

О.В. Кожевникова<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, Э.А. Абашидзе<sup>1</sup>, В.В. Алтунин, А.С. Балабанов<sup>1</sup>,  
И.В. Широкова<sup>1</sup>, И.И. Кондрахина<sup>1</sup>, Т.А. Полунина<sup>1</sup>, Т.В. Маргиева<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## Синдром обструктивного апноэ сна у детей как риск развития сердечно-сосудистой патологии

32

**Цель исследования:** выявить предикторы сердечно-сосудистых нарушений у детей на фоне синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) по результатам полисомнографии и непрерывного мониторинга глюкозы. **Методы:** перед обследованием родители заполняли анкету-вопросник по качеству сна; исследование сна проведено методом полисомнографии (Embla S7000, США). Системой непрерывного мониторинга глюкозы (Guardian Real-Time, Medtronic MiniMed, США) исследовали гликемический профиль в тканевой жидкости. **Результаты:** обследовано 120 детей в возрасте 3–16 лет. Детей распределяли по группам патологий: 31 — с болезнями нервной системы, 18 — с патологией ЛОР-органов, 24 — с бронхиальной астмой и 34 — с избыточным весом и ожирением (ИВУО); 13 практически здоровых детей составили группу сравнения. Родители каждого второго ребенка не знали о нарушениях дыхания во время сна у своих детей. Храп в общей выборке при повышенном ИМТ обнаружен у 60% детей, что значимо чаще, чем у детей с нормальным ИМТ (35%;  $p = 0,012$ ). Индекс апноэ / гипопноэ был выше при патологии ЛОР-органов в 17 раз ( $p < 0,001$ ) и в группе с ИВУО в 7 раз ( $p < 0,001$ ) по отношению к группе сравнения. В этих же группах оказалась повышенной частота сердечных сокращений по сравнению с группой сравнения ( $p = 0,002$ ). При анализе в общей выборке ( $n = 120$ ) была получена значимая отрицательная связь между вариабельностью ритма сердца и частотой сердечных сокращений ( $r = -0,405$ ;  $p < 0,001$ ). Показано, что из 14 обследованных только у детей с повышенным ИМТ и ростом выше среднего ( $> 1SD$ ;  $n = 8$ ) были зарегистрированы эпизоды ночной гипогликемии ( $< 3,3$  ммоль/л). **Заключение:** дети с патологией ЛОР-органов и повышенным ИМТ на фоне СОАС подвержены риску развития сердечно-сосудистой патологии. Дети с ростом выше среднего и повышенным ИМТ на фоне СОАС имеют дополнительные предпосылки для развития сердечно-сосудистых заболеваний в виде скрытых периодов гипогликемии в ночной период. **Ключевые слова:** дети, сердечно-сосудистая патология, синдром обструктивного апноэ сна, ожирение, патология ЛОР-органов, рост выше среднего, гипогликемия.

(Вестник РАМН. 2015; 1: 32–40)

O.V.Kozhevnikova<sup>1</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, E.A. Abashidze<sup>1</sup>, V.V. Altunin<sup>1</sup>, A.S. Balabanov<sup>1</sup>,  
I.V. Shirokova<sup>1</sup>, I.I. Kondrahina<sup>1</sup>, T.A. Polunina<sup>1</sup>, T.V. Margieva<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children as a Risk of Cardiovascular Pathology Development

**Objective:** Our aim was to examine the predictors of cardiovascular disorders in children affected by obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) based on the results of polysomnography and continuous monitoring of blood glucose. **Methods:** Before the examination, parents filled in questionnaires concerning their children sleep quality. The procedure was followed by the study of the sleep by means of polysomnography (Embla s 7000, USA). A system of continuous monitoring of blood glucose was applied (Guardianreal-time, Medtronicminimed, USA) by means of which a glycemic profile tissue fluid was studied. **Results:** A night sleep research of 120 children aged 3–16 y.o. is presented. There were 4 groups depending on the pathology: diseases of the nervous system ( $n = 31$ ), ENT-pathology ( $n = 18$ ), bronchial asthma ( $n = 24$ ) and overweight and obesity ( $n = 34$ ). The comparison group consisted of 13 apparently healthy children. The study has shown that the parents of every second child with sleep disorders did not know about the fact. The 60 % of the patients with high body mass index (BMI) had a snore, which was significantly higher than in children with normal body mass index — 35% ( $p = 0.012$ ). The index of apnea-hypopnea (AHI) was higher in the patients with ENT-pathology 17 times ( $p < 0.001$ ) and the patients with obesity 7 times ( $p < 0.001$ ) in comparison to the comparison group. In the analysis of the overall sample ( $n = 120$ ) was obtained significant negative correlation with heart rate variability and heart rate ( $r = 0.405$ ;  $p < 0.001$ ). It is also shown that among 14 investigated children with OSAS only 8 had episodes of hypoglycemia (less than 3.3 mmol/l) during night sleep. All of them were with a high body mass index and with above average stature ( $> 1sd$ ). **Conclusion:** Children with ENT-pathology and with high high body mass index have high risk of cardio-vascular diseases. Children with above average stature and with increased body mass index affected by OSAS have additional backgrounds for cardiovascular diseases development as a result of the latent periods of hypoglycemia at night.

**Key words:** children, obstructive sleep apnea, sleep disorders, obesity, adenotonsillar hypertrophy, cardiovascular system, high height, hypoglycemia. (Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 1: 32–40)

**Обоснование**

Конец XX в. ознаменовался критическим пересмотром представлений о патогенезе заболеваний сердца и сосудов. Доля российских детей, умерших в подростковом возрасте (10–19 лет), за последние 5 лет увеличилась с 65,7 до 72,4%, а среди причин смерти повысился вклад сосудистых поражений сердца и головного мозга [1]. Установлена связь артериальной гипертензии, атеросклероза, инфаркта, инсульта, ожирения у взрослых с нарушением дыхания во сне [2–4]. С учетом того, что за последние 20 лет распространенность ожирения среди детей в возрасте 6–11 лет увеличилась вдвое, а среди подростков 12–19 лет — в 3 раза [5], а ожирение связано как с развитием сердечно-сосудистой патологии, так и с нарушением дыхания во сне, можно предполагать увеличение актуальности проблемы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в контексте синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) в будущем [6, 7]. Помимо ожирения, одной из важных причин первичного храпа и СОАС у детей является патология ЛОР-органов (ПЛО) — адено tonsиллярная гипертрофия [7, 8].

Частота встречаемости СОАС у детей составляет 1–13% в зависимости от методов его выявления [7, 8], и существуют основания полагать, что зачастую он остается незамеченным [9].

Показано, что на фоне СОАС формируются нарушения углеводного обмена [10]. Исследования нарушений уровня гликемии в ночной период у детей для выявления риска внезапной смерти проводятся в настоящее время преимущественно при диабете 1-го и 2-го типа [11–13]. В качестве предиктора ночных гипогликемий и риска внезапной смерти у молодых взрослых при диабете и СОАС была предложена дневная сонливость [14]. В то же время отмечено, что дневная сонливость характерна для детей с СОАС [7, 8]. Высокий рост при ожирении у детей рассматривается как признак инсулинорезистентности, а также повышенного риска развития ССЗ [15, 16].

Исследований нарушения дыхания во сне как причины формирования сердечно-сосудистой патологии у детей пока недостаточно [2, 17]. Однако положительный опыт стран с низким уровнем смертности от ССЗ показывает, что на успешность борьбы с этой патологией огромное влияние оказывают ее раннее выявление и профилактика.

Целью исследования было установить предикторы сердечно-сосудистых нарушений у детей с СОАС по результатам полисомнографии и непрерывного мониторинга глюкозы.

**Методы**

**Дизайн исследования**

Проведено проспективное сравнительное исследование с последовательным включением детей (рис. 1).

**Критерии соответствия**

Общие для всех групп критерии исключения — возраст младше 3 лет, пороки развития, онкологические, системные заболевания, эндокринная патология, острые заболевания. Дополнительные критерии соответствия представлены в таблице (табл. 1).

**Условия проведения**

Исследование выполнено на базе консультативно-диагностического центра (КДЦ) Научного центра здоровья детей (Москва).

**Продолжительность исследования**

Исследование проводили в период с 2011 по 2014 гг.

**Методы исследования**

На предварительном этапе обследования осуществлялось заполнение анкеты-вопросника сна в процессе беседы с пациентами и их родителями [18].

Полисомнография (ПСГ) выполнялась амбулаторно, в условиях КДЦ, в ночное время на приборе Embla S4000 (США). На основании полученных показателей строили гипнограмму, отражающую динамику стадий и фаз ночного сна, анализировали параметры дыхания во сне. Проводили анализ процентной представленности стадий сна ( $S_1, S_2, S_3 + S_4$ ) и фазы быстрого сна (REM) по отношению к общему времени сна; показателя времени бодрствования внутри сна; индекса апноэ / гипопноэ (ИАГ) — числа эпизодов за 1 ч; средней частоты сердечных сокращений (ЧСС); вариабельности ритма сердца (ВРС) в ночной период; а также уровня насыщения крови кислородом ( $SpO_2$ ). Начало ПСГ определялось обычным

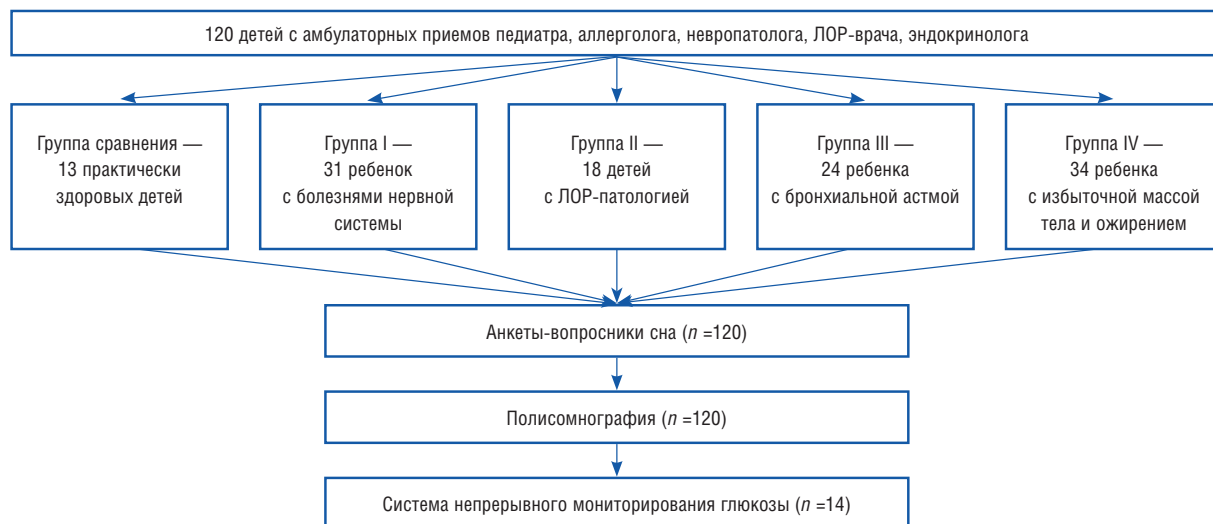


Рис. 1. Дизайн исследования.

Таблица 1. Критерии включения-исключения в группе сравнения и по группам патологий

Критерии соответствия	Группа сравнения	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
Критерии включения	1SD <ИМТ <1SD, отсутствие субъективных жалоб	Синдром вегетативной дисфункции, цефалгии, синдром дефицита внимания и гиперактивности	Наличие ПЛО (аденоиды II–III ст., гипертрофия небных миндалин II–III ст., искривление носовой перегородки, аллергический ринит, поллиноз)	Бронхиальная астма среднетяжелого и тяжелого течения, атопическая форма в стадии ремиссии. Допускалась базисная противовоспалительная терапия в виде ингаляционных глюкокортикоидов под наблюдением врача	Избыточный вес (1SD <ИМТ <2SD) и экзогенно-конституциональное ожирение (2SD <ИМТ <3SD)
Критерии исключения	Острые и хронические заболевания	ПЛО с признаками нарушения дыхания, ожирение	Ожирение	Неконтролируемая бронхиальная астма, ПЛО с нарушением дыхания, ожирение	ПЛО с назальной обструкцией ИМТ >3SD

Примечание. ИМТ — индекс массы тела (кг/м<sup>2</sup>), ПЛО — патология ЛОР-органов.

для ребенка временем отхода ко сну (21.30–22.30), конец — естественным пробуждением ребенка (8.00–9.00). Параметры оценивали в соответствии с международными рекомендациями и критериями [19, 20].

Система непрерывного мониторинга глюкозы (Guardian REAL-Time, Medtronic MiniMed, США) включает одноразовый подкожный сенсор глюкозы, имеющий беспроводное подключение к монитору размером с пейджер. Принцип работы прибора основан на широко используемом в биохимических лабораториях глюкозооксидазном методе. Система производит измерения глюкозы в интерстициальной жидкости каждые 10 с в диапазоне 40–400 мг/дл (2,2–22,2 ммоль/л), сохраняет средние значения каждые 5 мин (в общей сложности 288 измерений в сут). Полученные данные обрабатываются с помощью специальной программы. Записи профилей были сделаны нами в течение 72 ч. При проведении исследования также велся подробный дневник с указанием времени приемов пищи, сна и физической активности. Концентрация глюкозы 3,3 ммоль/л была выбрана в качестве гипогликемического порога, 5–6 ммоль/л — в качестве верхнего нормального порога [11].

#### Этическая экспертиза

Получено согласие родителей на проведение сложного диагностического исследования в условиях КДЦ Научного центра здоровья детей (Москва). Все родители подписали информированное согласие на исследование.

#### Статистический анализ

Обработка данных исследования выполнена в статистическом программном пакете IBM SPSS Statistics v. 21 (SPSS: An IBM Company, США). Сводные таблицы и диаграммы с описательной статистикой содержат оценки долей (в %) для категориальных показателей; 25-й (Q1 — первый квартиль), 50-й (медиана, Me) и 75-й (Q3 — третий квартиль) процентиля — для количественных показателей. В случае малого размера групп (например, при обобщении результатов мониторинга глюкозы) квартильные оценки были заменены средним (M) и стандартным отклонением (SD), также приводились минимальные и максимальные значения результатов наблюдения. Графически различия в распространенности жалоб по группам иллюстрировали кластеризованными столбцовыми диаграммами, связь между количественными признаками — диаграммами разброса. Для описания разброса числового признака и сравнения групп по

уровню этого признака применяли ящичковые диаграммы, отображающие квартили распределения и границы 1,5 межквартильных размахов (IQR). Значения признаков, выходящих за пределы указанных границ, отмечали на диаграммах точками как статистические выбросы в соответствии с критерием Тьюки. После анализа указанных наблюдений оснований для их исключения из анализа отмечено не было. Для сравнения уровня количественных показателей в группах использовали критерии Манна–Уитни (при сравнении двух групп) и Краскела–Уоллиса (при сравнении более чем двух групп). Сравнение долей производили при помощи z-критерия. Значимость статистических критериев фиксировали при  $p < 0,05$ . При необходимости попарного сравнения нескольких групп в уровень значимости вводили поправку Бонферрони. Численно связь двух количественных признаков оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты

#### Участники исследования

Обследовано 120 детей в возрасте 3–16 лет (средний возраст  $9,9 \pm 3,9$  года), из них 41 (34%) девочка и 79 (66%) мальчиков. Дети были распределены по группам: I — с болезнями нервной системы ( $n = 31$ ), II — с патологией ЛОР-органов (ПЛО),  $n = 18$ ; III — с аллергическими болезнями,  $n = 24$  детей; IV — с избыточным весом (1SD <ИМТ <2SD) и ожирением (2SD <ИМТ <3SD; ИВиО),  $n = 34$ . В группу сравнения вошли 13 практически здоровых детей в возрасте 7–16 лет (средний возраст  $10,7 \pm 4,0$  года).

#### Основные результаты исследования

Группы были сопоставлены по параметрам физического развития (табл. 2). Только в группе IV мальчики были значимо выше по росту, чем девочки ( $p = 0,037$ ). В остальных группах различий между полами по параметрам физического развития получено не было.

В общей группе обследованных были выявлены 18 детей с ростом выше среднего (>1SD), все они имели повышенный ИМТ. Анализ значимости связи ожирения и роста выше среднего был проведен с учетом возраста. Из рис. 2 видно, что для каждого диапазона возраста пациенты с ожирением оказываются смещенными вверх по оси роста относительно пациентов без ожирения.

Таблица 2. Показатели физического развития детей в группе сравнения и по группам патологий

	Мальчики				Девочки				p
	n	Медиана	Q1	Q3	n	Медиана	Q1	Q3	
Группа сравнения (здоровые дети, n=13)									
Возраст, лет	6	12	8	15	7	8	7	15	0,445
Рост, см		141	126	164		133	128	162	0,731
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		17	15	18		15	15	21	0,628
Группа I — болезни нервной системы (n=31)									
Возраст, лет	19	7	4	13	12	10	9	13	0,152
Рост, см		129	111	162		139	127	155	0,326
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		16	15	17		16	15	17	0,617
Группа II — патология ЛОР-органов (n=18)									
Возраст, лет	12	8	7	10	6	7	3	8	0,102
Рост, см		129	123	141		116	105	129	0,067
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		15	15	17		16	15	17	0,964
Группа III — аллергические болезни (n=24)									
Возраст, лет	17	14	10	15	7	14	8	16	0,804
Рост, см		151	142	176		159	127	166	0,494
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		19	17	20		19	15	21	0,951
Группа IV — избыточный вес и ожирение (n=34)									
Возраст, лет	25	11	9	13	9	8	7	11	0,140
Рост, см		146	130	166		130	115	145	0,037
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		25	21	27		21	19	25	0,120

Примечание. Q1 — нижний квартиль, Q3 — верхний квартиль, p — уровень значимости статистики по критерию Манна–Уитни (сравнение между полами внутри групп детей).

По результатам заполнения анкет-вопросников сна в группе практически здоровых детей жалобы на какие-либо нарушения сна предъявляли единичные пациенты в отличие от 85% детей из групп патологий. Наиболее частыми в группах по патологиям были жалобы на нарушение дыхания во сне (57%) и повышенную дневную сонливость (47%; рис. 3).

В группе I наиболее частыми жалобами были ночные пробуждения (45%), беспокойный сон (45%), беспокойство по утрам (42%). Дневная сонливость (23%) и нарушение дыхания во сне (35%) оказались одними из самых низких показателей по группам патологий. У детей группы I основные жалобы были связаны с нарушением сна, но не с дыхательными нарушениями во время сна.

У детей группы II нарушение дыхания во сне и храп преобладали и значимо отличали ее от групп I (p=0,002, p<0,001, соответственно) и III (p=0,004, p=0,001, соответственно; см. рис. 2). Дневная сонливость отмечалась более чем у 1/2 детей (55%).

В группе III были выявлены разнообразные нарушения ночного сна практически у всех детей (95%). Жалобы на дневную сонливость (38%) и нарушение дыхания во сне (38%) хотя и преобладали среди прочих жалоб, но встречались значимо реже, чем в группе IV (p=0,016, p=0,006, соответственно).

В группе IV был зарегистрирован высокий процент встречаемости жалоб на нарушение дыхания во сне (76%), дневную сонливость (71%), беспокойный сон (71%) и храп (65%). Показатели по нарушению дыхания и храпа были значимо выше по сравнению с группами I (p=0,001 и p<0,001, соответственно) и III (см. выше).

Таким образом, сравнительная оценка субъективных жалоб по группам детей с патологиями показала, что нарушение дыхания во сне, храп и дневная сонливость преобладали у детей с ПЛО и при ИВиО. При последующем сопоставлении жалоб с результатами ПСГ установили, что родители каждого второго ребенка не знали о имеющихся у их детей нарушениях дыхания во время сна.

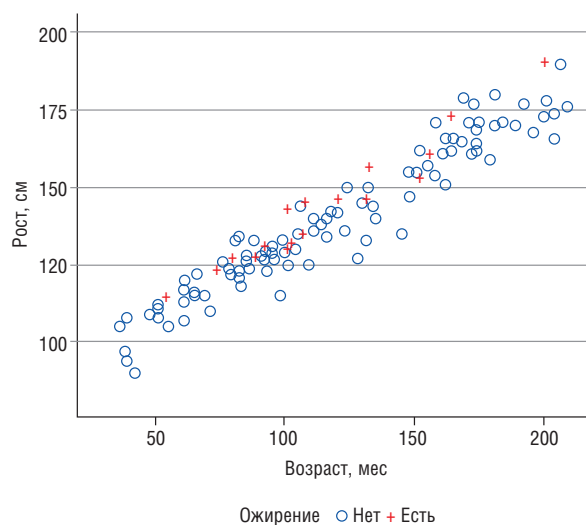


Рис. 2. Связь ожирения и роста с учетом возраста.

**Результаты показателей параметров сна по результатам полисомнографии у детей по группам патологий**

Нами был проведен анализ показателей ПСГ путем сравнения групп патологий и сопоставление их с показателями группы сравнения, результаты которой полностью соответствовали возрастной норме (табл. 3) [19, 20].

У детей группы I представленность S<sub>1</sub>-стадии фазы медленного сна была статистически значимо выше (p=0,026), а REM-сна — ниже, чем в группе сравнения (p=0,001). В этой группе ИАГ был в среднем 1,1 событий/ч, максимально — 1,85 событий/ч вследствие легкой степени апноэ смешанного генеза у единичных детей. Храп зарегистрирован у 18% детей этой группы.

У детей группы II процентная представленность S<sub>1</sub>-стадии сна изменялась в широком диапазоне (Q1=4;

Q3 =25), но медиана практически соответствовала группе сравнения. REM-сон также варьировал в широком диапазоне, но показатель был значимо ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,015$ ), а увеличение медианы ИАГ составило 17 ( $p < 0,001$ ).



Рис. 3. Сравнительная распространенность жалоб в группах I–IV (%) и 95% доверительный интервал

У детей группы III процентная представленность стадий S<sub>3</sub>–S<sub>4</sub> фазы медленного сна сокращена ( $p = 0,014$ ), а фаза REM-сна также была одной из самых низких по группам ( $p < 0,002$ ). При этом из табл. 3, видно что медиана ИАГ в этой группе соответствовала группе сравнения, несмотря на то, что храп наблюдали у 29% детей.

В группе IV стадии S<sub>3</sub>–S<sub>4</sub> — с тенденцией к сокращению (на границе значимости;  $p = 0,085$ ). От группы сравнения дети группы IV отличались значимо сокращенной стадией REM-сна ( $p < 0,001$ ), ИАГ был повышен в 7 раз ( $p < 0,001$ ), но в меньшей степени, чем в группе II.

Таким образом, структура сна была нарушена во всех группах патологий с преобладанием сокращения REM-сна во всех группах. Основное различие при этом составлял ИАГ — основной признак СОАС, который был значимо повышен и преобладал в группах II и IV.

Снижение сатурации кислородом (SpO<sub>2</sub>) в группах II и IV соответствовало повышенным показателям ИАГ. В группе с патологией ЛОР-органов он был снижен значимо ( $p = 0,009$ ; рис. 4).

В целом распределение показателя ИАГ оказалось сильно скошено, большинство значений сосредоточено в околонулевой зоне, при этом присутствуют 7 пациентов со значениями ИАГ более 10 событий/ч (СОАС тяжелой степени), поэтому для наглядности отображения различия между группами шкала имеет логарифмическое, а не линейное деление (нулевые значения исключены; рис. 5).

Из рис. 5 видно, что во всех группах с патологиями ИАГ выше, чем в группе сравнения. При этом отмечается наличие отдельных характерных пациентов (в группах II и IV), показатели которых значительно выходят за пределы нормы и соответствуют тяжелым формам апноэ / гипопноэ.

По результатам нашего исследования вариабельность ритма сердца по группам патологий изменялась в широком диапазоне, и была отмечена тенденция к ее снижению в группе IV.

При анализе в общей выборке ( $n = 120$ ) была получена значимая отрицательная связь ВРС с ЧСС ( $r = -0,405$ ;  $p < 0,001$ ).

Анализ связи ВРС и ИМТ в общей группе детей ( $n = 120$ ) показал признаки слабой отрицательной взаимосвязи между ВРС и ИМТ ( $r = -0,143$ ;  $p = 0,130$ ). Мы

Таблица 3. Показатели полисомнографии у обследованных детей по группам, Ме [Q1; Q3]

Параметры	Группа сравнения (n=13)	I (n=31)	II (n=18)	III (n=24)	IV (n=34)	p
I стадия сна (S <sub>1</sub> ), %	7,0 [3,5; 9,0]	17,5 [6,8; 22,9]	8,75 [3,925; 24,525]	14,3 [6,85; 21,9]	7,85 [4,125; 16,8]	0,013
II стадия сна (S <sub>2</sub> ), %	30,6 [27,4; 41,4]	39,8 [31,65; 46,5]	39,1 [31,275; 45,225]	41,4 [37,65; 44,8]	40,25 [35,4; 53,25]	0,190
Дельта-сон (S <sub>3</sub> + S <sub>4</sub> ), %	36,5 [28,9; 38,6]	24,5 [18,9; 29,95]	24,3 [18,05; 30,575]	22,4 [17,8; 26,95]	24,1 [20,7; 29,3]	0,028
Фаза быстрого сна (REM-фаза), %	23,8 [19,9; 26,3]	14,8 [10,25; 18,7]	17,4 [9,225; 21,675]	14,4 [10,35; 18,9]	13,7 [7,1; 18,2]	<0,001
Время бодрствования во сне, %	1,5 [0,6; 4,2]	2,1 [0,9; 7,95]	2,3 [0,448; 9,475]	5,8 [2,8; 9,05]	4,6 [1,4; 9,0]	0,081
Индекс апноэ / гипопноэ, эпизодов/ч	0,3 [0,2; 0,4]	1,1 [0,1; 1,85]	5,2 [2,725; 7,2]	0,7 [0,4; 1,2]	2,1 [0,8; 6,0]	<0,001
SpO <sub>2</sub> , %	98,5 [97,8; 99,0]	98,2 [98; 98,6]	96,9 [93,6; 98,425]	98,3 [97,6; 98,8]	97,8 [96,9; 98,3]	0,009
ЧСС, уд./мин	73 [68; 75]	74,1 [66,45; 82,5]	76,95 [69; 88,425]	65,6 [58,75; 71,6]	78,85 [67,3; 87,55]	0,002
ВРС, мс	118 [114; 123]	115 [89; 136]	113 [83,75; 128,75]	116 [95; 134,5]	110 [77; 135]	0,697

Примечание. Значения p соответствуют критерию Краскела–Уоллиса при одновременном сравнении уровня распределений признаков одновременно в 5 группах. В дальнейшем анализе (попарно между группами) использовали критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. ЧСС — частота сердечных сокращений, ВРС — вариабельность ритма сердца.



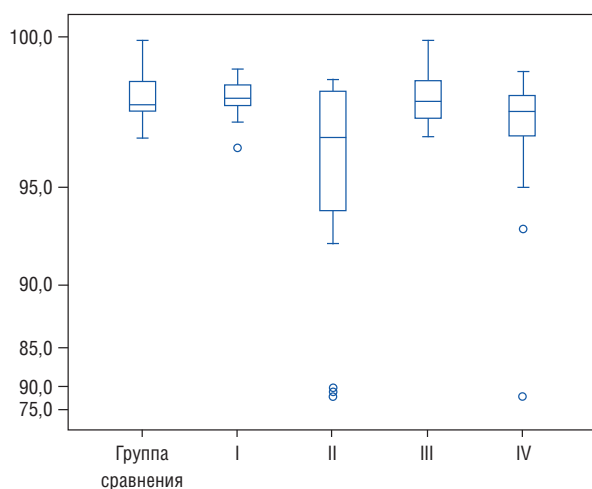


Рис. 4. Индекс сатурации кислородом в группе сравнения и по группам патологий ( $SpO_2$ , %).

Примечание. Для отображения ящичковых диаграмм с учетом наличия сильных выбросов в сторону низкой сатурации применена степенная шкала.

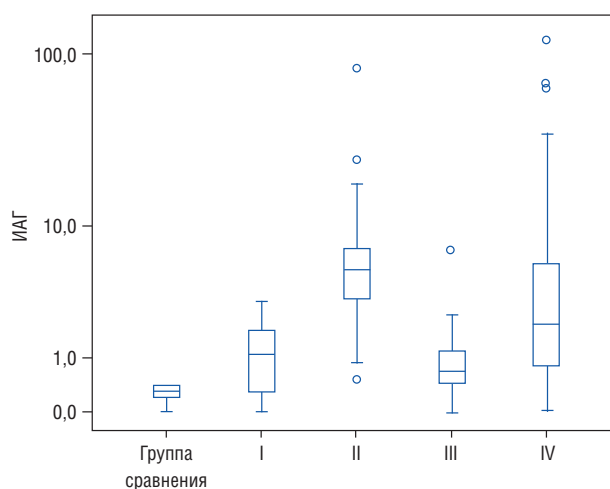


Рис. 5. Индекс апноэ / гипопноэ (ИАГ, событий в час; логарифмическая шкала) в группе сравнения и по группам патологий.

предположили, что связь между ВРС и ИМТ разрушает существование высоких значений ИАГ, поскольку если создать группу с нормальным уровнем ИАГ (убрать из рассмотрения эти выбросы), признаки отрицательной связи между ВРС и ИМТ усилятся ( $r = -0,170$ ;  $p = 0,073$ ). При исключении влияния ЧСС (корреляция ВРС – ИМТ при условии «одинаковости» ЧСС регистрируется устойчивая значимая умеренная отрицательная корреляция ( $r = -0,274$ ;  $p = 0,005$ ; частная корреляция).

Было установлено снижение ВРС у храпящих детей: 108 против 117 мс (различия не достигают статистической значимости, но зафиксирована тенденция;  $p = 0,06$ ). Дополнительный анализ позволил уточнить специфику связи ВРС с ИАГ. Ниже представлена диаграмма разброса, где видно, что показатель ИАГ имеет специфическое распределение. Несколько значений, выбивающихся в большую сторону из основной массы, принадлежат пациентам с выраженными нарушениями дыхания во сне, храпом. Это дети из групп ИВиО и ПЛО. Характерно, что у этих детей ( $n = 7$ ) с тяжелой формой СОАС (ИАГ более 10 событий/ч) связь с ВРС с ИАГ положительная и очень сильная ( $r = 0,860$ ;  $p = 0,014$ ), тогда как в группе значений ИАГ, близких к норме ( $\leq 1$  событие/ч) коэффициент корреляции близок к нулю и незначим (рис. 6).

#### Дополнительные результаты исследования

##### Непрерывное мониторирование глюкозы

У 14 детей с разной степенью СОАС нами была применена система непрерывного мониторирования глюкозы (СНМГ). Из 9 детей с ИВиО и ростом выше среднего у 8 были выявлены эпизоды ночной гипогликемии ниже заданного порогового уровня (3,3 ммоль/л), у 1 ребенка — до порогового уровня. При нормальном росте снижение содержания глюкозы до порогового уровня имело место у 2 детей с ИВиО, а у 2 детей с нормальным и 1 с избыточным весом содержание глюкозы в крови было высоконормальным (5–6 ммоль/л) с последующим недостаточным снижением в ночное время. Корреляционный анализ ИАГ и минимального уровня гликемии показал значимую обратную связь ( $r = -0,772$ ;  $p = 0,001$ )

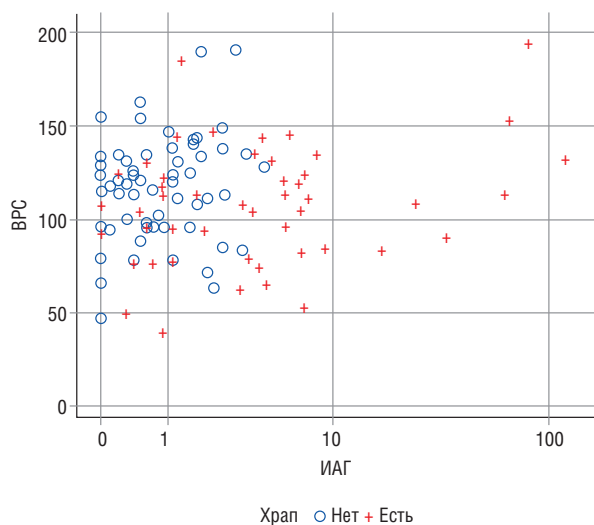
(рис. 7). При большем ИАГ наблюдали также максимальные продолжительность и число эпизодов гипогликемии (табл. 4).

Значимых связей роста и ИМТ с гипогликемией получено не было, вероятно, ввиду малого размера выборки, однако только при ИВиО и росте выше среднего ( $>1SD$ ) были отмечены гипогликемические периоды в ночные и предутренние часы.

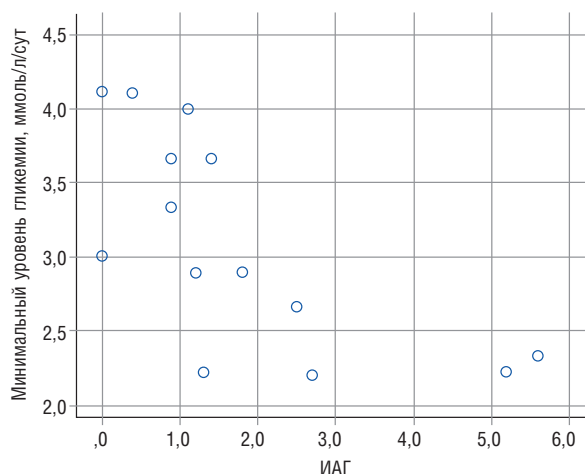
#### Обсуждение

Результаты исследования показали, что дети с ПЛО и ИВиО с СОАС являются группой риска по развитию ССЗ.

Методом ПСГ проведено исследование ночного сна у детей. Несмотря на то, что 85% обследуемых предъявляли разнообразные жалобы на нарушение сна, данные анкет-вопросников, заполняемых родителями, показали недооценку родителями нарушений сна у детей. Проблема пониженного внимания родителей к качеству сна ребенка уже была отмечена, и она пока сохраняется [9]. Так, объективно подтвержденные по результатам ПСГ нарушения дыхания во сне у ребенка были изначально известны только родителям каждого второго ребенка. Применение вопросников сна у детей с патологиями показало, что наиболее частыми жалобами были нарушение дыхания во сне (57%) и повышенная дневная сонливость (47%). На храп жаловались 42% пациентов. У всех групп патологий была обнаружена нарушенная структура сна в виде сокращения фазы REM-сна. Также отмечалось сокращение фазы медленного сна ( $S_3-S_4$ ) или увеличение представленности поверхностного ( $S_1$ ) сна. Храп как один из основных признаков нарушения дыхания во сне, «разрушитель» REM-сна, зарегистрирован у детей во всех группах патологий. Однако анализ всей выборки по параметру индекса массы тела показал, что значимо чаще храпели дети с повышенным ИМТ. Наиболее выраженные изменения дыхания во время сна в виде повышения ИАГ, одного из главных критериев оценки тяжести СОАС, наблюдали у детей с ИВиО и при ПЛО, что согласуется с данными других исследователей [2, 6, 7].



**Рис. 6.** Вариабельность ритма сердца (BPC, мс), индекс апноэ / гипопноэ ИАГ (событий в час) у детей с храпом и без, логарифмическая шкала.



**Рис. 7.** Минимальное значение уровня гликемии (ммоль/л в сут) и индекс апноэ / гипопноэ (ИАГ, событий в час).

**Таблица 4.** Параметры минимальной гликемии и показатель ИАГ у детей ( $n = 14$ )

Параметры	min	max	M	SD
Минимальное значение уровня гликемии, ммоль/л в сут	2,2	4,1	3,1	0,7
Максимальная продолжительность периодов гипогликемии, % в сут	0,0	41,0	7,6	12,4
Число эпизодов гипогликемии	0,0	5,0	1,5	1,6
Индекс апноэ / гипопноэ, событий/сут	0,0	33,0	3,9	8,2

38

До сих пор в педиатрическом сообществе не достигнут консенсус по поводу отбора пациентов, подлежащих обследованию методом ПСГ, и решение о его проведении зачастую принимают спонтанно [7, 8]. Тем не менее было установлено, что для патогенеза детского СОАС характерно развитие прерывистой гипоксемии с нарушением нормальной вегетативной и гемодинамической реакции организма на сон [7]. Эпизоды гипоксемии при СОАС приводят к активации катехоламинергических структур, повышению ЧСС и снижению BPC [13, 21, 22]. Сатурация кислородом в нашем исследовании была снижена в группе с ПЛО по сравнению с другими группами патологий ( $p = 0,009$ ). ЧСС была статистически значимо повышена в группах с ПЛО и ИВиО ( $p = 0,002$ ).

Для оценки вегетативных нарушений у детей наиболее доступен, изучен и используется показатель BPC, снижение которого рассматривают как признак повышения активности симпатического звена вегетативной нервной системы и нарушения автономной регуляции сердца [8, 22]. Мы проанализировали BPC у детей в зависимости от ЧСС, ИМТ, ИАГ. При анализе в общей выборке ( $n = 120$ ) была получена отрицательная связь между BPC и ЧСС ( $r = -0,405$ ;  $p < 0,001$ ), признаки слабой отрицательной связи между BPC и ИМТ ( $r = -0,143$ ;  $p = 0,130$ ). Мы не обнаружили связи между BPC и ИАГ при СОАС легкой и средней степени тяжести (ИАГ менее 10 событий/ч), однако у небольшой группы детей ( $n = 7$ ) с тяжелым СОАС (ИАГ более 10 событий/ч) BPC имела сильную значимую положительную связь с ИАГ ( $r = 0,860$ ;  $p = 0,014$ ). На фоне тяжелых форм СОАС гипоксия, гипокания, нарушения внутригрудного давления, возможно, приводят к более сложному симпатико-парасимпатическому дисбалансу и, как следствие, повышению BPC [23].

Связи ожирения с нарушением дыхания во сне (СОАС) посвящены многие исследования [6, 10]. В нашем исследовании в группе ИВиО было 53% детей с ростом выше среднего. Высокорослость при ожирении связывают с инсулинорезистентностью и риском развития ССЗ [13, 15, 16]. У детей с диабетом в ночное время были выявлены периоды гипогликемии, которые сопровождалась признаками нестабильности миокарда, предикторами жизнеугрожающих аритмий [12]. Мы провели анализ гликемии у детей с СОАС в ночное время методом СНМГ в тканевой жидкости. Из 14 обследованных только у 8 человек обнаружены гипогликемические периоды, и это были дети с повышенным ИМТ и ростом выше среднего. Периоды снижения гликемии регистрировали в ночные или предутренние часы, наиболее характерные для периодов апноэ / гипопноэ. Этот результат свидетельствует о дополнительно выявленных рисках развития ССЗ у детей на фоне СОАС в группе с повышенным ИМТ и ростом выше среднего.

**Краткие практические рекомендации**

Необходимо выявлять СОАС у детей с целью его коррекции и, соответственно, профилактики развития ССЗ у детей. Сведения, полученные от родителей, не всегда отражают истинное состояние ночного сна у ребенка, поэтому необходимо помнить, что дети с ИВиО и ПЛО наиболее подвержены СОАС. У детей с СОАС с повышенным ИМТ и ростом выше среднего дополнительно должен исследоваться гликемический профиль для исключения гипогликемических ночных эпизодов с целью осуществления индивидуального подхода к профилактике ССЗ. На рис. 8 представлена схема алгоритма обследования детей группы риска по СОАС для ранней профилактики развития сердечно-сосудистой патологии.

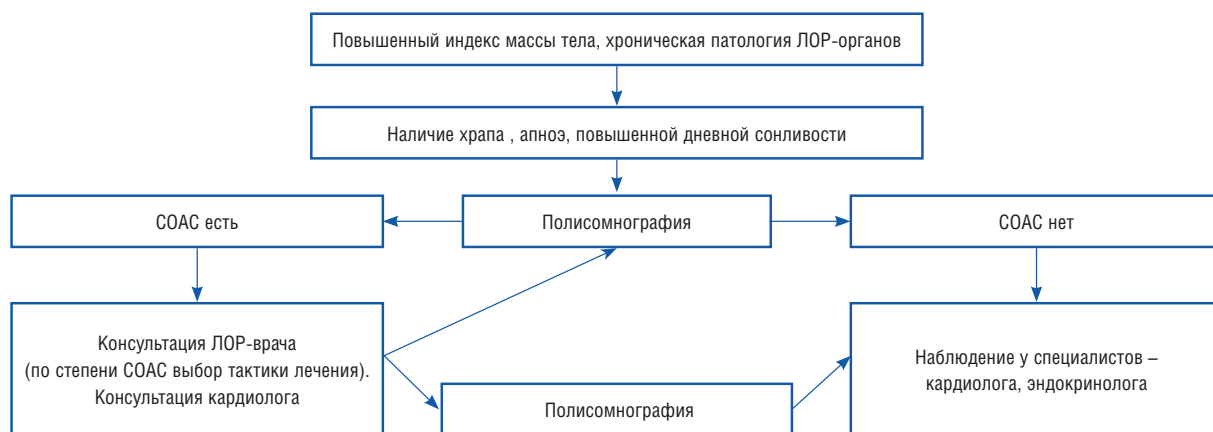


Рис. 8. Алгоритм обследования детей группы риска по развитию синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) для ранней профилактики развития сердечно-сосудистой патологии.

### Ограничения исследования

Немногочисленность групп детей, обследованных методами ПСГ и СНМГ, связана прежде всего со сложностью, трудоемкостью и временной и финансовой затратностью этих исследований. Также сложно мотивировать родителей на проведение длительного ночного исследования (ПСГ) вне дома, тем более что зачастую родители не знают о нарушениях дыхания у ребенка во время ночного сна. До сих пор не разработаны стандартные критерии направления врачами детей на ПСГ с целью исключения СОАС. Метод СНМГ, валидированный на гипогликемические состояния, применяется в настоящее время у детей при диабете.

У детей с патологией ЛОР-органов и/или с повышенным индексом массы тела при нарушении дыхания во время сна формируются предпосылки для развития сердечно-сосудистой патологии. Кроме этого, дети с повышенным индексом массы тела и ростом выше среднего имеют дополнительные риски развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне синдрома обструктивного апноэ сна вследствие скрытых эпизодов гипогликемии в ночное время. Раннее выявление синдрома обструктивного апноэ сна у детей, профилактика избыточного веса и ожирения, а также ночной гипогликемии должны быть включены в алгоритм предупреждения развития сердечно-сосудистой патологии у детей.

### Заключение

Родители каждого второго ребенка, имеющего нарушения дыхания во время сна, не подозревают об этом, поэтому субъективные сведения о качестве сна у ребенка, полученные от родителей, могут быть неверны.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012; 91 (3): 9–14.
2. Мадаева И.М., Шевырталова О.Н., Долгих В.В. Артериальная гипертензия и нарушения дыхания во время сна в педиатрии: Результаты пилотного исследования. *Системные гипертензии*. 2009; 2: 24.
3. Калинин А.Л. Синдром обструктивного апноэ сна — фактор риска артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2003; 2: 37–41.
4. Kuiyoshi F.H.S., Garsia-Touchard A., Gami A.S., Romero-Corral A., Walt C., Pusalavidyasagar S., Kara T., Caples S.M., Pressman G.S., Vasquez E.C., Lopes-Jimenez F., Somers V.K. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *JACC*. 2008; 52 (5): 343–346.
5. Cunningham S.A., Kramer M.R., Venkat Narayan K.M. Incidence of Childhood Obesity in the United States. *New Engl. J. Med.* 2014; 370 (5): 403–411.
6. Струева Н.В., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В., Мельниченко Г.А. Ожирение и сон. *Ожирение и метаболизм*. 2013; 3: 11–19.
7. Mindell J.A., Owens J.A. Pediatric sleep. Diagnosis and management of sleep problems. *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*. 2010. 232 p.
8. Verhulst S.L., de Backer W. OSA syndrome in children. *Eur. Respir. Mon.* 2010; 50: 104–120.
9. Montgomery-Downs H.E., O'Brien L.M., Holbrook R., Gozal D. Snoring and sleep-disordered breathing in young children: subjective and objective correlates. *Sleep*. 2004; 27 (87): 94.
10. Кобалава Ж.Д. Современные проблемы артериальной гипертензии. Метаболический синдром, современные представления. URL: <http://www.cardiosite.info/articles/article.aspx/articleid=1379> (дата обращения: 15.11.2014).
11. Hoi-Hansen T., Pedersen-Bjergaard U., Thorsteinsson B. Reproducibility and reliability of hypoglycaemic episodes recorded with Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in daily life. *Diabet Med.* 2005; 22 (7): 858–862.
12. Лаптев Д.Н., Рябыкина Г.В. Аритмогенное действие гипогликемии, регистрируемое при длительном мониторинговании ЭКГ у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. *Кардиология. Сахарный диабет*. 2013; 4: 66–71.
13. Gill G.V., Woodward A., Casson I.F., Weston P.J. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes — the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia*. 2009; 52 (1): 42–45.
14. Inkster B., Riha R.L., Van Look L., Williamson R., McLachlan S., Frier B.M., Strachan M.W., Price J.F., Reynolds R.M. Association



- between excessive daytime sleepiness and severe hypoglycemia in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2013; 36 (12): 4157–4159.
15. Wells J., Cole T. Height, adiposity and hormonal cardiovascular risk markers in childhood: how to partition the association? *Int. J. Obesity*. 2014; 24.
  16. Ljungkrantz M., Ludvigsson J., Samuelsson U. Type 1 diabetes: increased height and weight gains in early childhood. *Pediatr. Diabetes*. 2008; 9: 50–56.
  17. Capuccio F., Taggart F., Kandala N., Currie A., Peile E., Strangers S., Miller A. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *UK Sleep*. 2008; 31 (5): 619–626.
  18. Абашидзе Э.А. Оценка качества сна у детей с соматической патологией и болезнями нервной системы Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М. 2012. 25 с.
  19. International classification of sleep disorders, revised. Diagnostic and coding manual. American Sleep Disorders Association. *Rochester*. 1997. 401 p.
  20. American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Version 2.0. 2012. URL: <http://www.aasmnet.org/scoringmanual/default.aspx> (Available: 15.11.2014).
  21. Somers V.K., White D.P., Amin R., Abraham W.T., Costa F., Culterbas F., Daniels S., Floras J.S., Hunt C.E., Olson L.J., Pickering T.G., Russe R., Woo M., Yuoung T. Sleep apnea and cardiovascular disease. *JACC*. 2008; 52 (8): 686–717.
  22. Muzumdar H.V., Sin S., Nikova M., Gates G., Kim D., Arens R. Changes in heart rate variability after adenotonsillectomy in children with obstructive sleepapnea. *Chest*. 2011; 139 (5): 1050–1059.
  23. O'Brien L.M., Gozal D. Autonomic dysfunction in children with sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2005; 28 (6): 747–752.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Кожевникова Ольга Викторовна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением инструментальной и лабораторной диагностики КДЦ НИИ ППиВЛ Научного центра здоровья детей

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** fd@nczd.ru

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора — директор НИИ ППиВЛ Научного центра здоровья детей

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** namazova@nczd.ru

**Абашидзе Эка Амирановна**, кандидат медицинских наук, врач отделения инструментальной и лабораторной диагностики Научного центра здоровья детей

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** 2803abashidze@mail.ru

**Алтунин Виктор Викторович**, кандидат медицинских наук, врач отделения инструментальной и лабораторной диагностики Научного центра здоровья детей

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** altunin1@gmail.com

**Балабанов Антон Сергеевич**, кандидат социологических наук, научный сотрудник отдела социальной педиатрии Научного центра здоровья детей

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (965) 314-16-33, **e-mail:** a-balabanov@yandex.ru

**Широква Ирина Владимировна**, кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог клинического отделения Научного центра здоровья детей

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** shirokova@nczd.ru

**Кондрахина Ирина Ивановна**, врач-лаборант отделения инструментальной и лабораторной диагностики Научного центра здоровья детей

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** <matakovax@mail.ru

**Полунина Татьяна Андреевна**, кандидат медицинских наук, заведующая ОВЛД с болезнями ЛОР-органов и челюстно-лицевой области Научного центра здоровья детей

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-08-41, **e-mail:** tapolunina@rambler.ru

**Маргиева Теа Валикоевна**, кандидат медицинских наук, заведующая ОВЛД с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями Научного центра здоровья детей

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 132-28-80, **e-mail:** pedpharm@nczd.ru