

ЛИСОВСКАЯ
Нина Александровна

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ 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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Свириев Юрий Владимирович, доктор медицинских наук

Образцова Галина Игоревна, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Черкашин Дмитрий Викторович - доктор медицинских наук, доцент, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, кафедра и клиника военно-морской терапии, начальник.

Мельникова Ирина Юрьевна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра педиатрии и детской кардиологии, заведующая.

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится «__» _____ 2018 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.054.04 на базе ФБГУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБГУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2 и на сайте www.almazovcentre.ru)

Автореферат разослан «__» _____ 2018 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.054.04

доктор медицинских наук, профессор

Недошивин Александр Олегович

Общая характеристика работы

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 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 от 1 до 5,7% (Lumeng J.C. et al., 2008; Marcus C.L. et al., 2012). В России распространенность СОАС у детей не изучалась.

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 в мире 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 заболеваниями (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. с соавт., 2009). Вероятно, наличие у детей с ожирением нарушений дыхания во сне может усугублять уже имеющиеся патологические процессы и дополнительно повышать риск развития кардиоваскулярных осложнений в этой группе пациентов. 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 нейрокognитивных 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 нейрокognитивной, эмоциональной и поведенческой сфер. На нарушение мыслительных процессов (по тесту на способность к обобщению) индекс апноэ-гипопноэ оказывает независимое влияние.

Теоретическая и практическая значимость результатов

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 также 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 Маллампасти. 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 нейрокognитивных 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 липидограммы, уровня гликемии натощак, С-реактивного белка), суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографию и консультацию психолога.

Методология и методы

Набор используемых методов исследования соответствует современному методическому уровню. Примененные методы статистической обработки данных являются современными и отвечают поставленной цели 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 обмена, наличие артериальной гипертензии, повышение уровня С-реактивного белка, депрессивное состояние, тахикардия в ночное время. Индекс апноэ-гипопноэ является независимыми 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 более низкие 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 конференциях и симпозиумах, в том числе в виде постерных и устных докладов (Московский международный форум «Сон» 2016 и 2018, научно-практические конференции с международным участием «Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности» 2017 года, «Воронцовские чтения — 2017», «Здоровая женщина-здоровый новорожденный» 2017 года и другие).

Материалы научного исследования используются в учебном процессе на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» 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 «Детская городская больница №1».

Основное содержание работы

Материалы и методы

В соответствии с поставленными целью и задачами было спланировано открытое, когортное, кросс-секционное исследование. Разделение пациентов на группы осуществлялась по признаку наличия СОАС (основная группа с индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ) 5 эпизодов в час и более и группа сравнения).

Критериями включения явились:

- возраст 12-18 лет;
- наличие избыточной массы тела или ожирения (первичное алиментарно-конституциональное ожирение, ИМТ более 95-ого центиля для детей с ожирением, 85-95-ый центильный коридор для детей с избытком массы тела);
- наличие подписанного информированного согласия.

Критерии невключения:

- значимая врожденная и приобретенная патология сердечно-сосудистой системы (ССС);
- неврологические заболевания, сопровождающиеся задержкой умственного развития;
- сахарный диабет 1 и 2 типов, семейные формы гиперхолестеринемии, вторичные формы артериальной гипертензии (АГ) и другие соматические заболевания в стадии обострения;
- наличие факторов, предрасполагающих к возникновению вторичного синдрома апноэ (в том числе аденотонзиллярная гипертрофия второй и третьей степени);
- жалобы на иные нарушения сна, кроме СОАС и привычного храпа; нарушения дыхания во сне центрального генеза по данным кардиореспираторного мониторинга (КРМ);
- психологические заболевания, препятствующие участию в исследовании;
- наличие текущего острого инфекционного заболевания.

Методы

Анкетирование

Исходно у всех детей изучалась первичная медицинская документация (амбулаторная карта, выписки из стационаров, заключения специалистов). Все пациенты заполняли личную

карточку, включающую персональные данные, жалобы, информацию относительно некоторых факторов риска, особенности социального положения, семейной обстановки, школьной адаптации и общей занятости. Заполнялся опросник для оценки качества сна Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ) (Chervin R.D. et al., 2000), с последующим подсчетом среднего показателя (оценка более 0,33 рассматривалась как показатель высокого риска наличия СОАС). Дополнительно проводилась субъективная оценка качества сна по 10-балльной системе. У всех детей рассчитывался «социальный джет-лаг», проводилась оценка нарушений пищевого поведения по опроснику Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) (Van Strien T. et al., 1986). 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. Пациенты относились к курящим при указании на употребление 1 и более сигареты в неделю. За отягощенную наследственность принималось наличие ранних ССЗ у близких родственников.

Физикальный осмотр

Антропометрия осуществлялась согласно стандартным методикам. Расчет индекса массы тела (ИМТ) осуществлялся по формуле Кетле-2. Степень отклонения от средненормативных популяционных показателей определялась по центильным таблицам. Степень ИМТ оценивалась с помощью таблиц Z-score с расчетом стандартного отклонения SDS (Cole T. J. et al., 1995). Абдоминальный характер ожирения/избыточной массы тела диагностировался при соотношении ОТ(окружность талии) /ОБ(окружность бедер) 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 (Козлова Л.В. с соавт., 2008). Оценку полового статуса проводили согласно классификации Tanner (1968). Оценка наличия и степени гипертрофии миндалин, наличия искривления носовой перегородки и других краниофасциальных аномалий проводился с помощью визуального осмотра. Индекс Маллампати оценивался по степени визуализации фарингеальных структур при полном открытии рта пациента. 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. Артериальная гипертензия по данным «офисного» измерения определялась как состояние, при котором средний уровень систолического АД (САД) и/или диастолического АД (ДАД), более или равен значениям 95-го перцентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста.

Кардиореспираторное мониторирование

С целью определения наличия, вида и степени тяжести нарушений дыхания во сне, оценки частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводилось КРМ в течение 1 суток аппаратом Кардиотехника-04 («Инкарт», Россия). При анализе оценивались эпизоды апноэ и гипопноэ в соответствии с рекомендациями Американской академии медицины сна для КРМ. В мировой литературе нет единого взгляда на критерии для постановки диагноза СОАС у детей. По мнению большинства исследователей в области нарушений сна у детей, у подростков 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 этим в настоящем исследовании критериями для постановки диагноза СОАС явились наличие респираторных нарушений по данным индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) равном 5 и более эпизодов в час и клинических признаков СОАС, таких как дневная сонливость, гиперактивность и дефицит внимания, снижение школьной успеваемости, артериальная гипертензия, периоды замедления роста и энурез. 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. с соавт., 2002).

Лабораторные исследования

Забор крови для лабораторных исследований выполнялся на биохимическом анализаторе 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).

Суточное мониторирование артериального давления

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось с использованием аппарата ВРlab (ООО «Петр Телегин», Россия). Поскольку средние значения АД наиболее точно отражают наличие АГ, в качестве критерия АГ по данным СМАД было выбрано превышение среднего ночного или дневного АД более 95-ого перцентильного коридора у детей для соответствующего пола и роста (Soergel M., 1997).

Психологическое тестирование

- 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». Оцениваемые параметры - количество правильно заполненных фигур и количество ошибок.

- Кратковременная память. Для оценки слухоречевой памяти - субтест теста интеллекта Векслера «Повторение цифровых рядов», оцениваемый параметр - суммарное количество воспроизведенных цифр в прямом и обратном порядке. Для оценки зрительной памяти – сокращенный тест зрительной ретенции Бентона, 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.

Также оценивалась склонность к эмоциональной лабильности. Эмоциональная лабильность оценивалась с помощью опросника, включающего 7 вопросов. Оценка склонности к гиперактивности и дефициту внимания проводилась на основе блока из 6 вопросов, входящих в опросник PSQ. Для оценки склонности к депрессивному состоянию использовался опросник детской депрессии М. Kovacs (Воликова С.В., 2011). В качестве повышенного показателя рассматривалось количество Т-баллов ≥ 61 .

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета IBM SPSS version 19,0 (США). В модели множественной пошаговой регрессии включались предикторы, для которых уровень значимости при включении по отдельности при проведении однофакторного регрессионного анализа оказался равным и менее 0,1.

Общая характеристика обследованных пациентов

В период времени с 2014 по 2017 год на базе ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России в лаборатории нарушений сна научно-исследовательского отдела Артериальной гипертензии было обследовано 111 пациентов с избыточной массой тела или ожирением, из которых 80 были отобраны для проведения КРМ.

Возраст пациентов на момент обследования составил от 12 до 18 лет (Me 15), 47 мальчиков (58,8%). 42 пациента имели избыток массы 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. Медиана центильных коридоров для ОТ и ОБ - 6,0 (3-7). Превышение нормальных значений соотношения ОТ/ОБ наблюдалась только у 16,3%. Средний процент содержания жировой ткани по Эллису составил 32,5%(±6,4), 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 всех детей отмечалось вступление в пубертат.

Для решения поставленных в работе задач все пациенты разделялись на две группы в соответствии с наличием или отсутствием нарушений дыхания во сне. В основной группе ИАГ составлял 5 эпизодов в час и более. Пациенты с ИАГ менее 5 составили группу сравнения. 45 пациентов (56,3%) имели СОАС (ИАГ равный и более 5 эпизодов в час), ИАГ медиана 5 (0-49).

Сопоставимость основной группы и группы сравнения.

Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по ИМТ, ЦК ИМТ, степени ожирения и другим антропометрическим показателям (ЦК ОТ и ОБ, соотношению ОТ/ОБ). Единственным антропометрическим параметром, по которому дети с СОАС и без СОАС отличались, была окружность шеи (ОкрШ) – в основной группе ОкрШ была больше ($p < 0,01$). Помимо этого, группа сравнения и основная группа были сопоставимы по полу, возрасту, наличию АГ по данным «офисного» измерения АД, длительности течения АГ, уровню половой зрелости (по общему баллу по Таннер), курению, наличию ЛОР патологии (имеющиеся отличия не достигали статистической значимости $p > 0,05$).

Особенности сопутствующей патологии. В группе детей, страдающих СОАС, достоверно выше оказалось количество детей с синдромом гиперактивности и дефицита внимания (СГДВ) (8,6% против 55,5%; $X^2=19,1$; $p < 0,01$).

Соматические жалобы пациентов. У детей с СОАС получены данные о повышенной склонности к укачиванию в транспорте ($X^2=10,44$, $p < 0,01$) и более частым эпизодам внезапной слабости ($X^2=5,3$, $p < 0,05$).

Нейрокогнитивные, эмоциональные и поведенческие жалобы. У детей с СОАС чаще отмечались жалобы на низкую успеваемость ($X^2=32,5$ $p < 0,01$), невнимательность ($X^2=22,2$ $p < 0,01$), эмоциональную лабильность ($X^2=17,3$ $p < 0,01$), тревожность и депрессивность ($X^2=14,9$ $p < 0,01$).

Оценка пищевого поведения. У детей с СОАС чаще встречалось наличие эмоциогенного патологического пищевого поведения ($X^2=38,29$, $p < 0,01$).

Особенности школьной адаптации и общей занятости подростков. 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 нарушений дыхания во сне по этим параметрам не отмечалось. Дети, страдающие СОАС, значительно чаще отмечали трудности с запоминанием материала (71,1% против 28,6%, $X^2=14,3$, $p < 0,01$), сосредоточением в школе (68,9% против 17,1%, $X^2=21,2$, $p < 0,01$) и сонливостью

на уроках (80% против 22,9%; $X^2=25,9$, $p<0,01$). Было отмечено, что дети, страдающие СОАС, реже посещают секции с физической ($X^2=7,3$, $p<0,01$) и умственной нагрузкой ($X^2=7,5$, $p<0,01$).

Таким образом, можно предположить, что группа детей с СОАС по сравнению с группой без СОАС была более уязвима в отношении развития нарушений в нейрокогнитивной, поведенческой и эмоциональной сферах, что подтверждалось анализом сопутствующей патологии, жалоб, склонностью к эмоциогенному типу патологического пищевого поведения и значительно более редким посещением секций с умственной нагрузкой.

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

Все дети с ИАГ 5 и более имели нарушения дыхания с выраженным преобладанием обструктивного компонента и, как минимум, одну характерную для нарушений дыхания во сне 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.

По данным опросника, у пациентов с СОАС *храп* отмечался только 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%, $X^2=11,2$, $p<0,01$). Прочие *жалобы, связанные с нарушениями дыхания во сне*, в

основной группе также встречались 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). *Качество сна* у детей оценивалось по опроснику PSQ и с помощью субъективной оценки ребенком качества сна по 10-бальной системе. У пациентов с СОАС значительно выше были баллы по опроснику PSQ (Me 0,18 [0,1-0,32] против Me 0,55[0,3-0,64], $p<0,01$) и ниже баллы по субъективной оценке качества сна (Me 9 [7-10] против Me 6[3-8], $p<0,05$). Последнее говорит о высокой предсказательной ценности данных методов для прогнозирования наличия СОАС.

Основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне и избыточной массой тела и ожирением

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 ($p<0,01$).

Избыточная масса тела/ожирение и СОАС у детей

Абдоминальный характер ожирения был диагностирован у 8,6% детей без СОАС и у 22,2% детей с СОАС, однако, различия не достигали статистической значимости. При сравнении основных антропометрических параметров отличия по группам наблюдались только по показателю ОкрШ, который был значимо больше в группе детей с СОАС (ЦК ОкрШ Me 5 [4-7] против Me 8 [6-8], $p<0,01$). С целью оценки влияния различных антропометрических показателей на наличие СОАС (бинарная переменная) был проведен логистический регрессионный анализ. 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%ДИ1,07-3,78; $p=0,029$). 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 Маллампасти. В группе сравнения медиана индекса Маллампасти составила 1 [1-3], в основной - 3[2-4] ($p<0,001$). Помимо этого, были обнаружены значимые корреляционные связи между индексом Маллампасти и всеми показателями тяжести дыхательных расстройств во сне.

Нарушения 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 общего холестерина (ОХ), фракций липидов (за исключением ЛПВП, где взаимосвязь носила обратный характер), коэффициента атерогенности (КА) (Табл.№1), чем в группе сравнения. 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 (Табл.№1), 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 №1. Основные показатели липидного и углеводного обмена у детей с избыточной массой тела и ожирением

Показатель	Пациенты без СОАС	Пациенты с СОАС	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 разные по силе, однако статистически значимые ($p<0,05$) корреляционные взаимосвязи показателей липидного обмена с показателями тяжести респираторных нарушений ночью, для уровня гликемии аналогичных взаимосвязей обнаружено не было ($p>0,05$). С целью определения влияния различных показателей тяжести респираторных нарушений на показатели углеводного и липидного обмена был проведен простой регрессионный анализ. Взаимосвязи ИАГ с уровнями ОХ ($R^2=0,66$; $F=59,5$; $SE=0,6$; $p<0,001$), ХС ЛПНП ($R^2=0,66$; $F=55,6$; $SE=0,69$; $p<0,01$), ХС ЛПВП ($R^2=0,41$; $F=15,2$; $SE=0,23$; $p<0,01$), ТГ ($R^2=0,50$; $F=25,3$; $SE=0,43$; $p<0,01$) и КА ($R^2=0,54$; $F=30,1$; $SE=1,55$; $p<0,01$), глюкозой сыворотки ($R^2=0,02$; $p>0,05$) наглядно демонстрируют диаграммы (рис. № 1).

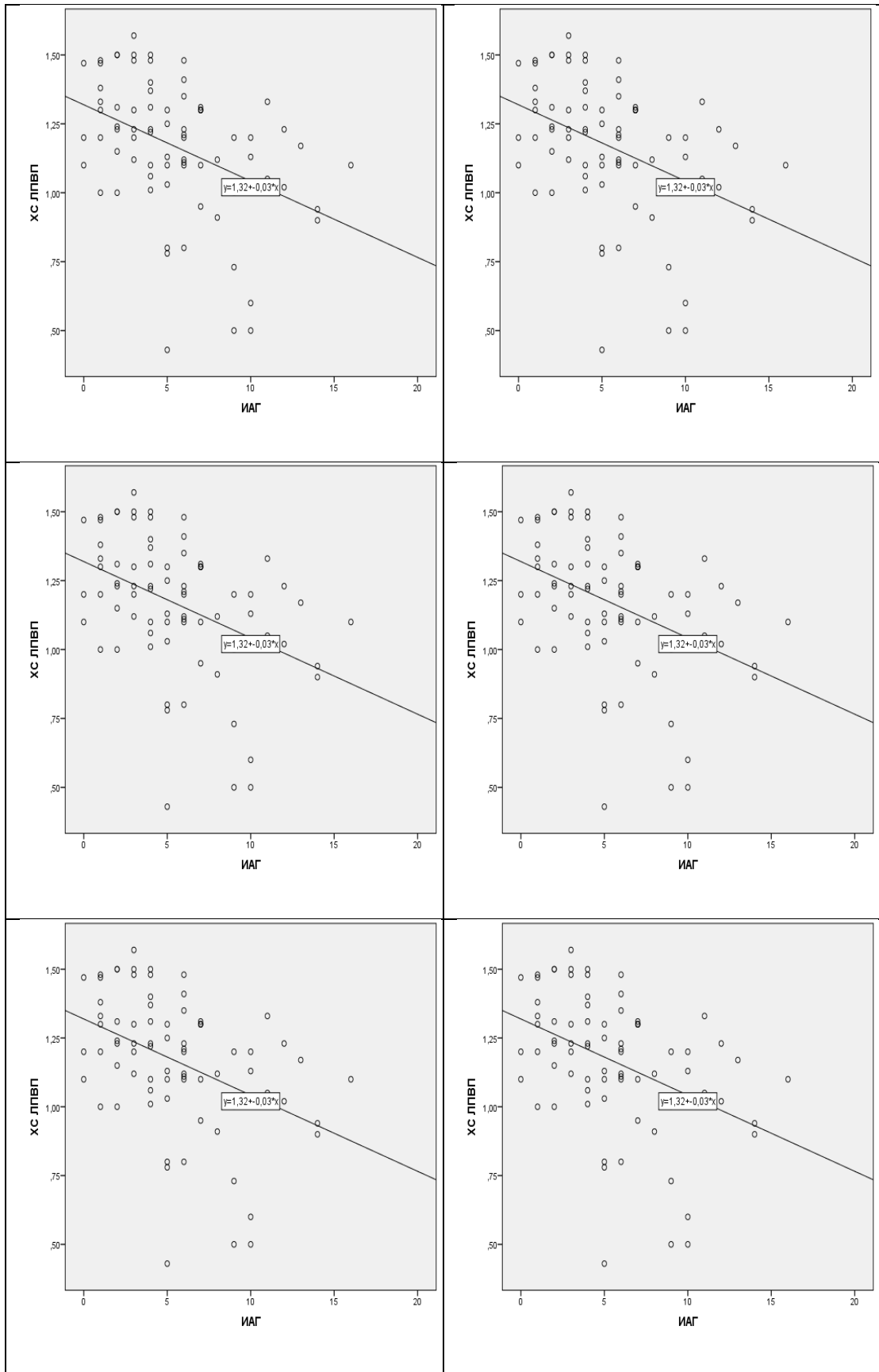


Рисунок 1 - Влияние ИАГ на показатели липидного и углеводного обмена у детей с избыточной массой тела/ожирением

Анализ независимого влияния различных показателей тяжести СОАС на факт наличия нарушений углеводного и липидного обмена был проведен с помощью множественного

логистического регрессионного анализа. В качестве предикторов были предположены пол, возраст, отягощенная наследственность, антропометрические показатели, показатели тяжести дыхательных расстройств во сне. В качестве зависимых переменных выступало наличие дислипидемии и наличие гипергликемии натощак (бинарный показатель) (Табл. № 2 и № 3, приведены лишь значимые параметры).

Таблица №2. Независимые факторы, влияющие на наличие дислипидемии у детей с избыточной массой тела/ожирением

Показатель	Множественная регрессия	
	ОШ (95%ДИ)	Уровень
Суммарный центильный коридор для двух жировых складок (на трицепсе и под лопаткой)	1,56 (1,25-1,98)	p<0,0001
ИАГ	1,79(1,7-1,89)	p<0,0001

Таблица № 3. Независимые факторы, влияющие на наличие нарушений гликемии натощак у детей с избыточной массой тела/ожирением.

Показатель	Множественная регрессия	
	ОШ (95%ДИ)	Уровень
ИМТ	1,17(1,02-1,34)	p=0,025
Суммарный центильный коридор для двух жировых складок (на трицепсе и под лопаткой)	1,67(1,48-1,92)	p=0,001

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

Параметры АД оценивалось у детей с использованием двух методов - измерением «офисного» АД и проведением СМАД. В основной группе «офисная» АГ диагностировалась у 35,6% пациентов, в группе сравнения – у 25,7%, что было статистически не значимым (p>0,05). Однако, по данным СМАД, у пациентов с СОАС наличие АГ отмечалось в 76,3%, без СОАС - 41,9% ($X^2=8,47$, p<0,01). В группе сравнения у 7,7% пациентов была зарегистрирована АГ «белого халата» и у 46,2% - лабильная АГ. Стабильной АГ в группе сравнения 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). Был проведен анализ показателей, свидетельствующих о характере 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 ($X^2=16,67$, $p<0,01$). Для определения факторов, которые могли повлиять на наличие АГ, был проведен логистический регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной выступало наличие АГ по данным СМАД (Табл. № 4).

Таблица № 4. Факторы, влияющие на наличие артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела/ожирением.

Показатель	Факторы, включенные по		Множественная регрессия	
	ОШ (95%ДИ)	Уровень	ОШ (95%ДИ)	Уровень
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 НДС	1,5(1,13-2,06)	p=0,006	-	-
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	-	-

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

Табакокурение. Статистически значимых отличий между основной и сравнительной группами 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 группе сравнения ($X^2=7,1$, $p < 0,05$).

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

Отягощенная наследственность по ранним ССЗ. У пациентов с СОАС отягощенная наследственность встречалась значительно чаще (20% против 59,1%; $X^2=12,3$; $p < 0,01$).

Уровень СРБ. У пациентов с СОАС повышение уровня СРБ отмечалось значительно чаще в 64,4 % против 15,2% у детей без нарушений дыхания во сне ($X^2=18,8$, $p < 0,01$). 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] ($p < 0,01$). Однако в качестве независимого предиктора уровня СРБ показатели тяжести СОАС при проведении регрессионного анализа не профигурировали.

Наличие тахикардии. У детей с СОАС и без отмечалась одинаковая частота тахикардии днем (23%). Тахикардия ночью значительно чаще встречалась в основной группе, по сравнению с группой без нарушений дыхания во сне (38,6% против 17,1%, $X^2=4,36$, $p < 0,05$). Для определения факторов, которые могли повлиять на наличие тахикардии ночью, был проведен множественный логистический регрессионный анализ (табл. № 5, приведены лишь значимые параметры).

Таблица №5. Независимые факторы, влияющие на развитие тахикардии ночью у детей с избыточной массой тела/ожирением.

Показатель	Множественная регрессия	
	ОШ (95%ДИ)	Уровень
Пол	0,47(0,004-0,53)	$p=0,013$
Физическая активность	0,62(0,006-0,66)	$p=0,021$

Табакокурение	0,006(0-0,37)	p=0,015
ИАГ	1,64(1,19-2,26)	p=0,002
Средняя сатурация	0,69(0,49-0,97)	p=0,031

Социальный «джет-лаг». При проведении анализа не было установлено взаимосвязи количества часов «джет-лага» с наличием СОАС и ИАГ ($p > 0,05$).

Наличие депрессивного состояния. У детей с СОАС наличие депрессивного состояния наблюдалось значительно чаще, чем у детей без СОАС (13% против 55,5%, $X^2=24,9$, $p < 0,01$). При проведении множественного регрессионного анализа с включением в модель факторов риска с $p < 0,1$, независимое влияние оказывал только один фактор – минимальный уровень сатурации ОШ 0,993 (95%ДИ 0,988-0,999), $p=0,02$.

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

Внимание и зрительно-моторная координация. При проведении теста связи чисел суммарное время заполнения форм существенно выше было в основной группе $Me=133$ [64-230], чем в группе сравнения $Me=82$ [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] ($p < 0,01$). Взаимосвязь количества правильных фигур в тесте «Шифровка» с ИАГ ($R^2=0,52$; $F=27,2$; $SE=17,4$; $p < 0,001$) проиллюстрирована на диаграмме рассеяния (рис. №2).

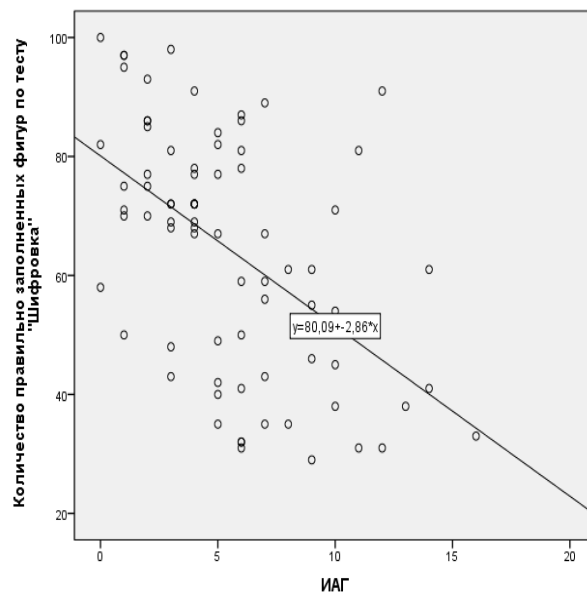


Рисунок 2 - Влияние ИАГ на количество правильных фигур в тесте «Шифровка»

Слухоречевая память. В основной группе по сравнению с группой сравнения показатели слухоречевой кратковременной памяти были хуже ($Me=7[2-14]$ против $Me=10[7-15]$, $p<0,01$).

Зрительная память. В основной группе по сравнению с группой сравнения показатели зрительной памяти были хуже ($Me=2 [0-4]$ против $Me=3[0-5]$, $p<0,05$).

Способность к обобщению как одна из основных характеристик мышления. В группе детей с СОАС количество ошибок по данному тесту было значимо выше, чем в группе сравнения ($Me=5[2-8]$ против $Me=2[0-7]$, $p<0,001$). Взаимосвязь показателя мышления с ИАГ ($R^2=0,52;F=27,2;SE=17,4;p<0,001$) проиллюстрирована на диаграмме рассеяния (рис. № 3).

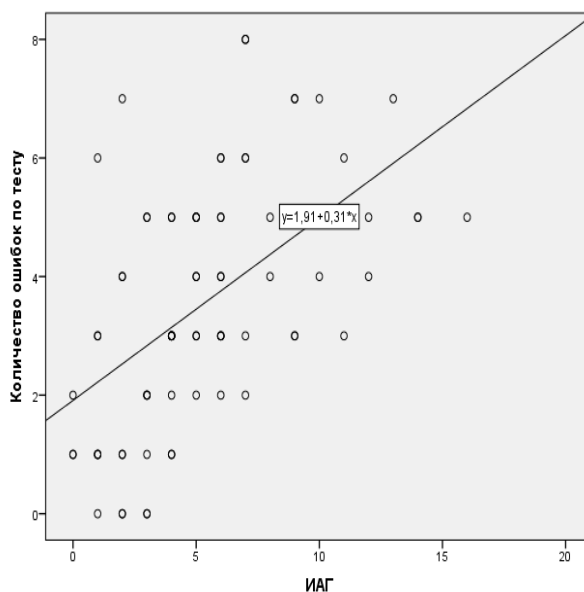


Рисунок 3 - Влияние ИАГ на показатель мышления

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*

($R^2=0,67;F=21,5;SE=1,57;p<0,0001$)

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 специализированный опросник PSQ, позволяющий подсчитать количество баллов и спрогнозировать наличие или отсутствие нарушений дыхания во сне. В случае необходимости скрининговой оценки вероятности наличия 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 для определения спектра сопутствующих нарушений. Минимальный объем обследования должен включать – биохимическое исследование крови (липидограмма и С-

реактивный белок), эхокардиографию, суточное мониторирования артериального давления и консультацию детского психолога. Установлено, что однократное измерение «офисного» артериального давления недостаточно для диагностики артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела и ожирением и может давать ложноотрицательные результаты, вследствие чего, таким детям рекомендуется отдавать предпочтение суточному мониторингованию артериального давления. Поскольку у подростков с СОАС имеется повышенная склонность к развитию различных осложнений, 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 работ, опубликованных по теме диссертации

- 1. 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.**
- 2. Когнитивные функции у подростков с избыточной массой тела и ожирением, имеющих факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний / Е.А. Дубинина, Н.А. Лисовская, Т.Д. Антонова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т.97, № 1. – С. 175-182.**
- 3. Синдром обструктивного апноэ во сне у подростков с избыточной массой тела и ожирением: фокус на когнитивное функционирование / Н.А. Лисовская, Е.А. Дубинина, Т.Д. Антонова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 4. - С. 303-312.**