нарушений сукцессивных функций и нарушений в двигательной сфере. Оценка проводилась с помощью трех градаций – явные ошибки, редкие ошибки, без ошибок.

Также оценивалась склонность к эмоциональной лабильности.

Эмоциональная лабильность оценивалась с помощью опросника, включающего 7 вопросов (часто ли у тебя меняется настроение, считаешь ли ты себя человеком раздражительным, легко ли вызвать у тебя слезы, легко ли у тебя портится настроение от мелочей, легко ли тебя обидеть и огорчить, можешь ли ты в порыве раздражения ударить, бывало ли что в порыве раздражения ты ломал вещи). Регистрировалось суммарное количество положительных ответов на вопросы.

Оценка склонности к гиперактивности и дефициту внимания проводилась на основе блока из 6 вопросов, входящих в опросник PSQ. Оценивалось количество положительных ответов.

Для оценки выраженности признаков депрессивного состояния использовался Опросник детской депрессии М. Kovacs (Children's Depression Inventory) (Воликова, С.В., 2011). В качестве повышенного показателя рассматривалось количество Т-баллов ≥ 61 .

2.3. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета IBM SPSS version 19,0 (США). Соответствие распределения нормальному определялось с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для количественных нормально распределенных данных вычислялись средние значения и средние квадратичные отклонения. Для не нормально распределенных количественных данных использовались вычисления медиан, приводились максимальные и минимальные цифры. Категориальные переменные представлены в виде частоты выявления в процентах (или долях). Стратификация пациентов проводилась на основании наличия или отсутствия СОАС, т.е. выборки были не связанные. Для категориальных переменных сравнение групп проводилось с использованием частотного анализа (хи-квадрат и точный тест Фишера), для количественных – при ненормальном распределении – тест Манна-Уитни, при нормальном распределении данных однофакторный анализ ANOVA. Различия считались значимыми при уровне значимости $p < 0,05$, во всех тестах учитывалось значение

р для двустороннего критерия. Для некоторых отдельных переменных использовалось как их порядковое представление, так и номинальное бинарное (например, наличие или отсутствие СОАС (оценка по ИАГ) и градация СОАС с использованием ИАГ по степеням тяжести (легкая, средняя, тяжелая). При оценке корреляционных связей вычислялись коэффициенты корреляции Пирсона, ранговых корреляций Спирмена, частные корреляции с различными поправками. Для предсказания влияния одних переменных на другие использовался однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. Предварительно показатели исследовались на наличие «выбросов». Для количественных показателей использовалась линейная регрессия, для качественных бинарных переменных – логистическая. В модели множественной пошаговой регрессии (с пошаговым исключением данных) включались предикторы, для которых уровень значимости при включении по отдельности при проведении однофакторного регрессионного анализа оказался равным и менее 0,1. Критерием остановки считалось достижение минимального р (максимальной значимости). Для проверки на отсутствие автокорреляции проводился тест Дарбина-Уэтсона.

Глава 3. Результаты

В период времени с 2014 по 2017 год на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в лаборатории нарушений сна научно-исследовательского отдела Артериальной гипертензии было обследовано 111 пациентов с избыточной массой тела или ожирением. Все пациенты были европеоидной расы. Из них у 31 пациента (27,9%) была диагностирована сопутствующая патология, входящая в критерии исключения: 24 пациентов имели верифицированную ЛОР-патологию (у 23 - гипертрофия миндалин или аденоидов 2-3 степени, у 1 - выраженная травматическая деформация носовой перегородки), 4 пациента имели выраженную задержку психомоторного развития, требующую обучения в коррекционной школе, у 3 пациентов имелись признаки текущего бронхоспазма и дыхательной недостаточности на фоне обострения бронхиальной астмы. Всего было отобрано 80 пациентов, которые были обследованы по протоколу.

3.1. Общая характеристика обследованных пациентов

Возраст пациентов на момент обследования составил от 12 до 18 лет (Ме 15;12-18), 47 мальчиков (58,8%). 42 пациента имели избыточную массу тела (52,5%) и у 38 было диагностировано ожирение (47,5%). Ожирение первой степени тяжести (по SDS ИМТ) отмечалось у 13 пациентов, второй степени – у 14 пациентов, третьей степени у 8 пациентов и четвертой степени у 4 пациентов. По показателю ИМТ медиана составила 27,8 кг/м² (22,86-52,8 кг/м²), медиана центильных коридоров для ОТ и ОБ - 6,0 (3-7). Превышение нормальных значений соотношения ОТ/ОБ наблюдалась только у 16,3%, что говорит об отсутствии выраженной склонности к абдоминальному характеру ожирения у обследованных детей. Средний процент содержания жировой ткани по Эллису составил 32,5% ($\pm 6,4$), по Слотеру 27,2 % ($\pm 5,8$), что свидетельствует об избытке массы у обследованных детей преимущественно за счет жирового компонента.

Последнее также подтверждают данные калиперометрии – суммарный номер центильного коридора (ЦК) для складок на трицепсе и под лопаткой более 12 отмечался у 78,8% пациентов. У мальчиков по сравнению с девочками чаще было верифицировано ожирение (57,5% против 33,3%, $X^2=4,5$; $p<0,03$). У всех детей отмечалось вступление в пубертат.

Для решения поставленных в работе задач все пациенты разделялись на две группы в соответствии с наличием или отсутствием НДС. Критерием деления послужил ИАГ. В группе пациентов без СОАС ИАГ составлял величину менее 5. Последние составили группу сравнения. 45 пациентов (56,3%) имели СОА (ИАГравный и более 5 эпизодов в час), ИАГ Ме 5 [0-49].

Сопоставимость основной группы и группы сравнения

Обе группы были сопоставимы по ИМТ, ЦК ИМТ и другим антропометрическим показателям (ЦК ОТ и ОБ, соотношению ОТ/ОБ, проценту содержания жировой ткани). Единственным антропометрическим параметром по которому дети с СОАС и без СОАС отличались была ОкрШ – в основной группе ОкрШ была больше ($p<0,01$), что является закономерным и для взрослых пациентов с СОАС (Свириев Ю.В., 2010).

Помимо этого группа сравнения и основная группа были сопоставимы по полу, возрасту, наличию АГ по данным офисного измерения АД, длительности АГ и уровню половой зрелости (по общему баллу по Таннер) и наличию ЛОР патологии (имеющиеся отличия не достигали статистической значимости $p>0,05$) (Таблица 1).

Таблица 1 - Сопоставимость основной группы и группы сравнения

Показатели	Пациенты без СОАС (n=35)	Пациенты с СОАС (n=45)	Уровень значимости
Индекс апноэ/гипопноэ	3 (0;4)	7(5;49)	p<0,01
Возраст, лет	15,2±3,1	14,4 ±3,2	p>0,05
Пол, мальчики/девочки	21/14	26/19	p>0,05
ИМТ, кг/м ²	26,6 (22,9;52,8)	29,1 (24,4;48,4)	p>0,05
ИМТ, ЦК	6 (4;7)	7(5;7)	p>0,05
Окружность талии, ЦК	6 (4;7)	6 (5;7)	p>0,05
Окружность бедер, ЦК	6 (4;7)	7 (5;7)	p>0,05
Окружность шеи, ЦК	5 (4;5)	8 (6;8)	p<0,01
Превышение соотношения ОТ/ОБ более нормы, % детей	15,5	17,1	p>0,05
Средний процент содержания жировой ткани по Эллису, %	27,2 (±5,8)	32,5(±6,4)	p>0,05
Наличие АГ по данным «офисного» измерения, %	25,7	35,6	p>0,05
Длительность АГ, лет	2(1;4)	2 (1;5)	p>0,05
Общий балл по Таннер	10(1;13)	12 (2;17)	p>0,05
Наличие ЛОР-патологии, %	31,4	35,6	p>0,05

3.2. Особенности сопутствующей патологии, жалоб и анамнеза у подростков с СОАС

Сопутствующая патология

Сопутствующая патология была проанализирована путем изучения первичной медицинской документации (амбулаторная поликлиническая карта, выписки из стационаров и санаториев). Оценивалось наличие неврологической патологии, АГ, бронхиальной астмы, патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), синдрома гиперактивности и дефицита внимания (СГДВ) и некоторых других сопутствующих заболеваний. В группе детей, страдающих СОАС, достоверно выше оказалось количество детей с СГДВ (8,6% против 55,5%; $\chi^2=19,1$; $p<0,01$). Остальная исследуемая патология у детей с СОАС также встречалась чаще, однако, отличия не достигали статистической значимости ($p>0,05$), что может свидетельствовать о недостаточном для достижения статистической значимости размере выборки. Встречаемость сопутствующей патологии в исследуемых группах отражена на рисунке 1.

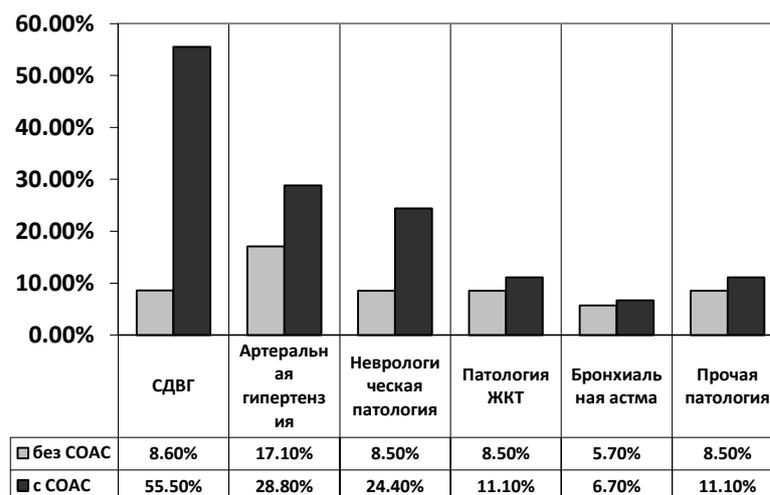


Рисунок 1 - Встречаемость сопутствующей патологии в исследуемых группах

При наличии артериальной гипертензии, отдельно оценивалась ее длительность. В общей группе медиана данного параметра составила 2,0 года [1-5]. В группе детей с СОАС и без различий по длительности АГ не отмечалось ($p>0,05$).

Соматические жалобы пациентов

Жалобы пациентов были классифицированы на жалобы, затрагивающие соматический статус и жалобы, характеризующие отклонения в нейрокогнитивной, эмоциональной и поведенческой сферах, причем последние оценивались при непосредственном участии родителей с целью более объективной оценки. Значения ответов имели вид бинарных показателей (да/нет).

Получены данные о повышенной склонности к укачиванию в транспорте и более частым эпизодам внезапной слабости у детей с СОАС. У одного пациента, отмечающего эпизоды внезапной слабости, по данным КРМ были зарегистрированы опасные нарушения сердечного ритма в виде однократного эпизода желудочковой тахикардии в ночное время, что отчасти может объяснять данную жалобу. В группе детей с СОАС также чаще отмечались жалобы на головные боли, головокружения, сердцебиения, наличие нервных тиков и навязчивых движений, однако эти отличия не достигали статистической значимости (Таблица 2).

Таблица 2 - Частота различных соматических жалоб в исследуемых группах.

Жалобы	Пациенты без СОАС (n=35)	Пациенты с СОАС (n=45)	Уровень значимости
Головокружения, %	22,9	33,3	$p>0,05$
Сердцебиения, %	31,4	37,8	$p>0,05$

Тики и навязчивые движения, %	8,6	13,3	$p>0,05$
Головные боли, %	42,9	53,3	$p>0,05$
Эпизоды внезапной слабости, %	8,6	29,5	$X^2=5,3; p<0,05$
Укачивание в транспорте, %	22,9	59,1	$X^2=10,44; p<0,01$
Непереносимость жары/духоты, %	48,6	46,7	$p>0,05$
Быстрая физическая утомляемость, %	54,3	55,6	$p>0,05$

Нейрокогнитивные, эмоциональные и поведенческие жалобы

Повышенная склонность к нейрокогнитивным, эмоциональным и поведенческим нарушениям у детей с СОАС подтверждается данными соответствующей анкеты и отражена в таблице 3.

Таблица 3 - Частота жалоб на нейрокогнитивные, поведенческие и эмоциональные проблемы в исследуемых группах.

Жалобы	Пациенты без СОАС (n=35)	Пациенты с СОАС (n=45)	Уровень значимости
Плохая успеваемость, %	11,4	75,6	$X^2=32,5; p<0,01$
Агрессивность в поведении, %	8,6	15,6	$p>0,05$
Невнимательность и гиперактивность, %	8,6	60	$X^2=22,2; p<0,01$
Эмоциональная	20	66,7	$X^2=17,3; p<0,01$

нестабильность, %			
Тревожность и депрессивность, %	8,6	48,9	$X^2=14,9; p<0,01$

Оценка пищевого поведения

Помимо этого, проводилась оценка нарушений пищевого поведения по специализированному опроснику DEBQ, определяющему три типа патологического пищевого поведения: ограничительный, эмоциогенный и экстернальный. Наличие эмоциогенного патологического пищевого поведения имеет тесную сопряженность с наличием СОАС (58% против 21%; $X^2=38,29$, $p<0,01$), по другим типам патологического пищевого поведения такой зависимости обнаружено не было ($p>0,05$).

Анамнестические факторы, связанные с перинатальным периодом

Дополнительно, отдельными пунктами анализировались два анамнестических фактора, связанные с перинатальным периодом: масса тела при рождении и тип вскармливания на первом году.

Было определено, что у детей в основной группе и группе сравнения масса тела при рождении сопоставима ($p>0,05$) и не было обнаружено значимых корреляционных связей массы тела при рождении с ИАГ и другими показателями тяжести НДС ($p>0,05$). При анализе вскармливания на первом году, которое было разделено на три типа – естественное, искусственное и смешанное - было определено, что у детей группы сравнения преобладает естественное вскармливание (65,7%), а в основной группе искусственное (65,8%). Смешанное вскармливание встречалось с равной частотой в двух группах - примерно по 23%. Отличия в группах были статистически значимыми ($X^2=24,03$; $p<0,01$) и требуют дальнейшего исследования с целью подтверждения.

Особенности социального положения, семейной обстановки, школьной адаптации и общей занятости подростков с синдромом обструктивного апноэ во сне

Социальное положение обследуемых детей можно описать как хорошее. Полную семью (мать и отец/отчим) имели 74,7% пациентов. 57,5% детей не имели братьев или сестер. 86,4% детей охарактеризовали отношения с родителями как хорошие. 71,3% матерей имели высшее образование. Почти половина детей имели собственную комнату (48,8%). Только 7,6% пациентов отметили доход семьи как низкий. Различий по социальному положению и семейной обстановке между обследованными детьми в группе детей с СОАС и без не обнаружено (по всем показателям $p > 0,05$).

У всех детей оценивался уровень школьной адаптации и общая занятость. Только четверть обследованных детей отметили, что им нравится учиться в школе. Почти треть детей (28,8%) жаловалась на отсутствие друзей. Статистически значимой разницы между детьми с СОАС и без СОАС по этим параметрам не отмечалось. Пропуски занятий по болезни за последнюю четверть отмечались у 80% детей с СОАС против 60% у детей без СОАС ($X^2=3,84$; $p=0,05$). Дети страдающие СОАС значительно чаще имели сонливость на уроках (80% против 22,9%; $X^2=25,9$, $p < 0,01$), трудности с запоминанием материала (71,1% против 28,6%; $X^2=14,3$, $p < 0,01$), сосредоточением на уроках (68,9% против 17,1%; $X^2=21,2$, $p < 0,01$).

В рамках оценки общей занятости учитывалось посещение различных дополнительных занятий и секций. Было отмечено, что дети, страдающие НДС обструктивного характера, реже посещают секции с физической и умственной нагрузкой (Таблица 4).

Таблица 4 - Посещения дополнительных занятий детьми в исследуемых группах.

Посещаемые секции	Пациенты без СОАС (n=35)	Пациенты с СОАС (n=45)	Уровень значимости
Секции с физической нагрузкой, %	48,6	20	$X^2=7,3$; $p<0,01$
Секции с умственной нагрузкой, %	40	13,3	$X^2=7,5$; $p<0,01$
Творческие секции, %	34,3	24,4	$p>0,05$

Среднее время пребывания за компьютером в день вычислялось из двух показателей по формуле:

(среднее время за компьютером в будни [час] + среднее время за компьютером и в выходные [час])/2, (14)

Среднее время просмотра телевизора в день вычислялось по аналогичной формуле:

(среднее время просмотра телевизора в будни [час] + среднее время просмотра телевизора в выходные [час])/2, (15)

У детей без СОАС медиана среднего времени просмотра телевизора составляла 1 час в день [0-3], у детей с СОАС столько же [0-4]. У детей без СОАС медиана среднего времени пребывания за компьютером составляла 3 часа (0,5-3,5), у детей с СОАС -3,5 часа (0-4,5). Статистических различий по группам не отмечалось ($p>0,05$), однако, обращало на себя внимание значительное среднее время пребывания за компьютером у обследованных детей в обеих группах -

около трех часов в день.

Таким образом, при анализе общих характеристик обследованной группы пациентов, было обнаружено, что основная группа детей, по сравнению с группой детей без СОАС, более уязвима по нарушениям в нейροкогнитивной, поведенческой и эмоциональной сферах. Данное заключение подтверждалось анализом сопутствующей патологии, жалоб, склонностью к эмоциогенному типу патологического пищевого поведения и значительно более редким посещением секций с умственной нагрузкой.

3.3. Синдром обструктивного апноэ сна у детей с избыточной массой тела и ожирением

У 45 пациентов (56,3%) отмечался ИАГ равный или более 5 эпизодов/час сна. Медиана ИАГ составила 5 эпизодов/час сна [0-49]. В зависимости от величины ИАГ оценена структура СОАС по степеням тяжести:

В исследуемой группе:

- у 3 детей (3,8%) ИАГ был равен 0 эпизодов/час сна;
- у 33 (41,3%) пациентов составил величины от 1 до 4 эпизодов/час сна;
- у 41 пациента (50,0%) отмечался ИАГ от 5 до 15 эпизодов/час сна (легкая степень СОАС);
- у 2 пациентов (2,5%) ИАГ составил величины 16 и 29 эпизодов/час сна (среднетяжелая степень СОАС);
- у 2 пациентов (2,5%) ИАГ отмечался 30 и 49 эпизодов/час сна (тяжелая степень СОАС) (Рисунок 2).

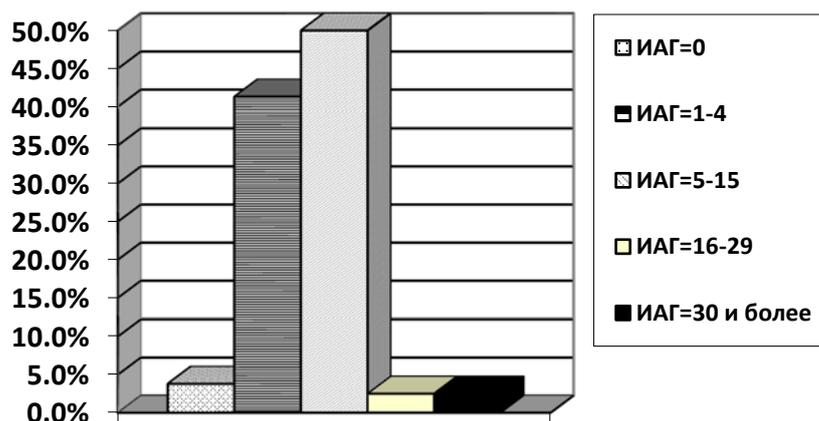


Рисунок 2 - Структура синдрома обструктивного апноэ во сне по степеням тяжести у детей с избыточной массой тела и ожирения

Все дети с ИАГ 5 и более имели нарушения дыхания с выраженным преобладанием обструктивного компонента и, как минимум, одну характерную для НДС жалобу. В связи с этим, у всех детей диагностирован СОАС. Процент центральных апноэ в среднем составил 6,3% ($\pm 9,4\%$). У 20,8% детей минимальный уровень сатурации ночью достигал достаточно низких величин (85% и менее). У одного из пациентов без диагностированного СОАС во время сна отмечался минимальный уровень сатурации 76%. Последнее диктует необходимость у детей с избыточной массой тела и ожирением оценивать респираторный статус ночью не только с помощью ИАГ, а путем комплексного анализа всех показателей. В таблице 5 представлены показатели тяжести дыхательных расстройств по данным КРМ.

Таблица 5 - Показатели тяжести дыхательных расстройств по данным кардиореспираторного мониторинга в исследуемых группах [Me; min;max]

Показатель	Пациенты без СОАС (n=35)	Пациенты с СОАС (n=45)	Уровень значимости
ИАГ, эпизодов в час	3 (0;4)	7(5;49)	p<0,01

Индекс десатураций, эпизодов в час	1(0;8)	4(0;61)	p<0,01
Средний уровень сатурации крови, %	96,5(94,9;98,4)	96,1(79,4;98,2)	p<0,05
Минимальный уровень сатурации, %	90,3(76;95)	86,7(50;92)	p<0,01
Среднеминимальный уровень сатурации в эпизодах десатурации, %	92,0 (89,2;94,2)	91,7(88,6;93,7)	p>0,05
Суммарная продолжительность апноэ+гипопноэ за сон в процентах, %	1 (0;2)	2(0;15)	p<0,01
Максимальная продолжительность апноэ, сек	14 (7;30)	15(6;54)	p>0,05

По данным опросника, у пациентов с СОАС храп отмечался в 51,1%, без СОАС – 14,7% ($X^2=11,1$; $p<0,01$). Средняя длительность храпа составила 2,9 лет (Me 3,0;1-8). По данным КРМ, храп отмечался значительно чаще и также был сопряжен с СОАС (97,7% против 71%, $p<0,01$, $X^2=11,2$). Прочие жалобы, связанные с нарушениями дыхания во сне, в основной группе также встречались значительно чаще: остановки дыхания ночью (отмечали родители) (66,6% против 5,7%, $X^2=13,2$, $p<0,01$), дневная сонливость (84,4% против 40%, $X^2=8,2$, $p<0,05$), утренние головные боли (44,4% против 37,1%, $p>0,05$), энурез (только у одного пациента из основной группы).

В структуру исследования была также включена оценка таких показателей как хронотип и количество часов дневного сна за неделю, также оценивалась их связь с СОАС. При оценке хронотипа было определено, что почти половина детей (47,5%) относят себя к типу «сова» и только 27,5% к «жаворонкам», остальные точно не могли отнести себя к определенному типу. Хронотип не был

статистически значимо связан с наличием или отсутствием СОАС.

Выраженная взаимосвязь с наличием СОАС отмечалась по параметру «суммарная продолжительность дневного сна за неделю» ($p < 0,01$). Продолжительность дневного сна также значимо коррелировала с некоторыми показателями тяжести респираторных нарушений во сне (с ИАГ $r = 0,5$, с минимальным уровнем сатурации $r = -0,44$, $p < 0,01$). Также продолжительность дневного сна была взаимосвязана со степенью тяжести СОАС ($r = 0,44$, $p < 0,01$). Необходимо отметить, что продолжительность ночного сна при этом у пациентов с СОАС и без не отличалась ($p > 0,05$).

Качество сна у детей оценивалось по двум показателям: количество баллов по опроснику PSQ (количественная и качественная оценка) и субъективная оценка ребенком качества сна по 10-бальной системе. У пациентов с СОАС значительно выше были баллы по опроснику PSQ (Me 0,18 против Me 0,55, $p < 0,01$) и ниже баллы по субъективной оценке качества сна (Me 9 против Me 6, $p < 0,05$) по сравнению с пациентами без СОАС. Последнее говорит о высокой предсказательной ценности данных методов для прогнозирования наличия СОАС. Также тесты являются предсказательными в отношении тяжести СОАС, что подтверждается данными корреляционного анализа (Таблица 6).

Таблица 6 - Взаимосвязь показателей тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне со средним баллом по опроснику PSQ и данными субъективной оценки качества сна у подростков с избыточной массой тела/ожирением.

Показатель	Средний балл по опроснику PSQ	Количество баллов за качество сна при субъективной оценке
ИАГ, эпизодов в час	$r = 0,8; p < 0,001$	$r = -0,7; p < 0,001$
ИД, эпизодов в час	$r = 0,68; p < 0,001$	$r = -0,56; p < 0,001$
Средний уровень сатурации, %	$r = -0,46; p < 0,001$	$r = 0,36; p < 0,001$
Минимальный уровень	$r = -0,41; p < 0,001$	$r = 0,43; p < 0,001$

сатурации, %		
Степень тяжести СОАС	$r=0,72;p<0,001$	$r=-0,72;p<0,001$

Таким образом, дети, страдающие избыточной массой тела и ожирением, часто страдают СОАС. Большинство из них имеют СОАС легкой степени тяжести при оценке по ИАГ. Для более объективной оценки тяжести ночных респираторных нарушений у детей с ожирением необходимо обращать внимание не только на ИАГ, но и на другие показатели тяжести СОАС.

Оценка клинической картины с помощью опросника PSQ, субъективная оценка качества сна по десятибалльной системе позволяют заподозрить наличие ночных респираторных нарушений у ребенка с избыточной массой тела или ожирением и помочь в отборе детей для дальнейшей инструментальной диагностики.

3.4. Основные факторы риска сердечно-сосудистой патологии у детей с синдромом обструктивного апно во сне и избыточной массой тела и ожирением

В настоящем исследовании были изучены встречаемость основных (нарушения липидного и углеводного обмена, повышенный уровень АД, курение, низкая физическая активность) и некоторых дополнительных факторов риска ССП у детей с избыточной массой тела и ожирением, была проанализирована их связь с СОАС. У пациентов с СОАС преобладали комбинации из 3-5 факторов риска, в то время как у пациентов без СОАС встречались одновременно, как правило, от 1 до 3 факторов (Таблица 7). Статистические различия между группами были значимыми ($p<0,001$).

Таблица 7 - Суммарное количество основных факторов риска у детей с избыточной массой тела/ожирением в зависимости от наличия СОАС.

Суммарное количество основных факторов риска	Пациенты без СОАС (n=35)	Пациенты с СОАС (n=45)
1 фактор риска, %	27,6	2,7
2 фактора риска, %	24,1	8,1
3 фактора риска, %	44,8	32,4
4 фактора риска, %	3,4	32,4
5 факторов риска, %	0	24,3

В качестве дополнительных факторов риска ССП были рассмотрены мужской пол, отягощенная наследственность - ранние ССЗ у близких родственников, повышенный уровень СРБ, повышенная ЧСС, социальный «джет-лаг» и наличие депрессивного состояния.

Избыточная масса тела и ожирение у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне.

В настоящем исследовании все дети страдали избыточной массой тела или ожирением. Известно, что респираторные нарушения в течении сна являются одними из множественных осложнений избыточной массы тела и ожирения, как у взрослых, так и у детей. Абдоминальный характер ожирения, определяемый по соотношению ОТ и ОБ, был диагностирован у 8,6% детей без СОАС и у 22,2% детей с СОАС, однако, отличия не достигали статистической значимости.

При сравнении основных антропометрических параметров (ИМТ, степень ожирения, ЦК ОТ, ЦК ОБ, ОТ/ОБ, суммарный ЦК кожных складок на трицепсе и под лопаткой, % жировой ткани по Слотеру) у пациентов с СОАС и без не было обнаружено статистически значимых различий ($p < 0,05$). Исключение составил только ЦК ОкрШ, который был выражено больше в группе детей с СОАС (Ме 5,

Me 8, $p < 0,01$). Результаты корреляционного анализ по Спирмену в группе пациентов без СОАС не обнаружили значимых взаимосвязей между антропометрическими показателями и респираторными. В основной группе была подтверждена взаимосвязь ЦК ОкрШ с ИАГ и с ИД ($r=0,4$; $p < 0,01$ и $r=0,36$; $p < 0,05$ соответственно). Таким образом, у детей с СОАС, ЦК ОкрШ является единственным антропометрическим параметром, взаимосвязанным с ИАГ и ИД.

С целью оценки влияния различных показателей на наличие СОАС (бинарная переменная) был проведен логистический регрессионный анализ, где в качестве независимых переменных были выбраны пол, возраст, курение, ИМТ, ЦКОТ, ЦК ОБ, ЦК ОкрШ, степень ожирения, сумма центильных коридоров двух жировых складок, наличие абдоминального типа отложения жировой ткани, % жировой ткани по Слотеру, степень повышения офисного АД, наличие АГ по данным СМАД. Три переменные, уровень значимости для которых составил $< 0,1$, были включены в множественный анализ: ЦК ОкрШ (ОШ 1,11 (95%ДИ 1,03-1,2); $p=0,11$), наличие абдоминального типа ожирения (ОШ 3,33 (95%ДИ 0,2-12,11); $p=0,0067$) и наличие АГ по данным СМАД (ОШ 2,014 (95%ДИ 1,07-3,78; $p=0,029$). По результатам, один показатель - ЦК ОкрШ (ОШ 1,11(95%ДИ 1,01-1,2); $p=0,027$) - был подтвержден в качестве независимого предиктора наличия СОАС.

Отдельно был проанализирован такой анатомический параметр, как индекс Маллампати. В общий регрессионный анализ данный показатель не включался ввиду его выраженной корреляции с показателем ОкрШ, влияющий на появление автокорреляции. В группе сравнения медиана индекса Маллампати составила 1 [1-3], в основной 3 [2-4] ($p < 0,001$). Помимо этого, были обнаружены значимые корреляционные связи между индексом Маллампати и всеми показателями тяжести дыхательных расстройств (Таблица 8).

Таблица 8 - Корреляционные взаимосвязи показателей тяжести дыхательных расстройств с индексом Маллампати у подростков с избыточной массой тела/ожирением

Показатель	Коэффициент корреляции	Уровень значимости
ИАГ	0,82	$p < 0,0001$
ИД	0,67	$p < 0,0001$
Средний уровень сатурации	-0,31	$p < 0,05$
Минимальный уровень сатурации	-0,38	$p < 0,01$
Максимальная продолжительность апноэ	0,42	$p < 0,05$
Суммарная продолжительность апноэ за сон, %	0,73	$p < 0,0001$

Интерес представляет также взаимосвязь параметров ЦК ОкрШ и индекса Маллампати со степенью тяжести СОАС. С этой целью был применен корреляционный анализ с использованием парных корреляций Спирмена. ЦК ОкрШ и индекс Малламапати имели значимую корреляционную связь со степенью тяжести СОАС ($r=0,7$, $p < 0,01$ и $r=0,84$, $p < 0,01$). Необходимо отметить, что такой параметр, как размер нижней челюсти имел отрицательную корреляционную связь со степенью тяжести респираторных нарушений, не достигающую статистической значимости.

Таким образом, в группе детей с избыточной массой тела и ожирением наличие СОАС и показатели тяжести дыхательных расстройств имеют выраженную взаимосвязь с единственным антропометрическим показателем – ЦК ОкрШ. Последний является независимым предиктором наличия СОАС. Помимо этого, в качестве дополнительного показателя, позволяющего заподозрить наличие ночных респираторных нарушений, выступает индекс Маллампати, имеющий взаимосвязи как с наличием и степенью тяжести СОАС, так и с

респираторными показателями по отдельности. Полученные данные свидетельствуют о возможности заподозрить наличие НДС на стадии физикального осмотра, что особенно важно для ранней диагностики СОАС.

Состояние основных показателей углеводного и липидного обменов у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне и избыточной массой тела/ожирением

У больных СОАС были выявлены более высокие показатели ОХ, фракций липидов (за исключением ХС ЛПВП, где взаимосвязь носила обратный характер), КА, чем в группе сравнения (Таблица 9). Дислипидемия была зарегистрирована у 20 (44,4%) пациентов из основной группы и у 9 (25,7%) пациентов группы сравнения ($X^2=4,38$; $p<0,05$). При количественном сравнении уровня гликемии натощак различий между группами обнаружено не было (Таблица 9), однако гипергликемия была зарегистрирована у 8 (23,5%) пациентов из группы сравнения и у 21(46,7%) из основной, различие между группами было статистически значимым ($X^2=4,46$, $p<0,05$).

Таблица 9 - Основные показатели липидного и углеводного обменов у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Показатель	Пациенты без СОАС (n=35)	Пациенты с СОАС (n=45)	Уровень значимости
Общий холестерин, ммоль/л	4,03±0,46	5,2±0,64	p<0,01
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,5[1,42;3,52]	3,8[2,75;5,89]	p<0,01
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,3[1,0;1,57]	1,11[0,43;1,48]	p<0,05
Триглицериды, ммоль/л	0,85 [0,4;1,8]	1,4[0,7;2,9]	p<0,01

Коэффициент атерогенности	2,1[1,07;3,8]	3,8[2,33;12,5]	p<0,01
Глюкоза, ммоль/л	4,9±0,8	5,2±0,7	p>0,05

При проведении корреляционного анализа с использованием парциальных корреляций с поправкой на ИМТ в исследуемой когорте обнаружены статистически значимые корреляционные взаимосвязи показателей липидного обмена с респираторными параметрами (Таблица 10).

Таблица 10 - Корреляционные взаимосвязи показателей липидного и углеводного обменов с показателями тяжести респираторных нарушений (парциальные корреляции с поправкой на ИМТ) у детей с избыточной массой тела/ожирением.

Показатель	ИАГ	ИД	Средняя сатурация	Минимальная сатурация	Средне-минимальная сатурация
ОХ	R=0,63*	R=0,55*	R=-0,36*	R=-0,37*	R=-0,38*
ТГ	R=0,36*	R=0,26**	***	***	***
ХС ЛПВП	R=-0,26**	***	***	***	***
ХС ЛПНП	R=0,6*	R=0,52*	R=-0,34**	R=-0,35**	R=-0,34**
КА	R=0,31**	***	***	***	***
Глюкоза	***	***	***	***	***

p<0,01; **p<0,05; ***p>0,05

При проведении корреляционного анализа (Спирмена) по группам в контрольной группе не было определено статистически значимых корреляций показателей тяжести дыхательных расстройств с показателями липидного и углеводного обменов. В основной группе определены следующие статистически значимые (p<0,05) корреляционные взаимосвязи:

- уровня ОХ с ИАГ($r=0,33$), суммарной продолжительностью апноэ в % от времени сна ($r=0,39$), минимальным уровнем сатурации ($r=-0,38$), ИД($r=0,45$; $p<0,01$);
- ХС ЛПВП с суммарной продолжительностью апноэ в % от времени сна ($r=-0,35$);
- ХС ЛПНП с ИАГ ($r=0,34$), с суммарной продолжительностью апноэ в % от времени сна ($r=-0,4$; $p<0,01$), минимальным уровнем сатурации ($r=-0,36$), ИД ($r=0,45$, $p<0,01$);
- КА с ИАГ ($r=0,3$), с суммарной продолжительностью апноэ в % от времени сна ($r=-0,44$), максимальной продолжительностью апноэ ($r=0,44$; $p<0,01$), ИД ($r=0,38$).

При анализе в зависимости от степени тяжести нарушений дыхания во сне было установлено, что уровни ОХ ($r=0,75$), ТГ($r=0,57$), ЛПНП($r=0,75$), КА($r=0,70$) увеличиваются с возрастанием степени тяжести нарушений дыхания, а уровень ЛПВП($r=-0,47$) уменьшается (для всех показателей $p<0,01$).

Уровень гликемии натощак не коррелировал со степенью тяжести нарушений дыхания ($p>0,05$).

Анализ независимого влияния различных показателей тяжести СОАС на показатели углеводного и липидного обмена с помощью множественного регрессионного анализа. В качестве основных предикторов нарушений липидного обмена были предположены возраст, ИМТ, ОТ/ОБ, ЦК ОТ, ЦК ОБ, процент жировой ткани по Слотеру, суммарный ЦК жировой складки, степень повышения офисного АД, ИАГ, ИД, минимальная сатурация, средняя сатурация, среднеминимальная сатурация, суммарная продолжительность апноэ и гипопноэ за сон в %. Данные были проверены на отсутствие «выбросов» и нормальность распределения, затем был проведен однофакторный регрессионный анализ. В модели обратной (с последовательным исключением наименее значимых показателей) множественной пошаговой регрессии включались лишь те предикторы, для которых уровень значимости при включении по отдельности при проведении однофакторного регрессионного анализа оказался равным и менее

0,1. Последовательно изучались влияния предикторов на основные показатели метаболические показатели- ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, КА, глюкоза сыворотки.

Уровень общего холестерина

В модель множественной регрессии с зависимой переменной ОХ были включены следующие предикторы: ЦК ОТ (B=0,21), соотношение ОТ/ОБ (B=2,15), степень повышения офисного АД (B=0,15), ИАГ (B=0,15), ИД (B=0,14), минимальная сатурация (B=-0,65), суммарная продолжительность апное и гипопноэ в % (B=0,46), среднеминимальная сатурация (B=-0,17). Таким образом, показатель ОХ оказался зависимым от всех показателей тяжести респираторных нарушений во сне, ОТ и показателя типа распределения жировой ткани, уровня АД. Взаимосвязь ОХ с ИАГ (R=0,66; F=59,5; SE=0,6; p<0,001) проиллюстрирована на диаграмме рассеяния (Рисунок 3).

При проведении множественного регрессионного анализа с включением в модель отобранных показателей было выявлено, что в группе пациентов без СОАС из включенных в модель факторов независимое влияние на уровень ОХ оказывают офисное АД (бета 2,23; p<0,05) и ИД (бета 2,45; p<0,05):

$$ОХ=0,25*степень\ повышения\ оф.АД+0,14*ИД+3,68, (16)$$

$$(R=0,59; F=3,33; p<0,05; SE=0,43).$$

В группе детей с СОАС независимым предиктором уровня общего холестерина являются ИАГ(бета=2,0; p=0,056) и ОТ(бета2,5; p<0,05):

$$ОХ=0,078*ИАГ+ 0,32*ЦК\ ОТ+2,67, (17)$$

$$(R=0,55; F=5,4; p<0,05; SE=0,55).$$

Таким образом, показатели тяжести СОАС наряду с ОТ и уровнем АД являются независимыми факторами, определяющими уровень ОХ, причем в группе пациентов без СОАС основной респираторный параметр это ИД, а в группе пациентов с СОАС - ИАГ.

Уровень холестерина ЛПНП

В модель множественной регрессии с зависимой переменной ХС ЛПНП были включены следующие предикторы: ЦК ОТ (B=0,2), соотношение ОТ/ОБ (B=2,36), степень повышения офисного АД(B=0,19), ИАГ (B=0,16), ИД (B=0,15), суммарная продолжительность апноэ за сон в % (B=0,5), минимальная сатурация (B=-0,07). Таким образом, показатель ХС ЛПНП оказался зависимым от всех основных показателей тяжести СОАС, ОТ и показателя типа распределения жировой ткани, уровня АД. Взаимосвязь ИАГ и ХС ЛПНП (R=0,66; F=55,6; SE=0,69; p<0,01) проиллюстрирована на рисунке 3. При проведении множественного регрессионного анализа с включением в модель отобранных переменных по отдельности для основной группы и группы сравнения не было построено ни одного статистически значимого уравнения. При проведении множественного регрессионного анализа в исследуемой когорте без деления на группы возможно построение следующей модели, включающей ИАГ (бета=5,9; p<0,001) и соотношение ОТ/ОБ (бета 1,85; p=0,07):

$$\text{ХС ЛПНП} = 1,8 * \text{ОТ/ОБ} + 0,17 * \text{ИАГ} + 0,88, (18)$$

$$(R=0,71; F=26,5; SE=0,68; p<0,001).$$

То есть, уровень ХС ЛПНП в исследованной группе зависит в основном от характера распределения жировой ткани и ИАГ, которые являются независимыми предикторами.

Уровень холестерина ЛПВП

В модель множественной регрессии с зависимой переменной ХС ЛПВП были включены следующие предикторы: ИАГ (B=-0,028), ИД (B=-0,022), суммарная продолжительность апноэ за сон в % (B=-0,095). Взаимосвязь ИАГ и ХС ЛПВП (R=0,41; F=15,2; SE=0,23; p<0,01) проиллюстрирована на рисунке 3. Таким образом, только показатели тяжести СОАС оказывали влияние на уровень ХС ЛПВП. Для общей когорты исследованных больных возможно построение модели с небольшим коэффициентом детерминации, однако, статистически

значимой, включающей один независимый предиктор - суммарная продолжительность апноэ за сон в % (бета -4,0; $p < 0,001$):

$ХС ЛПВП = -0,91 * \text{суммарная продолжительность апноэ/гипопноэ за сон в \%} + 1,28, (19)$

($R=0,44$; $p < 0,001$; $F=15,8$; $SE=0,21$)

То есть, уровень ХС ЛПВП был в отрицательной зависимости от одного показателя тяжести СОАС-суммарной продолжительности апноэ за сон в %.

Уровень триглицеридов

В модель множественной регрессии с зависимой переменной ТГ были включены следующие предикторы: ИАГ ($B=0,07$), ИД ($B=0,055$), суммарная продолжительность апноэ/гипопноэ за сон в % ($B=0,215$). Взаимосвязь ТГ с ИАГ ($R=0,50$; $F=25,3$; $SE=0,43$; $p < 0,01$) проиллюстрирована на рисунке 3. Возможно составить уравнение регрессии для всей исследуемой когорты с независимым предиктором в виде суммарной продолжительности апноэ/гипопноэ за сон в % ($p < 0,001$; бета 4,6):

$ТГ = 0,22 * \text{суммарная продолжительность апноэ/гипопноэ за сон в \%} + 0,91, (20)$

($R=0,52$; $F=21,2$; $p < 0,001$; $SE=0,41$).

Коэффициент атерогенности

В модель множественной регрессии с зависимой переменной КА были включены следующие предикторы: степень повышения офисного АД ($B=0,42$), ИАГ ($B=0,27$), ИД ($B=0,22$), суммарная продолжительность апноэ/гипопноэ за сон в % ($B=0,95$). То есть на общий показатель липидного обмена – КА - влияют такие показатели как уровень АД и показатели тяжести СОАС. Взаимосвязь КА с ИАГ ($R=0,54$; $F=30,1$; $SE=1,55$; $p < 0,01$) проиллюстрирована на рисунке 3. Возможно составить уравнение регрессии для всей исследуемой когорты с включением

одного независимого предиктора - суммарной продолжительности апноэ и гипопноэ за сон в % (бета5,3; $p < 0,001$):

$$КА = 1,0 * \text{суммарную продолжительность апноэ и гипопноэ за сон в \%} + 1,99, \quad (21)$$

($R = 0,58$; $F = 28,2$; $SE = 1,6$; $p < 0,001$).

Глюкоза сыворотки

В модель множественной регрессии с зависимой переменной глюкоза сыворотки был включен только ИМТ ($B = 0,05$). Взаимосвязей с другими факторами, в том числе респираторными показателями, обнаружено не было. Отсутствие взаимосвязи уровня глюкозы сыворотки с ИАГ ($R = 0,02$; $p > 0,05$) наглядно демонстрирует диаграмма (Рисунок 3). Возможно построение модели с невысоким коэффициентом детерминации, однако, статистически значимой, с включением в модель одного независимого показателя – ИМТ (бета 2,4; $p < 0,05$):

$$\text{Глюкоза сыворотки} = 0,05 * \text{ИМТ} + 3,68, \quad (22)$$

($R = 0,3$; $F = 6,02$; $SE = 0,73$; $p < 0,05$).

Таким образом, уровень гликемии натощак находится в зависимости от одного независимого предиктора – ИМТ, взаимосвязи с показателями тяжести СОАС ни в основной, ни в группе сравнения обнаружено не было.

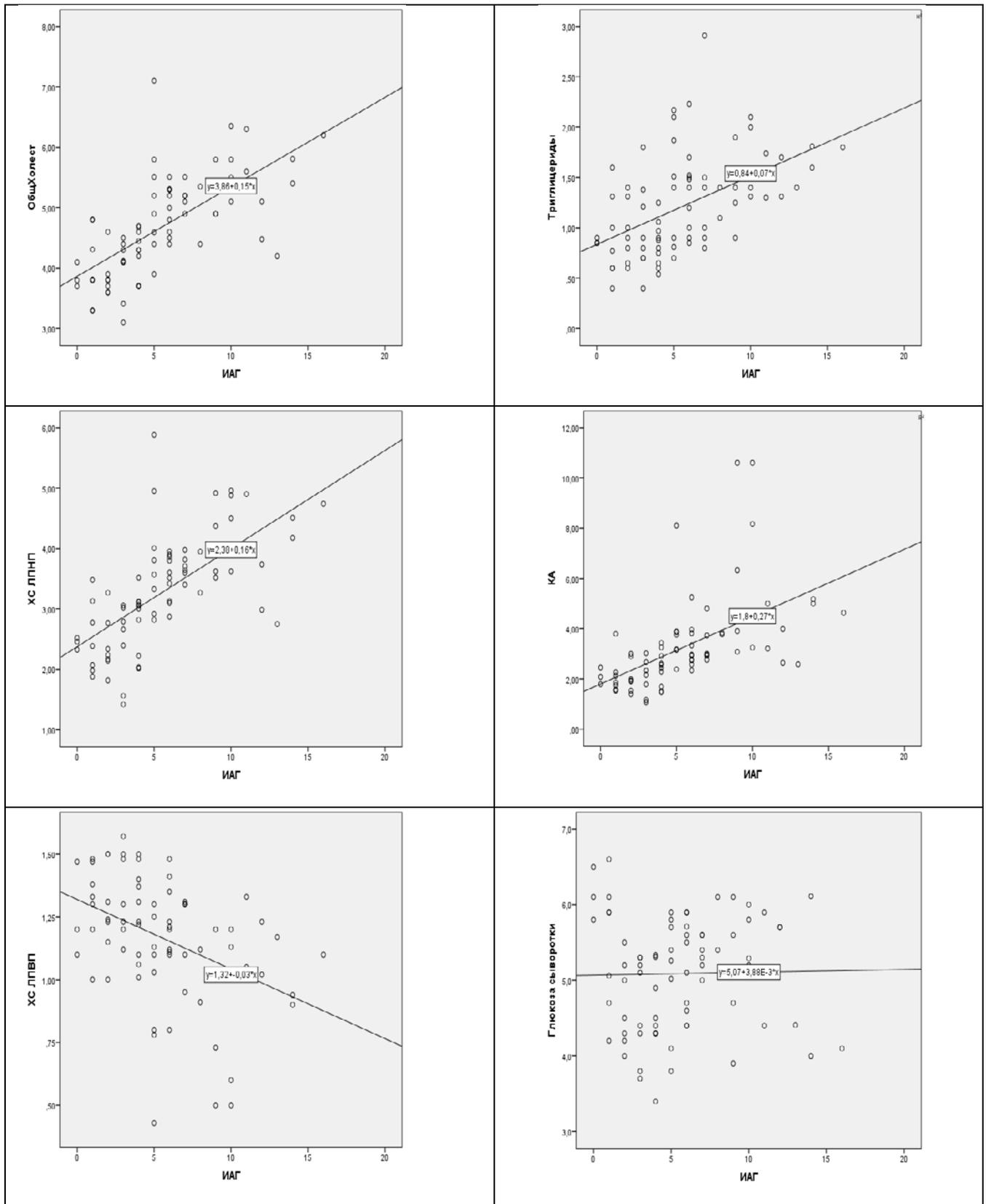


Рисунок 3 - Диаграммы рассеяния. Независимая переменная IAГ.

Таким образом, было обнаружено, что на фоне общего метаболического неблагополучия исследуемой когорты, группа детей с СОАС, по сравнению с группой детей без СОАС, имеет худшие показатели при количественном сравнении средних величин по показателям липидного обмена и чаще гипергликемию натощак. При проведении корреляционного анализа с поправкой на ИМТ только для липидного обмена были обнаружены корреляционные связи с некоторыми показателями НДС.

При определении основных факторов, влияющих на показатели липидного обмена, методом регрессионного анализа было обнаружено, что на все показатели в большей или меньшей степени оказывают влияние показатели тяжести респираторных нарушений во сне. Также в качестве предикторов отмечаются повышенный уровень АД, показатель ОТ и типа распределения жировой ткани.

Влияние на уровень гликемии натощак в исследованной когорте по данным регрессионного анализа оказывал ИМТ – известный фактор риска метаболических нарушений. Влияние показателей тяжести СОАС на уровень гликемии убедительно доказано не было.

Анализ независимого влияния различных респираторных показателей на факт наличия нарушений углеводного и липидного обмена с помощью логистического регрессионного анализа.

В качестве зависимой переменной выступало наличие дислипидемии (бинарный показатель), а в качестве независимых переменных были предположены следующие переменные: пол, наследственность, табакокурение, ИМТ, % жировой ткани по Слотеру, суммарный центильный коридор двух жировых складок (на трицепсе и под лопаткой), соотношение ОТ/ОБ, ЦК ОТ, ЦК ОБ, степень повышения офисного АД, уровень ИАГ, ИД, минимальная, средняя и среднеминимальная сатурация, суммарная продолжительность апноэ за сон в %, наличие АГ по данным СМАД. Переменные, уровень значимости для которых составил $<0,1$, были включены в множественный анализ (Таблица 11, приведены только значимые параметры), по результатам которого в качестве независимых предикторов углеводного обмена были установлены два показателя - ИАГ и

суммарный центильный коридор для двух жировых складок (на трицепсе и под лопаткой).

Таблица 11 - Факторы, влияющие на развитие дислипидемии у детей с избыточной массой тела и ожирением

Показатель	Факторы, включенные по отдельности		Множественная регрессия	
	ОШ (95%ДИ)	Уровень значимости	ОШ (95%ДИ)	Уровень значимости
Суммарный центильный коридор для двух жировых складок (на трицепсе и под лопаткой)	0,97(0,94-1,0)	p=0,096	1,56(1,25-1,98)	p<0,0001
ИАГ	1,05(0,99-1,11)	p=0,097	1,79(1,7-1,89)	p<0,0001
Суммарная продолжительность апноэ за сон в %	1,24(0,98-1,56)	p=0,07	-	-
ИД	1,11(1,0-1,23)	p=0,044	-	-

То есть, на наличие дислипидемии оказывает независимое влияние главный показатель тяжести СОАС - ИАГ, наряду с одним из показателей избыточного отложения жировой ткани.

Для определения факторов, которые могли повлиять на факт наличия нарушений углеводного обмена, был проведен логистический регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной выступало наличие гипергликемии натощак (бинарный показатель), а в качестве независимых переменных были предложены пол, наследственность, табакокурение, ИМТ, % жировой ткани по Слотеру, суммарный центильный коридор двух жировых складок, соотношение ОТ/ОБ, ЦК ОТ, степень повышения офисного АД, ИАГ, ИД, минимальная,

средняя и среднеминимальная сатурация, суммарная продолжительность апноэ за сон в %. В модель множественной регрессии были включены только те факторы, уровень значимости которых составил $<0,1$ (Таблица 12).

Таблица 12 - Факторы, влияющие на развитие нарушений гликемии натощак у детей с избыточной массой тела/ожирением

Показатель	Факторы, включенные по отдельности		Множественная регрессия	
	ОШ (95%ДИ)	Уровень значимости	ОШ (95%ДИ)	Уровень значимости
Пол	0,69(0,5-0,95)	p=0,21	-	-
Табакокурение	0,68(0,46-1,0)	p=0,05	-	-
ИМТ	0,98(0,97-1,0)	p=0,03	1,17(1,02-1,34)	p=0,025
Суммарный центильный коридор для двух жировых складок (на трицепсе и под лопаткой)	0,98(0,97-1,0)	p=0,012	1,67(1,48-1,92)	p=0,01
Минимальная сатурация	0,99(0,98-1,0)	p=0,009	-	-
Средняя сатурация	0,99(0,98-1,0)	p=0,025	-	-
Среднеминимальная сатурация	0,99(0,99-1,0)	p=0,04	-	-

Резюмируя вышеизложенное, влияние СОАС у детей с избыточной массой тела/ожирением на все показатели липидного обмена подтверждается различными видами статистического анализа. Подтверждается также независимое влияние показателей, отражающих тяжесть СОАС, на наличие нарушений метаболизма липидов. Влияние СОАС на углеводный обмен не столь однозначно: хотя у детей с СОАС нарушения гликемии натощак отмечались чаще, в качестве независимых

предикторов нарушения углеводного обмена выступали только антропометрические параметры.

Артериальная гипертензия у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне и избыточной массой тела и ожирением

Параметры АД оценивалось у детей с использованием двух методов - измерением офисного АД и проведением СМАД. При измерении офисного АД было определено, что АГ отмечалась у 31,3% пациентов в исследованной когорте. Из их АГ 1 степени у 17,5% и АГ 2 степени у 13,8%. Высокое нормальное АД отмечалось у 21,3%. В основной группе «офисная» АГ диагностировалась у 35,6% пациентов, в группе сравнения – у 25,7%, отличия по группам были статистически не значимыми ($p > 0,05$). Также не наблюдалось отличий по степени тяжести повышения офисного АД в основной и группе сравнения ($p > 0,05$). Однако, при проведении корреляционного анализа с использованием частных корреляций с поправкой на ИМТ были обнаружены статистически значимые взаимосвязи между степенью повышения офисного АД и степенью тяжести НДС ($r = 0,23$; $p < 0,05$), а также с ИАГ ($r = 0,28$; $p < 0,05$).

Поскольку основная и группа сравнения были сопоставимы по полу, возрасту и росту был проведен сравнительный анализ между группами непосредственно по уровню офисного АД: статистически значимые различия в группах отмечались только по уровню САД: пациенты без СОАС имели медиану 125 мм.рт.ст. (105 мм.рт.ст. -150 мм.рт.ст.), с СОАС - 130 мм.рт.ст. (100 мм.рт.ст. -150 мм.рт.ст.) ($p < 0,05$). Для уровня ДАД цифры составили 75 мм.рт.ст. (60 мм.рт.ст. -90 мм.рт.ст.) и 80 мм.рт.ст. (60 мм.рт.ст. -95 мм.рт.ст.) соответственно ($p > 0,05$).

Для более точной верификации показателей АД у детей с избыточной массой и ожирением проводилось СМАД. Наличие АГ по данным СМАД было установлено у 60,9% пациентов в общей когорте, что почти в два раза чаще, чем при офисном измерении АД. У пациентов с СОАС наличие АГ по данным СМАД отмечалось в 76,3%, без СОАС-41,9% ($X^2 = 8,47$, $p < 0,01$) (Рисунок 4).

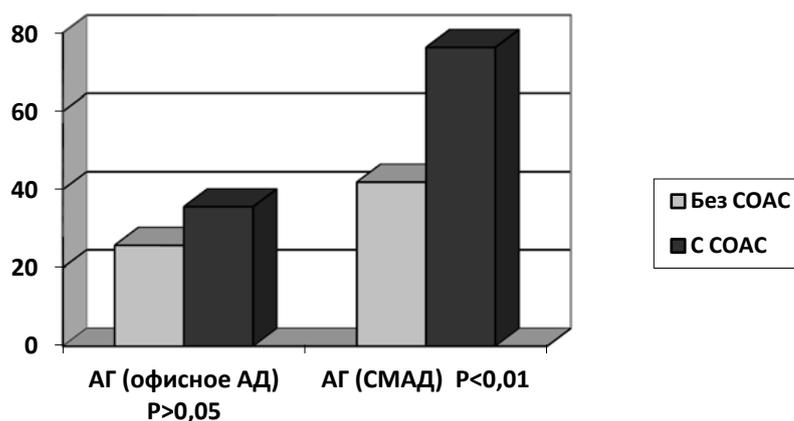


Рисунок 4 - Отличия по частоте артериальной гипертензии у детей с избыточной массой/ожирением в зависимости от наличия синдрома обструктивного апноэ во сне и методов диагностики артериальной гипертензии

Основные результаты сравнительного анализа изученных показателей СМАД в зависимости от группы представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Показатели СМАД у детей с избыточной массой тела и ожирением [Me [max;min]]

Показатель	Пациенты без СОАС (n=35)	Пациенты с СОАС (n=35)	Уровень значимости
Максимальные цифры САД, мм.рт.ст.	145[130;209]	154[132;201]	$p < 0,05$
Максимальные цифры ДАД, мм.рт.ст.	92,5[54;130]	94[70;150]	$p > 0,05$
Среднедневное САД, мм.рт.ст.	125[117;152]	134,5[111;150]	$p < 0,01$
Среднедневное ДАД, мм.рт.ст.	78[65;91]	84[64;97]	$p < 0,01$

Средненочное САД, мм.рт.ст.	108[94;156]	120[94;145]	p<0,01
Средненочное ДАД, мм.рт.ст.	65[52;82]	72[45;96]	p<0,05

Отличия в группах регистрировались практически по всем исследуемым параметрам: в дневное и ночное время у пациентов с СОАС отмечались статистически значимо более высокие цифры как средних, так и максимальных цифр АД (исключение составил показатель максимального значения ДАД, значимость отличий по которому не достигла порогового уровня). У пациентов с СОАС отмечалось менее выраженное снижение САД ночью. Повышение АД в группе с СОАС носило преимущественно систоло-диастолический характер.

В группе сравнения у 7,7% пациентов была зарегистрирована АГ «белого халата» и у 46,2% - лабильная АГ. Стабильной АГ в группе детей без СОАС зарегистрировано не было. В основной группе у 5,6% пациентов отмечалась АГ «белого халата», у 58,3% - лабильная АГ и у 8,3% - стабильная. Статистическая значимость различий между группами была на уровне тенденции (p=0,062) (Рисунок 5). Таким образом, наиболее часто встречающимся типом АГ в обеих группах был лабильный тип АГ.

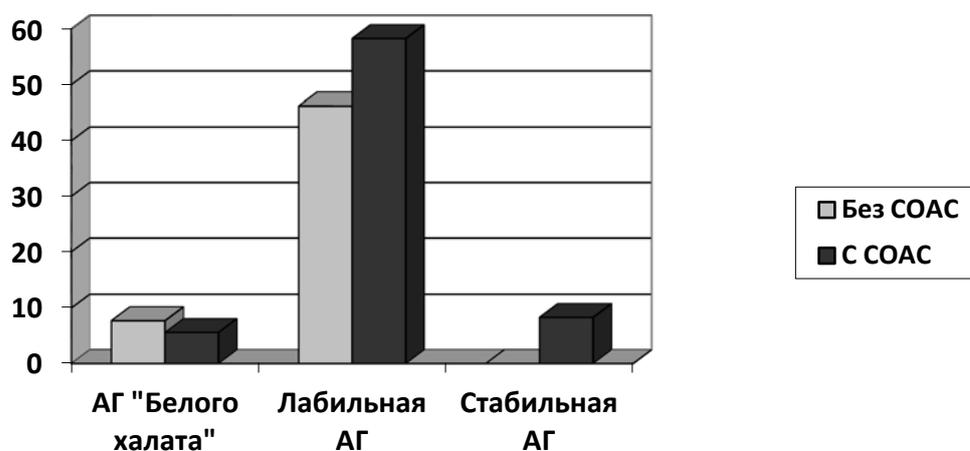
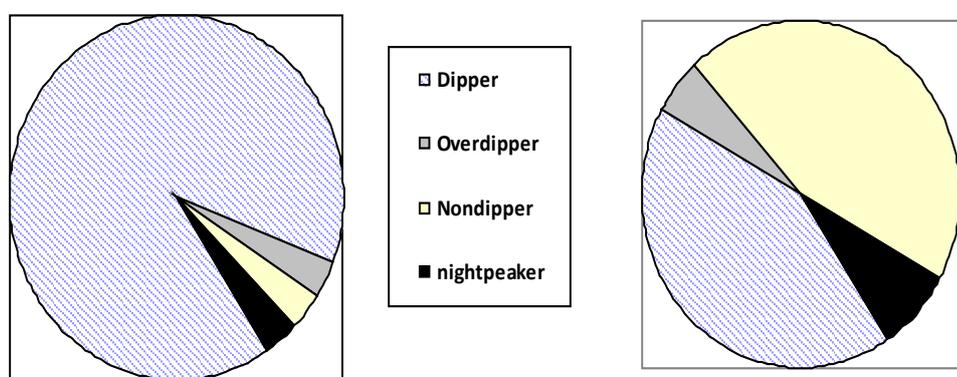


Рисунок 5 - Частота встречаемости различных по стабильности типов артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела/ожирением в зависимости от наличия синдрома обструктивного апноэ во сне (p>0,05).

Был проведен анализ показателей, свидетельствующих о степени изменения АД во время ночного сна. В группе сравнения тип dipper встречался у 27 пациентов (90%), типы overdipper, nondipper, nightpeaker были представлены по одному пациенту на каждый тип (по 3,3%). В основной группе 16 человек (42,1%) имели тип dipper, 2 пациента (5,3%) – overdipper, 17 пациентов (44,7%) – nondipper и 3 пациента (7,9%) – nightpeaker. Различия между группами были статистически значимы ($X^2=16,67$; $p<0,01$) и представлены на рисунке 6.



Пациенты без СОАС

Пациенты с СОАС

Рисунок 6 - Ночное снижение артериального давления у детей с избыточной массой тела/ожирением в зависимости от наличия синдрома обструктивного апноэ во сне.

Для определения взаимосвязей между показателями тяжести СОАС и параметрами СМАД был проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Корреляционные взаимосвязи между показателями тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне и данными СМАД у детей с избыточной массой тела/ожирением

Показатели	Среднее дневное САД	Среднее ночное САД	Среднее дневное ДАД	Среднее ночное ДАД	ИВ САД	ИВ ДАД	Снижение САД ночью	Снижение ДАД ночью
Степень тяжести СОАС	R=0,47*	R=0,51*	R=0,39*	R=0,32*	R=0,49*	R=0,34*	R= -0,46*	***
ИАГ	R=0,5*	R=0,57*	R=0,35*	R=0,38*	R=0,49*	R=0,38*	R=-0,47*	R=-0,21**
Суммарная продолжительность апноэ за сон в %	R=0,5*	R=0,56*	R=0,33*	R=0,35*	R=0,4*	R=0,28**	R=-0,44**	***
Средний уровень сатурации	R=-0,33*	***	***	R=-0,27**	R=-0,31**	R=-0,39**	***	R=0,31**
Минимальный уровень сатурации	R=-0,42*	R=-0,37*	***	R=-0,25**	R=-0,31**	***	***	***
ИД	R=0,35*	R=0,37*	***	***	R=0,36*	***	R=-0,31*	***

*p<0,01; **p<0,05; ***p>0,05

Наиболее сильные корреляционные взаимосвязи наблюдаются между

показателями ИАГ и средними уровнями САД. Для определения факторов, которые могли повлиять на возникновение АГ, был проведен логистический регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной выступало наличие АГ по данным СМАД, а в качестве независимых переменных были предложены наследственность, табакокурение, ИМТ, % жировой ткани по Слотеру, ОТ/ОБ, ЦК ОТ, наличие дислипидемии, наличие гипергликемии, повышение СРБ, степень тяжести нарушений дыхания во сне, ИАГ, ИД, минимальная и средняя сатурация, максимальная продолжительность апноэ. В модель множественной регрессии были включены только те факторы, уровень значимости которых составил $<0,1$ (Таблица 15). В результате анализа было выявлено, что ИАГ является независимым предиктором развития АГ в изучаемой когорте.

Таблица 15 - Факторы, влияющие на развитие артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела/ожирением

Показатель	Факторы, включенные по отдельности		Множественная регрессия	
	ОШ (95%ДИ)	Уровень значимости	ОШ (95%ДИ)	Уровень значимости
Отягощенная наследственность	2,38(1,04-5,43)	p=0,04	-	-
ИМТ	1,02(1,0-1,03)	p=0,053	-	-
% жировой ткани по Слотер	1,02(1,0-1,04)	p=0,048	-	-
ЦК ОТ	1,09(1,0-1,17)	p=0,048	2,29(1,02-5,14)	p=0,045
ОТ/ОБ	1,68(1,0-2,95)	p=0,007	1,6(1,0-2,5)	p=0,003
Наличие дислипидемии	3,67(1,49-9,04)	p=0,005	-	-
Повышение СРБ	3,29(1,4-7,66)	p=0,006	-	-
Степень тяжести нарушений	1,5(1,13-2,06)	p=0,006	-	-

дыхания во сне				
ИАГ	1,14(1,04-1,25)	p=0,004	1,32(1,06-1,66)	p=0,015
Максимальная продолжительность апноэ	1,03(1,0-1,06)	p=0,06	-	-
Средняя сатурация	1,0(0,99-1,01)	p=0,079	-	-
Минимальная сатурация	1,0(0,99-1,01)	p=0,074	-	-
ИД	1,16(1,0-1,33)	p=0,032	-	-

Таким образом, при использовании метода СМАД, диагноз АГ у детей с избыточной массой тела/ожирением верифицировался почти в два раза чаще, чем при амбулаторном измерении офисного АД, что говорит о недостаточной валидности последнего метода для данной категории детей.

В результате анализа полученных данных было определено, что у пациентов с СОАС значительно чаще встречается АГ, отмечаются более высокие цифры как средних, так и максимальных цифр АД, а степень тяжести НДС коррелирует с показателями АД.

ИАГ выступает в качестве независимого предиктора развития АГ у детей с избыточной массой тела/ожирением, наряду с ЦК ОТ и ОТ/ОБ. По стабильности наиболее часто в обеих группах встречается лабильная АГ, единичные случаи стабильной АГ отмечались только в основной группе. Также основная группа оказалась более неблагоприятной по характеру ночного снижения АД: в отличие от группы сравнения, где преобладало адекватное ночное снижение АД, в основной группе преобладало недостаточное снижение АД.

Табакокурение, низкая физическая активность и другие факторы риска у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне и избыточной массой тела и ожирением

Табакокурение

В исследуемой когорте пациентов курение встречалось у 11 пациентов (13,8%). Медиана количества выкуренных в день сигарет составляет 3 [0-6]. Статистически значимых отличий между основной группой и группой сравнения не отмечалось ни по наличию факта табакокурения, ни по количеству выкуренных в день сигарет у курильщиков ($p > 0,05$).

Низкая физическая активность.

В группе детей, страдающих СОАС, низкая физическая активность отмечалась чаще – в 64,4% случаев, против 44,3% в контрольной группе ($X^2=7,1$; $p < 0,05$). Более низкая физическая активность в группе детей с СОАС возможно объясняется наличием дневной сонливости и большей физической утомляемости в основной группе. При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа с зависимой переменной «низкая физическая нагрузка» влияние наличия СОАС оказалось статистически не значимым: ОШ 1,81 (0,98-3,33), $p=0,056$.

Отягощенная наследственность по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям у ближайших родственников

Всем пациентам была проанализирована наследственность в отношении наличия ранних ССЗ у ближайших родственников как важный фактор риска ССЗ. У пациентов с СОАС отягощенная наследственность встречалась чаще (20% против 59,1%; $X^2=12,3$, $p < 0,01$), что может косвенно свидетельствовать в пользу связи НДС с ССЗ, а также о наследовании этой связи. Помимо этого, дополнительно, в рамках изучения особенностей отягощенной наследственности в исследуемой когорте, было проанализировано наличие НДС у родителей обследованных детей. Родители всех обследованных пациентов заполняли Берлинский опросник, по результатам которого было подтверждено, что родители пациентов с СОАС чаще имели нарушения сна (54,6% против 28,6%; $X^2=5,4$, $p < 0,05$) по сравнению с родителями пациентов без СОАС.

Мужской пол

В исследуемой когорте пациентов количество мальчиков составило 58,8%. Статистически значимых различий между группами по половому признаку не было обнаружено ($p > 0,05$).

Уровень СРБ

У пациентов с СОАС повышение уровня СРБ более 1 мг/л отмечалось значительно чаще по сравнению с детьми без СОАС - 64,4 % против 15,2% ($X^2=18,8$; $p < 0,01$). Также, при количественном сравнении уровней СРБ у детей с СОАС и без была выявлена статистически значимая разница: у детей с СОАС медиана СРБ составила 1,1 мг/л [0,3-8,5 мг/л], в группе сравнения - 0,78 мг/л [0,33-8,5 мг/л] ($p < 0,01$). Показатель СРБ коррелировал с ИД ($r=0,41$; $p < 0,001$), минимальным уровнем сатурации ($r=-0,28$; $p < 0,05$). Однако в качестве независимого предиктора повышенного уровня СРБ при проведении регрессионного анализа показатели тяжести СОАС не фигурировали.

Наличие тахикардии

Повышенная ЧСС является одним из факторов риска ССП. В настоящем исследовании оценивалась средняя ЧСС днем и ночью по данным КРМ. Было обнаружено, что у детей с СОАС и без отмечается одинаковая частота тахикардии днем (23%). Тахикардия ночью значительно чаще встречалась в основной группе по сравнению с детьми без СОАС (17,1% против 38,6%, $X^2=4,36$, $p < 0,05$). Необходимо отметить, что при количественном сравнении средней ЧСС не было обнаружено значимых отличий по группам ($p > 0,05$). Для определения факторов, которые могли повлиять на возникновение тахикардии ночью, был проведен логистический регрессионный анализ. В модель множественной регрессии были включены только те факторы, уровень значимости которых составил $< 0,1$ (Таблица 16).

Таблица 16 - Факторы, влияющие на развитие тахикардии ночью у детей с избыточной массой тела/ожирением

Показатель	Факторы, включенные по отдельности		Множественная регрессия	
	ОШ (95%ДИ)	Уровень значимости	ОШ (95%ДИ)	Уровень значимости
Пол	0,49(0,345-0,7)	p<0,0001	0,47(0,004-0,53)	p=0,013
Физическая активность	0,33(0,16-0,68)	p=0,008	0,62(0,006-0,66)	p=0,021
Табакокурение	0,45(0,3-0,7)	p<0,0001	0,006(0-0,37)	p=0,015
ИАГ	0,95(0,89-1,0)	p=0,089	1,64(1,19-2,26)	p=0,002
Средняя сатурация	0,99(0,985-1,0)	p=0,001	0,69(0,49-0,97)	p=0,031
Наличие АГ по СМАД	0,37(0,18-0,73)	p=0,004	-	-

Среди независимых факторов, влияющих на развитие тахикардии ночью у детей с избыточной массой тела и ожирением, в модель множественной регрессии вошли несколько показателей тяжести СОАС.

Наличие депрессивного состояния

В общей когорте пациентов наличие депрессивного состояния отмечалось почти у трети пациентов – у 31,1%. Причем, у детей с СОАС депрессивное состояние наблюдалось значительно чаще, чем у детей без СОАС (13% против 55,5%; $X^2=24,9$, $p<0,01$). При проведении корреляционного анализа с использованием частных корреляций с поправкой на ИМТ и наличие АГ по данным СМАД определены следующие взаимосвязи между количеством баллов по опроснику Ковач и показателями тяжести СОАС: с ИАГ ($r=0,61$; $p<0,01$), суммарная продолжительность апноэ за сон в % ($r=0,45$; $p<0,01$), минимальный

уровень сатурации ($r=-0,3$; $p<0,05$), ИД ($r=0,48$; $p<0,01$).

Для определения вклада различных предикторов в развитие депрессивного состояния у обследованных пациентов был проведен логистический регрессионный анализ. В результате однофакторного анализа был определен ряд факторов риска (с $p<0,1$), приведенных в таблице 17. Необходимо отметить, что такие показатели, как ИАГ, ИД, степень ожирения, наличие АГ по СМАД и степень повышения офисного АД не оказывали статистически значимого влияния на показатель депрессивного состояния.

Таблица 17 - Факторы, влияющие на развитие депрессивного состояния у детей с избыточной массой тела/ожирением (без учета взаимовлияния)

Показатель	ОШ (95%ДИ)	Уровень значимости
Пол	0,58(0,42-0,81)	$p=0,001$
Табакокурение	0,51(0,34-0,78)	$p=0,001$
Средний уровень сатурации	0,993(0,988-0,998)	$p=0,01$
Минимальный уровень сатурации	0,992(0,98-0,998)	$p=0,05$

При проведении множественного регрессионного анализа с включением в модель данных факторов независимое влияние оказывал только один фактор – минимальный уровень сатурации ОШ 0,993 (95% ДИ 0,988-0,999), $p=0,02$, что подтверждает роль респираторных нарушений в развитии депрессивного состояния у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Социальный «джет-лаг»

По результатам опросника оценивался социальный «джет-лаг» как один из факторов риска ССП. При проведении анализа не было установлено взаимосвязи количества часов «джет-лага» с наличием СОАС и ИАГ ($p>0,05$). Единственной

статистически значимой, но слабой корреляцией оказалась связь количества часов «джет-лага» со средним уровнем сатурации ночью ($r=-0,24$; $p<0,05$).

Таким образом, среди рассмотренных в этом разделе факторов риска в основной группе значительно чаще встречались отягощенная наследственность по ранним ССЗ у близких родственников, повышенный уровень СРБ, склонность к ночной тахикардии и депрессивному состоянию. Влияние респираторных показателей на данные факторы подтверждалось корреляционным и регрессионным анализами. Помимо этого, респираторные показатели, отражающий тяжесть СОАС, являлись независимыми предикторами для показателей тахикардии в ночное время и депрессивного состояния.

3.5. Связь синдрома обструктивного апноэ во сне с нарушениями ритма и проводимости и некоторыми признаками поражения органов-мишеней у детей с избыточной массой тела и ожирением

Синдром обструктивного апноэ во сне как фактор риска нарушений ритма и проводимости сердца

Поскольку в задачи настоящей работы входил анализ патологических состояний, сопряженных с СОАС, в исследование был включен только анализ аритмий, появляющихся и усиливающихся в ночное время (так называемый «ночной» тип аритмий), которые были расценены как ассоциированные с нарушениями дыхания. «Ночной» тип аритмий у детей с ИАГ более 5 регистрировался значительно чаще, чем в группе сравнения: 45,5% против 20% ($X^2=5,6$; $p<0,05$). В случае ночного типа аритмии анализировалась их структура, в результате чего было определено, что в группе детей с диагностированным СОАС, по сравнению с группой детей без СОАС, статистически значимо преобладает количество наджелудочковых событий, отличия по другим типам нарушений ритма не значимое (Таблица 18).

Таблица 18 - Структура ночных аритмических событий у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Показатель	Пациенты без СОАС (n=35)	Пациенты с СОАС (n=45)	Уровень значимости
Наличие ночных наджелудочковых событий (одиночные, парные и групповые наджелудочковые экстрасистолы), %	8,6	40,9	$X^2=10,45$; $p<0,01$
Наличие ночных желудочковых событий (одиночные, парные и групповые желудочковые экстрасистолы), %	5,7	9,1	$p>0,05$
Наличие ночной транзиторной атрио-вентрикулярной блокады 1 степени, %	5,7	9,1	$p>0,05$

В статистический анализ не включались аритмии, зарегистрированные у небольшого количества детей: миграция водителя ритма была зарегистрирована у одного пациента (имел диагноз СОАС), АВ блокада 2 степени ночью отмечалась у трех детей (у 2 их них диагностирован СОАС), паузы более 2 секунд ночью – у 4 детей (из них 2 страдали СОАС). У одного пациента 17 лет с диагностированным СОАС был впервые выявлен короткий эпизод желудочковой тахикардии в ночное время (ИМТ составил $31,6 \text{ кг/м}^2$, отсутствовала ГЛЖ и дислипидемия), у 6 пациентов были эпизоды выпадения комплексов, расцененные как эпизоды СА блокады (у 3х из них отмечалось наличие СОАС, а у 5 - сочетание сино-атриальной блокады с атрио-вентрикулярной блокадой 1 степени). Эпизодов наджелудочковой тахикардии, фибрилляции/трепетания предсердий и прочих нарушений ритма не было зарегистрировано ни у одного

пациента.

Основная группа и группа сравнения не отличались по градации желудочковых нарушений по Ryan, по максимальному интервалу PQ и не отличались по склонности к патологическому изменению интервала QT ($p > 0,05$).

Для оценки факторов, влияющих на возникновение «ночного» типа аритмий, был проведен логистический регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной было выбрано наличие «ночных» нарушений ритма. В качестве предикторов были предположены следующие: пол, отягощенная наследственность, табакокурение, низкая физическая активность, ИМТ, ОТ/ОБ, дислипидемия, гипергликемия, степень повышения офисного АД, АГ по СМАД, ГЛЖ, ИММЛЖ, ИАГ, ИД, средняя, среднеминимальная и минимальная сатурация, максимальная продолжительность апноэ. В модель множественной регрессии были включены только те факторы, уровень значимости которых составил $< 0,1$ (Таблица 19).

Таблица 19 - Факторы, ассоциированные с возникновением нарушений ритма во время сна у детей с избыточной массой тела и ожирением

Показатель	Факторы, включенные по отдельности		Множественная регрессия	
	ОШ (95%ДИ)	Уровень значимости	ОШ (95%ДИ)	Уровень значимости
Пол	0,574(0,41-0,80)	$p=0,001$	-	-
Табакокурение	0,6(0,4-0,895)	$p=0,012$	-	-
ИММЛЖ	0,99(0,975-0,99)	$p=0,04$	1,4(1,0-1,99)	$p=0,049$
Средне-минимальная сатурация	0,99(0,98-1,0)	$p=0,016$	0,868(0,76-0,99)	$p=0,038$

Таким образом, подростки с избыточной массой, страдающие СОАС, имеют достоверно чаще ночные нарушения ритма по сравнению с группой детей без СОАС. В группе детей с СОАС изученные виды аритмий встречались чаще или в равной степени с группой детей без СОАС, однако, статистически достоверная разница отмечалась только по наджелудочковым событиям. Наличие ночного типа аритмий у детей с избыточной массой тела или ожирением было достоверно ассоциировано с двумя независимыми факторами - одним показателем тяжести СОАС (среднеминимальный уровень сатурации) и ИММЛЖ. Склонность к повышению ЧСС у детей с СОАС более подробно рассмотрена выше.

Синдром обструктивного апноэ во сне и некоторые маркеры поражения органов мишеней у детей с избыточной массой тела и ожирением

В связи с тесной патогенетической связью факторов риска с субклиническим поражением органов мишеней (ПОМ), с целью уточнения роли СОАС в развитии этих патологических процессов также были проанализированы такие основные и наиболее доступные маркеры ПОМ, как скорость клубочковой фильтрации (СКФ), наличие микроальбуминурии (МАУ), наличие ГЛЖ.

В настоящем исследовании частота встречаемости МАУ у детей с СОАС превышала частоту в группе сравнения. Помимо этого, снижение СКФ, одного из наиболее часто используемых маркеров функции почек, также статистически чаще отмечалось у детей с СОАС (Таблица 20). Данные исследования свидетельствуют в пользу более частого субклинического поражения почек у детей с СОАС по сравнению детьми без НДС.

При изучении частоты встречаемости ГЛЖ в различных группах было обнаружено, что наличие ГЛЖ было зарегистрировано только у 2 пациентов (4,7%) и оба из них страдали СОАС. Однако, при сравнении ИММЛЖ в двух группах, последний был больше у детей с СОАС (Таблица 20, рисунок 7).

Таблица 20 - Основные маркеры поражения органов-мишеней у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Показатель	Пациенты без СОАС (n=35)	Пациенты с СОАС (n=45)	Уровень значимости
Наличие гиперкреатининемии, %	11,4	22,7	$p > 0,05$
СКФ [Ме, max-min], мл/мин*1,73м ²	93,6 [67,3;111,7]	86,3[63,85;113,0]	$p < 0,05$
Снижение СКФ менее 90мл/мин*1,73м ² , %	37,1	59,1	$X^2=3,76; p=0,05$
Наличие МАУ, %	11,4	40	$X^2=8,06; p < 0,01$
ИММЛЖ [Ме, max-min], г/м ^{2,7}	34,3[32,6;36,0]	36,3[33,8;154]	$p < 0,01$

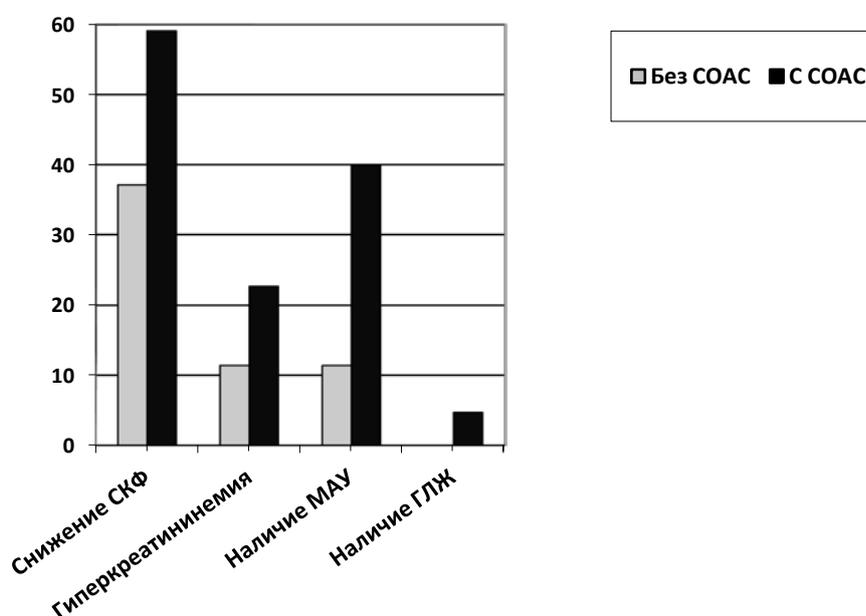


Рисунок 7 - Встречаемость основных маркеров поражения органов-мишеней у детей с избыточной массой тела и ожирением (показатели X^2 и p приведены в таблице № 20).

Проведен корреляционный анализ для определения взаимосвязей между СКФ, ИММЛЖ с одной стороны и показателями тяжести СОАС с другой стороны с использованием частных корреляций с поправкой на ИМТ и степень повышения АД. Были определены корреляционные взаимосвязи между СКФ и ИАГ ($r=-0,28$; $p<0,05$), связь между СКФ и ИД имела пограничный уровень статистической значимости ($r=-0,25$; $p=0,058$).

Для выявления независимых предикторов наличия МАУ была проведена множественная логистическая регрессия, в модель были включены переменные с уровнем значимости при индивидуальном включении менее или равном 0,1. По результатам было выбрано два независимых предиктора – максимальная продолжительность апноэ (ОШ=1,09, 95%ДИ 1,01-1,17, $p=0,03$) и минимальный уровень сатурации (ОШ=0,92, 95%ДИ 0,87-0,98, $p=0,011$). Помимо этого в модель включался показатель «глюкоза сыворотки», однако уровень значимости составил $>0,05$ (ОШ=2,4, 95%ДИ 0,96-6,18, $p=0,062$).

Таким образом, у детей, страдающих СОАС, по сравнению с группой детей без СОАС, чаще отмечались признаки ПОМ. О субклиническом поражении почек свидетельствуют более частая встречаемость МАУ и тенденция к наличию сниженной СКФ в группе детей с СОАС. Для наличия МАУ показатели тяжести дыхательных расстройств выступают в качестве независимых факторов риска.

3.6. Нейрокогнитивная дисфункция у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне и избыточной массой тела и ожирением

Оценка нейрокогнитивных функций проводилась с помощью ряда специализированных методик. Оценивались следующие когнитивные функции внимание и зрительно-моторная координация, кратковременная память, способность к обобщению как главный показатель мыслительных процессов. Помимо этого оценивался динамический праксис с помощью пробы Н.И. Озерецкого «кулак-ребро-ладонь». Также оценивалась склонность к развитию депрессивного состояния (подробно рассмотрена выше) и дополнительно

эмоциональная лабильность.

При проведении многофакторного регрессионного анализа в качестве предикторов когнитивных нарушений рассматривались возраст, ИМТ, ЦК ОТ, степень повышения офисного АД, наличие депрессивного состояния, показатель эмоциональной лабильности, ИАГ, ИД, минимальная сатурация, средняя сатурация, суммарная продолжительность апноэ и гипопноэ за сон в %, максимальная продолжительность апноэ.

Внимание и зрительно-моторная координация.

При проведении теста связи чисел суммарное время заполнения форм существенно было выше в основной группе $Me=133$ [64-230] по сравнению с детьми без СОАС $Me=82$ [58-123]. Также статистически отличалось количество ошибок при выполнении данного теста: в основной группе $Me=2$ [0-6], в группе сравнения $Me=0$ [0-2] ($p<0,01$). Полученные данные подтверждались также проведением теста «Шифровка» - количество правильно заполненных фигур в основной группе $Me=54$ [23-91], в группе сравнения $Me=72$ [43-100] ($p<0,01$), количество ошибок в основной группе $Me=2$ [0-5], в группе сравнения $Me=0$ [0-2]. При проведении корреляционного анализа (с использованием корреляций Спирмена) для определения взаимосвязи показателей внимания и зрительно-моторной координации с показателями тяжести СОАС были обнаружены следующие корреляционные связи (Таблица 21).

Таблица 21 - Корреляционные взаимосвязи показателей внимания и зрительно-моторной координации с показателями тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне у детей с избыточной массой тела и ожирением

Показатель	Суммарное количество времени для заполнения двух форм в тесте связи чисел	Количество ошибок по тесту связи чисел	Количество правильно заполненных фигур в тесте «Шифровка»	Количество ошибок в тесте «Шифровка»
ИАГ	R=0,56*	R=0,49*	R=-0,52*	R=0,31*
Суммарная продолжительность апноэ за сон в %	R=0,48*	R=0,42*	R=-,41*	R=0,32*
Максимальная длительность апноэ	***	0,26**	***	***
Средний уровень сатурации	***	***	***	***
Минимальный уровень сатурации	***	R=-0,25**	R=0,29**	R=-0,37*
ИД	R=0,48*	R=0,39*	R=-0,45*	R=0,43*

*p<0,01, **p<0,05, ***p>0,05

Однако, при проведении анализа с использованием частных корреляций с поправкой на те факторы, которые могли служить конфаундерами: наличие депрессивного состояния, наличие АГ, возраста и эмоциональной лабильности не было обнаружено никаких статистически значимых взаимосвязей (p>0,05). С целью проверки влияния различных респираторных и других показателей на один из показателей внимания и зрительно-моторной координации был проведен регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной был выбран показатель «количество правильно заполненных фигур в тесте «Шифровка»». При проведении однофакторного регрессионного анализа для следующих факторов уровень значимости оказался равным и менее 0,1: возраст (B=2,85), ЦК ОТ (B=-

6,4), ИАГ ($B=-2,86$), ИД ($B=-2,38$), минимальная сатурация ($B=1,15$), суммарная продолжительность апное и гипопноэ в % ($B=-7,06$), эмоциональная лабильность ($B=-3,7$). Таким образом, данный показатель внимания и зрительно-моторной координации оказался зависимым от всех показателей тяжести респираторных нарушений в числе прочих показателей. Взаимосвязь количества правильных фигур в «Шифровке» с ИАГ ($R=0,52$; $F=27,2$; $SE=17,4$; $p<0,001$) проиллюстрирована на диаграмме рассеяния (Рисунок 8).

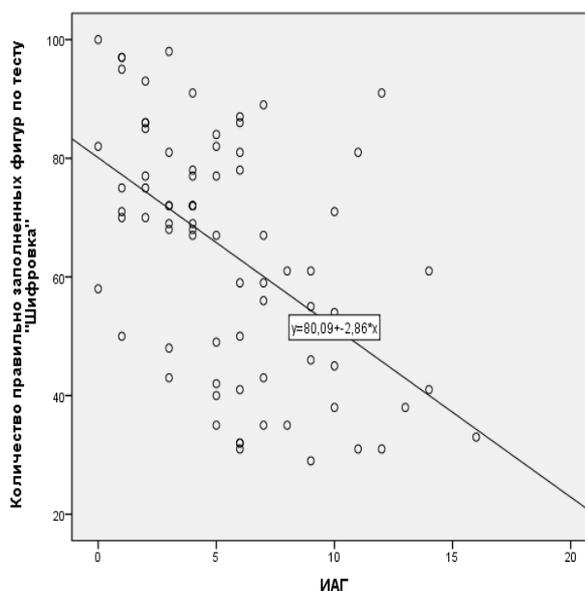


Рисунок 8 - Диаграмма рассеяния. Зависимая переменная - один из показателей внимания и зрительно-моторной координации (количество правильных фигур в тесте «Шифровка»)

Слухоречевая память

В основной группе по сравнению с детьми без СОАС показатели слухоречевой кратковременной памяти были хуже ($Me=7[2-14]$ против $Me=10[7-15]$, $p<0,01$). При проведении корреляционного анализа по Спирмену с показателями тяжести СОАС были обнаружены взаимосвязи с ИАГ ($r=-0,47$, $p<0,001$), ИД ($r=-0,43$, $p<0,001$) и минимальным уровнем сатурации ($r=0,32$; $p<0,001$), которые теряли статистическую значимость при проведении корреляционного анализа с использованием частных корреляций с поправкой на

наличие депрессивного состояния, АГ, возраст и эмоциональную лабильность.

С целью проверки влияния различных респираторных и других показателей на показатель слухоречевой памяти был проведен однофакторный регрессионный анализ. Для следующих факторов уровень значимости оказался равным и менее 0,1: возраст ($B=0,32$), ИАГ ($B=-0,36$), ИД ($B=-0,27$), суммарная продолжительность апноэ за сон в % ($B=-0,97$), эмоциональная лабильность ($B=-0,47$). Таким образом, показатель слухоречевой памяти оказался зависимым от всех основных показателей тяжести СОАС в числе прочих.

Зрительная память

В основной группе показатели зрительной памяти были хуже по сравнению с группой детей без СОАС ($Me=2$ [0-4] против $Me=3$ [0-5], $p<0,05$). При проведении корреляционного анализа по Спирмену с показателями тяжести СОАС были обнаружены взаимосвязи с ИАГ ($r=-0,31$; $p<0,001$), с суммарной продолжительностью апноэ за сон в % ($r=-0,29$; $p<0,01$) и ИД ($r=-0,29$, $p=0,05$), которые теряли статистическую значимость при проведении корреляционного анализа с поправкой на наличие депрессивного состояния, АГ, возраст и эмоциональную лабильность. Для проверки влияния факторов проведен простой регрессионный анализ. Для ряда факторов уровень значимости оказался менее 0,1: ИАГ ($B=-0,14$), ИД ($B=-0,13$), степень тяжести СОАС ($B=-0,78$), суммарная продолжительность апноэ за сон в % ($B=-0,38$).

Способность к обобщению как одна из основных характеристик мышления

В группе детей с СОАС количество ошибок по данному тесту было статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($Me=5$ [2-8] против $Me=2$ [0-7], $p<0,001$). Были обнаружены значимые взаимосвязи изучаемого параметра с ИАГ ($r=0,61$; $p<0,001$), суммарной продолжительностью апноэ за сон в % ($r=0,45$; $p<0,001$) и ИД ($r=0,47$; $p<0,001$) (корреляции Спирмена), которые теряли

статистическую значимость при введении поправки на наличие депрессивного состояния, АГ, возраст и эмоциональной лабильность. Был проведен регрессионный анализ для проверки данных взаимосвязей. Для некоторых факторов уровень значимости составил менее 0,1: эмоциональная лабильность ($B=0,62$), ИАГ ($B=0,31$), ИД ($B=0,24$). Взаимосвязь показателя мышления с ИАГ ($R=0,52$; $F=27,2$; $SE=17,4$; $p<0,001$) проиллюстрирована на диаграмме рассеяния (Рисунок 9).

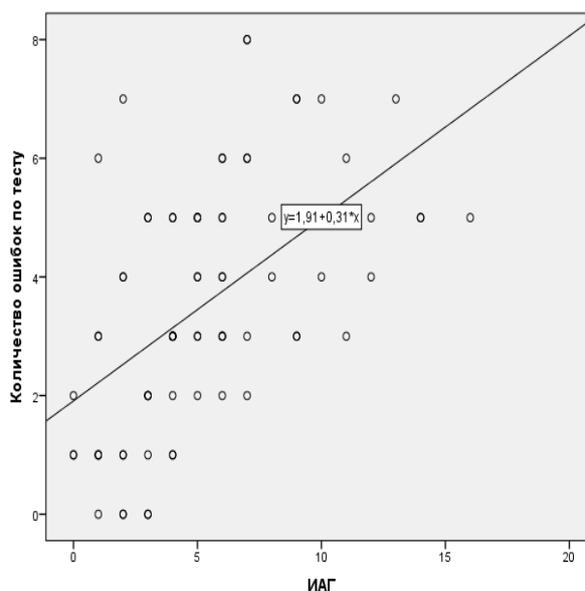


Рисунок 9 - Диаграмма рассеяния. Зависимая переменная - показатель мышления

Для показателя, отражающего мышление, было возможно проведение множественного регрессионного анализа с построением модели с включением отобранных при однофакторном анализе показателей. Было выявлено, что независимое влияние на исследуемый показатель оказывают ИАГ (бета 0,25, $p=0,05$) и эмоциональная лабильность (бета 0,49, $p<0,0001$):

*Показатель отражающий мышление = ИАГ*0,145+0,49*показатель эмоциональной лабильности+1,22, (23)*

($R=0,67$; $F=21,5$; $SE=1,57$; $p<0,0001$).

Эмоциональная лабильность

Повышенная склонность к эмоциональной лабильности отмечалась в группе детей, страдающих СОАС: медиана по данному параметру в группе сравнения составила 1 [0-6], в основной 5 [1-7] ($p < 0,01$). При использовании частных корреляций с поправкой на ИМТ и наличие АГ по данным СМАД количество положительных вопросов по опроснику коррелировала с ИАГ ($r = 0,49$; $p < 0,01$) и ИД ($r = 0,39$; $p < 0,01$), что свидетельствует о повышенной склонности к эмоциональным нарушениям у детей с СОАС.

Гиперактивность и дефицит внимания

Повышенную склонность к данному состоянию позволяют заподозрить 6 вопросов в опроснике PSQ, специально ориентированных на оценку данного параметра. Количество баллов по этим вопросам отличалось у детей с СОАС и без СОАС $Me\ 2[0-4]$ против $Me\ 4[0-6]$ ($p < 0,001$).

Динамический праксис

В основной группе явные ошибки при выполнении теста на динамически праксис отмечались у 50% пациентов, редкие ошибки у 35,7% и без ошибок тест выполнили только 14,3% детей. В группе сравнения явные ошибки отмечались только у 8,6%, редкие – у 31,4% и без ошибок тест выполнили 60% детей. Различия между группами были значимыми ($X^2 = 22,0$; $p < 0,001$). Оценка за тест (дискретный показатель 1-2-3) с поправками на ИМТ, наличие АГ, эмоциональную лабильность и наличие депрессивного состояния коррелировала с ИАГ ($r = -0,3$; $p < 0,05$).

Таким образом, изучение нейрокогнитивных показателей детей с избыточной массой тела/ожирением показало, что у детей с СОАС имеется

склонность к более низким оценкам по тестам на все изученные когнитивные функции, а также имеется тенденция к развитию депрессивного состояния и большей эмоциональной лабильности. Взаимосвязь параметров, описывающих нейрокогнитивные функции, с показателями тяжести респираторных нарушений подтверждалась корреляционным анализом Спирмена. Однако, при использовании частных корреляций с поправкой на наличие депрессивного состояния, эмоциональной лабильности, АГ и возраст корреляционные связи с показателями тяжести СОАС теряли значимость. В качестве независимого предиктора выступил только один показатель тяжести СОАС - ИАГ для параметра, характеризующего мышление.

Глава 4. Обсуждение результатов

Как у взрослых пациентов, так и у детей, существует множество факторов риска ССП, которые могут оказывать влияние на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. У взрослых пациентов к настоящему времени хорошо изучена роль НДС в качестве фактора риска ССП, а СОАС с 1998 года объединяется с метаболическим синдромом в так называемый «синдром Z», поскольку компоненты этого синдрома могут потенцировать действие друг друга (Wilcox I. et al., 1998). На детской популяции эта проблема изучена значительно хуже, остаются открытыми множество вопросов, начиная с распространенности СОАС в группах риска по НДС до наличия и характера влияния СОАС на ССП у детей, наличия опосредованности этого влияния через другие факторы или же специфический эффект имеют сами эпизоды апноэ. С учетом состояния хронической гипоксии у пациентов с СОАС, лежащей в основе всего каскада негативных последствий для ССС, внимания требует также поражение другого органа-мишени – головного мозга, страдающего как от проходящей гипоксии с фрагментацией сна, так и от АГ. При рассмотрении вопросов влияния СОАС на развитие детей особо актуальным является вопрос об обратимости возникающего нейрокогнитивного дефицита после лечения СОАС.

Встречаемость синдрома обструктивного апноэ во сне у детей с избыточной массой тела и ожирением и общая характеристика обследованных пациентов.

Особый интерес к изучению СОАС у детей обуславливает то, что тема является крайне малоизученной на российской популяции детей – практически нет данных о распространенности СОАС, отсутствуют эпидемиологические исследования, единичными являются даже небольшие когортные исследования, затрагивающие частоту встречаемости СОАС в небольших группах. Настоящее

исследование явилось по своей сути «пилотным» и имело направленность на определение наиболее актуальных направлений для более детальных исследований в рамках данной темы в дальнейшем.

Если рассматривать зарубежные исследования распространенность СОАС в общей популяции детей является достаточно не большой – колебания отмечаются в пределах от 1 до примерно 6% (Lumeng J.C. et al., 2008; Marcus C.L. et al., 2012). Информация о распространенности СОАС в группах риска по развитию НДС значительно более противоречива. Например, в группе детей с ожирением данные о распространенности НДС выражено колеблются и по некоторым сведениям достигают почти 80% (Kheirandish-Gozal et al., 2008). В связи с этим, повышенный интерес представляет изучение именно групп риска.

По данным настоящего исследования больше половины всех детей – 56,3 % имели нарушения дыхания во сне (ИАГ>5), что, в целом, согласуется с литературными данными (Kheirandish-Gozal L. et al., 2008, Li A.M. et al. 2006). По признаку наличия или отсутствия СОАС дети были разделены на основную группу и группу сравнения. Особенностью данного исследования является сопоставимость групп детей по многим параметрам, что особенно важно для оценки независимого вклада СОАС в развитие осложнений. Сопоставимость групп отмечалась по полу, возрасту, ИМТ, степени и характеру ожирения и другим антропометрическим показателям, длительности АГ и степени повышения офисного АД, уровню половой зрелости (по общему баллу по Таннер), курению, наличию ЛОР патологии.

Помимо оценки встречаемости СОАС у детей с избыточной массой тела и ожирением, в настоящем исследовании проведена также оценка жалоб, сопутствующей патологии, социального положения и других характеристик детей основной группы в сравнении с группой детей без СОАС.

В исследованной выборке примерно поровну было детей с избыточной массой тела и ожирением, причем избыток массы был преимущественно за счет жирового компонента как по данным калиперометрии, так и по проценту содержания жировой ткани (по Слотеру и по Эллису). Абдоминальный характер

ожирения отмечался только у 16,3%, в равной степени у мальчиков и девочек. Встречаемость абдоминального характера ожирения отмечалась несколько реже по сравнению с другими исследованиями, проведенными на российских детях с ожирением (Никитина И. с соавт., 2013).

При анализе спектра сопутствующей патологии оценивалось наличие неврологической патологии, АГ, бронхиальной астмы, патологии ЖКТ, СГДВ. Исследуемая сопутствующая патология у детей с СОАС встречалась чаще, однако, отличия достигали статистической значимости только наличие СГДВ. В группе детей с СОАС и в группе сравнения встречаемость СГДВ составила 55,5% и 8,6% соответственно. Полученные данные подтверждались также и при изучении жалоб пациентов и при анализе показателя, отражающего наличие признаков СГДВ по данным опросника PSQ. В работах последних лет подтверждается наличие связи СГДВ с СОАС у детей (Youssef N.A. et al., 2011; Sedky K. et al., 2014), и уменьшение выраженности СГДВ после терапии СОАС (Aksu H. et al., 2015; Sedky K. et al., 2014).

Необходимо также обратить внимание, что частота бронхиальной астмы была сопоставима у детей с СОАС и без, что отличается от некоторых литературных данных, по которым в детской популяции астма и СОАС часто сопутствуют друг другу (Malakasioti G. et al.; 2011; Alkhalil M. et al., 2009).

Все жалобы пациентов можно условно разделить на 3 блока – основные соматические жалобы, жалобы на нейрокогнитивные, эмоциональные и поведенческие нарушения, жалобы связанные с плохим сном (отраженные в опроснике PSQ и субъективная оценка качества сна), отдельно оценивалась жалоба на храп и его продолжительность.

Два вида соматических жалоб существенно преобладали у детей с СОАС в исследуемой когорте - жалобы на эпизоды внезапной слабости и укачивание в транспорте. Склонность к укачиванию в транспорте, вероятно, связана с наличием вегетативного дисбаланса при развитии СОАС (Foster G. et al., 2007), однако, данное наблюдение требует дальнейшего исследования. Частые эпизоды слабости могут чаще описываться детьми с СОАС как проявление выраженной

дневной сонливости, которая отмечалась у всех детей с СОАС по данным опросника PSQ и является одной из признанных жалоб детей с СОАС (Berry R.V. et al., 2012). Выраженная взаимосвязь с наличием СОАС отмечалась по показателю продолжительности дневного сна, что дополнительно подтверждает наличие и выраженность дневной сонливости у детей с НДС. Продолжительность дневного сна также значительно коррелировала со всеми основными показателями тяжести и степенью СОАС. Необходимо отметить, что продолжительность ночного сна при этом у пациентов основной группы и группы сравнения не отличалась. Нельзя исключить также наличие сопутствующих СОАС нарушений сердечного ритма, сопровождаемых нарушениями гемодинамики и проявляемых как эпизоды внезапной слабости. У одного пациента, отмечающего эпизоды внезапной слабости, по данным КРМ были зарегистрированы опасные нарушения сердечного ритма в виде однократного эпизода желудочковой тахикардии, что отчасти тоже может объяснять данную жалобу.

При оценке жалоб второго блока было определено, что дети с СОАС по сравнению с детьми без СОАС значительно чаще предъявляют жалобы на плохую успеваемость, склонность к гиперактивности и дефициту внимания, эмоциональной нестабильности, тревожности и депрессивности. Полученные данные согласуются со многими литературными данными (E. Tan et al., 2014; Giordani B. et al., 2012; O'Brien L.M. et al., 2004). Количество баллов по опроснику на эмоциональную лабильность положительно коррелировала с ИАГ и ИД.

Третий блок описывает жалобы, связанные с НДС. Дети основной группы чаще отмечали повышенный уровень дневной сонливости и утренние головные боли, а родители детей основной группы чаще отмечали у детей остановки дыхания во сне. Полученные сведения согласуются с литературными данными (Mitchell R.V. et al., 2004). Качество сна у детей оценивалось по двум показателям: количество баллов по опроснику PSQ и субъективная оценка ребенком качества сна по 10-бальной системе. Опросник PSQ является распространенным и рекомендованным средством диагностики нарушений сна у детей зарубежом, ориентированным в большей мере на оценку качества сна и выявление СОАС

(Chervin, R.D. et al., 2004).

В исследовании у пациентов с СОАС значительно выше были баллы по опроснику PSQ и ниже баллы по субъективной оценке качества сна, по сравнению с пациентами без СОАС, что свидетельствует о высокой предсказательной ценности данных методов для прогнозирования наличия СОАС. Также тесты являются предсказательными в отношении показателей тяжести СОАС.

Согласно рекомендациям Американской Академии Педиатрии, опубликованным в 2012 году, у детей с СОАС храп является одной из самых частых жалоб (Berry R.V. et al., 2012). Храп являлся частой жалобой пациентов с СОАС и в настоящем исследовании: по данным опросника у детей с СОАС храп отмечался значительно чаще в 51,1%, чем у пациентов без СОАС – 14,7%, что, в целом, согласуется с литературными данными (Silke S., 2014). Необходимо отметить, что дети без диагностированного СОАС, однако страдающие храпом, относятся к пациентам, страдающим привычным храпом. Последний, по данным литературы, также не всегда является доброкачественным (Castronovo V. et al., 2003; Gislason T. et al., 1995). В настоящем исследовании, распространенность привычного храпа у детей с ожирением была сопоставима с распространенностью в общей популяции, в которой, по литературным данным, привычный храп встречается с частотой от 1.5 до 27.6% (Lumeng J. et al., 2008; Marcus C. L. et al., 2012).

Также необходимо отметить детей, страдающих СОАС, протекающим субклинически. В настоящем исследовании жалобы на храп не отмечались практически у половины детей с СОАС: данная категория пациентов относится к группе риска по более позднему выявлению СОАС на стадии развития осложнений. Данные опроса на наличие храпа мало сопоставимы с данными КРМ – при мониторинговании наличие храпа выявлялось значительно чаще, что свидетельствует о недостаточной диагностической ценности субъективной оценки наличия храпа методом опроса. Необходимо отметить, что в настоящем исследовании наличие храпа выяснялось у пациента и уточнялось у родителей,

что все равно оказалось недостаточным.

Полученные сведения особо актуальны в свете того, что последние рекомендации Американской Академии Педиатрии (2012 г) относительно плана обследования и лечения детей с подозрением на НДС отталкиваются от наличия или отсутствия жалоб на храп. Последнее ограничивает использование данных рекомендаций на российской популяции, и свидетельствуют о необходимости предпочтения использования у детей, с подозрением на наличие СОАС, специализированных опросников (например, PSQ), а для быстрой скрининговой оценки – субъективную 10-бальную оценку качества сна. Такая тактика может помочь в отборе детей для дальнейшей инструментальной диагностики.

Помимо оценки основных жалоб, проводилась оценка нарушений пищевого поведения, как одного из показателей психического здоровья у детей с ожирением. Оценка проводилась с помощью специализированного опросника DEBQ, определяющего три типа патологического пищевого поведения: ограничительный, эмоциогенный и экстернальный. Наличие эмоциогенного патологического пищевого поведения имело тесную сопряженность с наличием СОАС, по другим типам патологического пищевого поведения такой зависимости обнаружено не было.

Полученные данные дополнительно свидетельствуют в пользу склонности к эмоциональным нарушениям детей с СОАС, поскольку данный тип пищевого поведения характеризуется тем, что стимулом к приему пищи является выраженный эмоциональный дискомфорт, а еда при этом играет роль лекарства, приносящего не столько насыщение, сколько успокоение (Никитина И. с соавт., 2013). Различают два типа эмоциогенного переедания - компульсивное и ночное. Для компульсивного характерны ограниченные во времени приемы большого количества пищи без чувства голода, в это время ребенок испытывает выраженное чувство вины. Ночное переедание напрямую связано с нарушением циркадных ритмов сна и бодрствования и зависимостью этих ритмов от чувства голода и сытости, когда прием пищи становится необходимым сигналом для снижения активности ЦНС и засыпания (Никитина И. с соавт., 2013). То есть

наличие СОАС через развитие эмоциональных нарушений может стимулировать также развитие инсомнии, патологического пищевого поведения и дополнительного роста массы тела вследствие ночных переяданий. Таким образом, можно говорить о наличии у детей с ожирением и СОАС тройного тандема «избыток массы-СОАС-эмоциональные нарушения», компоненты которого могут взаимовлиять друг на друга, и усугублять действие друг друга.

Дополнительно оценивался такой анамнестический фактор как вскармливание на первом году жизни, поскольку информации о данной взаимосвязи в литературе обнаружено не было. Было определено, что у детей группы сравнения статистически чаще преобладает естественное вскармливание, а в основной группе искусственное, частота встречаемости смешанного вскармливания по группам не отличалось.

При оценке уровня школьной адаптации обращала на себя внимание общая неблагополучность исследуемой когорты детей. Только четверть обследованных детей отметили, что им нравится учиться в школе и почти треть детей жаловались на отсутствие друзей. Около 3 часов ежедневно дети проводили за компьютером, что вероятно объясняется наличием избыточной массы и сопутствующими ей сложностями с адаптацией и принятием таких детей коллективом. Большое время, проводимое за компьютером, способствует развитию гиподинамии и прогрессированию ожирения, образуя порочный круг.

Дети с СОАС значительно чаще пропускали школьные занятия по болезни, что согласуется с более частой встречаемостью у них коморбидной патологии. Помимо этого, дети с СОАС отмечали более часто трудности с запоминанием материала и сосредоточением на уроках, что закономерно соотносится с их нейрокогнитивными и поведенческими жалобами. Также, дети, страдающие НДС obstructивного характера, реже посещали секции с умственной и физической нагрузкой, что дополнительно подтверждает нейрокогнитивный дефицит и, вероятно, снижение толерантности к физическим нагрузкам.

Таким образом, при анализе жалоб и сопутствующей патологии группы было определено, что группа детей с СОАС более уязвима прежде всего по

нарушениям в нейрокогнитивной, поведенческой и эмоциональной сферах, что подтверждалось анализом сопутствующей патологии, жалоб, более редким посещением секций с умственной нагрузкой и наличием эмоциогенного типа пищевого поведения. В совокупности полученные данные могут свидетельствовать в пользу о более низкого качества жизни у детей с СОАС по сравнению с группой детей без СОАС. В одном из исследований на эту тему, Crabtree V. с соавторами в 2004 году, подтвердили, что в основе снижения качества жизни у детей с СОАС лежат повышенная усталость, раздражительность и подавленное настроение, влияющие на отношения с друзьями, в семье и школе (Crabtree V. et al., 2004). Взаимосвязь ухудшения качества жизни у детей с НДС и ожирением убедительно подтверждается также целым рядом исследований (Dayyat E. et al., 2007; Rosen C. et al., 2002; Friedlander S. et al., 2003]. Помимо этого, в работах Mitchell в 2004 и в 2005 годах доказана обратимость ухудшения качества жизни после АТ у детей с СОАС (Mitchell R.V. et al., 2004, 2005). Аналогичные данные получены и в работах L. De Serres и Zhao J. с соавторами (De Serres L.M. et al., 2002; Zhao J. et al. 2013), что свидетельствует в пользу независимого влияния СОАС на качество жизни.

Структура и особенности синдрома обструктивного апноэ во сне у детей с избыточной массой тела и ожирением

Широко известно, что у пациентов с ожирением в силу реализации многих патогенетических механизмов преобладают НДС обструктивного характера. Это находит подтверждение и в настоящем исследовании. По данным КРМ, было определено, что граница наличия СОАС, соответствующая ИАГ более или равному 5, у детей с ожирением является достаточно условной, а ИАГ не является единственным показателем тяжести дыхательных нарушений у детей с избыточной массой тела. У одной пятой из всех обследованных детей минимальный уровень сатурации ночью достигал 85% и менее и не имел никакой статистической связи с наличием СОАС. Последнее может свидетельствовать о

наличии у этих пациентов синдрома ожирения-гиповентиляции без СОАС, поскольку пациенты с избыточной массой могут иметь нарушения респираторной механики и хроническое утомление дыхательной мускулатуры (Shetty S. et al., 2015). Вышесказанное диктует необходимость комплексной оценки параметров тяжести дыхательных нарушений во сне у детей с избыточной массой и ожирением.

Более чем 90% детей имели ИАГ в пределах от 1 до 15, то есть составляли так называемую группу риска по развитию СОАС (ИАГ 1-4 эпизодов в час) или имели легкую степень СОАС (ИАГ 5-15 эпизодов в час). Интерес представляет также структура эпизодов апноэ у детей с ожирением. Выделялись 2 «осложненных» типа апноэ – апноэ с преобладанием брадикардии, способствующие возникновению брадиаритмий (частота встречаемости составляла 23,9%) и апноэ с преобладанием гипоксемии, способствующие, в большей степени, развитию метаболических и когнитивных расстройств (частота встречаемости составляла 27,6%).

В задачи исследования входило изучить особенности факторов риска ССП у детей с избыточной массой и ожирением и проанализировать их связь с СОАС. В настоящем исследовании были изучены основные и некоторые дополнительные факторы риска ССП у детей с избыточной массой тела и ожирением. Помимо этого, дополнительно были проанализированы некоторые признаки ПОМ и нарушения ритма, в связи с их тесной патогенетической связью с факторами риска ССП.

Согласно российским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у детей к основным факторам риска ССП у детей относят следующие: избыточную массу тела и ожирение, нарушения липидного обмена и углеводного обменов, АГ, курение и низкую физическую активность. У всех обследованных пациентов присутствовал, по меньшей мере, один фактор риска в виде повышенной массы тела. У пациентов с СОАС преобладали комбинации из 3-5 факторов риска, в то время как у пациентов без СОАС встречались одновременно, как правило, от 1 до 3 факторов.

Связь синдрома обструктивного апноэ во сне с избыточной массой тела/ожирением у детей

Ожирение занимает одно из ведущих мест среди алиментарно-зависимых заболеваний как среди взрослых, так и среди детей (Александров А.А. с соавт., 2012). Известно, что респираторные нарушения в течение сна являются одними из множественных осложнений избыточной массы тела и ожирения (Kheirandish-Gozal L. et al., 2008; Li A. et al., 2006; Verhulst S. et al., 2007).

Высокая распространенность НДС в исследуемой группе (более 50%) также свидетельствует в пользу взаимосвязи наличия избыточной массы тела и ожирения с НДС обструктивного характера, поскольку в общей популяции детей по литературным данным распространенность СОАС значительно ниже. Однако в нашем исследовании показатели, характеризующие степень и характер избытка массы тела, не имели статистически значимых взаимосвязей, как с наличием СОАС, так и с различными показателями тяжести СОАС. Полученные данные подтверждаются в ретроспективном обзоре, анализирующем данные по 255 детям: ИМТ не был взаимосвязан с НДС (Sardon O. et al., 2006). Единственный антропометрический показатель, подтвердивший свое влияние на наличие СОАС – показатель ЦК ОкрШ. Получены также данные о положительной корреляционной связи ЦК ОкрШ с ИАГ и ИД в основной группе.

Известно, что у взрослых пациентов предикторная роль ЦК ОкрШ широко дискутируется. Считается, что избыточное отложение жировой ткани в области шеи способствует спадению ВДП и развитию апноэ, что особенно актуально у пациентов с ожирением (Свириев Ю.В., 2010). В литературе существуют данные, подтверждающие связь СОАС с количеством жировой клетчатки в области шеи по данным МТР у взрослых пациентов (Mortimore I. et al., 1998). Но есть и противоречивые данные, эту связь опровергающие (Schafer H. et al., 2002). В последние годы появляются работы, посвященные изучению данного вопроса у детей. В работе Katz S. с соавторами в 2014 году получены аналогичные нашей

работе данные о взаимосвязи половозрастной нормы ОкрШ с повышенным риском развития СОАС. Исследование проводилось на большой выборке – 1913 детей в возрасте от 6 до 17 лет (Katz S. et al., 2014). Также в литературе присутствуют работы, посвященные изучению соотношений ОкрШ с различными антропометрическими показателями. На детях 5-18 лет в работе Но А. с соавторами была доказана предикторная роль соотношения ОкрШ к росту у детей в отношении наличия СОАС (Но А. et al., 2016).

Помимо этого, в качестве дополнительного показателя, позволяющего заподозрить наличие НДС выступает такой анатомический параметр как индекс Маллампати, основанный на оценке видимости структур гортани при широко отрытом рте и позволяющий оценить проходимость дыхательных путей. Изначально индекс был предложен для оценки возможных трудностей при плановой интубации трахеи, однако в дальнейшем стал использоваться также с целью прогнозирования НДС. Индекс Маллампати по данным настоящего исследования имел выраженные взаимосвязи как со степенью тяжести СОАС, так и с показателями тяжести респираторных нарушений по отдельности, что согласуется с исследованием Kumar Н. с соавторами, проведенном в 2014 году. В исследование было включено 158 детей и было определено, что индекс Маллампати является независимым предиктором наличия и тяжести СОАС (Kumar Н., 2014).

Полученные данные свидетельствуют о возможности заподозрить наличие НДС на стадии физикального осмотра с помощью применения простых диагностических процедур, что особенно важно для ранней диагностики СОАС.

Связь синдрома обструктивного апноэ во сне с основными показателями углеводного и липидного обменов у детей с избыточной массой тела/ожирением

Хорошо известно, что ожирение и избыточная масса тела, как у взрослых, так и у детей являются факторами риска развития метаболических нарушений. В настоящем исследовании неблагополучие в отношении развития углеводного и

липидного обмена у детей с повышенной массой подтверждалось. Вклад НДС в развитие метаболического дисбаланса у детей в настоящее время активно изучается зарубежными исследователями. Полагают, что в качестве патогенетической основы метаболических нарушений выступает повышение активности СНС, вследствие эпизодов гипоксии и гиперкапнии во время частых пробуждений (Somers V. et al., 1995; Salvador J. et al., 2004).

В настоящем исследовании, группа детей с СОАС, по сравнению с детьми без НДС, чаще имела нарушения липидного и углеводного обмена. Причем липидный обмен у детей с СОАС оказался более уязвимым для развития отклонений, что доказывается данными корреляционного и регрессионного анализов.

- *Влияние показателей тяжести респираторных нарушений во сне на липидный обмен у детей с избыточной массой тела и ожирением.*

Различные показатели тяжести дыхательных расстройств в большей или меньшей степени влияли на все показатели липидного обмена наряду с уровнем АД, ОТ и типом распределения жировой ткани – известными факторами риска развития ССП. Такие антропометрические показатели как ИМТ, ОБ, толщины жировых складок на трицепсе и под лопаткой в качестве независимых предикторов нарушения липидного обмена не фигурировали, что может свидетельствовать о снижении их значимости как предикторов при уже диагностированной избыточной массе/ожирении и выходе на первый план показателей НДС, уровня АД и типа ожирения. Среди независимых предикторов нарушений липидного обмена были выявлены ИАГ, ИД и суммарная продолжительность апноэ и гипопноэ за сон в %. Причем, последний показатель достаточно часто фигурировал, что свидетельствует о его высокой предсказательной ценности.

Аналогичные данные о влиянии на липидный обмен у детей с СОАС получены в масштабном исследовании Narang I., включившем 4104 подростка, в котором нарушения дыхания во сне были взаимосвязаны с уровнем общего холестерина, АД, ИМТ (Narang I. et al., 2012). Влияние на липидный обмен

подтверждается и в другом крупном исследовании, проведенном на 464 детях в возрасте от 5 до 10 лет (Quante M. et al., 2015). Внимания заслуживает одна из последних работ, посвященная изучению динамики показателей липидного обмена после терапии СОАС (СРАР или АТ) у детей с ожирением. Отмечено значимое улучшение показателей ОХ и ХС ЛПНП, что позволяет предположить независимый вклад СОАС в развитие липидного дисбаланса у детей с ожирением (Amini Z. et al., 2017).

- *Влияние показателей тяжести респираторных нарушений во сне на углеводный обмен у детей с избыточной массой тела и ожирением*

Не смотря на то, что у детей из основной группы по сравнению с детьми без СОАС нарушения гликемии натощак отмечались значительно чаще, в качестве независимого предиктора уровня гликемии не выступил ни один показатель тяжести СОАС. Независимый вклад оказывали только антропометрические показатели – ИМТ и толщины жировых складок (на трицепсе и под лопаткой). Аналогичные данные получены в исследовании Shamsuzzaman A. с соавторами в 2013 году – не было обнаружено отличий между детьми с СОАС и без по показателям углеводного обмена (уровни глюкозы, инсулина и НОМА-IR) как группе детей с нормальным весом, так и у детей с избыточной массой и ожирением (Shamsuzzaman A. et al., 2013). В исследовании Suri J. с соавторами (2015) проведенном на детях с повышенной и нормальной массой (39 человек 3-15 лет) подтверждалось независимое влияние только массы тела на различные показатели углеводного обмена у детей с НДС (Suri J. et al., 2015). Однако для формирования окончательных выводов о влиянии СОАС на процессы углеводного обмена у детей с повышенной массой полученных данных недостаточно и необходимо проводить дополнительные исследования с изучением более разнообразных показателей углеводного обмена. Дополнительные исследования необходимы также вследствие того, что полученные данные являются достаточно противоречивыми по отношению к некоторым литературным данным. Например, в работе Bhushan B. с соавторами

у подростков была обнаружена связь СОАС с уровнями инсулина, глюкозы и НОМА-IR (Bhushan B. et al., 2015).

Связь синдрома обструктивного апноэ во сне с уровнем артериального давления у детей с избыточной массой тела и ожирением

Существуют данные, что повышение АД в детском возрасте является предиктором развития АГ у взрослых (Бао W. et al., 1995; Goonasekera C.D. et al., 2000; Sun S.S. et al., 2007). В исследуемой когорте детей наличие АГ по данным СМАД было установлено более чем у половины детей (60,9%), что было почти в два раза чаще, чем при офисном измерении АД. Возможно, такие различия обусловлены необходимостью измерения офисного АД на трех визитах с интервалом около двух недель, как предписывается в Федеральных рекомендациях по оказанию медицинской помощи детям с АГ, что повышает чувствительность данного метода (Александров А.А. с соавт., 2009).

У пациентов с СОАС наличие АГ по данным СМАД отмечалось значительно чаще по сравнению с пациентами без СОАС- 76,3% против 41,9% ($p < 0,01$). У пациентов с СОАС отмечались более высокие цифры как средних, так и максимальных цифр АД, а степень тяжести НДС коррелировала с показателями тяжести АГ. Полученные данные относительно сопоставимы с работой Leung L.C., включившей 96 детей (6-15 лет) с ожирением: у пациентов с СОАС АГ отмечалась и в 55%, без СОАС – только у 20% (Leung L.C. et al., 2006). Аналогичные данные получены и в более поздних работах других авторов (Tagetti A. et al., 2017).

Помимо прочего, ИАГ в настоящей работе выступает в качестве независимого предиктора наличия АГ, наряду с ЦК ОТ и соотношением ОТ/ОБ. Независимый вклад ИАГ в развитие АГ у детей подтверждается в масштабной работе Li A. с соавторами, проведенной на 360 пациентах (Li A.M. et al., 2008). Улучшение показателей АД после разрешения НДС определено в работе Vlahandonis A., что тоже может свидетельствовать в пользу независимого вклада

СОАС в развитие АГ у детей (Vlahandonis A. et al., 2014). Повышение АД в группе с СОАС носило преимущественно систоло-диастолический характер, что согласуется с данными литературы (Li A.M. et al., 2008). Превалирующей АГ в обеих группах (с СОАС и без) была лабильная АГ. Стабильная АГ отмечалась только в основной группе у 8,3% детей.

В физиологических условиях во время ночного сна у большинства людей происходит снижение АД на 10-20% по сравнению с дневными показателями. Основная группа оказалась более неблагоприятной по характеру ночного снижения АД: в отличие от группы сравнения, где преобладало адекватное ночное снижение АД (у 90% пациентов), в основной группе преобладало недостаточное снижение АД, а у 3 пациентов отмечался тип *nightpeaker* с повышением АД ночью. Данные о нарушении циркадных ритмов АД у детей с НДС подтверждаются несколькими работами (Кельмансон И.А., 2006; Amin R.S. et al. 2004). В частности, Xu Z. с соавторами показал, что дети с СОАС имеют более высокие цифры ночного АД по сравнению с группой детей без СОАС (Xu Z. et al., 2013). Известно, что недостаточное снижения АД в ночное время ассоциировано с повышенным риском органного поражения и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом (Fagard et al., 2009; Свиряев Ю.В., 2010).

При анализе патогенетических причин повышения АД общепризнанным является повышение активности СНС, которая у пациентов с СОАС происходит преимущественно в ночное время, что, по-видимому, лежит в основе нарушения циркадного ритма АД. Некоторое повышение тонуса СНС сохраняется в течение дня, обуславливая дневное повышение АД. Механизмы повышения тонуса СНС пока не изучены, есть данные, что ее поддержанию у пациентов с СОАС способствуют повышенные уровни лептина и инсулина (Свиряев Ю.В., 2010), что особенно актуально для пациентов с ожирением.

Табакокурение, низкая физическая активность, тахикардия и другие факторы риска у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне и избыточной массой тела и ожирением.

Статистически значимых отличий между основной группой и группой сравнения не отмечалось ни по наличию факта табакокурения, ни по количеству выкуренных в день сигарет у курильщиков. Нельзя исключить, что отсутствие различий между показателями в группах является следствием искажения подростками данных о табакокурении. При анализе данных по взрослым пациентам, определено, что курильщики имеют значительно больший риск развития НДС по сравнению с некурящими (Wetter D. et al., 1994).

В группе детей, страдающих СОАС, низкая физическая активность отмечалась значительно чаще – в 64,4% случаев, против 34,3% в группе сравнения. Более низкая физическая активность в группе детей с СОАС возможно объясняется наличием дневной сонливости и большей физической утомляемости. В литературе встречается единственная работа, рассматривающая уровень физической активности у детей с НДС. По данным этого исследования, у детей с ожирением не обнаружено никакой взаимосвязи между НДС и уровнем физической активности (Isacco L. et al., 2016).

Отягощенная наследственность в отношении наличия ранних ССЗ у ближайших родственников входит в число основных факторов риска ССП. У пациентов с СОАС отягощенная наследственность встречалась значительно чаще (20% против 59,1%), что может косвенно свидетельствовать в пользу связи НДС с ССЗ, а также о наследовании этой связи. Помимо этого, в рамках изучения наследственности, было проанализировано наличие НДС у родителей обследуемых детей. Подтверждалось, что родители пациентов с СОАС чаще имели нарушения сна по сравнению с родителями пациентов группы сравнения. Ряд исследователей подтверждают, что наличие в семье родственников первой степени родства, страдающих СОАС, повышает риск развития этого заболевания у пробанда более чем в 2 раза по сравнению со среднепопуляционным (Gislason T.

et al., 2002). Считается, что генетические особенности могут увеличивать риск развития СОАС, по крайней мере, по четырем промежуточным путям патогенеза: 1) ожирение и метаболический синдром; 2) черепно-лицевая морфология; 3) нарушения вентиляционного контроля; 4) нарушения циркадных ритмов сон-бодрствование (Шнайдер Н.А. с соавт., 2015).

Известно, что среди взрослых пациентов с СОАС преобладают лица мужского пола (Young T. et al., 1997; Свиряев Ю.В., 2010), есть свидетельства в пользу более частой встречаемости СОАС у мальчиков после наступления пубертата (Mindell J. A. et al., 2003). В настоящем исследовании статистически значимых отличий между детьми с СОАС и без СОАС по половому признаку обнаружено не было.

СРБ – один из предикторов сердечно-сосудистого риска, маркер воспаления. Уровень СРБ является достаточно стабильным на протяжении суток, что повышает его диагностическую ценность. Синтез СРБ происходит в печени и в основном регулируется интрелейкином-6, поэтому уровень СРБ может отражать содержание последнего в крови (Свиряев Ю. В., 2010). В настоящем исследовании, у пациентов с СОАС повышение уровня СРБ отмечалось значительно чаще по сравнению с группой детей без СОАС. Уровень СРБ коррелировал с некоторыми показателями тяжести СОАС. Однако в качестве независимого предиктора уровня СРБ показатели респираторных нарушений не выступали. В работе Chu L. с соавторами (2012г) показано, что после лечения СОАС АТ (с контролем клинической эффективности) не происходила нормализация уровня СРБ у детей с ожирением, что также свидетельствует в пользу отсутствия самостоятельного влияния респираторных нарушений на уровень СРБ (Chu L. et al., 2012). Также в другом исследовании не обнаружено никаких взаимосвязей уровня СРБ с наличием СОАС и с его тяжестью (Van Eusk et al., 2014).

При исследовании ЧСС было обнаружено, что у детей с СОАС и без СОАС отмечается одинаковая частота встречаемости тахикардии днем. Тахикардия ночью значительно чаще встречалась в основной группе по сравнению с детьми

без СОАС. Помимо этого, на показатель тахикардии ночью оказывали независимое влияние ИАГ и средняя сатурация. Известно, что любые пробуждения, в том числе по типу *arousal*, ведут к немедленному существенному увеличению ЧСС, связанному с повышением тонуса СНС. Также существуют данные, что повышенное количество жировых отложений может способствовать развитию состояния симпатикотонии у пациентов с ожирением (Alvarez G. et al., 2002). Двойной механизм стимулирования СНС у детей с СОАС и ожирением, по-видимому, и объясняет повышение ЧСС в ночное время (Кельмансон И.А., 2006).

В исследовании Noehren A, Brockmann P. (2010) с соавторами повышение ЧСС, подсчитанной днем по пульсу на *a. radialis*, а ночью по данным полисомнограммы, было взаимосвязано с тяжестью СОАС у детей и может являться маркером тяжести СОАС (Noehren A. et al., 2010; Quante M. et al., 2015). По мнению ряда авторов, повышение ЧСС у детей с СОАС может быть ассоциировано с отдаленными кардиоваскулярными событиями (Brockmann P. et al., 2011).

В качестве одного из факторов риска ССП также было рассмотрено наличие депрессивного состояния. Известно, что сниженный эмоциональный фон и депрессия являются спутниками ожирения. У детей с СОАС депрессивное состояние отмечалось значительно чаще, по сравнению с группой детей без СОАС, а в качестве независимого предиктора наличия депрессивного состояния выступил один показатель тяжести СОАС – минимальный уровень сатурации. Нужно отметить, что снижение уровня сатурации у детей с ожирением и избыточной массой тела может быть обусловлено как НДС, так и развитием синдрома ожирения-гиповентиляции (Zutler M. et al., 2012; Costa D. et al., 2008). Полученные данные сопоставимы с крупным многолетним популяционным исследованием последних лет, включившем 567 детей, страдающих СОАС. Было определено, что дети с СОАС значительно более подвержены развитию депрессивного состояния, особенно это касается мальчиков старше 12 лет (Chang C. et al., 2017).

По результатам опросника оценивалась разница продолжительности сна в

учебные и выходные дни (социальный «джет-лаг») в качестве одного из факторов риска ССП. Обнаружена отрицательная взаимосвязь количества часов «джет-лага» со средним уровнем сатурации ночью. Связь НДС с продолжительностью «джет-лага», по-видимому, можно объяснить двумя причинами. С одной стороны, отмечается низкое качество сна в основной группе, с другой – лимитированная из-за ранних подъемов продолжительность сна в будни, что вместе приводит к накоплению дневной сонливости к концу недели и увеличению продолжительности сна в выходные и, как следствию, увеличению «джет-лага». В литературе не встречается описаний связи социального «джет-лага» с НДС у детей.

Таким образом, среди рассмотренных в этом разделе факторов риска в основной группе по сравнению с детьми без СОАС значительно чаще встречались повышенный уровень СРБ, склонность к ночной тахикардии и депрессивному состоянию. Для таких факторов риска ССП, как тахикардия ночью и депрессивное состояние, показатели, отражающие тяжесть СОАС, являлись независимыми предикторами.

Связь синдрома обструктивного апноэ во сне с нарушениями ритма и проводимости и некоторыми признаками поражения органов мишеней у детей с избыточной массой тела и ожирением

У взрослых пациентов накоплено много описаний различных видов аритмий, сопутствующих СОАС. На детской популяции таких исследований практически не встречается, что, по-видимому, обусловлено более редкой частотой развития аритмий у детей. СОАС-ассоциированные аритмии возникают во время сна и носят т.н. «ночной» характер, что позволяет их отличить от аритмий не связанных с НДС. Последние возникают, как правило, в дневное время и уменьшаются ночью. Для пациентов с СОАС характерно возникновение аритмий в ночное время, а для пациентов без СОАС преобладание аритмий в дневное время и уменьшение их ночью (Коростовцева Л.С., 2013). Имеющиеся в литературе

описания нарушений ритма у детей с СОАС относятся, в основном, к описанию изменений частоты и вариабельности ритма.

Поскольку в задачи настоящей работы входил анализ патологических состояний сопряженных с СОАС, в исследование был включен только анализ аритмий, появляющихся и усиливающихся в ночное время, которые были расценены как ассоциированные с НДС, так называемый «ночной» типа аритмии. «Ночной» тип аритмий у детей с ИАГ более 5 регистрировался значительно чаще, чем в группе сравнения: 20% против 45,5%, причем при анализе структуры нарушений ритма выявлено, что значимо преобладают наджелудочковые события.

Наличие «ночного» тип аритмий у детей с избыточной массой тела и ожирением было достоверно ассоциировано с двумя независимыми факторами – одним показателем тяжести СОАС (среднеминимальный уровень сатурации) и ИММЛЖ. Ремоделирование миокарда является известным фактором риска возникновения нарушений ритма, влияние уровня сатурации на нарушения ритма также находит объяснение в литературе. Основной причиной нарушений ритма при сниженной сатурации, по мнению некоторых ученых, является гипоксия синусового и АВ-водителей ритма (Guilleminault C. et al., 1983). Однако показатель сатурации у детей с ожирением не может достоверно в полной мере отражать независимый вклад СОАС из-за возможных нарушений респираторной механики вследствие развития синдрома ожирения-гиповентиляции с последующей гипоксемией. В пользу последнего свидетельствует также наличие ночных нарушений ритма и проводимости у 20% детей из группы сравнения.

В связи с выраженной патогенетической связью факторов риска с субклиническим ПОМ, с целью уточнения роли СОАС в развитии этих патологических процессов, также было оценены такие основные маркеры ПОМ как снижение СКФ, наличие МАУ, наличие ГЛЖ и повышение ИММЛЖ.

В педиатрической практике приоритетным является обнаружение ранних маркеров поражения почек и в первую очередь МАУ (Viazzi F. et al., 2006). МАУ является не только ранним маркером поражения почек, но также показателем

нарушения функции эндотелия и является фактором риска дальнейшего развития ССЗ. Считается, что МАУ отмечается, когда нарушается эндотелиальная функция сосудов, включая гломерулярный аппарат почек (Deckert T. et al., 1989). В настоящем исследовании частота встречаемости МАУ у детей с СОАС превышала частоту в группе сравнения, а максимальная продолжительность апноэ выступила в качестве независимого предиктора наличия МАУ.

Помимо этого, снижение СКФ, одного из наиболее часто используемых маркеров функции почек, также статистически значимо чаще отмечалось у детей основной группы. Снижение СКФ у пациентов с СОАС было продемонстрировано на взрослой популяции в исследовании, включившем 634 человека (Uyar M. et al., 2016). Также у взрослых пациентов влияние СОАС как независимого фактора риска хронической болезни почек было подтверждено в работе Kanbay A. с соавторами (2011г) (Kanbay A. et al., 2011). На детской популяции работ, посвященных изучению связи признаков субклинического поражения почек с показателями тяжести СОАС, не проводилось. Данные настоящего исследования свидетельствуют в пользу более частого субклинического поражения почек и нарушения функции эндотелия у детей с ожирением и СОАС по сравнению детьми без СОАС.

Также дети основной группы, по-видимому, являются группой риска по структурным нарушениям миокарда, поскольку имеют более высокие цифры ИММЛЖ, не достигающие порогового уровня для диагностики ГЛЖ (только у 2 пациентов была диагностирована ГЛЖ). Данная тенденция может способствовать развитию ГЛЖ в будущем. Влияние НДС на развитие ГЛЖ у детей было убедительно доказано в работе Amin R. с соавторами в 2002 году, проведенной на 47 подростках (Amin R. et al., 2002). Необходимо отметить, что ограничения на интерпретацию ассоциированности СОАС с величиной ИММЛЖ вносит отсутствие сопоставимости основной группы и группы сравнения по наличию АГ по данным СМАД. В настоящем исследовании на ИММЛЖ подтверждается независимое влияние уровня АД и наличия дислипидемии, что согласуется с литературными данными (Lauer M. et al., 1991).

Таким образом, у детей, страдающих СОАС более часто, по сравнению с детьми без СОАС, встречались признаки ПОМ - МАУ, тенденция к наличию сниженной СКФ, более высокие цифры ИММЛЖ. Однако на данные отличия может оказывать влияние как наличие СОАС, так и наличие более частой встречаемости АГ (по данным СМАД) в основной группе. Необходимо отметить, что в качестве независимых факторов риска показатели тяжести дыхательных расстройств выступают только для наличия МАУ. Полученные данные следует рассматривать как «пилотные», поскольку они нуждаются в дополнительной подтверждении с помощью более разнообразных диагностических методик.

Нейрокогнитивная дисфункция у детей с СОАС и избыточной массой тела и ожирением

Изучение показателей памяти, внимания, зрительно-моторной координации, мышления у детей с избыточной массой тела/ожирением показало, что у детей с СОАС данные показатели были хуже, по сравнению с группой детей без СОАС. Эти данные подтверждаются многочисленными исследованиями в этой сфере (Davies C.R. et al., 2016; Sforza E. et al, 2010; Beebe D. et al. 2003; Adams N. et al. 2001; Jackson M. et al 2011).

Взаимосвязь нейрокогнитивных функций с показателями тяжести респираторных нарушений подтверждалась корреляционным и регрессионным анализами. Однако, при введении поправки на те факторы, которые могли служить конфаундерами: наличие депрессивного состояния, наличие АГ, возраста и эмоциональной лабильности, взаимосвязи теряли значимость. Потеря значимости части корреляций при введении поправки на наличие депрессивного состояния и эмоциональной лабильности свидетельствует о присутствии эмоционально-мотивационных нарушениях в исследуемой когорте детей с ожирением. Уменьшение статистической значимости при поправке на наличие АГ и отсутствие сопоставимости основной группы и группы сравнения по уровню АД (по данным СМАД) свидетельствуют в пользу возможного вклада повышения

АД в развитие нейрокогнитивных нарушений у детей. Необходимо отметить, что АГ является известным фактором когнитивных нарушений у взрослых пациентов (Petrella R. et al., 2012), однако на детской популяции это влияние не изучалось.

Единственным независимым респираторным предиктором нарушений в нейрокогнитивной сфере явился ИАГ для параметра, отражающего нарушения мыслительных процессов, что свидетельствует о независимом вкладе НДС в развитие нарушения мышления у детей с ожирением. Исполнительные функции, отражающие процессы мышления, по данным многих исследователей уязвимы у детей с СОАС (Bourke R.S. et al., 2011; Archbold K.H. et al., 2004; Giordani B. et al., 2012; O'Brien L.M. et al., 2004). В одном из наиболее крупных исследований последних лет подтверждается связь наличия нарушений исполнительных функций с ИАГ, ИД, сатурацией (Esposito M. et al., 2013). Интерес вызывает также исследование Miano S, изучившее снижение IQ у детей с СОАС по сравнению с детьми без СОАС (Miano S. et al., 2011).

Интересными являются данные о более частых ошибках в основной группе при выполнении теста на динамический праксис, что может отражать нарушения сукцессивных функций и склонность к нарушениям в двигательной сфере у детей с СОАС, что к настоящему моменту на детской популяции не изучалось.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, диагностика НДС проводилась с помощью аппаратуры, не позволяющей оценивать активность головного мозга с помощью ЭЭГ и оценивать микропробуждения, имеющие самостоятельное значение в патогенезе СОАС. Тем не менее, с учетом того, что все исследования проводились на одинаковой аппаратуре и оценивались одним сертифицированным специалистом в соответствии с рекомендациями ААМС, результаты можно считать соответствующими требованиям (Collop N.A. et al., 2007).

Лимитирующим является однократное обследование пациентов с отсутствием учета изменения факторов в динамике, что объясняется кросс-

секционным характером работы. Однократное обследование также является недостатком вследствие вариабельности АД и данных КРМ от суток к суткам.

Поскольку исследование носило «пилотный» характер, нарушения углеводного обмена оценивались только по одному параметру – уровню гликемии натощак, что возможно не позволило выявить влияния СОАС на углеводный обмен в исследуемой группе. Недостатком исследования является невозможность точной оценки длительности существования НДС у каждого ребенка, которая сама по себе является фактором, нарушающим многие процессы в организме.

Оценка физической активности проводилась на основании времени проведенного за компьютером и наличия посещения секций с физической нагрузкой без учета прочей физической нагрузки и без использования инструментального измерения физической активности (например, шагомером), что может вносить ограничения для оценки полученных данных. В связи с этим, полученные данные о физической активности не фигурируют в выводах. Также, данные о наследственности могут иметь не всегда достоверный характер, поскольку часть детей заполняли этот блок без участия родителей.

Также необходимо отметить такой важный момент, как отсутствие сопоставимости групп по наличию АГ по данным СМАД и недостаточности ночного снижения АД у детей с СОАС, что накладывает ограничения на интерпритацию ассоциированности СОАС прежде всего с нейрокогнитивными нарушениями, ИММЛЖ, ночными нарушениями ритма. С целью преодоления данного ограничения проводился корреляционный анализ с поправками на АГ и множественный регрессионный анализ для определения независимого вклада показателей тяжести СОАС в исследуемые величины.

При анализе показателей, которые чаще встречались в основной группе, но на которые показатели тяжести СОАС не оказали независимого влияния (СРБ, депрессивное состояние, СКФ, показатели памяти, внимания, зрительно-моторной координации, уровень гликемии) нельзя исключить влияние СОАС опосредованно, через другие факторы, например, АГ.

Заключение

Выводы

1. Среди подростков, имеющих избыточную массу тела и ожирение, синдром обструктивного апноэ во сне отмечается у 56,3%. Большинство из них имеют синдром обструктивного апноэ во сне легкой степени тяжести.

2. У подростков с синдромом обструктивного апноэ во сне и избыточной массой тела и ожирением чаще, чем в группе сравнения, встречаются следующие факторы риска сердечно-сосудистой патологии – отягощенная наследственность по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям, нарушения липидного и углеводного обменов, артериальная гипертензия, повышенный уровень С-реактивного белка, тахикардия в ночное время и депрессивное состояние.

3. У подростков с синдромом обструктивного апноэ во сне и избыточной массой тела и ожирением отмечаются худшие, чем в группе сравнения, оценки по тестам на внимание, зрительно-моторную координацию, кратковременную память и мышление.

4. Показатели тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне выступают в качестве независимых предикторов наличия нарушений липидного обмена, артериальной гипертензии, тахикардии в ночное время и нарушения мыслительных процессов (по тесту на обобщение) у подростков с избыточной массой тела и ожирением.

Практические рекомендации

У детей подросткового возраста с избыточной массой тела и ожирением необходимо обращать внимание на наличие жалоб, сопряженных с возможными нарушениями сна – храп, остановки дыхания во время сна, головные боли при пробуждении, дневная сонливость, признаки синдрома гиперактивности и дефицита внимания и плохая успеваемость. Однако оценка жалоб с помощью опроса, может быть недостаточной, поэтому для первичной диагностики рекомендуется использовать специализированные опросники, например, опросник *Pediatric Sleep Questionnaire*, позволяющий подсчитать количество баллов и спрогнозировать наличие нарушений дыхания во сне. В случае необходимости скрининговой оценки нарушений дыхания во сне у детей с избыточной массой тела и ожирением можно использовать субъективную оценку качества сна по 10-бальной системе, которая также косвенно отражает наличие синдрома обструктивного апноэ во сне. При физикальном осмотре необходимо обращать внимание на величину окружности шеи и проводить ее половозрастную оценку. Дополнительно рекомендуется оценивать величину индекса Маллампати. Эти простые диагностические мероприятия могут помочь отобрать детей для дальнейшей инструментальной диагностики, что будет способствовать своевременному выявлению нарушений дыхания во сне. Поскольку наличие синдрома обструктивного апноэ во сне сопряжено с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии и нейрокогнитивных нарушений, при диагностированном синдроме обструктивного апноэ во сне необходимо проводить комплексное обследование ребенка для определения спектра сопутствующих нарушений. Минимальный объем обследования должен включать – биохимическое исследование крови (липидограмма и СРБ), эхокардиографию, суточное мониторирование артериального давления и консультацию детского психолога. Установлено, что однократное измерение «офисного» артериального давления недостаточно для диагностики артериальной гипертензии в этой группе пациентов и может давать ложноотрицательные результаты, вследствие чего,

таким детям рекомендуется отдавать предпочтение суточному мониторингованию артериального давления. При основном этиологическом факторе синдрома обструктивного апноэ во сне в виде повышенной массы тела необходимо, параллельно с мерами направленными на похудение, рассматривать вопрос о раннем начале CPAP-терапии с целью предотвращения развития осложнений.

Список сокращений

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АТ – аденотонзиллэктомия
ВДП – верхние дыхательные пути
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ
ИММЛЖ – Индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
КА – коэффициент атерогенности
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МАУ – микроальбуминурия
НДС – нарушения дыхания во сне
НКН – нейрокогнитивные нарушения
ОЖ – окружность живота
ОкрШ – окружность шеи
ОТ – окружность талии
ОШ – отношение шансов
ПНС – парасимпатическая нервная система
ПОМ – поражение органов-мишеней
ПСГ – полисомнографическое исследование
РААС – ренин – ангиотензин – альдостероновая система

- САД – систолическое артериальное давление
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СМАД – суточное мониторирование артериального давления
- СНС – симпатическая нервная система
- СОАС – синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во сне
- СРАР – терапия – аббревиатура от английского continuous positive air pressure
- СРБ – С-реактивный белок
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ССП – сердечно-сосудистая патология
- ССС – сердечно-сосудистая система
- ТГ – триглицериды
- ФОЭ – функциональная остаточная емкость легких
- ФР – фактор риска
- ХС – холестерин
- ЦК – центильный коридор
- ЭД – эндотелиальная дисфункция
- ЭХОКГ – эхокардиография
- PSQ – опросник для определения качества сна Pediatric Sleep Questionnaire

Список литературы

1. Carter, A. Common Sleep Disorders in Children / A. Carter // American Family Physician. – 2014. – Vol. 89, № 5. – P. 368–377.
2. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome / C. L. Marcus, L.J. Brooks, K.A. Draper [et al.] // Pediatrics. – 2012. – Vol.130. – P. 714–755.
3. Quality of life after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children / R.B. Mitchell, J. Kelly, E. Call [et al.] // Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. – 2004. – Vol. 130. – P. 190–194.
4. Lumeng, J.C. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea // J.C. Lumeng, R.D. Chervin // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2008. – Vol. 5, №2. – P. 242–252.
5. Preoperative and Postoperative Cardiac and Clinical Findings of Patients with Adenotonsillar Hypertrophy / K.Gorür, O.Doven, M. Unal [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2001. – Vol.59. – P. 41–46.
6. Prevalence of diagnosed sleep disorders in pediatric primary care practices / L.J. Meltzer, C. Johnson, J. Crosette [et al.] // Pediatrics. – 2010. – Vol. 125, № 6. – P. 1410–1418.
7. Ожирение у подростков в России / Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. и др. // Ожирение и метаболизм. – 2006. – №4. – С.30–34.
8. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents / C.L. Ogden, K.M. Flegal, M.D. Carroll [et al.] // Journal of the American Medical Association. – 2002. – Vol.288. – P.1728–1732.
9. Longitudinal study of moderate weight change and sleep–disordered breathing. / P.E.Peppard, T.Young, M. Palta [et al.] // Journal of the American Medical Association. – 2000. – Vol.284, № 23. – P. 3015–3021.
10. Elevated serum aminotransferase levels in children at risk for obstructive sleep apnea / L. Kheirandish–Gozal, O. Sans Capdevila, E. Kheirandish [et al.] // Chest.– 2008. – Vol. 133, №1. – P. 92–99.

11. Insulin and obstructive sleep apnea in obese Chinese children / A.M. Li, M.H. Chan, D.F. Chan [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2006. – Vol. 41, № 12. – P. 1175–1181.
12. Beebe, D. W. Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: a comprehensive review / D. W. Beebe // *Sleep.* – 2006. – Vol. 29, №9. – P. 1115–1134.
13. Executive summary of respiratory indications for polysomnography in children: an evidence-based review / M. S. Wise, C.D.Nichols, M.M. Grigg–Damberger [et al.] // *Sleep.* – 2011. – Vol. 34, № 3. – P. 389–398.
14. Образцова, Г.И. Факторы, влияющие на развитие первичной артериальной гипертензии у детей и подростков: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.09 / Образцова Галина Игоревна. – СПб., 2009. – С.32.
15. Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Children: An Opportunity for Cardiovascular Risk [Электронный ресурс] / Clinical trial the Hospital for Sick Children. – 2016. – режим доступа: <https://trialbulletin.com/lib/entry/ct-02403492>.
16. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome / C. L. Marcus, L.J. Brooks, K.A. Draper [et al.] // *Pediatrics.* – 2012. – Vol.130. – P. 714–755.
17. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0 / R.B. Berry, R. Brooks, C.E. Gamaldo [et al.] // *The American Academy of Sleep Medicine.* – 2012.
18. Neurobehavioral function is impaired in children with all severities of sleep disordered breathing / R. Bourke, V. Anderson, J.S. Yang [et al.] // *Journal Sleep Medicine.* – 2011. – Vol.12, №3. – P. 222–229.
19. Algorithm for the diagnosis and treatment of pediatric OSA: a proposal of two pediatric sleep centers / A. Kaditis, L. Kheirandish–Gozal, D. Gozal [et al.] // *Sleep Medicine.* – 2012. – Vol. 13, №3. – P. 217–227.
20. Mindell, J.A. A clinical guide of pediatric sleep: diagnosis and management of sleep / J.A. Mindell, J.A. Owens // Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. – 2010.

21. Verhulst, S.T. OSA syndrome in children / S.L. Verhulst, W. De Backer // *Eur Respir Mon.* – 2010. – V.50. – P.104–120.
22. Bower, C. What's new in pediatric obstructive sleep apnea / C. Bower, L. Buckmiller // *Pediatric Otolaryngology.* – 2001. – Vol. 9, № 6. – P. 352–358.
23. Marcus, C.L. Pathophysiology of childhood obstructive sleep apnea: current concepts / C.L. Marcus // *Respiration Physiology.* – 2000. – Vol. 119. – P. 143–154.
24. Сви́ряев Ю. В. Синдром обструктивного апноэ во сне у больных с артериальной гипертензией и ожирением: дисс. ...д-ра мед. наук: 14.01.05 / Сви́ряев Юрий Владимирович. – СПб., 2010. – 320 с.
25. A systematic review and meta-analysis of cohort studies of echocardiographic findings in OSA children after adenotonsilectomy / S.A.Weber, R. Pierri Carvalho, G. Ridley [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2014. – Vol.78, №10. – P.1571–1578.
26. Elevated serum aminotransferase levels in children at risk for obstructive sleep apnea // L. Kheirandish–Gozal, O. Sans Capdevila, E. Kheirandish [et al.]. – 2008. – *Chest.* – Vol.133, № 1. – P. 92–99.
27. Hypopnea in pediatric patients with obesity hypertension / E.P. Reade, C. Whaley, J.J. Lin [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2004. – Vol. 19, № 9. – P.1014 – 1020.
28. Новикова, В.П. Ожирение и синдром обструктивного апноэ сна у детей / В.П. Новикова, А.Э. Эглит // *Вопросы детской диетологии.* – 2014. – №2.– С. 25–29.
29. Sohn, H. Evaluation of sleep-disordered breathing in children / H. Sohn, R.M. Rosenfeld // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2003. – Vol.128, №3. – P. 344–352.
30. A longitudinal study of the growth of the nasopharynx and its contents in normal children / W.D.Jeans, D.C.Fernando, A.R. Maw [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 1981. – Vol. 54. – P. 117–121.
31. Young, T. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective / T. Young, P.E. Peppard, D.J. Gottlieb // *American Journal of Respiratory*

and Critical Care Medicine. – 2002. – Vol.165. – P. 1217–1239.

32. Одуд, Е.А. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: возможности диагностики, профилактики и лечения / Е.А. Одуд, О.В. Бородина, А.В. Тимофеев // Фарматека. – 2006. – Т.71, № 8. – С.11–15.

33. Upper airway and soft tissue structural changes induced by CPAP in normal subjects / R.J. Schwab, A.I. Pack, K.B. Gupta [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 1996. – V. 154. – P. 1106–1116.

34. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnea and weight matched controls / R.L.Horner, R.H.Mohiaddin, D.G. Lowell [et al.] // Eur. Respir. J. – 1989. – Vol. 2. – P. 613–622.

35. Кельмансон, И.А. Сон и дыхание детей раннего возраста: монография / И.А. Кельмансон. – Санкт–Петербург: Элби–СПб, 2006. – С. 392.

36. Вейн, А. М. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном / А. М. Вейн, Т. С. Елигулашвили, М. Г. Полуэктов. – М.: Изд–во «Эйдос Медиа», 2002. – С. 29.

37. Sullivan, C.E. Obstructive sleep apnea / C.E. Sullivan, F.G. Issa // Clin Chest Med. – 1985. – V. 6, № 4. – P. 633–650.

38. Strollo, P. J. Obstructive sleep apnea / P. J. Strollo, R.M. Rogers // N Engl J Med. – 1996. – V.334, № 2. – P. 99–104

39. Shepard, J.W. Localization of upper airway collapse during sleep in patients with obstructive sleep apnea / J.W. Shepard, S.E. Thawley // Am Rev Respir Dis. – 1990. – V. 141, № 5. – 1350–1355.

40. Suen, J.S. Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children /J.S. Suen, J.E. Arnold, L.J. Brooks // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 1995. – V.121, № 5. – P. 525–530.

41. Взаимосвязь синдрома обструктивного апноэ во время сна с когнитивными нарушениями у детей / Н.А. Лисовская, Л.С. Коростовцева, Е. А. Дубинина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т.21, №1. – С. 101–110.

42. Adiposity and pulmonary function: relationship with body fat distribution and systemic inflammation / A. Lessard, N. Almeras, H. Turcotte, A. Tremblay [et al.] //

Clin. Invest. Med. – 2011. – Vol 34, № 2. – P. 64–70.

43. Effects of progressive increase in body weight on lung function in six groups of body mass index / S. D'Ávila Melo, V. A. Melo, R. S. Menezes Filho [et al.] // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2011. – Vol. 57, №5. – P. 509–515.

44. Gifford, A. H. Respiratory function in an obese patient with sleep-disordered breathing / A. H. Gifford, J. Leiter, H. L. Manning // Chest. – 2010. – Vol. 138, № 3. – P. 704–715.

45. Obesity, but not undiagnosed airflow obstruction, is linked to respiratory symptoms and decreased functional capacity in adults without established COPD / M. Zutler, J. P. Singer, T. A. Omachi [et al.] // Prim. Care Respir. J. – 2012. – Vol. 21, № 2. – P. 194–201.

46. Obesity and respiratory diseases / C. Zammit, H. Liddicoat I. Moonsie [et al.] // Int. J. Gen. Med. – 2010. – Vol. 3. – P 335–343.

47. The impact of obesity on pulmonary function in adult women / D. Costa, M. C. Barbalho, G. P. Miguel [et al.] // Clinics (Sao Paulo). – 2008. – Vol. 63, № 6. – P. 719–724.

48. Cardiovascular complications of obstructive sleep apnea syndrome: evidence from children / R. Bhattacharjee, L. Kheirandish-Gozal, G. Pillar [et al.] // Prog Cardiovasc Dis. – 2009. – V. 51, № 5. – P. 416–433.

49. Чазова, И.Е. Синдром обструктивного апноэ сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения / И.Е.Чазова, А.О. Литвин // Кардиология. – 2002, № 11. – С. 86–92.

50. Ерошина, В.А. Дифференциальная диагностика обструктивного и центрального апноэ сна при полисомнографическом исследовании / В.А. Ерошина, Р.В. Бузунов // Терапевтический архив. – 1999. – № 4. – С. 18–21.

51. Ерошина В.А. Значение синдрома обструктивного апноэ сна в развитии сердечно-сосудистых поражений. Диагностика и комплексное лечение в условиях санатория // Дисс. . д-ра мед. наук: 14.01.05 / Ерошина Валентина Александровна. - М., – 2000.

52. Springer, C. Evidence that maturation of the peripheral chemoreceptors is not

complete in childhood /C. Springer, D.M. Cooper , K. Wasserman // *Respir Physiol.* – 1988. – V. 74, № 1. – P. 55–64.

53. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? / J. Hedner, H. Ejnell, J.Sellgren [et al.] // *J Hypertens Suppl.* – 1988. – V. 6, № 4. – P. 529–531.

54. Increased norepinephrine variability in patients with sleep apnea syndrome / P. Baylor, A. Mouton , H. Shamoon [et al.] // *Am J Med.* – 1995. – V. 99, № 6. – P.611–615.

55. Effects of simulated obstructive sleep apnoea on the human carotid baroreceptor–vascular resistance reflex / V.L. Cooper , C.M. Bowker, S.B. Pearson [et al.] // *J Physiol.* – 2004. – V. 557, № 3. – P. 1055–1065.

56. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea / K. Narkiewicz , C.A. Pesek , M. Kato [et al.] // *Hypertension.* – 1998. – V. 32, № 6. – P. 1039–1043.

57. Lin, C.C. Plasma levels of atrial natriuretic factor in moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome / C.C. Lin, K.W. Zan, C.Y. Lin // *Sleep.* – 1993. – V. 16, № 1. – P.37–39.

58. Morgan, B.J. Acute and chronic cardiovascular responses to sleep disordered breathing / B.J Morgan // *Sleep.* –1996. – V. 19, № 10. – P. 206–209.

59. Atrial natriuretic peptide and catecholamines in obstructive sleep apnea syndrome / A. Baruzzi, R. Riva, F. Cirignotta [et al.] // *Sleep.* – 1991. – V. 14, № 1. – P. 83–86.

60. Коростовцева Л.С. Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во сне у больных артериальной гипертензией и ожирением: дисс. ...кандидата мед. Наук : 14.01.05 / Коростовцева Людмила Сергеевна. – СПб., 2013. – 189 с.

61. Heart rate response to breath–hold, valsalva and Mueller maneuvers in obstructive sleep apnea / P.J. Hanly , C.F. George , T.W. Millar [et al.] // *Chest.* – 1989. – V. 95, № 4. – P. 735–739.

62. Cardiac autonomic activity in obstructive sleep apnea / M. Aydin, R. Altin, A. Ozeren [et al.] // *Tex. Heart Inst. J.* – 2004. – Vol. 31. – P. 132–136.
63. Guilleminault, C. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome / C. Guilleminault, S.J. Connolly, R.A. Winkle // *Am J Cardiol.* – 1983. – V. 52. – P. 490–494.
64. Foster, G.E. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea / G.E. Foster, M.J. Poulin, P.J. Hanly // *Exp Physiol.* – 2007. – V. 92, № 1. – P. 51–65.
65. Mills, P.J. Sleep apnea: a model for studying cytokines, sleep, and sleep disruption / P.J. Mills, J.E. Dimsdale // *Brain Behav Immun.* – 2004. – V. 18, № 4. – P. 298–303.
66. Davies, R.J. Acute effects of obstructive sleep apnoea / R.J. Davies, J.R. Stradling // *Br J Anaesth.* – 1993. – V. 71, № 5. – P. 725–729.
67. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing / V.K. Somers, D.P. White, R. Amin [et al.] // *Circulation.* – 2008. – V. 118, № 10. – P. 1080–1111.
68. O'Brien, L. Behavioural and neurocognitive implications of snoring and obstructive sleep apnoea in children: facts and theory / L. O'Brien, D. Gozal // *Journal Paediatr Respir Rev.* – 2002. – V. 3, № 1. – P. 3–9.
69. Взаимосвязь синдрома обструктивного апноэ во время сна с когнитивными нарушениями у детей / Лисовская Н.А., Коростовцева Л.С., Дубинина Е.А. [с соавт.] // *Артериальная гипертензия.* – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 101–110.
70. Sleep and neurobehavioral characteristics of 5- to 7-year-old children with parentally reported symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder / L.M. O'Brien,

C.R. Holbrook , C.B. Mervis [et al.] // *Pediatrics*. – 2003/ – V. 111, № 3. – P. 554–563.

71. Anstead, M. Pediatric sleep disorders: new developments and evolving understanding / M. Anstead // *Curr Opin Pulm Med*. – 2000. –V. 6, №6. – P. 501–506.

72. Farber, J.M. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome // *Pediatrics*. – 2002. – V. 110, № 6. – P. 1255–1257.

73. Respiratory monitoring by means of an unattended device in children with suspected uncomplicated obstructive sleep apnea: a validation study / M. Zucconi, G. Calori , V. Castronovo [et al.] // *Chest*. – 2003. – V.124, № 2. – P. 602–607.

74. Чиждова, О. Ю. Клинические аспекты обструктивных нарушений дыхания во сне и ассоциированных с ними состояний: Дис. ...докт. мед. наук: 14.01.05 / Чиждова Ольга Юрьевна. – СПб., 2006. – 252 с.

75. Бузунов, Р. В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей / Р. В. Бузунов, И. В. Легейда, Е. В. Царева. – М., 2012.

76. Пальман А. Д. Синдром обструктивного апноэ во сне в терапевтической практике. Пособие для врачей / Под ред. А. И. Синопальникова. – М., 2007. – С. 77.

77. Ацетазоламид – препарат для медикаментозной коррекции синдрома апноэ–гипопноэ сна у детей и взрослых / Быкова О., Кузенкова Л., Маслова О. с соавт. // *Вопросы современной педиатрии*. – 2006. – Т.5, №5. – С. 72–75.

78. Cole, T. J. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey / T. J. Cole, M. C. Bellizzi, K.M. Flegal // *BMJ*. – 2000. – V. 320. – P. 1240–1243.

79. Lobstein, T. Prevalence of overweight among children in Europe / Lobstein T., Frelut M. L. // *Obes. Rev.* – 2003. –V. 4. – P. 195–200.

80. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence / S.S.Guo, W. Wu, W. C. Chumlea [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2002. – V. 76. – P. 653–658.
81. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999–2000 / C.L. Ogden, K.M. Flegal, M.D. Carroll [et al.] // *JAMA.* – 2002. – V. 288, № 14. – P. 1728–1732.
82. Vaska, V. Increasing prevalence of obesity in South Australian 4–year–olds: 1995–2002 / V. Vaska, R.Volkmer // *J Paediatr Child Health.* – 2004. – V.40. – P. 353–355.
83. Guo, S.S. Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood / S.S. Guo , W.C. Chumlea // *Am J Clin Nutr.* – 1999. – V. 70, № 1. – P. 145–148.
84. Relation of serial changes in childhood body–mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood / S.K. Bhargava, H.S. Sachdev, C.H. Fall [et al.] // *N Engl J Med.* – 2004. – V. 350, № 9. – P. 865–875.
85. Оценка состава тела как способ выявления предикторов развития метаболического синдрома у детей / А.Г. Эдлеева, М.М. Хомич, Н. Ю. Волков [с соавт.] // *Профилактическая и клиническая медицина.* – 2010. – №3. – С. 183–186.
86. Гуркина, Е.Ю. Подходы к реабилитации детей с избыточной массой тела и ожирением / Е.Ю. Гуркина, И.А.Леонова, В.В. Юрьев // *Актуальные вопросы оздоровления детей и подростков.* – 2014. – С. 138–149.
87. Никитина, И.Л. Роль регуляции пищевого поведения в предупреждении и коррекции ожирения у детей / И.Л. Никитина, Ю.Н. Ходулева // *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова.* – 2013. –Т.3, №13. – С.47–54.
88. Hypothesis: shifting the equilibrium from activity to food leads to autonomic unbalance and metabolic syndrome / F. Kreier, A.Yilmaz, A. Kalsbeek [et al.] // *Diabetes.* – 2003. – V. 52. – 2652–2656.

89. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children, adolescents and adults / F.P. Cappuccio, F.M. Taggart, N.B. Kandala [et al.] // *Sleep*. – 2008. – V. 31. – P. 619–626.
90. Relationship between Sleep Apnea, Fat Distribution, and Insulin Resistance in Obese Children / A.Canapari, G. Hoppin, T. Kinane [et al.] // *J Clin Sleep Med*. – 2011. – V. 7, № 3. – P. 268–273.
91. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems / S. Redline, P.V. Tishler, M. Schluchter [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 1999. – V. 159. – P. 1527–1532.
92. Body Fat Distribution Ratios and Obstructive Sleep Apnea Severity in Youth With Obesity / A. Glicksman, S. Hadjiyannakis, N. Barrowman [et al.] // *J Clin Sleep Med*. – 2017. – V. 13, № 4. – P. 545–550.
93. Ho, A.W. Neck Circumference–Height Ratio as a Predictor of Sleep Related Breathing Disorder in Children and Adults / A.W. Ho, D.E. Moul, J. Krishna // *J Clin Sleep Med*. – 2016. – V. 12, № 3. – P. 311–317.
94. Davidson, M.B. Clinical implications of insulin resistance syndromes / M.B. Davidson // *Am J Med*. – 1995. – V. 99, №4. – P. 420–426.
95. Кедринская, А.Г. Изменения в сердечно–сосудистой системе у детей с избыточной массой тела и ожирением / Кедринская А.Г., Образцова Г.И. // *Актуальные вопросы педиатрии и перинатологии*. – 2015. – С. 114–128.
96. Singhal, A. Endothelial dysfunction: role in obesity-related disorders and the early origins of CVD / A. Singhal // *Proc Nutr Soc*. – 2005. – V. 64. – P.15–22.
97. Aggoun, Y. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events in children // Aggoun Y., Szezepanski I., Bonnet D. // *Pediatr Res*. – 2005. – V.58. – P. 173–178.
98. Relation of intima–media thickness to atherosclerotic plaques in the carotid arteries: the Vascular Aging (EVA) Study // C. Bonithon–Kopp, P.J. Touboul, C. Berr [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 1996. – V. 16. – P. 310–316.

99. With obesity and obesity-related type 2 diabetes mellitus demonstrate abnormalities in carotid structure and function // E.M.Urbina, T.R.Kimball, C.E. McCoy [et al.] // *Circulation*. – 2009. – V.119. – P. 2913–2919.

100. Intima media thickness in childhood obesity: Relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure / T. Reinehr, W. Kiess, G. Sousa // *Metabolism*. – 2006. – V.55. – P. 113–118.

101. Głowińska–Olszewska, B. Relationship between endothelial dysfunction, carotid artery intima media thickness and circulating markers of vascular inflammation in obese hypertensive children and adolescents / B. Głowińska–Olszewska, J. Tołwińska, M. J. Urban // *Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2007. – V. 20. – P. 1125–1136.

102. Elevated VEGF–plasma levels in young patients with mild essential hypertension / C. Stumpf, J. Jukic, A Yilmaz. [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2009. – V. 39. – P. 31–36.

103. Relation of low–grade inflammation and endothelial activation to blood pressure in obese children and adolescents / A. Syrenicz, B. Garanty–Bogacka, M. Syrenicz [et al.] // *Neurol. Endocrinol. Lett.* – 2006. – V. 27. – P. 459–464.

104. The relationship of body mass index and blood pressure in primary care pediatric patients / B. Falkner, S.S. Gidding, G. Ramirez–Garnica [et al.] // *J. Pediatr.* – 2006. – V. 148, № 2. – P. 195 – 200.

105. Severe obesity in children: prevalence, persistence and relation to hypertension. J.C. Lo, M. Chandra, A. Sinaiko [et al.] // *Pediatr Endocrinol.* – 2014. – V. 1. – P. 3.

106. Ben–Dov, I.Z. Ambulatory blood pressure monitoring in childhood and adult obesity // I.Z. Ben–Dov, M. Bursztyn // *Curr Hypertens Rep.* – 2009. – V. 11, № 2. – P. 133–142.

107. Образцова, Г.И. Артериальная гипертензия у детей с ожирением / Образцова Г.И., Гуркина Е.Ю. // *Трансляционная медицина*. – 2012. – Т.1, №12. – С.32–37.

108. Levy, D. Echocardiographic left ventricular hypertrophy – clinical characteristics – the Framingham Heart Study / D. Levy, J.M. Murabito, K.M. Anderson

// Clin. Exp. Hypertension. – 1992. – V.14. – P. 85–97.

109. Early subclinical left-ventricular dysfunction in obese nonhypertensive children: a tissue Doppler imaging study / A.E. Kibar, F.A.Pac, S. Ballı [et al.] // S Pediatr Cardiol. – 2013. – V.34, №6. – P. 1482–1490.

110. Echocardiographically determined left ventricular mass index in normal children, adolescents and young adults / S.R. Daniels, R.A. Meyer, Y.C. Liang [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 1988. – V.12, №3. – P. 703–708.

111. Abnormal myocardial deformation properties in obese, non-hypertensive children: an ambulatory blood pressure monitoring, standard echocardiographic, and strain rate imaging study / Di Salvo G., G. Pacileo, Del Giudice E.M. [et al.] // European Heart Journal. – 2006. – V. 27. – P. 2689–2695.

112. Гурова, М.М. Эпидемиология ожирения у детей на современном этапе / М.М. Гурова // Вопросы детской диетологии. – 2014. – V.12, № 3. – P. 36–45.

113. Nieman, P. Canadian Paediatric Society, Healthy Active Living and Sports Medicine Committee. Psychosocial aspects of child and adolescent obesity / P. Nieman, C.M. Leblanc // Paediatr Child Health. – 2012. – V.17, №4. – P. 205–208.

114. Psychosocial Implications of Childhood Obesity / L.M. Trandafir, D.T. Anton-Paduraru, I. Miron [et al.] // Revista de Cercetari Interventie Sociala. – 2015. – V. 49. – P. 205–215.

115. Latzer, Y. A review of the psychological and familial perspectives of childhood obesity / Y. Latzer, D. Stein // J Eat Disord. – 2013. – V.1. – P.7.

116. The relation of adiposity to cognitive control and scholastic achievement in pre-adolescent children / K. Kamijo, N.A. Khan, M.B. [et al.] // Pontifex Obesity. – 2012. – V. 20, №12. – C. 2406–2411.

117. A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment / E. Smith, P. Hay, L. Campbell [et al.] // Obes Rev. – 2011. – V. 12, № 9. – P. 740–755.

118. Cognitive profile, parental education and BMI in children: reflections on common neuroendocrinobiological roots / P. Parisi, A. Verrotti, M.C. Paolino [et al.] // J Pediatr Endocrinol Metab. – 2010. – V.23, № 11. – P. 1133–1141.

119. Datar, A. Childhood overweight and elementary school outcomes / A. Datar, R. Sturm // *International journal of Obesity*. – 2006. – V. 30. – P. 1449–1460.
120. Relationship between adiposity and cognitive performance in 9–10 year old children in South India / S. Veena, B. Hegde, S. Ramachandraiah [et al.] // *Archives of disease in childhood*. – 2014. – V. 99, № 2. – P. 126–134.
121. Nilsson, L. Overweight and cognition / L. Nilsson, E. Nilsson // *Scandinavian journal of psychology*. – 2009. – V. 50. – P. 660–667.
122. Early-life events may trigger biochemical pathways for Alzheimer's disease: the «LEARn» model / D. Lahiri, N. Zawia, N. Greig [et al.] // *Biogerontology*. – 2008. – V. 9. – P. 375–379.
123. Breteler, M. Early life circumstances and late life Alzheimer's disease / M. Breteler // *Epidemiology*. – 2001. – V. 12, № 4. – P. 378–379.
124. Hallschmid, M. Central nervous insulin resistance: a promising target in the treatment of metabolic and cognitive disorders? / M. Hallschmid, B. Schultes // *Diabetologia*. – 2009. – V. 52, № 11. – P. 2264–2269.
125. Cholerton, B. Insulin resistance and pathological brain ageing / B. Cholerton, L. Baker, S. Craft // *Diabetic medicine*. – V. 28, № 12. – P. 1463–1475.
126. Obesity elicits Interleukin-1 mediated deficits in hippocampal synaptic plasticity / J. Erion, M. Wosiski-Kuhn, A. Dey [et al.] // *Journal of neuroscience*. – 2014. – V. 34, № 7. – P. 2618–2631.
127. Neurocognitive correlates of obesity and obesity-related behaviors in children and adolescents / J. Liang, B.E. Matheson, W.H. Kaye [et al.] // *Int J Obes (Lond)*. – 2014. – V.38, №4. – P. 494–506.
128. Afzal, A.S. The Relationship between Obesity and Cognitive Performance in Children: A Longitudinal Study / A.S. Afzal, S.Gortmaker // *Child Obes*. – 2015. – V. 11, № 4. – P. 466–474.
129. Когнитивные функции у подростков с избыточной массой тела и ожирением, имеющих факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний / Дубинина Е.А., Лисовская Н.А., Антонова Т.Д. [с соавт.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2018. – Т. 97, № 1. – С. 175–182.

130. Prevalence of pre-diabetes and its association with clustering of cardiometabolic risk factors and hyperinsulinemia among U.S. adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006 / C. Li, E.S. Ford, G. Zhao [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009. – V. 32, № 2. – P. 342–347.

131. Blood pressure differences by ethnic group among United States children and adolescents / B. Rosner, N. Cook, R. Portman [et al.] // *Hypertension*. – 2009. – V. 54, №3. – P. 502–508.

132. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study / N.S. Marshall, K.K. Wong, P.Y. Liu [et al.] // *Sleep*. – 2008. – V. 31, № 8. – P. 1079–1085.

133. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort / T. Young, L. Finn, P.E. Peppard [et al.] // *Sleep*. – 2008. – V. 31, № 8. – P. 1071–1078.

134. Increased sympathetic activity in children with obstructive sleep apnea: cardiovascular implications / D.M. O'Driscoll, R.S. Horne, M.J. Davey [et al.] // *Sleep Med*. – 2011. – V. 12, № 5. – P. 483–488.

135. Kwok, K.L. Cardiovascular changes in children with snoring and obstructive sleep apnoea / K.L. Kwok, D.K. Ng, C.H. Chan // *Ann Acad Med Singapore*. – 2008. – V.37, № 8. – P. 715–721.

136. Reversible cardio-pulmonary changes due to adeno-tonsillar hypertrophy / S. Ramakrishna, V.S. Ingle, S. Patel [et al.] // *International Journal of Pediatric otorhinolaryngology*. – 2000. – Vol.55, №3. – P.203–206.

137. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea / K.P. Strohl, R.D. Novak, W. Singer [et al.] // *Sleep*. – 1994. – V.17, № 7. – P. 614–618.

138. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness / B. Brooks, P.A. Cistulli, M. Borkman [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1994. – V. 79, № 6. – P. 1681–1685.

139. Fletcher, E.C. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular death: cause-effect? / E.C. Fletcher // *Monaldi Arch Chest Dis*. – 1995. – V. 50, № 5. – P. 340–341.

140. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease / H. Shafer, U. Koehler, S. Ewig [et al.] // *Cardiology*. – 1999. – V.92. – P.79–84.
141. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea / M.S. Ip, K.S. Lam, C. Ho [et al.] // *Chest*. – 2000. – V. 118, № 3. – P. 580–586.
142. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea / V.K. Somers, M.E. Dyken, M.P. Clary [et al.] // *J Clin Invest*. – 1995. – V. 96, № 4. – P. 1897–1904.
143. The obstructive sleep apnoea syndrome in obesity: a conspirator in the shadow / J. Salvador, J. Iriarte, C. Silva [et al.] // *Rev Med Univ Navarra*. – 2004. – V. 48, № 2. – P. 55–62.
144. Sleep disturbance and cardiovascular risk in adolescents / I. Narang, C. Manlhiot, J. Davies–Shaw [et al.] // *CMAJ*. – 2012. – V. 184, № 17. – P. 913–920.
145. Metabolic changes in normal– and underweight children with obstructive sleep–disordered breathing / J.C. Suri, M.K. Sen, R. Sharma [et al.] // *Sleep Med*. – 2015. – V.16, № 11. – P. 1366–1371.
146. Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects / R.C. de la Eva, L.A. Baur, K.C. Donaghue [et al.] // *J Pediatr*. – 2002. – V.140, № 6. – P. 654–659.
147. Metabolic alterations in adolescents with obstructive sleep apnea / B. Bhushan, B. Ayub, D.A. Loghmanee [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2015. – V. 79, № 12. – P. 2368–2373.
148. О развитии сердечно–сосудистых заболеваний при нарушениях сна у детей / О.В. Кожевникова, Л.С. Намазова–Баранова, Э.А. Абашидзе [с соавт.] // *Вопросы современной педиатрии*. – 2015. – Т. 14, №6. – С. 638–644.
149. Sleep–disordered breathing and the metabolic syndrome in overweight and obese children and adolescents / S.L. Verhulst, N. Schrauwen, D. Haentjens [et al.] // *J Pediatr*. – 2007. – V.150, № 6. – P. 608–612.
150. Association between metabolic syndrome and sleep–disordered breathing in adolescents / S. Redline, A. Storfer–Isser, C.L. Rosen [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2007. – V. 176, № 4. – P. 401–408.

151. The Effect of Adenotonsillectomy for Childhood Sleep Apnea on Cardiometabolic Measures / M. Quante , R. Wang , J. Weng [et al.] // *Sleep*. – 2015. – V. 38, № 9. – P. 1395–1403.
152. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Lipids in Obese Children / Z. Amini , S. Kotagal , C. Lohse [et al.] // *Children (Basel)*. – 2017. – V. 4, № 6. – P. 44.
153. Associations of sleep duration with obesity and serum lipid profile in children and adolescents / A.P. Kong, Y.K. Wing, K.C. Choi [et al.] // *Sleep Med*. – 2011. – V. 12, № 7. – P. 659–665.
154. Short sleep duration as a risk factor for hypercholesterolemia: analyses of the National Longitudinal Study of Adolescent Health / J.E. Gangwisch, D. Malaspina, L.A. Babiss [et al.] // *Sleep*. – 2010. – V. 33, № 7. – P. 956–961.
155. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea / B.G. Phillips, M. Kato, K. Narkiewicz [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2000. – V. 279, № 1. – P. 234–237.
156. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy / K. Chin, K. Shimizu, T. Nakamura [et al.] // *Circulation*. – 1999. – V. 100, № 7. – P. 706–712.
157. Goonasekera, C.D. Measurement and interpretation of blood pressure / C.D. Goonasekera, M.J. Dillon // *Arch Dis Child*. – 2000. – V.82, № 3. – P. 261–265.
158. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life / S.S. Sun, G.D. Grave, R.M. Siervogel [et al.] // *Pediatrics*. – 2007. – V. 119, № 2. – P. 237–246.
159. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study / E. Shahar, C.W. Whitney, S. Redline [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2001. – V. 163, № 1. – P. 19–25.
160. Twenty-four-hour ambulatory BP in snoring children with obstructive sleep apnea syndrome / L.C. Leung, D.K. Ng, M.W. Lau [et al.] // *Chest*. – 2006. – V. 130, № 4. – P. 1009–1017.

161. Hypopnea in pediatric patients with obesity hypertension / E.P. Reade, C. Whaley, J.J. Lin [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2004. – V. 19, № 9. – P. 1014–1020.
162. Ambulatory blood pressure in children with obstructive sleep apnoea: a community based study / Li A.M., Au C.T., Sung R.Y. [et al.] // *Thorax.* – 2008. – V. 63, № 9. – P. 803–809.
163. Marcus, C.L. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea / C.L. Marcus, M.G. Greene, J.L. Carroll // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1998. – V. 157, № 4. – P. 1098–1103.
164. Kohyama, J. Blood pressure in sleep disordered breathing / J. Kohyama, J.S. Ohinata, T. Hasegawa // *Arch Dis Child.* – 2003. – V. 88, № 2. – P. 139–142.
165. Sleep-disordered breathing is associated with blood pressure and carotid arterial stiffness in obese children / A. Tagetti, S. Bonafini, M. Zaffanello [et al.] // *J Hypertens.* – 2017. – V. 35, № 1. – P. 125–131.
166. Impaired blood pressure control in children with obstructive sleep apnea / L. Walter, S. Yiallourou, A. Vlahandonis [et al.] // *Sleep Medicine.* – 2013. – V. 14, № 9. – P. 858 – 866.
167. Blood pressure after surgery among obese and nonobese children with obstructive sleep apnea / Y.L. Kuo, K.T. Kang, S.N. Chiu [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2015. – V. 152, № 5. – P. 931–940.
168. Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing / R. Amin, V.K. Somers, K. McConnell [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – V. 51, № 1. – P. 84–91.
169. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing / R.S. Amin, J.L. Carroll, J.L. Jeffries [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2004. – V. 169, № 8. – P. 950–956.
170. Xu, Z. Ambulatory blood pressure monitoring in Chinese children with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome / Z. Xu, B. Li, K. Shen // *Pediatr Pulmonol.* – 2013. – V. 48, № 3. – P. 274–279.

171. Abnormal blood pressure in prepubertal children with sleep-disordered breathing / C. Guilleminault, A. Khramsov, R.A. Stoohs [et al.] // *Pediatr Res.* – 2004. – V. 55, № 1. – P. 76–84.
172. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension / R.H. Fagard, L. Thijs, J.A. Staessen [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2009. – V. 23, № 10. – P. 645–653.
173. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome / E. Ohga, T. Nagase, T. Tomita [et al.] // *J Appl Physiol* (1985). – 1999. – V. 87, № 1. – P. 10–14.
174. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome / K. Chin, T. Nakamura, K. Shimizu [et al.] // *Am J Med.* – 2000. – V. 109, № 7. – P. 562–567.
175. Plasma homocysteine in obstructive sleep apnoea / A. Svatikova, R. Wolk, M.J. Magera [et al.] // *Eur Heart J.* – 2004. – V. 25, № 15. – P. 1325–1329.
176. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients / C. Rångemark, J.A. Hedner, J.T. Carlson [et al.] // *Sleep.* – 1995. – V. 18, № 3. – P. 188–194.
177. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy / R. Schulz, D. Schmidt, A. Blum [et al.] // *Thorax.* – 2000. – V. 55, № 12. – P. 1046–1051.
178. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure—possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine / Y. Ohike, K. Kozaki, K. Iijima [et al.] // *Circ J.* – 2005. – V. 69, № 2. – P. 221–226.
179. Obesity and obstructive sleep apnea syndrome in children: a tale of inflammatory cascades / R. Bhattacharjee, J. Kim, L. Kheirandish-Gozal [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2011. – V. 46, № 4. – P. 313–323.

180. Sleep-disordered breathing, obesity, and airway inflammation in children and adolescents / S.L. Verhulst, L. Aerts, S. Jacobs [et al.] // *Chest*. – 2008. – V. 134, № 6. – P. 1169–1175.
181. Gozal, D. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more / Gozal D., Kheirandish–Gozal L. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2008. – V. 177, № 4. – P. 369–375.
182. Beckman, J.S. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly / J.S. Beckman, W.H. Koppenol // *Am J Physiol*. – 1996. – V. 271, № 5. – P. 1424–1437.
183. Endothelial dysfunction and oxidative stress in children with sleep disordered breathing: role of NADPH oxidase / L. Loffredo, A.M. Zicari, F. Occasi [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – V. 240, № 1. – P. 222–227.
184. CPAP-therapy effectively lowers serum homocysteine in obstructive sleep apnea syndrome / W. Jordan, C. Berger, S. Cohrs [et al.] // *J Neural Transm (Vienna)*. – 2004. – V. 111, № 6. – P. 683–689.
185. Obstructive sleep apnea and endothelial function in school-aged nonobese children: effect of adenotonsillectomy / D. Gozal, L. Kheirandish–Gozal, L.D. Serpero [et al.] // *Circulation*. – 2007. – V. 116, № 20. – P. 2307–2314.
186. 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. – V. 141, № 3. – P. 682–691.
187. Kheirandish–Gozal, L. Autonomic alterations and endothelial dysfunction in pediatric obstructive sleep apnea / L. Kheirandish–Gozal, R. Bhattacharjee, D. Gozal // *Sleep Med*. – 2010. – V. 11, № 7. – P. 714–720.
188. Interrelationships between obesity, obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular risk in obese adolescents / D. Koren, J.A. Chirinos, L.E. Katz [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2015. – V. 39, №7. – P.1086.

189. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration / E.K. Larkin, C.L. Rosen, H.L. Kirchner [et al.] // *Circulation*. – 2005. – V. 111, № 15. – P. 1978–1984.
190. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects / H.K. Meier-Ewert, P.M. Ridker, N. Rifai [et al.] // *Clin Chem*. – 2001. – V. 47, № 3. – P. 426–430.
191. Ingram, D.G. Effect of adenotonsillectomy on c-reactive protein levels in children with obstructive sleep apnea: a meta-analysis // D.G. Ingram, C.K. Matthews // *Sleep Med*. – 2013. – V. 14, № 2. – P. 172–176.
192. C-reactive protein and carotid intima-media thickness in children with sleep disordered breathing / A. Iannuzzi, M.R. Licenziati, F. Michele [et al.] // *J Clin Sleep Med*. – 2013. – V. 9, № 5. – P. 493–498.
193. Chu, L. Impact of adenotonsillectomy on high-sensitivity C-reactive protein levels in obese children with obstructive sleep apnea / L. Chu, H. Yao, B. Wang // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2012. – V. 147, № 3. – P. 538–543.
194. Morning levels of C-reactive protein in children with obstructive sleep-disordered breathing / A.G. Kaditis, E.I. Alexopoulos, E. Kalampouka [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2005. – V. 171, № 3. – P. 282–286.
195. Sleep-disordered breathing and C-reactive protein in obese children and adolescents / Van A. Eyck, Van K. Hoorenbeeck, B.Y. Winter [et al.] // *Sleep Breath*. – 2014. – V. 18, № 2. – P. 335–340.
196. Inflammatory cytokines in pediatric obstructive sleep apnea / Y.S. Huang, C. Guilleminault, F.M. Hwang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – V. 95, № 41. – P. 4944.
197. Systemic inflammation in non-obese children with obstructive sleep apnea / D. Gozal, L.D. Serpero, Sans O. Capdevila [et al.] // *Sleep Med*. – 2008. – V. 9, №3. – P. 254–259.

198. Inflammatory markers and obstructive sleep apnea in obese children: the NANOS study / A Gileles–Hillel, M.L. Alonso–Álvarez, L. Kheirandish–Gozal [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2014. – V. 1. – P. 33–34.
199. Roles of interleukin (IL)–6 gene polymorphisms, serum IL–6 levels, and treatment in obstructive sleep apnea: a meta–analysis / A. Zhong, X. Xiong, M. Shi [et al.] // *Sleep Breath.* – 2016. – V. 20, № 2. – P. 719–731.
200. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. A preliminary investigation / G. Bokinsky, M. Miller, K. Ault [et al.] // *Chest.* – 1995. – V. 108, № 3. – P. 625–630.
201. Morning levels of fibrinogen in children with sleep–disordered breathing / A.G. Kaditis, E.I. Alexopoulos, E. Kalampouka [et al.] // *Eur Respir J.* – 2004. – V. 24, №5. – P. 790–797.
202. Обструктивные нарушения дыхания во время сна и нарушения сердечного ритма / Белов А.М., Воронин И.М., Захаров В.Н. с соавт. // *Терапевтический архив.* – 2004. – №3. – С.55–59.
203. Guilleminault, C. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome / C. Guilleminault, S.J. Connolly, R.A. Winkle [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1983. – V. 52, № 5. – P. 490–494.
204. Cardiorespiratory phase–coupling is reduced in patients with obstructive sleep apnea / M.M. Kabir, H. Dimitri, P. Sanders [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – V. 5, № 5. – P. 106.
205. Rhythm disturbances in childhood obstructive sleep apnea during apnea–hypopnea episodes / A. Khositseth, J. Chokeychuleekorn, T. Kuptanon [et al.] // *Ann Pediatr Cardiol.* – 2013. – V. 6, № 1. – P. 39–42.
206. The Effect of Adenotonsillectomy for Childhood Sleep Apnea on Cardiometabolic Measures / M. Quante, R. Wang, J. Weng [et al.] // *Sleep.* – 2015. – V. 38, № 9. – P. 1395–1403.

207. Brockmann, P.E. Cardiovascular Consequences in Children with Obstructive Sleep Apnea: Is It Possible to Predict Them? P.E. Brockmann // *Sleep*. – 2015. – P. 38, № 9. – P.1343–1344.

208. Heart rate variability and sudden death secondary to coronary artery disease during ambulatory electrocardiographic monitoring / G.J. Martin, N.M. Magid, G. Myers [et al.] // *Am J Cardiol*. – 1987. – V. 60, № 1. – P. 86–89.

209. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study / H. Tsuji, M.G. Larson, F.J. Venditti [et al.] // *Circulation*. 1996. – V. 94, № 11. – P. 2850–2855.

210. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk In Communities / J.M. Dekker, R.S. Crow, A.R. Folsom [et al.] // *Circulation*. – 2000. – V. 102, № 11. – P. 1239–1244.

211. Sleep-disordered breathing in children is associated with impairment of sleep stage-specific shift of cardiac autonomic modulation / D. Liao, X. Li, A.N. Vgontzas [et al.] // *J Sleep Res*. – 2010. – V. 19, № 2. – P. 358–365.

212. Obstructive Sleep Apnea in Patients with Congenital Long QT Syndrome: Implications for Increased Risk of Sudden Cardiac Death / A.S. Shamsuzzaman, V.K. Somers, T.K. Knilans [et al.] // *Sleep*. – 2015. – P. 38, № 7. – P. 1113–1119.

213. Maisch, B. Alcohol and the heart / B. Maisch // *Herz*. – 1996. – V. 21, № 4. – P. 207–212.

214. Hedner, J. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea / J. Hedner, H. Ejjnell, K.Caidahl // *J Hypertens*. – 1990. – V. 8, № 10. – P. 941–946.

215. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling / L.F. Drager, L.A. Bortolotto, A.C. Figueiredo [et al.] // *Chest*. – 2007. – V. 131, № 5. – P. 1379–1386.

216. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome / A. Noda, T. Okada, F. Yasuma [et al.] // *Chest*. – 1995. – V. 107, № 6. – P. 1538–1544.
217. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome / M. Alchanatis, G. Tourkohoriti, E.N. Kosmas [et al.] // *Eur Respir J*. – 2002. – V. 20, № 5. – P. 1239–1245.
218. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling : association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep / H. Kraiczi, K. Caidahl, A. Samuelsson [et al.] // *Chest*. – 2001. – V. 119, № 4. – P. 1085–1091.
219. Prevalence of left ventricular hypertrophy in persons with and without obstructive sleep apnea / R. Sukhija, W.S. Aronow, R. Sandhu [et al.] // *Cardiol Rev*. – 2006. – P. 14, № 4. – P. 170–172.
220. Ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in subjects with untreated obstructive sleep apnoea and snoring, compared with matched control subjects, and their response to treatment / R.J. Davies, J. Crosby, A. Prothero [et al.] // *Clin Sci (Lond)*. – 1994. – V. 86, № 4. – P. 417–424.
221. Determinants of left ventricular structure and mass in young subjects with sympathetic over-activity. The Tecumseh Offspring Study / P. Palatini, S. Majahalme, J. Amerena [et al.] // *J Hypertens*. – 2000. – V. 18, № 6. – P. 769–775.
222. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea / R.S. Amin, T.R. Kimball, J.A. Bean [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2002. – V. 165, № 10. – P. 1395–1399.
223. Left ventricular function in children with sleep-disordered breathing / R.S. Amin, T.R. Kimball, M. Kalra [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2005. – V. 95, № 6. – P. 801–804.
224. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension / D.A. Duprez, F.R. Bauwens, M.L. Buyzere [et al.] // *Am J Cardiol*. – 1993. – V. 71, № 3. – P. 17–20.

225. Effects of CPAP treatment on plasma volume, aldosterone and 24-h blood pressure in obstructive sleep apnea // S. Saarelainen, J. Hasan, S. Siitonen [et al] // *J.Sleep Resp.* – 1996. – V.5. – P. 181–185.
226. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients / A. Chaouat, E. Weitzenblum, J. Krieger [et al.] // *Chest.* – 1996. – V. 109, № 2. – P. 380–386.
227. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease / D. Sajkov, T. Wang, N.A. Saunders [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1999. – V. 159, № 5. – P. 1518–1526.
228. Dyspnea, fatigue, and second wind / S. Scharf, P. Bye, R. Pardy [et al] // *Am Rev Respir Dis.* – 1984. – V. 129, № 2. – P. 88–89.
229. Cor pulmonale due to adenoidal or tonsillar hypertrophy or both in children. Noninvasive diagnosis and follow-up / S. Sofer, E. Weinhouse, A. Tal [et al.] // *Chest.* – 1988. – V. 93, № 1. – P. 119–122.
230. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment / A. Tal, A. Leiberman, G. Margulis [et al] // *Pediatr Pulmonol.* – 1988. – V. 4, № 3. – P. 139–143.
231. Brouillette, R.T. Obstructive sleep apnea in infants and children / R.T. Brouillette, S.K. Fernbach, C.E. Hunt // *J Pediatr.* – 1982. – V.100, № 1. – P. 31–40.
232. Антропов, Ю.Ф. Психическое здоровье детей и подростков. Депопуляция в России: причины, тенденции, последствия и пути выхода / Ю.Ф. Антропов. - М.: Моск. гос. соц. ун-т., 1996. – ч. III. – С. 41.
233. Заваденко, Н.Н. Трудности школьного обучения: гиперактивное расстройство с дефицитом внимания и дислексия / Н.Н. Заваденко, Н.Ю. Суворинова, М.В. Румянцева // *Педиатрия (приложение к Consilium medicum).* – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 12–14.

234. Mitchell, R.B. Behavior, neurocognition and quality-of-life in children with sleep-disordered breathing / R.B. Mitchell, J. Kelly // *Journal Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2006. – V. 70, № 3. – P. 395–406.

235. Клинические и полисомнографические характеристики обструктивного апноэ сна у детей / Т.П. Калашникова, Г.В. Анисимов, С.О. Терво с соавт. // *Вестник оториноларингологии.* – 2014. – № 4. – С. 42–45.

236. Effects of continuous positive airway pressure on cognitive function and neuroimaging data in obstructive sleep apnea / L. Ferini-Strambi, S. Marelli, A. Galbiati [et al] // *Int J Psychophysiol.* – 2013. – V. 89, № 2. – P. 203–212.

237. Lal, C. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea / C. Lal, C. Strange, D. Bachman *Chest.* – 2012. – V. 141, № 6. – P. 1601–1610.

238. The association between obstructive sleep apnea and neurocognitive performance—the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES) / S.F. Quan, C.S. Chan, W.C. Dement [et al.] // *Journal Sleep.* – 2011. – V. 34, № 3, P. 303–314.

239. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive function in obstructive sleep apnea patients: The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES) / C.A. Kushida, D.A. Nichols, T.H. Holmes [et al.] // *Sleep.* – 2012. – V. 35, № 12. – P. 1593–1602.

240. Erler, T. Obstructive sleep apnea syndrome in children: a state-of-the-art review / T. Erler, E. Paditz // *Journal Treat Respir Med.* – 2004. – V. 3, № 2. – P. 107–122.

241. Childhood obstructive sleep apnea associates with neuropsychological deficits and neuronal brain injury / A.C. Halbower, M. Degaonkar, P.B. Barker [et al.] // *PLoS Med.* – 2006. – V. 3, № 8. – P. 301.

242. Зенков, Л. Р. Нейропатофизиология эпилептических энцефалопатий и непароксизмальных эпилептических расстройств и принципы их лечения / Л. Р. Зенков // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2010. – Т. 2. – С. 26–33.

243. Davies, C.R. Impact of Obstructive Sleep Apnea on Neurocognitive Function and Impact of Continuous Positive Air Pressure / C.R. Davies, J.J. Harrington // *Sleep Med Clin.* – 2016. – V. 11, № 3. – P. 287–298.

244. Cognitive function and sleep related breathing disorders in a healthy elderly population: the SYNAPSE study / E. Sforza, F. Roche, C. Thomas–Anterion [et al.] // *Sleep.* – 2010. – V. 33, № 4. – P. 515–521.

245. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta–analysis of norm–referenced and case–controlled data / D.W. Beebe, L. Groesz, C. Wells [et al.] // *Sleep.* – 2003. – V. 26, № 3. – P. 298–307.

246. Jackson, M.L. Cognition and daytime functioning in sleep–related breathing disorders / M.L. Jackson, M.E. Howard, M. Barnes // *Prog Brain Res.* – 2011. – V. 190. – P. 53–68.

247. The association between sleep disordered breathing, academic grades, and cognitive and behavioral functioning among overweight subjects during middle to late childhood / D.W. Beebe, M.D. Ris, M.E. Kramer [et al.] // *Sleep.* – 2010. – V. 33, № 11. – P. 1447–1456.

248. Relation of measures of sleep–disordered breathing to neuropsychological functioning / N. Adams, M. Strauss, M. Schluchter [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – V. 163, № 7. – P. 1626–1631.

249. Neurobehavioral function is impaired in children with all severities of sleep disordered breathing / R.S. Bourke, V. Anderson, J.S. Yang [et al.] // *Sleep Med.* – 2011. – V. 12, № 3. – P. 222–229.

250. Sleep–disordered breathing in preschool children is associated with behavioral, but not cognitive, impairments / A.R. Jackman, S.N. Biggs, L.M. Walter [et al.] // *Journal Sleep Med.* – 2012. – V. 13, № 6. – P. 621–631.

251. Cognitive function in preschool children with sleep–disordered breathing / N. Pietropaoli, M.C. Supino, O. Vitelli [et al.] // *Sleep Breath.* – 2015. – V. 19, № 4. – P. 1431–1437.

252. Executive dysfunction in children affected by obstructive sleep apnea syndrome: an observational study / M. Esposito, L. Antinolfi, B. Gallai [et al.] // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2013. – V. 9. – P. 1087–1094.
253. Cognitive executive dysfunction in children with mild sleep-disordered breathing / K.H. Archbold, B. Giordani, D.L. Ruzicka [et al.] // *Journal Biol Res Nurs.* – 2004. – V. 5, № 3. – P. 168–176.
254. Neurobehavioral correlates of sleep-disordered breathing in children / L.M. O'Brien, C.B. Mervis, C.R. Holbrook [et al.] // *Journal J Sleep Res.* – 2004. – V. 13, № 2. – P. 165–172.
255. Neurocognitive assessment and sleep analysis in children with sleep-disordered breathing / S. Miano, M.C. Paolino, A. Urbano // *Clin Neurophysiol.* – 2011. – V. 122, № 2. – P. 311–319.
256. Working memory impairment and its associated sleep-related respiratory parameters in children with obstructive sleep apnea / E.Y. Lau, E.W. Choi, E.S. Lai [et al.] // *Sleep Med.* – 2015. – V. 16, № 9. – P. 1109–1115.
257. Neurocognitive dysfunction and grey matter density deficit in children with obstructive sleep apnoea / K.C. Chan, L. Shi, H.K. So [et al.] // *Sleep Med.* – 2014. – V. 15, № 9. – P. 1055–1061.
258. Psychological screening for the children with habitual snoring / C.H. Lee, Y.J. Kim, S.B. Lee [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2014. – V. 78, № 12. – P. 2145–2150.
259. Is obstructive sleep apnea associated with ADHD? / N.A. Youssef, M. Ege, S.S. Angly [et al.] // *Ann Clin Psychiatry.* – 2011. – V. 23, № 3. – P. 213–224.
260. No relationship between neurocognitive functioning and mild sleep disordered breathing in a community sample of children / S.L. Calhoun, S.D. Mayes, A.N. Vgontzas [et al.] // *Journal J Clin Sleep Med.* – 2009. – V. 5, № 3. – P. 228–234.

261. Long-Term Neurophysiologic Impact of Childhood Sleep Disordered Breathing on Neurocognitive Performance / S.F. Quan, K. Archbold, A.S. Gevins [et al.] // *Southwest J Pulm Crit Care*. – 2013. – V. 7, № 3. – P. 165–175.
262. Multiple system morbidities associated with children with snore symptom / X.H. Cai, X.C. Li, Q.Q. Hu [et al.] // *Pediatr Pulmonol*. – 2013. – V. 48, № 4. – P. 381–389.
263. Reduced neurocognition in children who snore / J.D. Kennedy, S. Blunden, C. Hirte [et al.] // *Journal Pediatr Pulmonol*. – 2004. – V. 37, № 4. – P. 330–337.
264. Prevalence of habitual snoring and associated neurocognitive consequences among Chilean school aged children / P.E. Brockmann, P. Bertrand, T. Pardo [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2012. – V. 76, № 9. – P. 1327–1331.
265. Assessment of cognitive learning function in children with obstructive sleep breathing disorders / S.F. Uema, S.S. Pignatari, R.R. Fujita [et al.] // *Journal Braz J Otorhinolaryngol*. – 2007. – V. 73, № 3. – P. 315–320.
266. Cognitive function and behavior of children with adenotonsillar hypertrophy suspected of having obstructive sleep-disordered breathing / P.M. Suratt, M. Peruggia, L. D'Andrea [et al.] // *Pediatrics*. – 2006. – V. 118, № 3. – P. 771–781.
267. Reduced neurocognition in children who snore / J.D. Kennedy, S. Blunden, C. Hirte [et al.] // *Pediatr Pulmonol*. – 2004. – P. 37, № 4. – P. 330–337.
268. Konstantinopoulou, S. Neurocognitive and Behavioural Outcomes Following Intervention for Obstructive Sleep Apnoea Syndrome in Children / S. Konstantinopoulou, I.E. Tapia // *Paediatr Respir Rev*. – 2016. – V. 20. – P. 51–54.
269. Impaired behavioral and neurocognitive function in preschool children with obstructive sleep apnea / Y.E. Landau, O. Bar-Yishay, S. Greenberg-Dotan [et al.] // *Show all Journal Pediatr Pulmonol*. – 2012. – V. 47, № 2. – P. 180–188.
270. Improved behavior and sleep after adenotonsillectomy in children with sleep-disordered breathing / J.L. Wei, M.S. Mayo, H.J. Smith [et al.] // *Journal Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2007. – V. 133, № 10. – P. 974–979.

271. Mitchell, R.B. Behavioral changes in children with mild sleep-disordered breathing or obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy / R.B. Mitchell, J. Kelly // *Journal Laryngoscope*. – 2007. – V. 117, № 9. – P. 1685–1688.

272. Neurocognitive outcomes after pediatric adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis / S.A. Song, A.M. Tolisano, B.B. Cable [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2016. – V. 83. – P. 205–210.

273. Neurocognitive and behavioral disturbances after adenotonsillectomy in obstructive sleep apnea syndrome / E. Esteller, M. Barceló, F. Segarra [et al.] // *An Pediatr (Barc)*. – 2014. – V. 80, № 4. – P. 214–220.

274. Changes in neuropsychological and behavioral functioning in children with and without obstructive sleep apnea following Tonsillectomy / B. Giordani, E.K. Hodges, K.E. Guire [et al.] // *J Int Neuropsychol Soc*. – 2012. – V. 18, № 2. – P. 212–222.

275. Cerebral blood flow velocity and cognition in children before and after adenotonsillectomy / A.M. Hogan, C.M. Hill, D. Harrison [et al.] // *Journal Pediatrics*. – 2008. – V. 122, № 1. – P. 75–82.

276. Neurocognitive functioning in children with obstructive sleep apnea syndrome: a pilot study of positive airway pressure therapy / H.C. Yuan, E.Y. Sohn, T. Abouezzeddine // *J Pediatr Nurs*. – 2012. – V. 27, № 6. – P. 607–613.

277. Increased cerebral blood flow velocity in children with mild sleep-disordered breathing: a possible association with abnormal neuropsychological function / C.M. Hill, A.M. Hogan, N. Onugha [et al.] // *Pediatrics*. – 2006. – V. 118, № 4. – P. 1100–1108.

278. Symptoms at presentation in children with sleep-related disorders / K. Liukkonen, P. Virkkula, A. Haavisto [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2012. – V. 76, № 3. – P. 327–333.

279. C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children / D. Gozal, V.M. Crabtree, O. Sans Capdevila [et al.] // *Journal Am J Respir Crit Care Med.* – 2007. – V. 176, № 2. – P. 188–193.

280. Plasma IGF-1 levels and cognitive dysfunction in children with obstructive sleep apnea / D. Gozal, O. Sans Capdevila, V. McLaughlin Crabtree [et al.] // *Journal Sleep Med.* – 2009. – V. 10, № 2. – P. 167–173.

281. Urinary neurotransmitters are selectively altered in children with obstructive sleep apnea and predict cognitive morbidity / L. Kheirandish-Gozal, C.J. McManus, G.H. Kellermann [et al.] // *Journal Chest.* – 2013. – V. 143, № 6. – P. 1576–1583.

282. Age-related changes in cerebral blood flow activation during a Card Sorting Test / Y. Nagahama, H. Fukuyama, H. Yamauchi [et al.] // *Exp Brain Res.* – 1997. – V. 114, № 3. – P. 571–577.

283. 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.] // *J Neurosci.* – 2017. – V. 37, № 16. – P. 4280–4288.

284. Neurocognitive dysfunction and grey matter density deficit in children with obstructive sleep apnoea / K.C. Chan, L. Shi, H.K. So [et al.] // *Sleep Med.* – 2014. – V. 15, № 9. – P. 1055–1061.

285. 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.] // *Journal Antioxid Redox Signal.* – 2012. – V. 16, № 2. – P. 171–177.

286. APOE epsilon 4 allele, cognitive dysfunction, and obstructive sleep apnea in children / D. Gozal, O.S. Capdevila, L. Kheirandish-Gozal [et al.] // *Journal Neurology.* – 2007. – V. 69, № 3. – P. 243–249.

287. Variation of cognition and achievement with sleep-disordered breathing in full-term and preterm children / J.L. Emancipator, A. Storfer-Isser, H.G. [et al.] // *Journal Arch Pediatr Adolesc Med.* – 2006. – V. 160, № 2. – P. 203–210.

288. Chervin, R.D. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepness, and behavioral problems / R.D. Chervin, K. Hedger, J.E. [et al.] // *Dillon Sleep Med.* – 2000. – V. 1, № 1. – P. 21–32.
289. Roenneberg, T. Social jetlag and obesity / T. Roenneberg, K.V. Allebrandt // *Curr. Biol.* – 2012. – V. 22, № 10. – P. 939–943.
290. Van Strien, T. Dutch Eating Behavior Questionnaire / Van T.Strien, J. Frijters, G. Bergers // *International Journal of Eating Disorders.* – 1986. – V. 5, № 2. – P. 295–315.
291. Cole, T.J. Body mass index reference curves for the UK, 1990 / T.J. Cole, J.V. Freeman, M.A. Preece // *Arch Dis Child.* – 1995. – V. 73, № 1. – P. 25–29.
292. Юрьев, В.В. Рост и развитие ребенка. 3-е издание: монография / В.В. Юрьев, А.С. Симаходский, Н.Н. Воронович с соавт. – СПб.: Питер. – 2008. – С. 349.
293. Козлова, Л. В. Метаболический синдром у детей и подростков / Л. В. Козлова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 96.
294. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth / M. H. Slaughter, T.G. Lohman, R. A. Boileau [et al.] // *Hum. Biol.* – 1988. – V. 60, № 5. – P. 709–723.
295. Katzmarzyk, P.T. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents / P.T. Katzmarzyk, S.R. Srinivasan // *Pediatrics.* – 2004. – V. 114, № 2. – P. 198–205.
296. Marshall, W.A. Variations in pattern of pubertal changes in girls / W.A. Marshall, J.M. Tanner // *Arch Dis Child.* – 1969. – V. 44, № 235. – P. 291–303.
297. Blondell, R.D. Disorders of puberty / R.D. Blondell, M.B. Foster, K.C. Dave // *Am Fam Physician.* – 1999. – V. 60, № 1. – P. 209–218.

298. Рекомендации по профилактике сердечно–сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте / А.А. Александров, М.Г. Бубнова, О.А. Кисляк с соавт. // Российский кардиологический журнал . – 2012. – Т. 6, № 98. – С. 4–39.
299. Bourke, R. Cognitive and academic functions are impaired in children with all severities of sleep–disordered breathing / R. Bourke, V. Anderson, J.S. Yang [et al.] // Sleep Med. – 2011. – V. 12, № 5. – P. 489–496.
300. Сусеков, А.В. комментарии к Российским рекомендациям ВНОК «диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» / А.В. Сусеков // Consilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 11. – P. 32-35.
301. Friedewald, W.T. Estimation of the concentration of low–density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W.T. Friedewald, R.I. Levy, D.S. Fredrickson // Clin Chem. – 1972. – V. 18, № 6. – P. 499–502.
302. Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula / A. Gao, F. Cachat, M. Faouzi // Kidney Int. – 2013. – V. 83, № 3. – P. 524–30.
303. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков/ А.А. Александров, Кисляк О.А., Розанов В.Б. и др. // Кардиоваск. тер. профил.– 2009. – №4. – С. 5–31.
304. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / R.B. Devereux, D.R. Alonso, E.M. Lutas [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1986. – V. 57, № 6. – P. 450–458.
305. Age–specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children / P.R. Khoury, M. Mitsnefes, S.R. Daniels [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2009. – V. 22, № 6. – P. 709–714.
306. Echocar–diographically determined left ventricular mass index in normal children, adolescents and young adults / S.R. Daniels, R.A. Meyer, Y.C. Liang [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 1988. – V. 12, № 3. – P. 703–708.

307. Воликова, С.В. Валидизация опросника детской депрессии М. Ковак / С.В. Воликова, О.Г. Калина, А.Б. Холмогорова // Вопросы психологии. – 2011. – Т. 5. – С. 121–132.
308. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease / I. Wilcox, S.G. McNamara, F.L. Collins [et al.] // *Thorax*. – 1998. – V. 53. – P. 25–28.
309. Elevated serum aminotransferase levels in children at risk for obstructive sleep apnea / L. Kheirandish–Gozal, O. Sans Capdevila, E. Kheirandish [et al.] // *Chest*. – 2008. – V. 133, № 1. – P. 92–99.
310. Никитина И.Л. Взаимосвязь уровня витамина D, содержания адипоцитокинов и метаболических нарушений у детей с ожирением / И.Л. Никитина, А.М. Тодиева, Т.Л. Каронова с соавт. // *Трансляционная медицина*. – 2013. – Т. 3, № 20. – С. 37–46.
311. Effects of adenoidectomy/adenotonsillectomy on ADHD symptoms and behavioral problems in children / H. Aksu, C. Günel, B.G. Özgür [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2015. – V. 79, № 7. – P. 1030–1033.
312. Sedky, K. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: a meta-analysis / K. Sedky, D.S. Bennett, K.S. Carvalho [et al.] // *Sleep Med Rev*. – 2014. – V. 18, № 4. – P. 349–356.
313. Interactions of obstructive sleep-disordered breathing with recurrent wheezing or asthma and their effects on sleep quality / G. Malakasioti, K. Gourgoulianis, G. Chrousos [et al.] // *Pediatr Pulmonol*. – 2011. – V. 46, № 11. – P. 1047–1054.
314. Alkhalil, M. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: what are the links? / Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. // *J Clin Sleep Med*. – 2009. – V. 5, № 1. – P. 71–78.

315. Neurobehavioural correlates in older children and adolescents with obesity and obstructive sleep apnoea / E. Tan, D. Healey, E. Schaughency [et al.] // *J Paediatr Child Health*. – 2014. – V. 50, № 1. – P. 16–23.

316. Prevalence of habitual snoring and sleep-disordered breathing in preschool-aged children in an Italian community / V. Castronovo, M. Zucconi, L. Nosetti [et al.] // *J Pediatr*. – 2003. – V.142, № 4. – P. 377–382.

317. Gislason, T. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence / T. Gislason, B. Benediktsdóttir // *Chest*. – 1995. – V. 107, № 4. – P. 963–966.

318. Dayyat, E. Childhood Obstructive Sleep Apnea: One or Two Distinct Disease Entities? / E. Dayyat, L. Kheirandish-Gozal, D. Gozal // *Sleep Med Clin*. – 2007. – V. 2, № 3. – P. 433–444.

319. Health-related quality of life and sleep-disordered breathing in children / C.L. Rosen, T.M. Palermo, E.K. Larkin [et al.] // *Sleep*. – 2002. – V. 25, № 6. – P. 657–666.

320. Decreased quality of life associated with obesity in school-aged children / S.L. Friedlander, E.K. Larkin, C.L. Rosen [et al.] // *Arch Pediatr Adolesc Med*. – 2003. – V.157, № 12. – P. 1206–1211.

321. Crabtree, V.M. Health-related quality of life and depressive symptoms in children with suspected sleep-disordered breathing / V.M. Crabtree, J.W. Varni, D. Gozal // *Sleep*. – 2004. – V. 27, № 6. – P. 1131–1138.

322. Impact of adenotonsillectomy on quality of life in children with obstructive sleep disorders / L.M. Serres, C. Derkay, K. Sie [et al.] // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2002. – V. 128, № 5. – P. 489–496.

323. Quality of life after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children / J. Zhao, J. Zhang, Y. Xhang [et al.] // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. – 2013. – V. 27, № 4. – P. 175–177.

324. Shetty, S. Obesity Hypoventilation Syndrome / S. Shetty, S. Parthasarathy // *Curr. Pulmonol. Rep.* – 2015. – V.4. – P. 42–55.
325. Sleep-disordered breathing and the metabolic syndrome in overweight and obese children and adolescents / S.L. Verhulst, K. Van Hoeck, N. Schrauwen [et al.] // *Chest.* – 2007. – V. 132, № 1. – P. 76–80.
326. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in children is not associated with obesity / O. Sardón, E.G. Pérez-Yarza, A. Aldasoro [et al.] // *Arch Bronconeumol.* – 2006. – V. 42, № 11. – P. 583–587.
327. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects / I.L. Mortimore, I. Marshall, P.K. Wraith [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1998. – V. 157, № 1. – P. 280–283.
328. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea / H. Schäfer, D. Pauleit, T. Sudhop [et al.] // *Chest.* – 2002. – V.122, № 3. – P. 829–839.
329. Ho, A.W. Neck Circumference–Height Ratio as a Predictor of Sleep Related Breathing Disorder in Children and Adults / A.W. Ho, D.E. Moul, J. Krishna // *J Clin Sleep Med.* – 2016. – V. 12, № 3. – P. 311–317.
330. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea / V.K. Somers, M.E. Dyken, M.P. Clary [et al.] // *J Clin Invest.* – 1995. – V. 96, № 4. – P. 1897–1904.
331. The obstructive sleep apnoea syndrome in obesity: a conspirator in the shadow / J. Salvador, J. Iriarte, C. Silva [et al.] // *Rev Med Univ Navarra.* – 2004. – V. 48, № 2. – P. 55–62.
332. Sleep disturbance and cardiovascular risk in adolescents / I. Narang, C. Manlhiot, J. Davies-Shaw [et al.] // *CMAJ.* – 2012. – V. 184, № 17. – P. 913–920.
333. Glucose, insulin, and insulin resistance in normal-weight, overweight and obese children with obstructive sleep apnea / A. Shamsuzzaman, R.D. Szczesniak, M.C. Fenchel [et al.] // *Obes Res Clin Pract.* – 2014. – V. 8, № 6. – P. 584–591.

334. Metabolic alterations in adolescents with obstructive sleep apnea / B. Bhushan, B. Ayub, D.A. Loghmanee [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2015. – V. 79, № 12. – P. 2368–2373.
335. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study / W. Bao, S.A. Threefoot, S.R. Srinivasan [et al.] // *Am J Hypertens.* – 1995. – V. 8, № 7. – P. 657–665.
336. Goonasekera, C.D. Measurement and interpretation of blood pressure / C.D. Goonasekera, M.J. Dillon // *Arch Dis Child.* – 2000. – V. 82, № 3. – P. 261–265.
337. Twenty–four–hour ambulatory BP in snoring children with obstructive sleep apnea syndrome / L.C. Leung, D.K. Ng, M.W. Lau [et al.] // *Chest.* – 2006. – V. 130, № 4. – P. 1009–1017.
338. Sleep–disordered breathing is associated with blood pressure and carotid arterial stiffness in obese children / A. Tagetti, S. Bonafini, M. Zaffanello [et al.] // *J Hypertens.* – 2017. – V. 35, № 1. – P. 125–131.
339. Long–term changes in blood pressure control in elementary school–aged children with sleep–disordered breathing / A. Vlahandonis, S.R. Yiallourou, S.A. Sands [et al.] // *Sleep Med.* – 2014. – V. 15, № 1. – P. 83–90.
340. Twenty–four–hour ambulatory blood pressure in children with sleep–disordered breathing / R.S. Amin, J.L. Carroll, J.L. Jeffries [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2004. – V. 169, № 8. – P. 950–956.
341. Night–day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension / R.H. Fagard, L. Thijs, J.A. Staessen [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2009. – V. 23, № 10. – P. 645–653.
342. Smoking as a risk factor for sleep–disordered breathing / D.W. Wetter, T.B. Young, T.R. Bidwell [et al.] // *Arch Intern Med.* – 1994. – V. 154, № 19. – P. 2219–2224.

343. Cardiometabolic risk is associated with the severity of sleep-disordered breathing in children with obesity / L. Isacco, J. Roche, S. Quinart [et al.] // *Physiol Behav.* – 2017. – V. 170. – P. 62–67.

344. Familial predisposition and cosegregation analysis of adult obstructive sleep apnea and the sudden infant death syndrome / T. Gislason, J.H. Johannsson, A. Haraldsson [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. – V. 166, № 6. – P. 833–838.

345. Фенотипические и генотипические факторы риска синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна / Н.А. Шнайдер, И.В. Демко, О.В. Алексеева с соавт. // *Проблемы женского здоровья.* – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 55–64.

346. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women / T. Young, L. Evans, L. Finn [et al.] // *Sleep.* – 1997. – V. 20, № 9. – P. 705–706.

347. Mindell, J. A. *A Clinical Guide to Pediatric Sleep: Diagnosis and Management of Sleep Problems* / J. A. Mindell, J.A. Owens: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. – P. 314.

348. Sympathetic neural activation in visceral obesity / G.E. Alvarez, S.D. Beske, T.P. Ballard [et al.] // *Circulation.* – 2002. – V. 106, № 20. – P. 2533–2536.

349. Detection of respiratory events using pulse rate in children with and without obstructive sleep apnea / A. Noehren, P.E. Brockmann, M.S. Urschitz [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2010. – V. 45, № 5. – P. 459–468.

350. Risk factors and consequences of excessive autonomic activation during sleep in children / P.E. Brockmann, M.S. Urschitz, A. Noehren [et al.] // *Sleep Breath.* – 2011. – V. 15, № 3. – P. 409–416.

351. Obesity, but not undiagnosed airflow obstruction, is linked to respiratory symptoms and decreased functional capacity in adults without established COPD / M. Zutler, J. P. Singer, T. A. Omachi [et al.] // *Prim. Care Respir. J.* – 2012. – V. 21, № 2. – P. 194–201.

352. The impact of obesity on pulmonary function in adult women / D. Costa, M. C. Barbalho, G. P. S. Miguel [et al.] // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2008. – V. 63, № 6. – P. 719–724.
353. Chang, C.H. Pediatric sleep apnea and depressive disorders risk: A population-based 15-year retrospective cohort study / C.H. Chang, S.J. Chen, C.Y. Liu [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – V.12, № 7. – P. 18–43.
354. Microalbuminuria, blood pressure load, and systemic vascular permeability in primary hypertension / F. Viazzi, G. Leoncini, E. Ratto [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2006. – V. 19, № 11. – P. 1183–1189.
355. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis / T. Deckert, B. Feldt-Rasmussen, K. Borch-Johnsen [et al.] // *Diabetologia*. – 1989. – V.32, № 4. – P. 219–226.
356. Renal functions in obstructive sleep apnea patients / M. Uyar, V. Davutoğlu, N. Gündoğdu [et al.] // *Sleep Breath*. – 2016. – V. 20, № 1. – P. 191–195.
357. Obstructive sleep apnea syndrome is related to the progression of chronic kidney disease / A. Kanbay, H. Buyukoglan, N. Ozdogan [et al.] // *Int Urol Nephrol*. – 2012. – V. 44, № 2. – P. 535–539.
358. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea / R.S. Amin, T.R. Kimball, J.A. Bean [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2002. – V.165, № 10. – P. 1395–1399.
359. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study / M.S. Lauer, K.M. Anderson, W.B. Kannel [et al.] // *JAMA*. – 1991. – V. 266, №2. – P.231–236.
360. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data / D.W. Beebe, L. Groesz, C. Wells [et al.] // *Sleep*. – 2003. – V. 26, № 3. – P. 298–307.
361. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of

the American Academy of Sleep Medicine / N.A. Collop, W.M. Anderson, B. Boehlecke [et al.] // J Clin Sleep Med. – 2007. – V. 3, № 7. – P. 737–747.

362. Blood pressure responses to hypertension treatment and trends in cognitive function in patients with initially difficult-to-treat hypertension: a retrospective subgroup analysis of the Observational Study on Cognitive Function and SBP Reduction (OSCAR) study / R.J. Petrella, E. Shlyakhto, A.O. Konradi [et al.] // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2012. – V. 14, № 2. – P. 78–84.

Список иллюстративного материала

Таблица 1. Сопоставимость основной группы и группы сравнения.

Таблица 2. Частота различных соматических жалоб в исследуемых группах.

Таблица 3. Частота жалоб на нейрокогнитивные, поведенческие и эмоциональные проблемы в исследуемых группах.

Таблица 4. Посещения дополнительных занятий детьми в исследуемых группах.

Таблица 5. Показатели тяжести дыхательных расстройств по данным кардиореспираторного мониторинга в исследуемых группах [Me; min;max].

Таблица 6. Взаимосвязь показателей тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне со средним баллом по опроснику PSQ и данными субъективной оценки качества сна у подростков с избыточной массой тела/ожирением.

Таблица 7. Суммарное количество основных факторов риска у детей с избыточной массой тела/ожирением в зависимости от наличия СОАС.

Таблица 8. Корреляционные взаимосвязи показателей тяжести дыхательных расстройств с индексом Маллампати у подростков с избыточной массой тела/ожирением.

Таблица 9. Основные показатели липидного и углеводного обменов у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Таблица 10. Корреляционные взаимосвязи показателей липидного и углеводного обменов с показателями тяжести респираторных нарушений (парциальные корреляции с поправкой на ИМТ) у детей с избыточной массой тела/ожирением.

Таблица 11. Факторы, влияющие на развитие дислипидемии у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Таблица 12. Факторы, влияющие на развитие нарушений гликемии натощак у детей с избыточной массой тела/ожирением.

Таблица 13. Показатели СМАД у детей с избыточной массой тела и

ожирением [Me [max;min]].

Таблица 14. Корреляционные взаимосвязи между показателями тяжести СОАС и данными СМАД у детей с избыточной массой тела/ожирением.

Таблица 15. Факторы, влияющие на развитие артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела/ожирением.

Таблица 16. Факторы, влияющие на развитие тахикардии ночью у детей с избыточной массой тела/ожирением.

Таблица 17. Факторы, влияющие на развитие депрессивного состояния у детей с избыточной массой тела/ожирением (без учета взаимовлияния).

Таблица 18. Структура ночных аритмических событий у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Таблица 19. Факторы, ассоциированные с возникновением нарушений ритма во время сна у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Таблица 20. Основные маркеры поражения органов-мишеней у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Таблица 21. Корреляционные взаимосвязи показателей внимания и зрительно-моторной координации с показателями тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Рисунок 1. Встречаемость сопутствующей патологии в исследуемых группах.

Рисунок 2. Структура синдрома обструктивного апноэ во сне по степеням тяжести у детей с избыточной массой тела и ожирения.

Рисунок 3. Диаграммы рассеяния. Независимая переменная ИАГ.

Рисунок 4. Отличия по частоте АГ у детей с избыточной массой/ожирением в зависимости от наличия синдрома обструктивного апноэ во сне и методов диагностики артериальной гипертензии.

Рисунок 5. Частота встречаемости различных по стабильности типов артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела/ожирением в зависимости от наличия синдрома обструктивного апноэ во сне ($p > 0,05$).

Рисунок 6. Ночное снижение артериального давления у детей с избыточной массой тела/ожирением в зависимости от наличия синдрома обструктивного апноэ во сне.

Рисунок 7. Встречаемость основных маркеров поражения органов-мишеней у детей с избыточной массой тела и ожирением (показатели χ^2 и p приведены в таблице № 20).

Рисунок 8. Диаграмма рассеяния. Зависимая переменная - один из показателей внимания и зрительно-моторной координации (количество правильных фигур в тесте «Шифровка»).

Рисунок 9. Диаграмма рассеяния. Зависимая переменная - показатель мышления.

Благодарности

Хочу выразить благодарность моим научным руководителям Свиряеву Юрию Владимировичу и Образцовой Галине Игоревне за помощь и наставления в выполнении данной работы. С удовольствием хочу также поблагодарить сотрудников кафедры клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО «РГПУ им. А.И. Герцена» Дубинину Елену Александровну и Антонову Татьяну Дмитриевну за помощь в осуществлении психологического тестирования детей. Отдельное спасибо Коростовцевой Людмиле Сергеевне и другим сотрудниками сомнологической лаборатории «НМИЦ им. В.А. Алмазова» за помощь в подготовке статей по теме исследования. Выражаю признательность Леоновой Ирине Александровне, заведующей НИЛ Диагностики и лечения патологии детского возраста ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» за теоретическую и практическую поддержку при проведении исследования. Выражаю благодарность рецензентам Смирновой Наталье Николаевне, заведующей кафедрой педиатрии ФГБУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» и Беркович Ольге Александровне, ведущему сотруднику лаборатории «Метаболического синдрома» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» за ценные замечания по некоторым разделам работы.

Приложение № 1

Педиатрический опросник для определения качества сна

Pediatric Sleep Questionnaire

Пожалуйста, ответьте на вопросы

Вопросы относятся к жизни ребенка в целом, не только в последнее время

При ответе на вопросы можно пользоваться помощью ребенка, врача, родственников

Отвечайте, пожалуйста, «да», «нет» или «не знаю» («+»да, «-»нет, если затрудняетесь ответить — оставьте пустое место)

Если в вопросе звучит слово “обычно”, это значит больше половины времени дня или ночи

Фамилия Имя Отчество ребенка и возраст

Во сне Ваш ребенок

1. когда-нибудь храпит
2. **храпит больше половины времени сна**
3. **всегда храпит**
4. **храпит громко**
5. **тяжело или громко дышит**
6. **испытывает эпизоды затрудненного дыхания**
7. **Есть ли остановки дыхания во ночью** если есть
8. нужно потрясти ребенка чтобы он проснулся и начал дышать
9. замечали ли Вы что ребенок просыпается с всхрапыванием
10. отмечается беспокойный сон
11. беспокойные движения ногами в постели
12. необъяснимые боли в ногах в кровати («боли роста»)
13. когда ребенок спит он делает периодически краткие удары одной или двумя ногами?
14. если да, регулярно ли повторяются эти движения ног (например, каждые 20-40 секунд)
15. ребенок потеет ночью и пижама его влажная от пота
16. встает с кровати по какой-либо причине
17. встает, чтобы помочиться
18. если да, то сколько раз за ночь
19. спит с открытым ртом
20. нос начинает плохо дышать ночью
21. имеется ли аллергический ринит
22. **дышит ртом днем**
23. **сухость во рту утром при пробуждении**
24. имеется расстройство желудка ночью
25. изжога, чувство горечи и жжения в горле ночью
26. скрежетание зубами ночью
27. **мочится в кровать во сне**
28. снохождение когда-либо
29. сноговорение когда-либо
30. кошмары во сне один раз в неделю и более
31. просыпался с криком ночью
32. сколько времени занимает засыпание ребенка? (в минутах)

33. сложно ли ребенка уложить спать (плохое поведение, споры перед сном)
34. укачивают ли ребенка перед сном
35. просыпается более двух раз за ночь
36. испытывает трудности с засыпанием, если проснулся ночью
37. просыпается рано утром и испытывает трудности с засыпанием
38. изменяется ли время отхода ко сну ото дня в день
39. изменяется ли время подъема утром ото дня в день
40. во сколько ложится спать на буднях
41. во сколько ложится спать в выходные и каникулы
42. во сколько встает утром по будням
43. во сколько встает утром в выходные и каникулы
44. **просыпается утром без чувства свежести, не отдохнувшим**
45. **испытывает сонливость днем**
46. жалуется на сонливость днем
47. **учителя или другие люди отмечали, что ребенок сонливый**
48. **утром трудно разбудить ребенка**
49. обычно ребенок дремлет днем
50. **часто испытывает утренние головные боли**
51. страдает головными болями один раз в месяц и более
52. **отмечались ли задержки роста в каком-либо возрасте**
53. мидалины не удалены?
54. если да, когда и по какой причине?
55. имеются ли какие-либо диагностированные причины для нарушения дыхания во сне
56. если да, то какие
57. отмечается ли слабость в ногах во время смеха или удивления
58. отмечались ли в постели эпизоды неспособности к активным движениям в течении короткого периода, хотя ребенок не спит и может озираься
59. отмечаются эпизоды непреодолимого желания уснуть днем, которые вынуждают его остановить то, что делает, чтобы заснуть
60. отмечались эпизоды когда ребенок начал просыпаться или почти проснулся, но еще продолжал видеть сон (изображение, звуки)
61. обычно ребенок пьет кофеин содержащие напитки (чай, кофе, кола)
62. если да, то сколько чашек/банок в день
63. употребляет ли ребенок наркотики
64. если да, то какие и как часто
65. курит
66. если да, то как часто
67. **имеется ли избыточная масса тела или ожирение**
68. если да, то с какого возраста
69. доктор говорил что у ребенка готическое небо
70. доктор говорил что у ребенка синдром гиперактивности и дефицита внимания
71. ребенок просыпается с ощущением удушья или тяжести в груди?
72. **не слушает, когда к нему обращаются**
73. **испытывает трудности в организации какой-либо задачи, действия**
74. **легко отвлекается посторонними стимулами**
75. **отмечаются частые беспокойные движения рук, ног, пожевивание при сидении на месте**
76. **очень подвижен, часто находится в движении**
77. **часто перебивает и прерывает других**

Спасибо!