ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

на правах рукописи

Кожевникова Ольга Викторовна

Факторы риска и маркеры ранней диагностики сердечно-сосудистых болезней у детей

14.01.08 - Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН Л.С.Намазова-Баранова

Москва - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 8

ВВЕДЕНИЕ 9

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 18

1.1. Атеросклероз у детей: состояние проблемы на современном этапе. Эндотелиальная дисфункция как новый объект научного исследования, современные возможности ее объективной оценки. Методика неинвазивной осциллометрической артериографии. 18

1.2. Артериальная гипертензия и гипотензия у детей: современные представления. Суточное мониторирование АД и ЭКГ для диагностики сердечно-сосудистых болезней у детей 30

1.3. Проблема ожирения и нарушения углеводного обмена у детей и их вклад в развитие сердечно-сосудистых болезней. Новые подходы и технологии исследования 44

1.4. Сердечно-сосудистые болезни с позиций медицины сна, педиатрический аспект проблемы. Полисомнография - «золотой» стандарт для изучения синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна 53

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 71

2.1. Дизайн научного исследования. Описание метода неинвазивной осциллометрической артериографии. Характеристика групп детей с нормальным и повышенным индексом массы тела, обследованных методом неинвазивной осциллометрической артериографии 71

2.2. Описание метода комбинированного суточного мониторирования артериального давления и ЭКГ. Характеристика

обследованных групп детей с нормальным и повышенным индексом массы тела. Скрининг-вопросник сна 80

2.3. Описание метода полисомнографии. Характеристика обследованных групп детей с нормальным и повышенным индексом массы тела и хроническими болезнями (хронической патологией ЛОР-органов, протекающей с назальной обструкцией; с болезнями нервной системы; бронхиальной астмой) и группы сравнения (практически здоровые дети) 84

2.4. Статистическая обработка полученных данных 90

ГЛАВА 3. НЕИНВАЗИВНАЯ ОСЦИЛЛОМЕТРИЧЕСКАЯ АРТЕРИОГРАФИЯ У ДЕТЕЙ 3-17 ЛЕТ (ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ И ПРИ ПОВЫШЕННОМ ИНДЕКСЕ МАССЫ ТЕЛА) 92

3.1 Анализ показателей артериографии (скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации, центрального АД, пульсового АД) и их зависимость от возраста, роста и пола ребенка у практически здоровых детей 3-17 лет 92

3.1.1 Изучение воспроизводимости показателей в общей исследуемой выборке. Сводная статистика показателей артериографии (скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации, центрального АД, пульсового АД) у практически здоровых детей в зависимости от возраста, роста и пола 92

3.1.2 Анализ скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) у практически здоровых детей 3-17 лет. Центильная таблица показателя с делением по возрасту, росту и полу 98

3.1.3 Сравнение результатов исследования скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) у практически здоровых детей российской популяции с международным популяционным исследованием 100

3.1.4 Анализ индекса аугментации (ИА) у практически здоровых детей 3-17 лет. Центильная таблица показателя с делением по возрасту, росту и полу 102

3.1.5 Анализ центрального АД (ЦАД) у практически здоровых детей 3-17 лет. Центильная таблица показателя с делением по возрасту, росту и полу 104

3.1.6 Анализ пульсового АД (ПАД) у практически здоровых детей 3-17 лет. Центильная таблица показателя с делением по возрасту, росту и полу 106

3.2. Особенности изменения показателей неинвазивной осциллометрической артериографии (скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации, центральное АД, пульсовое АД) у детей 3-17 лет при повышенном индексе массы тела 112

3.2.1 Анализ скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации, центрального АД и пульсового АД у детей 3-17 лет с повышенным индексом массы тела в зависимости от возраста, роста и пола 116

3.2.2 Анализ связей центрального и периферического АД с параметрами функции крупных артерий (скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации) у детей в зависимости от индекса массы тела 126

3.2.3 Особенности показателей неинвазивной осциллометрической артериографии у детей при жировом гепатозе, а также у детей ростом ≥ 85-го перцентиля половозрастной нормы 131

3.2.4 Связь показателей артериографии и биохимических параметров сыворотки крови (липидограмма, уровень глюкозы) у детей в зависимости от индекса массы тела, роста и пола 133

3.2.5 Способ комплексной оценки параметров неинвазивной осциллометрической артериографии у детей 3-17 лет для оценки ранних маркеров нарушения функции крупных артерий и гемодинамики. Клинические примеры 136

ГЛАВА 4. КОМБИНИРОВАННОЕ СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АД И ЭКГ У ДЕТЕЙ 6-17 ЛЕТ С НОРМАЛЬНЫМ И ПОВЫШЕННЫМ ИМТ, ПРИ СИНДРОМЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 141

4.1. Критерии формирования групп детей по результатам суточного мониторирования АД. Сравнительный анализ первичного диагноза кардиолога с результатами суточного мониторирования АД. Анализ жалоб, наследственного фактора, представленности хронической патологии ЛОР-органов в исследуемой выборке 141

4.2. Особенности индекса времени измененного АД в зависимости от времени суток мониторирования, суточной динамики АД при артериальной гипотензии и гипертензии у детей. Связь показателей суточного мониторирования АД с возрастом, ростом и полом 147

4.3. Пульсовое артериальное давление у детей по результатам суточного мониторирования АД в зависимости от индекса массы тела, роста и пола, а также при артериальной гипотензии и гипертензии в зависимости от времени суток мониторирования, суточной динамики АД. 154

4.4. Особенности показателей АД по результатам суточного мониторирования АД у детей с повышенным индексом массы тела при жировом гепатозе, а также при росте ≥85-го перцентиля половозрастной нормы. 158

4.5. Анализ показателей комбинированного суточного мониторирования ЭКГ и АД при артериальной гипотензии и гипертензии в зависимости от индекса массы тела, роста и пола, а

также суточной динамики АД, времени суток мониторирования, наличия жалоб на нарушение дыхания во сне (храп и апноэ) по вопросникам сна. 160

ГЛАВА 5. ПОЛИСОМНОГРАФИЯ У ДЕТЕЙ 3-17 ЛЕТ С НОРМАЛЬНЫМ И ПОВЫШЕННЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА, С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛОР-ОРГАНОВ И НАЗАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ, С БОЛЕЗНЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. НЕПРЕРЫВНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА 166

5.1. Анализ первичных жалоб и влияние субъективного фактора в оценке качества сна ребенка. Значение вопросников сна в выявлении нарушений дыхания во время сна у детей 166

5.2. Показатели полисомнографии у детей в зависимости от индекса массы тела. 169

5.3. Сравнительный анализ показателей полисомнографии у практически здоровых детей, при хронической патологии ЛОР-органов с назальной обструкцией, при повышенном индексе массы тела, болезнях нервной системы и бронхиальной астме 174

5.4. Особенности изменения ЧСС, вариабельности ритма сердца у детей при синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна 183

5.5. Результат применения системы непрерывного мониторирования уровня глюкозы у детей с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна. Алгоритм обследования детей и подростков для выявления факторов риска развития и ранних маркеров сердечно-сосудистых болезней 186

5.6. Клинические примеры 190

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 199

ВЫВОДЫ 241

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 245

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 248

ПРИЛОЖЕНИЕ 1,2 308

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ - атриовентрикулярная (блокада)

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

ВРС - вариабельность ритма сердца

ДАД - диастолическое артериальное давление

ЖГ - жировой гепатоз

ИМТ - индекс массы тела

ИАГ - индекс апноэ/гипопноэ

ИА - индекс аугментации

ИВ - индекс времени

КРМ - кардиореспираторный мониторинг

ЛОР - отоларингология

ЛПВП - холестерин-липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - холестерин-липопротеиды низкой плотности

ОПСС - общее периферическое сопротивление сосудов

ПАД - пульсовое артериальное давление

ПСГ - полисомнография

САД - систолическое артериальное давление

СВД - синдром вегетативной дисфункции

СМАД - суточное мониторирование артериального давления

СНМУГ - система непрерывного мониторирования уровня глюкозы

СОАГС - синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна

СРПВ - скорость распространения пульсовой волны

СИ - суточный индекс

ЦАД - центральное артериальное давление

CPAP - от англ. Constant Positive Airway Pressure (терапия вентиляцией лёгких с постоянным положительным давлением)

REM - фаза быстрого сна

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые болезни являются одной из главных причин высокой смертности во всем мире. Россия находится в группе мировых «лидеров» по показателю смертности от этой патологии среди лиц трудоспособного возраста [48, 83, 121]. В последние годы возросла значимость сосудистых поражений сердца и головного мозга в структуре причин смерти уже и подростков [18].

Показано, что артериальная гипертензия вносит наибольший вклад в смертность населения РФ [83], и, по данным популяционных исследований у детей и подростков, составляет 2-18% [7, 16, 28, 72]. Хотя 40-65% «ювенильных» артериальных гипертензий имеют прогрессирующее течение и формируют сердечно-сосудистые болезни у взрослых, дебют заболевания часто остается незамеченным [20, 24, 73].

Артериальная гипотензия является другой важной, но пока плохо изученной проблемой. Статистические данные последних лет свидетельствуют о тенденции к росту ее частоты и омоложению [7, 21, 69, 70]. Внедрение в практику длительных мониторирований ЭКГ и артериального давления улучшило диагностику, но проблема раннего выявления и профилактики этой патологии у детей сохраняется [16, 41, 76, 77].

Конец XX века ознаменовался интенсивным развитием фундаментальных знаний и пересмотром многих представлений о патогенезе и подходах к лечению сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых, что нашло свое отражение в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2010) [92]. Новое направление, фокусирующее внимание клиницистов на эндотелии, получило импульс для своего развития в XXI веке благодаря созданию неинвазивных методов исследования [80]. Была показана связь ремоделирования сосулистой стенки с общей смертностью у взрослых [24, 284]. Скорость пульсовой волны, пульсовое и центральное АД представлены как наиболее устойчивые корреляты сердечно-сосудистых

событий у взрослых, в отличие от повышенной изменчивости от измерения к измерению у систолического и диастолического АД, что повышает их диагностическую ценность [40].

Уже нет сомнений, что сосудистые атерогенные повреждения имеют начало в детском возрасте в котором и необходимо проведение первичной профилактики [20, 24, 83], при этом не развита практика выявления начальных проявлений эндотелиальной дисфункции у детей.

Проблема атеросклероза неразрывно связана с другой проблемой, стоящей перед общественным здравоохранением всего мира, — ожирением, которое по мнению многих ученых является основным фактором риска фатальных исходов и тяжелых жизнеугрожающих осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и приводит к 17 миллионам ежегодных смертельных исходов во всем мире [36]. В России распространенность избыточной массы тела среди молодых лиц составляет от 11,8 до 16,6%, и ожидается, что актуальность проблемы ожирения в будущем только увеличится [38, 86, 101].

Обзор научных работ за 1970 — 2015 гг. демонстрирует появление новых данных о связи сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, а также патологии углеводного обмена с нарушением дыхания во время сна [17, 27, 90, 110, 240, 262]. При этом синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) рассматривают как одну из основных причин развития сердечно-сосудистых катастроф у взрослых [273]. У детей изучение этой проблемы пока не получило достаточного развития, хотя детский СОАГС встречается в 1-13% случаев, и есть основания полагать, что он часто остается незамеченным [212, 320, 440].

Таким образом, высокая смертность от сердечно-сосудистых болезней, сложившаяся концепция непрерывности развития от факторов риска до хронической патологии, новые знания о сердечно-сосудистых болезнях у взрослых, новые диагностические технологии, ставшие доступными в XXI веке, диктуют необходимость изучения ранних маркеров нарушения функции сердечно-сосудистой системы у детей.

Цель исследования: создание и внедрение научно-обоснованного алгоритма раннего выявления факторов риска развития сердечно-сосудистых болезней у детей для формирования персонализированных профилактических программ.

Задачи исследования

1. Провести популяционное исследование состояния функции крупных артерий методом неинвазивной осциллометрической артериографии у практически здоровых российских детей 3-17 лет для создания центильных таблиц и сравнения с результатами международных исследований.
2. Изучить корреляции параметров функции крупных артерий, суточной, центральной и периферической гемодинамики (по данным исследования методами неинвазивной осциллометрической артериографии, комбинированного суточного мониторирования АД и ЭКГ) с индексом массы тела у детей разного возраста и пола для определения факторов риска и выявления ранних маркеров развития сердечно-сосудистых болезней.
3. Изучить корреляции параметров сна (по данным исследования методом полисомнографии, системой непрерывного мониторирования уровня глюкозы) с индексом массы тела, нарушением дыхания во сне у детей с различной патологией для определения факторов риска и выявления ранних маркеров развития сердечно-сосудистых болезней у детей.
4. Разработать и внедрить скрининг-вопросники сна для выявления детей группы риска по развитию сердечно-сосудистых болезней.
5. Создать персонализированный алгоритм выявления факторов риска развития и комплексной оценки ранних маркеров нарушения функции крупных артерий, центральной и периферической гемодинамики, ночного сна, определяемых методами неинвазивной осциллометрической артериографии, комбинированного суточного мониторирования АД и ЭКГ, полисомнографией, с целью совершенствования ранней диагностики и мультидисциплинарной профилактики развития сердечно-сосудистых болезней у детей старше 3-х лет.

Научная новизна

Впервые в России на репрезентативной выборке детей в возрасте от 3 до 17 лет проведено комплексное исследование методом неинвазивной осциллометрической артериографии показателей функции крупных артерий, центральной и периферической гемодинамики: скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации, центрального и пульсового артериального давления. Созданы центильные таблицы в зависимости от возраста, пола, роста.

Впервые у здоровых детей показана возрастная и рост/гендер-ассоциированная динамика каждого показателя неинвазивной осциллометрической артериографии (функции крупных артерий, центральной и периферической гемодинамики) с наиболее выраженными изменениями у девочек преимущественно в препубертатный период (9-11 лет).

Впервые при сравнении собственных данных с международным популяционным исследованием выявлены признаки нарушения функции крупных артерий у считавшихся ранее здоровыми российских детей преимущественно в возрасте 9-11 лет: отмечено повышение скорости распространения пульсовой волны >97-го перцентиля половозрастной нормы у 11%, а также более раннее значимое снижение индекса аугментации.

Впервые проведено комплексное изучение и показана индивидуальная изменчивость параметров функции крупных артерий (скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации), центрального и пульсового АД у детей в зависимости от индекса массы тела и роста.

Впервые в мире показано, что рост ребенка ≥85-го перцентиля половозрастной нормы при повышенном индексе массы тела, является новым фактором риска развития сердечно-сосудистых болезней у детей, что проявляется более низким уровнем индекса аугментации ($p<0,001$) и уровнем липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови ($p=0,012$) по сравнению с детьми с повышенным индексом массы тела, но со средним ростом.

Впервые по результатам суточного мониторирования АД у детей 6-17 лет установлено, что индекс времени артериальной гипертензии преобладает ночью, а гипотензии днем, при этом у 21% детей с дневной гипотензией выявлена ночная системная гипертензия на фоне хронической патологии ЛОР-органов ($p=0,049$), которая, таким образом, проявляет себя как фактор риска развития сердечно-сосудистых болезней у детей.

Впервые показано по результатам суточного мониторирования АД, что параметры суточной гемодинамики у детей с артериальной гипотензией, гипертензией, синдромом вегетативной дисфункции и с гипотензией днем и гипертензией ночью значимо различаются по пульсовому АД, особенно ночному ($p<0,001$), а при различной суточной динамике АД - по уровню ночного пульсового АД ($p=0,036$) и ночного диастолического АД ($p<0,001$), что свидетельствует о пульсовом и диастолическом АД, как о значимых ранних маркерах развития сердечно-сосудистых болезней у детей.

Впервые по результатам комбинированного суточного мониторирования ЭКГ и АД показано, что непостоянное удлинение электрической систолы желудочков (QT) в ночной период преобладало у детей с гипотензией и с гипотензией днем и гипертензией ночью ($p=0,027$), а также было значимо связано с дневной систолической ($p=0,030$) и дневной ($p=0,003$) и/или ночной ($p=0,014$) диастолической гипотензией у детей.

Впервые показано при исследовании методом комбинированного суточного мониторирования АД и ЭКГ, что у детей ростом ≥85-го перцентиля нормы по сравнению с детьми среднего роста при ожирении отсутствует нормальная суточная динамика АД, при повышенном индексе массы тела в 5 раз чаще регистрируется ночная диастолическая гипотензия ($p<0,001$), а при избыточной массе тела значимо больше удлинена электрическая систола желудочков (QT) ($p=0,023$).

Впервые в мире у детей с повышенным индексом массы тела (90% из них ростом ≥85-го перцентиля нормы) на фоне синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна легкой и средней степени тяжести выявлен новый фактор

риска развития сердечно-сосудистых болезней - снижение уровня гликемии <3,3 ммоль/л в ночной период.

Впервые в России разработан алгоритм персонализированного подхода к ранней профилактике сердечно-сосудистых болезней как у практически здоровых детей, так и у детей с патологией на основе оценки параметров функции крупных артерий, центральной, периферической и суточной гемодинамики, исследований для исключения синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна, а также ночной гипогликемии.

Практическая значимость работы состоит в создании центильных таблиц показателей функции крупных артерий (скорость распространения пульсовой волны и индекс аугментации) и гемодинамики (центральное АД и пульсовое АД) в зависимости от возраста, роста и пола у детей с 3 до 17 лет для широкого использования методики неинвазивной осциллометрической артериографии в педиатрической практике.

Обоснован способ комплексной оценки параметров функции крупных артерий, центральной и периферической гемодинамики с оценкой их уровней относительно 10-го (для индекса аугментации) и 90-го перцентиля (для скорости распространения пульсовой волны, центрального и пульсового АД) у детей 3-17 лет, для выявления ранних маркеров сердечно-сосудистых болезней.

Показан возраст 9-11 лет и рост >150 см у мальчиков и у девочек как при нормальном, так и при повышенном ИМТ, а также рост ≥85-го перцентиля половозрастной нормы при повышенном ИМТ, как наиболее нуждающиеся в контроле ранних маркеров и профилактике развития сердечно-сосудистых болезней.

Показано при исследовании методом неинвазивной осциллометрической артериографии, что изменение индекса аугментации является более ранним маркером нарушения функции крупных артерий у детей как с нормальным, так и с повышенным индексом массы тела, а скорость распространения пульсовой волны и центральное АД проявили себя как ранние маркеры сердечно-сосудистых болезней у детей при ожирении и при жировом гепатозе.

Показана возможность применения повышенного пульсового АД (что важно - получаемого не только методом неинвазивной осциллометрической артериографии, но и при рутинном измерении АД методом Короткова) >90-го перцентиля возрастной нормы как раннего маркера нарушения функции крупных артерий и гемодинамики.

Показана необходимость оценки ночной гемодинамики методом комбинированного суточного мониторирования АД и ЭКГ, а также эффективность применения созданных скрининг-вопросников сна для выявления нарушения дыхания во время сна у детей с целью создания корректных персонализированных программ профилактики сердечно-сосудистых болезней у детей.

Показаны периоды снижения уровня гликемии <3,3 ммоль/л ночью у детей при повышенном индексе массы тела и росте ≥85 перцентиля половозрастной нормы на фоне синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна легкой и средней степени тяжести, требующие проведения персонализированных профилактических мероприятий.

Показан алгоритм применения доступных даже на амбулаторном этапе высоких технологий для выявления факторов риска и ранних маркеров развития сердечно-сосудистых болезней у практически здоровых детей и детей групп риска по развитию сердечно-сосудистых болезней для персонализированного подхода к первичной профилактике.

Внедрение результатов в практику. Основные научные положения, выводы и рекомендации настоящего исследования внедрены в практику консультативно-диагностического центра (КДЦ), а также используются в научной и клинической работе отделений НИИ педиатрии федерального государственного автономного учреждения «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Кроме этого, включены в лекционный курс кафедры факультетской педиатрии №1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Разработан метод ранней диагностики нарушения функции крупных артерий и центральной и периферической гемодинамики на основании комплексной оценки показателей неинвазивной осциллометрической артериографии для совершенствования профилактики сердечно-сосудистых болезней (патент «Способ оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы ребенка в процессе его роста на ранних этапах развития патологии» № 2563229, от 19.08.2015г.). Разработан метод ранней диагностики нарушения функции крупных артерий по оценке пульсового АД у детей для совершенствования профилактики сердечно-сосудистых болезней (патент «Способ диагностики ранних признаков развития сердечно-сосудистой патологии у детей» № 2582014, от 29.03.2016 г.).

Апробация материалов диссертации. Основные положения диссертации доложены на X-XVII Конгрессах педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2006-2015); Научно-практической конференции «Фармакотерапия в педиатрии» (Москва, 2006; Ставрополь, 2010); 8-м Конгрессе Российского общества Холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (Москва, 2007); 16-м Съезде педиатров России (Москва, 2009); 5-ом международном симпозиуме по артериальной ригидности «Персонификация и совершенствование сердечно-сосудистой профилактики» (Будапешт, Венгрия, 2009); 4-м, 5-м, 6-м, 7-м Европейских Конгрессах педиатров (Москва, 2009, Вена, 2011, Глазго, 2013, Флоренция, 2015); Российских национальных конгрессах кардиологов (Москва, 2009, 2011); Научно-практической конференции педиатров России "Актуальные проблемы педиатрии" (Калуга, 2009); 7-м международном симпозиуме по артериальной ригидности и 5-м международном конгрессе венгерского общества артериальной ригидности (Дебрецен, Венгрия, 2011); XXI Конгрессе

Европейского общества исследования сна (Париж, Франция, 2012); Европейском Конгрессе по Ожирению (ECO) (Ливерпуль, Великобритания, 2013); XXVII Всемирном Конгрессе педиатров (Мельбурн, Австралия, 2013); XXI Европейском Конгрессе по ожирению (София, Болгария, 2014); Всероссийском форуме «Сон-2014» (Москва, 2014) и «Сон-2015» (Москва, 2015); XXII Конгрессе Европейского общества исследования сна (Таллинн, Эстония, 2014).

Публикации. Результаты исследования опубликованы в 63 работах (из них 26 статей в рекомендованных ВАК РФ журналах), включая 15 публикаций в международных изданиях, в 1 главе в монографии.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 311 страницах машинописного текста. Работа включает разделы: введение, обзор литературы, объем и методы исследования, 3 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы, состоящий из 123 отечественных и 346 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 65 таблицами, 54 рисунками, имеет 2 приложения.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Атеросклероз у детей: состояние проблемы на современном этапе. Эндотелиальная дисфункция как новый объект научного исследования, современные возможности ее объективной оценки. Методика неинвазивной осциллометрической артериографии.

Сердечно-сосудистая патология обусловливает растущее бремя неинфекционных заболеваний в современном мире и заставляет повышать приоритетность программ по мониторингу распространения их факторов риска, контролю и, главное, профилактике [120, 125, 131, 186, 193, 432].

Атеросклероз с его осложнениями в большинстве экономически развитых стран вышел на первое место как причина заболеваемости, потери трудоспособности, инвалидности и смертности населения, опередив в этом отношении онкологические, инфекционные заболевания и травмы [24, 33, 36, 38, 45, 50, 55, 68, 121]. Становится очевидной недостаточная эффективность профилактических мер у взрослых. Сложность раннего выявления сердечно-сосудистых болезней, связанных с нарушением липидного обмена, заключается в том, что их начало длительно протекает бессимптомно. В то же время ранняя диагностика необходима, так как значительная часть начальных патологических изменений имеет функциональный, а значит, зачастую, и обратимый характер [24, 76, 131, 178, 214, 381, 390, 420, 450].

Закономерно, что акцент в изучении атеросклероза в последнее время более активно смещается на детский возраст, так как неоднократно отмечалось обнаружение морфологических признаков атеросклеротического процесса в сосудах уже у детей и подростков [53, 67, 68, 102, 168].

Процесс естественного развития атеросклероза подразумевает два периода: доклинический (или латентный) и период клинических проявлений (или осложненный атеросклероз: инфаркт миокарда, мозговой инсульт,

гангрена конечностей, аневризма брюшной аорты). Субклиническая фаза коронарного атеросклероза может иметь продолжительность 20 лет и более, а появление первых клинических признаков происходить слишком поздно – на этапе окклюзии 2/3 просвета сосуда [3, 20, 25, 44, 50, 68, 112].

Следующий этап образования липидных (жировых) пятен и полос проявляется в разных участках артериальной системы и возникает как реакция на гипоксию и гемодинамический стресс на фоне вегетативного дисбаланса [20, 56, 98, 102, 111, 381].

Известно более 30 факторов риска возникновения и развития атеросклероза и его осложнений. К ним относятся немодифицируемые (возраст старше 50–60 лет, мужской пол, наследственность) и модифицируемые факторы риска (дислипидемии, артериальная гипертензия, повышение индекса массы тела, инсулинорезистентность, гипергликемия, сахарный диабет, курение, гиподинамия, избыточное употребление калорийных продуктов питания и др.). Каждый из этих факторов (особенно их сочетание) существенно повышает, а их уменьшение или ликвидация, соответственно, снижает риск развития и частоту осложнений сердечно-сосудистых болезней [102, 156, 385, 387, 388, 390].

Наиболее существенными факторами риска атеросклероза являются дислипопротеидемия, артериальная гипертензия, курение и избыточная масса тела [436, 438, 463]. Комбинация этих факторов повышает вероятность таких сердечно-сосудистых событий как инфаркт и инсульт в 3-10 раз [29, 45, 68, 142, 382].

Активное и пассивное курение вследствие своей широкой распространенности в обществе занимает особое место среди факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистых болезней. Ученые из Греции первыми показали влияние активного и пассивного курения сигар на процесс ремоделирования стенки аорты [157, 295, 442]. По результатам исследования ВОЗ, проведенного в 2009 году в 41 стране Европы и Северной Америки, Россия и Венгрия оказались на 5-м месте: в них курят ежедневно 18%

подростков. По результатам международного исследования распространенности табакокурения среди мальчиков 5-6 лет (2013) Россия заняла третье место после Китая и Пакистана по курению одного из родителей (41,7%) или домочадцев (45,6%) [157]. По результатам опроса в России 20% девочек школьного возраста считают курение эффективным средством похудеть [86].

Показана тесная связь распространенности факторов риска и ишемической болезни сердца не только у взрослых, но и в детской популяции [76, 142, 250, 251]. Целый ряд эпидемиологических исследований с 70-х годов XX века: Московское и Каунасское (СССР); Bogalusa study, Cincinaty study (США), Epos study (Австрия) показали, что процент детей, имеющих фаторы риска, увеличивается с 30 до 55% за возрастной период с 11 до 17 лет [325, 326, 327, 387, 390].

Можно констатировать, что фокус интереса сместился в последние годы на описание механических свойств сосудов, в дополнение к другим давно известным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [24, 32, 33,37, 53, 59, 40 , 78, 80, 81, 140, 152, 159, 388].

Первая клинико-экспериментальная работа по изучению упруго-вязких свойств сосудистых стенок «Склероз артериальной системы как причина последовательного страдания сердца» (А.Г. Полотебнов,1862г.) доказала, что сосуды выполняют очень важную роль благодаря своей эластичности, и, что в случае ее утраты вся гемодинамическая нагрузка ложится на сердце [349]. Создание высокотехнологичных методик, адаптированных для широкой клинической практики и основанных на определении времени запаздывания пульсовой волны на дистальном участке артерии по отношению к проксимальному, значительно способствовало в XXI веке возрастанию интереса клиницистов к параметрам пульсовой волны как критериям оценки вероятности развития различных сердечно-сосудистых заболеваний [172]. Изучение изменений параметров пульсовой волны позволяет выявить степень поражения сосудистой стенки не только в процессе старения, но и при

различной патологии: сахарном диабете II типа, заболеваниях почек, аутоимунных болезнях [3, 67, 78, 127, 139, 140, 297, 325, 349, 352].

Наиболее доступными являются косвенные методы определения ригидности кровеносных сосудов, в основном по определению скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по магистральным сосудам – методы, основанные на принципе «чем выше жесткость сосуда, толще его стенка и меньше диаметр, тем выше скорость пульсовой волны» [139, 159, 172, 276, 278, 352, 381].

Наибольшей эластичностью и выраженными демпфирующими свойствами у человека обладает аорта. Одновременно, степень увеличения жесткости сосудистой стенки с возрастом и при различных болезнях максимально выражена в аорте [434]. Если учесть, что процесс демпфирования пульсовой волны и явление аугментации в аорте лежат в основе формирования центрального АД, которое определяет эффективность кровоснабжения сердца, мозга, почек, то становится понятным важность определения жесткости стенки именно крупных сосудов, таких как аорта [191, 277, 278, 312].

Исследования у взрослых при артериальной гипертензии и в общей популяции в целом уже доказали, что скорость распространения пульсовой волны в аорте является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности [78, 204, 253, 282, 307, 396]. Европейский Консенсус экспертов по артериальной жесткости с 2006 года [278], Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии у взрослых (2011) [50] называют скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) «золотым стандартом» выявления артериальной ригидности и рекомендуют его в качестве доклинического критерия поражения магистральных сосудов при артериальной гипертензии. Вначале уровень СРПВ >12 м/с был принят пороговым значением для выявления повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений у взрослых, однако недавно предложен уже новый уровень – 9 м/с [215]. Результаты были подтверждены неоднократно на большом количестве исследований у взрослых с определением СРПВ на приборах экспертного

класса, таких как Complior (Artech Medical, Франция) [98] или SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия) [140, 159, 160, 172, 234, 349, 352]. Неоднократно эти методы были критически проанализированы в согласительных документах и признаны «золотым стандартом» по определению СРПВ [284]. В то же время, несмотря на высокую достоверность и воспроизводимость каротидно-феморального метода определения скорости пульсовой волны, признанного в качестве «золотого стандарта» при оценке артериальной жесткости, этот метод оказался плохо адаптирован для применения у детей. Сложность в определении скорости пульсовой волны заключается в том, что этот показатель зависит не только от жесткости сосудистой стенки, обусловленной изменением ее структуры, но и от уровня среднего АД в артериальной системе в момент исследования, а также ЧСС, которые определяются не только эндотелиальной функцией, но и тонусом симпатической нервной системы, и активностью ренин-ангиотензиновой системы в момент исследования [225, 395]. Эти особенности методики требуется учитывать для корректной трактовки полученных результатов и их изменений в динамике [104]. У детей для корректной регистрации очень важно исключать ситуационные влияния на уровень СРПВ.

Большим событием для практической медицины явилось создание в начале XXI века прибора для контурного анализа пульсовых волн, приближенных по характеристикам к центральному пульсу, на основе супрасистолического метода регистрации сфигмограмм (Arteriograph,Tensiomed, Венгрия) [104, 117]. Этот метод напоминает измерение АД по методу Короткова и оказался хорошо адаптирован для проведения исследования СРПВ и показателей центральной гемодинамики у детей начиная с 3-х летнего возраста. Запись микропульсаций давления с плечевой артерии производится при кратковременной полной остановке кровотока, достигаемой за счет повышения давления в манжете до величины, превышающей систолическое АД (САД) на 35 мм рт.ст. Исследование оказалось легко выполнимым в амбулаторных условиях. С позиций доказательной медицины

было показано, что сфигмограммы в плечевой артерии соответствуют качеству и информативности сигналам, зарегистрированным катетером, введенным в артерию и сопоставимы с качеством регистрации на приборах Complior и SphygmoCor [98, 104, 234, 397]. В странах Европы этот метод уже включен в стандарты обследования у взрослых при гипертензии для поиска субклинических поражений органов-мишеней и применяется в Европе и США более 10 лет. Единственное широкомасштабное исследование у детей (3374 здоровых детей и подростков в возрасте от 3 до 18 лет, Венгрия) позволило начать использовать его у детей с 3-х лет [117]. В венгерских исследованиях показано, что повышение СРПВ с возрастном у ребенка имеет нерегулярный характер. Так, в возрасте от 3-х до 8-ми лет показатели систолического и среднего АД увеличивались непрерывно и постепенно, тогда как показатели СРПВ оставались неизменными. С 9-ти лет показатели АД и СРПВ в основном изменялись одновременно и с опережением изменений у девочек. Однако, в этой области в педиатрической практике по-прежнему недостаточно исследований [117, 127, 141, 152, 211]. В зарубежной литературе имеются немногочисленные работы по применению метода неинвазивной осциллометрической артериографии у подростков в норме и при различной патологии: артериальной гипертензии, метаболическом синдроме, бронхиальной астме, патологии ЛОР-органов, ревматических заболеваниях, синдроме апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) [37, 59, 74, 93, 149, 152, 211, 226, 436]. В России этот метод практически не применяется, и можем отметить, что на начало исследования отсутствие публикаций по применению неинвазивного осциллометрического артериографа, наиболее адаптированного для применения у детей с 3-х летнего возраста, в отечетственной медицинской практике.

Методы изучения ремоделирования сосудистой стенки основываются на следующих параметрах функционального состояния артериальной системы:

- *Растяжимость* — отражает способность стенки артерий изменять свой объем под действием изменяющегося давления и определяется структурой

сосудистой стенки, тонусом гладких мышц и уровнем АД. Эластичность — количественная характеристика растяжимости [378]. Модуль эластичности (модуль Юнга) — показатель, обратный растяжимости, отражает изменение давления, теоретически необходимое для увеличения диаметра сосудов на 100% [67].

- *Податливость* — определяется как изменение объема в ответ на изменение давления и рассчитывается по отношению давление/объем [67].
- *Жесткость сосудов* — величина, обратная значению растяжимости [3], определяет способность артериальной стенки к сопротивлению деформации, в том числе растяжению.
- *Скорость распространения пульсовой волны* (СРПВ) [139, 140] зависит как от отношения толщины стенки сосудов к их радиусу, так и от растяжимости сосудов: чем ригиднее сосуд и меньше его радиус, тем выше скорость пульсовой волны [143].
- *Индекс аугментации* (ИА) вычисляется на основании соотношения амплитуд давления прямой и отраженной волн. Этот индекс отражает периферическую артериальную ригидность. Суть измерения в том, что при сокращении сердца первая пульсовая волна отражается от бифуркации аорты и формирует вторичную пульсовую волну, которая регистрируется на кривой систолического артериального давления в виде позднего систолического пика. Сопоставление амплитуд отраженной и первичной волн заключено в индексе аугментации и дает информацию как о ригидности аорты, так и о периферическом сопротивлении сосудов [226, 234, 276, 280, 379, 380, 425, 449, 454, 453].

К началу XXI века было создано целое направление, которое привлекло внимание клиницистов к новому объекту изучения – эндотелию сосудов. Было определено, что его значение многогранно и заключается в поддерживании гомеостаза путем регуляции противоположных процессов: тонуса сосудов (вазодилатации и вазоконстрикции); анатомического строения сосудов (синтеза и ингибирования факторов пролиферации); гемостаза (синтеза и ингибирования

факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов); местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов) [3, 44, 67, 205, 211, 213, 387].

Каждая из четырех функций эндотелия напрямую или косвенно связана с развитием и прогрессированием атеросклероза, артериальной гипертензии и их осложнений. Концепция об эндотелии как о мишени для профилактики и лечения патологических процессов, приводящих или реализующих сердечно-сосудистые болезни, была создана в результате многочисленных научных исследований. [271, 277, 293, 302, 314, 456].

В 2007 году Европейской ассоциацией кардиологов наряду с ранее установленными критериями (гипертрофия левого желудочка и увеличения толщины интимы–медии общей сонной артерии) - показатель эндотелиальной дисфункции – повышение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ),- было включено в число критериев поражений органов-мишеней как сильный независимый предиктор общей смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях [215, 280, 282, 283, 284, 307, 310, 311, 325].

Выброс крови сердцем генерирует волну давления, которая распространяется вдоль сосудов. Все позиции структурной и функциональной целостности артериального дерева влияют на распространение волны давления. Одновременно генерируется волна отражения на участках сосудистого русла с повышенным сопротивлением, направленная обратно к сердцу [40, 80, 111, 143, 153]. Амплитуда и форма суммарной пульсовой волны определяются амплитудой отраженной волны и временным параметром между компонентами волны, который зависит от скорости пульсовой волны, от дистанции распространения и уровня отражения волны, а также от длительности сердечного выброса. В норме отраженная волна, возвращаясь в аорту во время диастолы, способствует более эффективной перфузии коронарных артерий. Установлено, что изменения сосудистой стенки регистрируются при нарушении регуляции АД уже на ранних стадиях артериальной гипертензии [127, 228, 271, 293, 311, 361]. Повышение систолического АД значимо влияет

на скорость распространения пульсовой волны [252]. В отечественных и зарубежных научных работах показано нарастание степени жесткости крупных артерий с возрастом. А также, показана значимая прямая корреляционная связь скорости пульсовой волны с выживаемостью у пожилых пациентов [78, 277, 396, 467, 468].

В ряде научных исследований доказано, что показатель СРПВ определяется многими факторами. Так, например, у мужчин и женщин до 45-50 лет он существенно различается. Показано, что влияние эстрогенов на жесткость артерий может быть одним из механизмов, обеспечивающим половые различия сердечно-сосудистого риска [425, 430, 457, 455, 458]. Положительное влияние на снижение уровня ригидности стенки артерий выявлено при регулярной умеренной физической активности [468, 310]. Были показаны межэтнические различия в функциональных свойствах артерий [351, 379, 469].

При увеличении скорости распространения пульсовой волны возвращение отраженной волны к сердцу происходит раньше диастолической фазы, поэтому регистрируется нарастание амплитуды систолического и снижение диастолического АД, и, как результат, повышение пульсового АД [153, 363]. Повышение уровня систолического АД ведет к повышению напряжения аортальной стенки и стенки левого желудочка сердца, что в итоге приводит к их ремоделированию, а также к ухудшению перфузии миокарда, усилению субэндокардиальной ишемии [91, 150] и снижению сердечного выброса [259]. Кроме того, повышенное систолическое и пульсовое АД ускоряют повреждение эндотелия, что приводит к порочному кругу в развитии сосудистой патологии [91, 150, 363].

В последние годы отмечается повышение интереса исследователей к пульсовому АД, представляющему собой разницу между систолическим и диастолическим АД [150, 153, 158, 176, 206, 280]. Величина пульсового АД определяется в первую очередь объемом крови, который выбрасывается левым желудочком в аорту в фазу систолы и силой систолы желудочка. Второй

основной фактор пульсового давления - сопротивление крови в аорте во время систолы. Это составляющие прямого компонента пульсового АД [102, 318]. Волна отражения - непрямой компонент формирования пульсового АД [283].

Четкая зависимость системного АД от пульсового давления в настоящее время доказана у взрослых [150, 153, 158, 206, 228, 466]. Переход гемодинамики на новый уровень функционирования сердечно-сосудистой системы и, следовательно, изменение параметров системного АД сопряжено с изменением пульсового АД [318]. Повышение пульсового и систолического АД коррелирует с увеличением жесткости магистральных артерий и ростом амплитуды волны отражения [158, 243, 324]. Было неоднократно показано, что данный показатель гемодинамики коррелирует с поражением органов-мишеней и имеет определенное прогностическое значение при сердечно-сосудистых событиях у взрослых [324, 385, 386]. Исследователями отмечено, что в возрастной период от 30 до 50 лет систолическое и диастолическое АД повышаются параллельно. В возрастной группе старше 60 лет отмечается динамика снижения диастолического АД, в то время как систолическое АД сохраняет динамику повышения [44, 280]. В результате с возрастом пульсовое АД увеличивается и является наиболее информативным, не зависящим от систолического АД, показателем степени риска сердечно-сосудистых событий [150]. Показано, что независимо от уровня систолического АД, пульсовое давление выше 60 мм рт.ст. является существенным поводом для раннего медикаментозного лечения артериальной гипертензии [68, 424].

Повышенное пульсовое АД представлено как показатель реального возраста артерий, который может не совпадать с биологическим возрастом пациента [3, 40, 277]. В педиатрии показатель пульсового АД, несмотря на простоту его определения, пока не нашел широкого применения. Есть единичные работы, указывающие на связь скорости пульсовой волны и пульсового АД, а также на корреляцию пульсового АД с уровнем инсулина крови и показателями нарушения функции крупных сосудов у детей [177, 357, 466].

Создание неинвазивных, легких в применении и доступных для широкой практики методов диагностики также способствует исследованиям таких гемодинамических показателей артериографии, как индекс аугментации и центральное давление на аорте (ЦАД) [319, 459].

Индекс прироста давления — индекс аугментации (ИА) является вторым ключевым показателем нарушения функции крупных артерий, получаемых методом артериографии [342, 345, 378, 449, 453]. Изменения индекса аугментации описывают как возрастной или патологический процесс, связанный с изменением жесткости сосудистой стенки (ее ремоделирования), а также общего периферического сопротивления сосудов [342, 345, 380, 425, 454, 453]. У здоровых взрослых с возрастом индекс аугментации постепенно повышается и достигает плато в 50–60 лет [247]. У детей значение этого показателя изучено недостаточно [81, 380]. В недавней работе венгерских специалистов изучался индекс аугментации аорты у здоровых детей. Получены отличия динамики показателя от возраста у девочек и мальчиков с появлением различий в возрасте 14-18 лет и с более ранним значимым снижением показателя у девочек. Этот результат показывает, что для выявления маркеров раннего развития сердечно-сосудистых болезней необходимо продолжать развивать это направление исследования у детей [226].

Показатели центральной гемодинамики рассматриваются с позиций физиологической целостности сердечно-сосудистой системы [20, 80]. Систолическое АД на аорте, или центральное АД (ЦАД) является для клиницистов новой целью для изучения прогноза развивающегося заболевания и эффективности антигипертензивной терапии [37, 40, 53, 126, 170, 189, 247, 312, 323, 356, 454]. Показано, что патофизиологические механизмы центрального АД более многофакторные и сложные, чем рутинное систолическое АД на плечевой артерии. Уровень центрального АД является более интегративным гемодинамическим показателем. Принято считать, что ЦАД косвенно отражает состояние всего сердечно-сосудистого русла и определяет перфузию внутренних органов [161, 170, 189, 454]. Так, величина

центрального АД определяется минутным объемом сердца, общим периферическим сопротивлением, структурно-функциональным состоянием артерий среднего калибра и микроциркуляторного русла, временными характеристиками и амплитудой отраженных волн, эластичностью стенки аорты [323]. Показано, что величина диастолического и среднего АД являются относительно сопоставимыми на аорте и плечевой артерии. В то же время в норме уровень центрального АД на аорте должен быть ниже, чем систолического на плечевой артерии примерно на 12 мм рт. ст. (от –6 до 35 мм рт. ст.) [356]. Эта разница давлений максимальна в молодом возрасте, снижается с возрастом и называется «амплификационное давление». Разница между САД и ЦАД зависит от уровня САД, выраженности атеросклеротического ремоделирования стенки сосуда и/или от генетических особенностей эластиновых волокон [24, 247, 309]. По результатам научных исследований, центральное АД оказалось наиболее чувствительным индикатором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений не только при атеросклерозе [354, 383, 384, 434], но даже у практически здоровых лиц [325]. У взрослых более пристальное внимание к центральному АД обусловило включение его, наряду с показателями ремоделирования, в число независимых показателей субклинического поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии, в число самостоятельных прогностических факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [92, 111, 176, 244, 445]. Исключение составляет выявленная особая форма АГ - изолированная систолическая АГ у молодых, при которой может регистрироваться нормальное центральное АД, обусловливающее другой подход к ведению этих больных и более благоприятный прогноз [215]. Современная антигипертензивная терапия, как правило, имеет сходный эффект воздействия на периферическое систолическое АД, но, как оказалось, различное влияние на пульсовую волну и центральную гемодинамику [297]. Возможно, этим обусловлено и ее разное влияние на

частоту сердечно-сосудистых событий, и, в конечном итоге, на общую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [126, 297].

В педиатрической практике пока не разработаны параметры неинвазивной осциллометрической артериографии для оценки функции крупных артерий и центральной гемодинамики с целью выявления групп риска по развитию сердечно-сосудистых болезней для совершенствования путей их профилактики [117].

1.2. Артериальная гипертензия и гипотензия у детей: современные представления. Суточное мониторирование АД и ЭКГ для диагностики сердечно-сосудистых болезней у детей

Наряду с возрастной трансформацией упруго-эластических свойств артериальной стенки, артериальная гипертензия способствует развитию функциональных и структурных изменений сердечно-сосудистой системы. При артериальной гипертензии изменения на уровне артериол приводят к повышению периферической резистентности, снижению эластических и буферных свойств артериальной системы [168].

Артериальная гипертензия (АГ) у детей — это симптом, отражающий стойкое повышение систолического и/или диастолического АД. Различают первичную или эссенциальную и вторичную АГ. Под «первичной» понимается стойкое повышение АД при отсутствии очевидной причины его появления [54, 69]. Под «вторичной» подразумевают АГ, причина которой может быть выявлена. В педиатрии не рекомендуется использовать диагноз гипертоническая болезнь, так как с возрастом у ребенка возможна спонтанная нормализация АД [46, 71, 94, 61, 69, 403].

Период с конца XX и начала XXI века ознаменовался интенсивным развитием фундаментальных исследований патогенеза артериальной гипертонии, которые привели к критическому пересмотру многих представлений о причинах, механизмах развития и лечении этого заболевания. Последние рекомендации по артериальной гипертонии от 2013г. от

Европейского общества гипертонии и Европейского кардиологического общества являются своевременными, потому что за прошедший период в 6 лет (после последних рекомендаций) были проведены важные исследования, получено много новых данных, как по диагностике, так и по лечению пациентов с повышенным артериальным давлением, за чем последовали уточнения, модификации и расширения прежних рекомендаций. Было проведено обновление данных о прогностическом значении ночного АД, гипертонии «белого халата», маскированной гипертонии, а также о бессимптомном поражении органов-мишеней (сердце, сосуды, почки, глаза и головной мозг), АГ молодого возраста, пересмотру риска избыточной массы тела и целевого значения ИМТ при артериальной гипертензии и т.д. [215].

В настоящее время артериальная гипертензия рассматривается как сложнейший комплекс нейро-гуморальных, гемодинамических и метаболических факторов, взаимоотношение которых трансформируется во времени [20, 24, 33, 41, 50, 53, 55, 61, 228, 403].

Артериальной гипертензии подвержен приблизительно 1 миллиард людей во всем мире [84]. В Европе артериальная гипертензия наблюдается у 44% взрослого населения. В США и Канаде она встречается значительно реже - всего лишь у 28% взрослых жителей [85, 118]. Выборочное обследование населения России старше 15 лет показало, что 41,1% женщин и 39,3% мужчин страдают артериальной гипертензией. Однако, поскольку было показано, что артериальная гипертензия может протекать бессимптомно на протяжении длительного времени - эта статистика ненадежная [42].

Важность развития критериев и методов выявления ранних маркеров артериальной гипертензии обуславливается существующими убедительными доказательствами необходимости непосредственного снижения АД для профилактики сердечно-сосудистых катастроф, таких как инфаркт миокарда и инсульт [53, 194, 215, 243, 244, 332]. Значение имеет как повышение систолического, так и диастолического АД, хотя значимость их неодинаковая. Так, в исследовании MRFIT показано, что уровень смертности при повышении

систолического АД>160 мм рт. ст. и нормальном диастолическом АД составляет 81 на 10 тыс. человек в год, а уровень смертности при повышении диастолического АД>100 мм рт. ст. и нормальном систолическом АД только 21 [267]. Вопрос о вкладе повышенных систолического и диастолического АД в смертность от ишемической болезни сердца и других ССЗ очень важный, но, как оказалось, не только они связаны с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В ряде исследований показано, что связь с пульсовым артериальным давлением (ПАД) у сердечно-сосудистых заболеваний не менее значима. В настоящее время известно, что увеличение ПАД ассоциировано с существенным ростом сердечно-сосудистой патологии и смертности, так как является проявлением увеличения жесткости артериальной стенки [363, 385, 386, 393, 449]. Данные многих исследований показывают, что повышенное пульсовое АД как при измерении в клинике, так и при суточном мониторировании АД (СМАД), возможно, является даже более сильным предиктором исходов сердечно-сосудистых заболеваний.

В связи с этим считается, что наиболее неблагоприятный прогноз имеет изолированная систолическая артериальная гипертензия, распространенность которой особенно велика в пожилом возрасте [410, 413, 419], а высокое пульсовое АД у пожилых признано как фактор риска [41, 150, 153]. В этих случаях речь идет исключительно об артериальном давлении, которое измеряется традиционным способом на плечевой артерии.

Уровень систолического АД определяется величинами сердечного выброса, общим периферическим сопротивлением и упруго-эластическими свойствами крупных сосудов и возрастает при увеличении любого из этих показателей [309]. Повышение систолического АД зависит от возраста, ЧСС, положения тела, физической нагрузки [111]. Величина диастолического давления определяется общим периферическим сопротивлением сосудов (ОПСС) и упруго-эластическими свойствами аорты. При увеличении ОПСС наблюдается рост диастолического АД, а при повышении жесткости стенки аорты — его снижение. В этих условиях пульсовое АД, представляющее собой

разницу между систолическим и диастолическим АД, будет увеличиваться [284, 393, 413].

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из важнейших, поддающихся коррекции, факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. В отличие от взрослого населения, где АГ поражает большой процент популяции, среди детей и подростков она наблюдается в зависимости от возраста и избранных критериев у 2,4-18% [72, 92, 94]. В последующем АД остается повышенным у 33-42% подростков, а у 17-25% артериальная гипертензия приобретает прогрессирующий характер, то есть у каждого третьего ребенка возможно формирование гипертонической болезни в будущем. На связь артериальной гипертензии в детском возрасте и у старших пациентов было указано в исследованиях неоднократно. [52, 69, 72, 228, 248].

Согласно данным Розанова В.Б. и др.(1999), полученным в 22-летнем проспективном наблюдении за детьми 12-13 лет, распространенность артериальной гипертензии у мальчиков в возрасте от 12-13 до 15 лет составляла 2,5-3%. После 15-летнего возраста распространенность артериальной гипертензии у юношей увеличивалась в геометрической прогрессии таким образом, что к 19-20 годам уже достигала 18%, а к зрелому возрасту 35% [101].

Немаловажным фактором наличия вариаций показателей распространенности артериальной гипертензии в детских и подростковых популяциях в представленных исследованиях является различие в методологии оценки АД: критериев нормы показателей АД, возраста, количества визитов и количества измерений на каждом визите, продолжительности проспективного наблюдения [6, 28, 41, 42, 60, 92, 417].

Как правило, до 18-летнего возраста, АГ определяется как состояние, при котором средний уровень систолического и/или диастолического АД, рассчитанный на основании трех отдельных измерений, равен или превышает 95-й процентиль кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста. Диагноз артериальной гипертензии у детей и подростков может быть поставлен только после того, как повышенное АД подтверждено на

трех отдельных, последовательных визитах к врачу [7, 50, 95]. Статистически, 5% детей будут иметь АД, превышающее 95-й процентиль, при измерении АД на одном визите. Уровни АД имеют тенденцию к нормализации при повторных измерениях благодаря феноменам аккомодации (дети приспосабливаются к процедуре измерения АД) и регрессии средней (статистическое изменение) [458]. Таким образом, истинная распространенность артериальной гипертензии после измерений на повторных визитах будет значительно ниже 5 процентов [447]. Однако, неоднократно отмечалось, что принятый на практике критерий оценки повышенного АД по 95 перцентилю способствуют пропуску большого количества пациентов с «высоким нормальным АД» в диапазоне от 90 до 95 перцентиля, которое еще называют «предгипертонией» [92, 187, 228, 294].

Также в группу риска по развитию артериальной гипертензии входят дети с «гипертензией белого халата» — состоянием, при котором величина измеренного на приеме у врача АД составляет более 95 процентиля для соответствующего пола, возраста и роста, а величина среднедневного АД (по данным суточного мониторирования АД) менее 95 процентиля. Еще в 1991 году исследования Hornsby J.L. и др. [233], Wearber B. И др. [187, 233] подтвердили существования феномена «белого халата» у детей и подростков. В дальнейшем эти данные были подтверждены Sorof J.M. с соавт. и другими исследователями, показавшими, что значения АД, полученные во время суточного мониторирования АД (СМАД), были значительно меньше, чем величины, полученные при однократных измерениях АД [411]. Согласно данным Петрова В.И. и Ледяева М.Я. (2006), только у 41% детей с артериальной гипертензией, установленной на приеме врача, подтверждается наличие артериальной гипертензии по результатам СМАД, 35% детей и подростков имеют нормальный по всем параметрам суточный профиль артериального давления [72]. Однако, проблема гипертонии «белого халата» лучше изучена у взрослых и рекомендовано тщательное динамическое наблюдение (включая периодическое СМАД), так как у этих пациентов измеренное на приеме у врача АД часто выше, чем у нормотоников, а также

потому, что пациенты с гипертонией “белого халата” имеют повышенный риск поражения органов-мишеней и прогрессирования в диабет и стойкую артериальную гипертензию [215] .

Другой тип изменения АД - изолированная амбулаторная (т.н. маскированная, или ночная) артериальная гипертензия часто пропускается врачами, так как при нормальных дневных значениях АД пациентам редко назначается СМАД. В то же время, уже установлено, что маскированная гипертензия сопровождается повышенным сердечно-сосудистым риском [72, 187, 215, 233, 411].

Недостаточно работ в исследовании ночного периода мониторирования артериального давления, несмотря на то, что существуют современные исследования, связывающие АГ и нарушение сна у детей [76, 340, 346, 347].

При анализе результатов СМАД у детей было отмечено, что 24% детей имеют нормальную среднюю величину артериального давления в различные временные интервалы суток (не превышающую значения 95-го процентиля), но при этом выявляются измененными другие параметры СМАД (индекс времени, индекс площади, суточный индекс, вариабельность артериального давления и др.). На основании чего для характеристики АД у этой группы детей авторы предлагают термин «нестабильное артериальное давление» для выделения их в группу риска [87].

Таким образом, «скрытый дебют» АГ, позднее ее выявление у детей могут быть обусловлены недостатками методологии для ее выявления в педиатрии.

Проблема *артериальной гипотензии* привлекает пристальное внимание исследователей в течение многих десятилетий. К настоящему времени накоплено достаточно научных данных, раскрывающих многогранность клинических, функциональных и социально–психологических ее проявлений. Не вызывает сомнения, что истоки гипотензии взрослых, как и гипертензии, следует искать в детском возрасте [51, 63].

Распространенность гипотензии по данным различных авторов колеблется в широком диапазоне: 0,6-29,1% среди взрослого населения и 3,1-20,9% среди детского населения [12], и увеличивается с возрастом. Так, среди детей младшего школьного возраста она составляет 1,2-3,1%, а среди детей старшего школьного возраста распространенность возрастает до 9,6-14,3%. Девочки страдают гипотензией чаще, чем мальчики [71].

Согласно критериям ВОЗ [94] под термином эссенциальная или первичная гипотензия подразумевается низкое артериальное давление, при отсутствии очевидной причины. Под термином вторичная гипотензия — подразумевается хроническое снижение АД, причина которого может быть выявлена. Аналогично с применением термина «гипертоническая болезнь» у детей не рекомендуется применение диагноза «гипотоническая болезнь», так как возможна спонтанная нормализация давления в старшем возрасте, поэтому рекомендуется применение диагноза «синдром вегетативной дисфункции (СВД) по гипотоническому типу» [187]. При этом, по суточному индексу гипотензии, полученному при проведении СМАД, специалисты советуют выделять состояния «лабильной» и «стабильной» гипотензии, акцентирующие внимание клинициста на безоговорочно патологических состояниях [71].

Артериальная гипотензия довольно часто трансформируется в гипотоническую болезнь. Неоднократно было отмечено, что во взрослом возрасте при отсутствии должного лечения гипотензия нередко переходит в свою противоположность — гипертоническую болезнь [21, 24, 69, 70]. Вопросы по артериальной гипотензии у детей остаются в тени, хотя накапливающийся фактический материал показывает, что гипотонические состояния встречаются у детей чаще, чем у взрослых [10, 12, 63].

По классификации Н.С.Молчанова (1965г.) принято рассматривать физиологическую гипотонию (как индивидуальный вариант нормы; гипотонию повышенной тренированности; адаптивную гипотонию у жителей высокогорья) и патологическую (первичную и вторичную) [12]. Гипотензия рассматривается как физиологическая при отсутствии клинических проявлений болезни.

Первичная гипотензия развивается на фоне синдрома вегетативной дисфункции (СВД) с яркой клинической симптоматикой, характерной для ваготонии: в виде головокружений, головных болей, ортостатической дизрегуляции. Вторичная (симптоматическая) гипотензия возникает на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы, протекающих с синдромом сердечной недостаточности, эндокринных болезней (гипофункция надпочечников, щитовидной железы и пр.), патологии нервной системы, анемии различного генеза, а также на фоне приема лекарственных препаратов [7, 21, 63, 68, 69]. В настоящее время первичная гипотензия рассматривается как мультифакторная патология, в развитии которой чрезвычайно важна наследственная предрасположенность и комплексное воздействие экзогенных и эндогенных факторов. Наследственная предрасположенность по артериальной гипотензии выявляется при сборе семейного анамнеза в 60,9% случаев, чаще по материнской линии. У пациентов с астенической конституцией гипотензия является практически облигатным атрибутом [12, 70].

Вопросы патогенеза гипотензии в настоящее время остаются недостаточно изученными. Не установлено специфических причин заболевания, но существует множество теорий возникновения болезни: нейрогенная, гуморальная, конституционально-эндокринная, вегетативная [10]. Сегодня считается четко доказанным нарушение механизмов ауторегуляции центральной гемодинамики — несоответствие между сердечным выбросом и общим периферическим сосудистым сопротивлением, как правило, за счет снижения последнего. Следует отметить, что в процессе течения артериальной гипотензии общее периферическое сопротивление сосудов продолжает снижаться. У детей и подростков наиболее значимым механизмом снижения ОПСС является вегетативный, с участием биологически активных соединений гипотензивного действия — простагландинов, натрийуретического пептида, оксида азота, кининов и пр. [12, 21, 63]

Артериальную гипотензию характеризует необыкновенно высокий полиморфизм жалоб, обилие и лабильность клинических проявлений.

Характерен яркий астеновегетативный синдром, приводящий к неудовлетворительной средовой адаптации и снижению качества жизни. В клинической картине артериальной гипотензии преобладают психоневрологические нарушения, также пациенты могут отмечать диспептические расстройства, возможны кардиалгии и ощущение перебоев в сердце [12, 63]. Особого внимания заслуживают цефалгии, чаще в утренние часы, нередко сразу после сна [10,13]. Необходимо отметить, что гипотония недостаточно изучена при нарушениях сна у детей. Метаболические факторы риска при низком АД встречаются реже, чем высоком [33, 66, 70, 76].

Обмороки (синкопе) являются частым симптомом тяжелого течения гипотензии. Синкопе — это внезапная кратковременная потеря сознания и нарушение постурального тонуса с расстройством сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности. Необходим тщательный дифференциальный диагноз между обмороком, возникшим на фоне гипотензии нейровегетативного происхождения, и обмороками другого генеза — кардиогенными, неврогенными, при эндокринных заболеваниях и пр. [10, 13, 21, 63]. Основной симптом гипотензии — снижение артериального давления ниже 10 перцентиля для соответствующего возраста, роста и пола [70]. При проведении СМАД (к сожалению, не во всех системах, используемых в педиатрии) имеется в наличии программа, оценивающая индекс времени гипотензии в зависимости от поло-ростовой нормы.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) позволяет выявить начальные проявления изменений величины АД и его суточного ритма. Критерии оценки показателей СМАД: индекса времени, суточной динамики, при гипотензии и гипертензии аналогичные [10, 12, 46, 50]. СМАД, пик внедрения которого в клиническую практику пришелся на 80-е годы, значительно обогатило знания о патогенезе АГ, добавив понятия о суточной вариабельности и суточных ритмах АД. Повышение мощности современных ком-пьютеров (увеличение быстродействия и рост оперативной памяти) стимулировало появление новых направлений в холтеровском

мониторировании. Реальное расширение диагностических возможностей метода было связано с появлением комбинированного бифункционального суточного мониторирования ЭКГ и АД [109]. Идея проводить комбинированное мониторирование возникла у клиницистов в связи с большой частотой совместного развития ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Классик отечественной кардиологии А.Л.Мясников указывал на общность патофизиологических механизмов развития этих заболеваний [82]. Первыми создали аппарат для комбинированного мониторирования российские производители. Изучению взаимосвязей двух физиологических переменных (ЧСС и АД) посвящено много исследований [52, 54, 55, 61, 179]. Было установлено, что повышение АД встречается одинаково часто как у больных с атрио-вентрикулярной блокадой и синдромом слабости синусового узла (СССУ), так и у больных без этой патологии [47]. В норме суточная динамика АД и суточный ритм сердца коррелируют между собой, хотя показано, что существуют эпизоды в течение суток, когда рост ЧСС не сопровождается подъемом АД и наоборот [47, 179, 335].

Сопоставление АД и ЭКГ способствовало проведению клинической оценки классов показателей СМАД экспертами Европейского общества мониторирования АД в 2003 году [348]:

- К 1-му классу показателей относено: среднее значение суточного АД и в меньшей степени суточный ритм АД; с некоторыми оговорками - степень ночного снижения АД [235, 348].
- 2-м классом показателей являются индексы нагрузки давлением, параметры вариабельности и среднее пульсовое АД [418].
- К 3-му классу относят показатели СМАД, полезность которых показана в небольших клинических исследованиях. К этим показателям, по мнению А.Н.Рогозы [99], можно отнести утреннюю динамику АД и некоторые комбинированные показатели АД и ЧСС.

Почти каждый из приведенных показателей может оказать существенную помощь в расшифровке ЭКГ. Показано, что при нарушении циркадианного

ритма АД у пациентов с отсутствием ночного снижения АД и, напротив, с подъемом АД на 20-29% велика вероятность ишемии миокарда и мозговых осложнений [85, 92, 94, 98, 118]. С другой стороны, у больных с чрезмерным снижением АД ночью, то есть превышающем 10% от среднедневного уровня, риск развития ишемии миокарда также увеличивается [355]. При просмотре ЭКГ в периоды ночных изменений АД особое внимание следует уделять изменениям ST-T и ритма сердца [221]. Изменения АД и ЧСС в моменты перехода от сна к бодрствованию могут быть и синхронными и несинхронными. Сходство в регуляции АД и ЧСС обусловлено участием центральной нервной системы, периферической нервной системы, уровнем катехоламинов в плазме крови, плотностью адренорецепторов и множеством других факторов [223, 229, 239].

По данным Фремингемского исследования риск внезапной смерти и развития инсульта в утренние часы на 70 % выше, чем в другое время суток. Эти результаты определили повышенное внимание кардиологов всего мира к циркадным ритмам гемодинамики. Хронобиология изучает закономерности течения времени в биологических системах [115]. В задачи хронодиагностики входит не только выявление патологии функций, но и установление времени суток, когда эти нарушения максимальны и минимальны [399, 424]. Идея о биологическом времени принадлежит Вернадскому В.И. (1932). В1959 году F. Halberg ввел понятие циркадианного (циркадного) — околосуточного ритма [219]. При обследовании подростков 13-15 лет Леонтьевой И.В., Белозеровым Ю.М., Агапитовым Л.И. [71] было установлено, что у здоровых детей минимальное значение АД наблюдается в 2 часа ночи. В дальнейшем АД повышается и достигает первого пика в 10-11 часам утра, а затем умеренно снижается к 16 часам и второй пик повышения отмечается в 19-20 часов.

Выделяют несколько типов суточной динамики АД. При нормальном типе изменений ночного АД (dipper - 60% в популяции) было зарегистрировано 3% инсультов. При недостаточной степени снижения ночного АД (non-dipper - 25% в популяции) риск сердечно-сосудистой смертности 6,26%, вероятность

ишемии, гипертрофии миокарда левого желудочка и мозговых осложнений — 24%, отмечена возможность апноэ, симптоматической и злокачественной АГ [95, 99, 98, 97, 239, 348]. При чрезмерном снижении ночного АД (over-dipper-10% в популяции) наблюдаются ишемические осложнения, особенно у пожилых лиц, может развиться безболевая ишемия миокарда, формирование гипертрофии левого желудочка и появление микроальбуминурии [348]. При устойчивом повышении ночного АД (night-peaker - 5% в популяции) есть высокий риск ишемии миокарда и нарушения ритма сердца, мозговые осложнения. Было также выявлено влияние изменения суточного индекса на риск сердечно-сосудистых событий. Так, увеличение суточного индекса на 5% увеличивает риск смерти на 20% даже при нормальном среднесуточном уровне АД [348]. Наиболее уязвимыми для сердечно-сосудистых осложнений являются утренние часы, особенно первые два часа после пробуждения. В это время развиваются инфаркты миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная смерть, инсульты [332]. До последнего времени считалось, что "монотонный" суточный профиль встречается преимущественно у больных с некоторыми видами симптоматической гипертензии, в первую очередь при реноваскулярной ее форме [239]. Подобный суточный ритм артериального давления наблюдается при синдромах Конна, Кушинга, феохромацитоме. В то же время выявлена его высокая встречаемость у взрослых при апноэ сна [190]. У детей аспект развития сердечно-сосудистых заболеваний при нарушении сна изучен недостаточно, но также есть работы, выявляющие высокий процент встречаемости недостаточного снижения АД в ночное время при синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна [76, 135, 184, 215, 262, 346].

Важен правильный методический подход для изучения АД у детей. В норме у детей преобладает гиперкинетический тип кровообращения, при котором часто наблюдается феномен «бесконечного тона», затрудняющий определение диастолического АД аускультативным методом [71, 88, 344, 350]. Так, в приборах с осциллометрическим методом измерения АД, который наиболее широко применяется у взрослых, недостатком является плохая

устойчивость к движениям руки, что особенно выражено у подвижных детей [97]. В этой связи оправдано применение у детей комбинированных мониторов с двойным методом регистрации: аускультативным и осциллометрическим, что позволяет более точно зафиксировать данные АД.

В Европе в 90–х годах было проведено около 10-ти многоцентровых исследований АД у практически здоровых детей. Практически все исследователи пользовались «статистическим» методом анализа результатов СМАД, который оценивает средние значения систолического и диастолического АД, максимальные значения указанных параметров, вариабельность АД, суточный индекс, временной индекс и индекс площади. Поскольку большинство распределений медико-биологических параметров не являются нормальными, то при описании результатов используются интерквартильные размахи (перцентили) [71].

Наиболее часто упоминаются результаты исследования, проведенного в Испании E. Lurbe и др. (126 мальчиков и 115 девочек). У детей 6-9 лет значения 95-го перцентиля систолического и диастолического АД, полученные в течение суток, не различались у мальчиков и девочек. У старшего возраста по уровню систолического АД различия между мальчиками и девочками отсутствовали, диастолическое АД было несколько выше у мальчиков [301]. В 1997г. Soergel M. и др. были определены должные средние значения АД у детей и подростков по данным СМАД в результате мультицентрового исследования, охватывающего 1141 ребенка с ростом 115-185 см. Показатели систолического АД увеличивались параллельно возрасту и росту обследуемого, но лучше коррелировали с длиной тела, чем с возрастом. Показатели диастолического АД практически не зависели от возраста и роста обследуемого, как и у Lurbe [301]. Было отмечено, что дневные показатели диастолического АД в среднем составили 73,1 мм рт. ст., что значительно выше по сравнению с однократными измерениями АД. Среднее ночное (с 0 до 6 ч) снижение составляло 13,6% для САД и более выражено, 23,9%, для ДАД и не зависело от уровня дневного АД [202, 403]. В России в исследовании Петрова В.И. и Ледяева М.Я. [88],

проведенном на подростках 13-15 лет (47 мальчиков и 43 девочки) среднесуточные показатели АД у девочек по сравнению с мальчиками оказались более низкими, и были сходными со значениями 50-го перцентиля АД, полученного в исследовании M. Soergel и др. [403]. Значения 95-го перцентиля систолического АД у мальчиков по сравнению с девочками оказались более высокими и составили 139 и 127 мм рт. ст. соответственно. Показатели диастолического АД по половому признаку не различались (80 и 78 мм рт. ст.). По сравнению с исследованием M. Soergel и др. [403], основанном на большой выборке, значения 95-го перцентиля для систолического и диастолического АД в российской популяции, полученные в работе Петрова В.И. и Ледяева М.Я. [88], оказались более высокими. Леонтьева И.В. и др.. (2000г.) в результате обследования 240 подростков 13-15 лет получили нормативные значения показателей СМАД [71]: были выявлены значения АД, соответствующие 5, 90 и 95 перцентилю. Установлено, что нормальный суточный индекс наблюдается у 85% здоровых детей. При обследовании здоровых детей [272, 301, 403] ночное снижение АД составляло 13%±6% у систолического АД, а у диастолического АД оказалось более выраженное - 23%±9%. Причем, степень ночного снижения не зависела ни от возраста, ни от роста.

Уточнение нормальных показателей динамики АД в течение суток у детей остается актуальной задачей для широкого использования этого метода в практике детских кардиологических отделений больниц и кардиодиспансеров. У детей с пограничной артериальной гипертензией более чем в 50 % случаев отмечается повышенное среднее АД во время СМАД. У 15 % выявляется нарушение циркадного ритма, при этом даже дети с нормальными значениями АД в дневное время, имели значительное превышение систолического АД ночью по сравнению со здоровыми детьми [33]. Процентная представленность нарушения циркадного ритма АД была выше в группах с ренальной артериальной гипертензией [97, 101, 239].

У детей увеличение индекса массы левого желудочка наиболее близко соотносится с повышенным уровнем САД ночью. У взрослых недостаточное ночное снижение АД ассоциируется с поражением органов–мишеней при инсулин–зависимом сахарном диабете. Роль суточного профиля АД в органных поражениях при инсулинзависимом сахарном диабете у детей остается неизвестной, но в работе Young L.A. et al. [465] было показано, что нарушение обмена глюкозы неблагоприятно воздействует на ночное АД [183, 448, 465].

СМАД помогает определять роль некоторых факторов раннего становления артериальной гипертензии, в частности, наследственной отягощенности по гипертонической болезни, избыточной массы тела. Отмечено, что показатели АД, полученные при СМАД, достоверно выше у детей, рожденных от родителей, страдающих артериальной гипертензией [151, 154]. СМАД позволило выделить дополнительные факторы риска, такие как низкая масса тела при рождении [301]. Хорошо известно также, что дети с избыточной массой тела и ожирением имеют явную тенденцию к повышению АД [5, 11, 19, 29, 38, 52, 112].

1.3. Проблема ожирения и нарушения углеводного обмена у детей и их вклад в развитие сердечно-сосудистых болезней. Новые подходы и технологии исследования

Ожирение стало одной из самых серьезных проблем здравоохранения XXI века в связи с существенным увеличением его распространенности. По оценкам ВОЗ, в 2005 г. 1,6 миллиардов людей в мире старше 15 лет имели избыточную массу тела, а 400 миллионов из них ожирение [36]. Ожидается, что к 2025 г. ожирение будет выявлено у 40% мужчин и 50% женщин [9]. Неуклонный рост ожирения среди детского населения не может не вызывать тревогу. Эпидемиологическое исследование в 2005–2006 гг. в России, использующее данные по 10223 подросткам, выявило частоту встречаемости избыточной массы тела среди них в 12% случаев [38]. В 2014 году российское мультицентровое исследование показало уже 19,9% детей с избыточной

массой тела [95]. Мировое медицинское сообщество обеспокоено такими темпами распространения ожирения. По данным Розанова В.Б. [100], распространённость избыточной массы тела в возрасте от 12 до 20 лет колебалась у юношей в диапазоне 11,8 - 6,9%, у девушек - 13,7-16,6%. В этой же выборке к 34-35 годам жизни уже 52,2% мужчин и 34,8% женщин имели избыточную массу тела или ожирение.

Неоднократно указывалось в исследованиях, что ожирение является одним из ведущих факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний [89, 116, 188, 197, 207, 215, 231, 421, 467]. Известно, что по мере увеличения массы тела относительно роста значительно возрастает распространенность артериальной гипертензии [364]. По данным И.В. Трушкиной, каждый избыточный килограмм массы тела приводит к повышению систолического АД на 0,36, а диастолического АД — на 0,1 мм рт.ст., и, по мере увеличения массы, риск развития стабильной формы артериальной гипертензии повышается [112]. До 80% детей и подростков с ожирением имеют повышенное АД [89, 364]. Причем, метаболический синдром у детей заявлен как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых [334].

Рост заболеваемости ожирением в современном мире, безусловно, связан с объективными причинами. Благодаря техническому прогрессу и внедрению в практику передовых технологий доля физического труда снизилась, в рационе современного человека стало меньше пищевых продуктов в их натуральном виде. Продолжается активная популяризация фаст-фуда и высококалорийных напитков, компьютеризации досуга, нарушения образа жизни с депривацией сна [19].

По рекомендациям ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России (2003), оценку степени ожирения у детей и подростков следует осуществлять с помощью перцентильных таблиц распределения индекса массы тела (ИМТ) или таблиц оценки стандартного отклонения (SD) ИМТ. Избыточный вес тела соответствует значениям от 85 до 94-го перцентиля или 1SD<ИМТ<2SD, при

ожирении показатели равны или превышают 95 перцентиль, или ИМТ>2SD [24, 63].

Изолированный показатель повышения индекса массы тела в последние годы оспаривается как безусловный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Показано, что у 20% больных с ожирением регистрируются нормальные метаболические показатели, нормальная чувствительность к инсулину. Так, Американская Ассоциация Клинических Эндокринологов (AACE) и Американская Коллегия Эндокринологов (ACE) в 2014 г. на 23-м ежегодном научном конгрессе AACE (23d Annual Scientific and Clinical Congress Medscape,Las Vegas, USA, May 17, 2014) предложили новую классификацию ожирения, которая, помимо индекса массы тела (ИМТ), учитывает наличие его осложнений: метаболического синдрома, предиабета, сахарного диабета 2 типа, дислипидемии, артериальной гипертензии, неалкогольной жировой болезни печени, синдрома поликистозных яичников, синдрома ночного апноэ, остеоартрита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, инвалидности/неспособности передвигаться. Одновременно, в тактике лечения ожирения основное значение предлагается уделять не медикаментозному лечению, а добровольному изменению образа жизни. Показатель индекса массы тела предложено использовать в основном для скрининговых оценок [http://10times.com/scientific-and-clinical].

В настоящее время принято выделять первичное (сюда входят конституционально-экзогенная, экзогенная, гипоталамическая и смешанная формы) и вторичное ожирение, развивающееся как симптом в синдромокомплексе общего патологического процесса при поражении центральной нервной, эндокринной систем, при генетических синдромах. Распространенность первичного ожирения составляет более 90% от всех случаев заболевания. Первичное конституционально-экзогенное ожирение обусловлено наследственной предрасположенностью к избыточному накоплению жира, когда наследуется не само ожирение, а особенность обмена веществ. Факторов, ведущих к развитию ожирения, может быть несколько:

нарушение центральной регуляции энергетического баланса (на уровне гипоталамуса и вышележащих структур), морфологические (увеличенное число жировых клеток) и функциональные (повышение метаболической активности адипоцитов) особенности жировой ткани, а также сочетание этих факторов [4, 5, 11, 19, 217, 249].

Конституционально-экзогенное ожирение может проявиться у ребенка любого возраста, в том числе и в грудном периоде вследствие наследственной отягощенности и фактора перекармливания. Чаще конституциональное ожирение прогрессирует после шестилетнего возраста и, особенно, в период полового созревания [175, 374]. Мультицентровое российское исследование в 2014г. показало максимальную встречаемость избыточной массы тела и ожирения у мальчиков в 10 лет, а у девочек в 15 лет [95]. Замечено, что эти периоды совпадают с возрастными периодами наиболее частой встречаемости храпа и апноэ у детей, хотя причинно-следственная связь ожирения с нарушением дыхания во сне у детей еще не доказана. Однако показано, что не только сокращение продолжительности сна, но и нарушение его циркадности является потенциальным фактором развития ожирения[4, 11, 19, 23, 29, 38, 45, 320, 408, 422].

Важность проблемы раннего выявления и профилактики ожирения очевидна, так как случаи ранней манифестации ожирения отличаются наиболее тяжелым течением, высокими степенями избытка массы тела, обуславливая раннее развитие атеросклероза [4, 5, 11, 19, 23, 38, 152, 156, 175]. С увеличением срока заболевания оно сопровождается сердечно-сосудистыми заболеваниями, гепатобилиарной патологией, сахарным диабетом, подагрой и др., которые являются причиной смерти тучных больных, сокращая их среднюю продолжительность жизни на 7–10 лет [142, 164, 188, 197, 207, 211, 260].

Ожирение развивается постепенно. При осмотре выявляются ограниченная подвижность ребенка, задержка формирования двигательных навыков. Даже в случае отсутствия жалоб при объективном обследовании

отмечаются значительные изменения функционального состояния различных органов и систем: легких (повышение внутри плеврального давления, ухудшение вентиляции легочной ткани), сердечно-сосудистой системы (изменения ЭКГ, шумы в сердце боли в области сердца), нарушение пищеварения (повышение внутрибрюшного давления, нарушение кислотообразования, дискинезия желудочно-кишечного тракта, гастрит, расслабление пилорического сфинктера), отмечаются определенные особенности роста и полового созревания: по этим показателям дети с первичным ожирением на 1–2 года опережают сверстников.

Большинство исследователей считают, что именно инсулинорезистентность играет ведущую роль в формировании комплекса обменных нарушений у детей [52, 55, 79, 190]. Опережение по росту у детей с избыточной массой тела и ожирением связывают с инсулинорезистентностью [35, 58, 173, 185, 450]. Рост ребенка при рождении рассматривают как возможный предиктор развития сердечно-сосудистых болезней [35, 400]. Показано, что динамика систолического и диастолического АД от раннего подросткового до зрелого взрослого возраста у лиц обоего пола сопряжена с однонаправленной динамикой массы тела и индекса массы тела (ИМТ, индекса Кетле), а в подростковом и юношеском возрасте - дополнительно с динамикой роста [100].

Инсулинорезистентность считается основным фактором риска развития сахарного диабета 2 типа, который в настоящее время все чаще регистрируется у детей и подростков [391, 462]. Рост заболеваемости ожирением сопровождается увеличением частоты сахарного диабета 2 типа, у 25% детей с ожирением выявляется нарушение толерантности к глюкозе, еще у 4% детей — «скрытый» сахарный диабет 2 типа [34, 300]. Гиперинсулинемия приводит к повышению в печени продукции липопротеидов очень низкой плотности, богатых триглицеридами [195, 220, 448]. В литературе есть указания на то, что именно повышенный уровень триглицеридов, имеющий взаимосвязи с риском возникновения ишемической болезни сердца, представляет особую

прогностическую ценность в отношении развития коронарного атеросклероза [448]. По данным И.В. Плотниковой [89], инсулин в физиологических концентрациях не оказывает влияния на АД, но при гиперинсулинемии были выявлены статистически значимые корреляции между уровнем инсулина и АД [38, 193]. Под действием симпатической активации, а также активации ренин-ангиотензинной системы и прямого действия инсулина усиливается реабсорбция натрия и задержка жидкости, что приводит к повышению АД [5, 11]. У детей повышение пульсового АД и ЧСС при инсулинорезистентности были представлены как признак развития сердечно-сосудистых болезней [248]. Отмечено, что возможность развития опасных для жизни аритмических событий велика как при развитии гипергликемии выше 19 ммоль/л, так и при развитии гипогликемии ниже 3 ммоль/л [109] .

В организме человека существуют локальные висцеральные жировые депо: печеночное, абдоминальное, мышечное, периваскулярное,почечное, эпикардиальное [162, 195, 260, 264, 270]. *Жировой гепатоз* (ЖГ) (стеатоз печени) — самостоятельное заболевание или синдром, обусловленный жировой дистрофией печеночных клеток. При избыточном накоплении жира в печеночном депо нарушается инсулин-опосредованное ингибирование глюкозы, снижается стимулируемое инсулином усвоение глюкозы в скелетных мышцах и ингибирование липолиза. Омечено, что накопление жира в печени, возможно, является основной причиной развития печеночной, а впоследствии периферической инсулинорезистентности [162, 270].

Отдельные клинические статистические данные свидетельствуют о значительном распространении жирового гепатоза [19, 23, 408, 422]. Морфологическим критерием жирового гепатоза является содержание триглицеридов в печени свыше 10% сухой массы. Этиология его многофакторна. Причинами первичного жирового гепатоза рассматриваются: ожирение, сахарный диабет 2 типа, гиперлипидемия. В последние годы нарушение липидного обмена и развитиие жирового гепатоза связывают с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна [408, 422]. Выявлено снижение

выработки соматотропного гормона при ожирении вследствие сокращения фазы глубокого медленного – дельта-сна [320]. Соматотропный гормон играет главную роль в мобилизации жира из депо в организме человека и в случае недостатка СТГ организм человека не может утилизировать жир для обеспечения энергетических потребностей [90]. Возникает замкнутый порочный круг : «ожирение - храп – ожирение» [162].

Несмотря на важность проблемы, до настоящего времени отсутствует целенаправленное выявление ожирения, оно поздно диагностируется специалистами. Протоколом Международного Консенсуса по детскому ожирению рекомендовано раннее вмешательство с целью предупреждения развития осложнений ожирения. В настоящее время отсутствуют научно обоснованные отечественные программы ранней диагностики и лечения осложнений ожирения у детей [4, 15, 39].

По аналогии с хорошо известным термином "сердечно-сосудистый континуум" сегодня появились основания говорить о кардиометаболическом континууме, или непрерывности [86, 90, 327]. Гипогликемия наиболее активно изучается у больных сахарным диабетом, и хотя она не является редким явлением, но часто недооценивается. Особой проблемой у детей являются эпизоды ночных гипогликемий, которые изучены в основном при сахарном диабете 1 и 2 типа. Это связано с тем, что ночная гипогликемия у этих детей является частым явлением, при этом многие эпизоды достаточно тяжелы и продолжительны [203]. По данным R. Amin et all., частота ночной гипогликемии у детей в возрасте до 12 лет составляет 78%, при этом 91% из них протекает бессимптомно [134, 258].

Гипогликемия может приводить к травмам, несчастным случаям и даже смерти [392]. Настораживает тот факт, что в последние годы отмечается рост смертности в результате гипогликемии. До 2000-х годов смертность по причине гипогликемии составляла от 2 до 4%, а в 2006–2008 гг. ее частота уже составляла от 4 до 10% [174, 222]. В развитие внезапной смерти на фоне гипогликемии может быть вовлечено несколько механизмов. Основным

патогенетическим звеном является развитие «нарушения автономной регуляции, связанного с гипогликемией», которое является формой дисрегуляции симпатоадреналовой системы вследствие гипогликемических эпизодов. Снижение порогового уровня глюкозы в крови, запускающего контринсулярный ответ, необходимый для восстановления нормогликемии [392] приводит к тому, что у пациентов с частыми эпизодами гипогликемии отсутствуют симптомы при снижении уровня глюкозы в крови до тех пор, пока уровень глюкозы не достигнет минимальных значений. В такой ситуации повторные эпизоды гипогликемии могут быть причиной проаритмогенного действия. Клиническими исследованиями уже было показано, что эпизоды гипогликемии сопровождаются удлинением электрической систолы желудочков - интервала QT [65, 106], одного из показателей электрической стабильности миокарда желудочков,что может быть связано с развитием жизнеугрожающих аритмий [174].

На оценке другого показателя функции сердца, вариабельности ритма сердца (ВРС), так же основывается диагностика одного из осложнений сахарного диабета - автономной нейропатии, наличие которой значительно ухудшает прогноз у пациентов с сахарным диабетом. Вариабельность ритма сердца является мощным предиктором внезапной сердечной смерти как у пациентов при сердечно-сосудистых заболеваниях, так и в общей популяции [108, 275]. Удлинение корригированного интервала QT (QTc) и снижение вариабельности ритма сердца, регистрируемое при гипогликемии, и механизмы, приводящие к этому, уже подробно описаны [64, 107, 414].

Технический прогресс и появление новых методов исследования таких, как создание и внедрение в практику *системы непрерывного мониторирования уровня глюкозы* (СНМУГ) вносят неоценимый вклад в развитие этого направления.

Система непрерывного мониторинга уровня глюкозы (СНМУГ) позволяет: получить объективную картину колебаний гликемии в течение нескольких дней, выявить наличие эпизодов гипо- и гипергликемии не только

при сахарном диабете, но и при других заболеваниях, сопровождающихся патологическими изменениями в гликемическом профиле, не диагностированные (бессимптомные) гипогликемии, неясные гипергликемии, инсулинорезистентность, хроническую передозировку инсулина, а так же помогает скорректировать диетотерапию и сахар снижающую терапию с учетом индивидуальных особенностей и образа жизни пациента [146, 155, 171].

Непрерывный мониторинг глюкозы в интерстициальной жидкости является малоинвазивным и информативным методом определения гликемического профиля пациента. Система непрерывного мониторирования уровня глюкозы (СНМУГ) в тканевой жидкости может быть менее точной по сравнению с прямым измерением глюкозы в крови, тем не менее, она валидирована в гипогликемическом диапазоне [146, 155, 171, 230]. Несмотря на потенциальные ограничения, исследование с синхронным применением СНМУГ и Холтер ЭКГ у детей с сахарным диабетом 1 типа показало, что гипогликемия может приводить к удлинению интервала QTc, снижению показателей вариабельности ритма сердца, нарушению реполяризации миокарда жедлудочков (снижению амплитуды зубца Т и сегмента ST) по ЭКГ и, что важно, оказывает проаритмогенное действие [64]. Изменения гликемического профиля и влияние гипогликемии на формирование сердечно-сосудистых заболеваний у детей без сахарного диабета пока не изучены.

По данным систематического обзора научных работ, проведенных с 1970 по март 2012 гг., эпидемиологические исследования у взрослых свидетельствуют о связи дефицита сна с развитием ожирения и диабета в будущем [129, 130, 167, 240, 263, 279, 428, 460]. У детей проблема нарушения сна, апноэ сна при ожирении, а также нарушение углеводного обмена при ожирении в контексте формирования сердечно-сосудистых заболеваний еще недостаточно изучена [41, 90, 110].

1.4. Сердечно-сосудистые болезни с позиций медицины сна, педиатрический аспект проблемы. Полисомнография — «золотой» стандарт для изучения синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна

В научных работах последних 40 лет освещена связь ожирения, сердечно-сосудистой патологии и нарушения дыхания во время сна, а синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) рассматривают как одну из основных причин развития сердечно-сосудистых катастроф у взрослых [182]. Показано, что проблема нарушений сна у детей недостаточно изучена и недостаточно привлекает внимание как врачей, так и родителей [2].

Сон и метод его анализа. Сон ребенка любого возраста является одним из важнейших критериев состояния здоровья [2, 17, 31, 51, 124, 132, 137]. Существует достаточно большое количество определений сна, большая часть из которых представляет чисто исторический интерес [51, 57]. В. М. Ковальзон предлагает следующее определение сна: "сон — это особое генетически детерминированное состояние организма человека (и теплокровных животных, т.е. млекопитающих и птиц), характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий" [57, 114, 132].

Архитектура сна основывается на выделении 2 его фаз: медленного и быстрого сна. Основная фаза - фаза медленного сна - это период относительно низкой активности мозга, при которой движения тела сохранены. Она подразделяется на стадии: I стадия - при переходе от бодрствования ко сну и часто характеризуется как «поверхностный сон» [66]; II стадия сна характеризуется высокочастотной ритмической электроэнцефалографической активностью, называемой «сонные веретена» и высокоамплитудными медленно-волновыми зубцами, называемыми К-комплексами и вертекс-потенциалами [26]; III и VI стадии — медленно-волновой сон или дельта сон. Для этих стадий характерно снижение частоты дыхательных движений и высокий порог пробуждения [30].

В фазу быстрого (REM) сна можно наблюдать, как под закрытыми веками движутся глазные яблоки ребёнка, в это время возможны сновидения [102]. Эта фаза характеризуется полным отсутствием мышечного тонуса (исключая дыхательную мускулатуру и эректильные ткани), высоким уровнем кортикальной активности (низкий вольтаж, смешанные частоты) [31]. Изменение продолжительности фаз сна, недостаточная глубина и продолжительность медленного сна, частые пробуждения, незаконченность цикла и другие изменения, связанные со сном свидетельствуют о нарушении сна [124, 132, 137, 167, 201, 280].

В современном мире существует множество факторов, приводящих к нарушениям сна, вызывающим сокращение его продолжительности, а также разного рода метаболические нарушения. Широта диапазона расстройств сна отражена в упрощенной классификации, используемой для практической деятельности и основанной на клинической симптоматике. Классификация выделяет пресомнические (трудности засыпания), интрасомнические (частые ночные пробуждения) и постсомнические расстройства (беспокойность по утрам, дневная сонливость, эмоциональная неустойчивость) и их сочетания [137, 144, 263, 316, 320].

Как качество сна, так и его количество оказывают значительное влияние на развитие нервной системы ребенка. [124, 281]. Существование проблем со сном в детском возрасте обостряет фактически все соматические, психиатрические, психосоциальные проблемы развития детей. Австралийские, немецкие и шведские педиатры отметили, что среди 32-37% детей, у которых были объективно подтверждены дыхательные ночные нарушения, только 15-18% родителей предварительно обращались за врачебной помощью. Из этого можно заключить, что родители не замечают или не придают значения качеству сна у детей и возможным последствиям его нарушения. Нарушения сна в детском возрасте скорее всего встречаются не реже, чем во взрослом [201, 209, 320]. Проблема нарушения сна у ребенка и подростка имеет важное значение еще и потому, что может трансформироваться в различные расстройства сна у

взрослых с формированием соматической патологии. К сожалению, это направление слабо представлено в учебниках и руководствах, и врачи склонны недооценивать влияние нарушенного сна на здоровье ребенка и формирование затем отдаленных последствий [198, 208, 262, 266].

Нарушение сна, безусловно, влияет не только на психическое, но и на физическое развитие ребенка. Так, серьезное нарушение структуры сна приводит к замедлению роста [180]. Последствия нарушений сна могут сказаться на функции сердечно-сосудистой системы [321, 338, 358, 360, 373, 377, 405].

Надо отметить, что одновременная регистрация, например, электрокардиограммы и АД дает врачу определенную часть информации о состоянии больного. Длительная регистрация ЭКГ или АД в течение суток дает врачу уже значительно больший объем информации, поскольку охватывает суточный цикл, в который входят и показатели во время сна. В определенных случаях необходим системный подход с оценкой кардиореспираторных, цереброреспираторных показателей функционального состояния в цикле сон-бодрствование. Поэтому в настоящее время все более широкое распространение получают системы длительного (более 1 часа) би- и полифункционального мониторинга. К системам полифункционального мониторинга относится и полисомнографическое исследование.

Полисомнография признана «золотым стандартом» в исследовании нарушений сна и дыхания во время сна [241, 320, 330, 368, 435]. Название методики базируется на трех основных методах: электроэнцефалографии, электроокулографии и электромиографии. В ранних работах по изучению сна, именно эти методы использовались для оценки различных явлений во время сна. В последующем к указанным выше методам стало возможным добавить регистрацию других параметров [49].

Метод полисомнографии (ПСГ) - объективный полифункциональный метод исследования, включающий одновременную регистрацию:

- электроэнцефалограммы (ЭЭГ) - регистрируется от 1-го до 4-х каналов,

- электроокулограммы (ЭОГ) - регистрируется 2 канала (левый и правый глаз),
- электромиограммы (ЭМГ) - регистрируется 1 или 2 канала,
- электрокардиограммы (ЭКГ) или частоты пульса (в стандартном случае 1 канал ЭКГ - I-е модифицированное отведение),
- дыхательных движений грудной клетки и брюшной стенки,
- назофарингеального потока (движение воздуха через носовую и ротовую полости),
- торакоабдоминальных движений (плетизмограмма движений грудной и брюшной стенки);
- насыщения гемоглобина крови кислородом (сатурация, SpO2),
- звука храпа, посредством микрофона, ларингофона (пьезодатчика, прикрепляемого к боковой поверхности трахеи) или носовых канюль для регистрации давления воздушного потока,
- положения тела во сне (актография),
- движения нижних и/или верхних конечностей,
- температуры тела,
- синхронного видеомониторирования.

Первые три из вышеперечисленных показателей являются базовыми для идентификации стадий и фаз сна. На основании анализа этих показателей строится гипнограмма, отражающая динамику стадий и фаз сна в течение периода регистрации [43].

Для того, чтобы осуществить полисомнографическое исследование, используются специализированные программы, которые позволяют обрабатывать полученные данные и осуществлять их анализ по специальным алгоритмам. Анализ полисомнографии и определение стадий сна осуществляются в соответствии с критериями, предложенными A.Rechtshaffen и A.Kales [254, 375].

ПСГ предоставляет точную документированную информацию об архитектуре и микроструктуре сна. Эта информация дает возможность клиницистам оценивать видимые изменения дыхания, изменения ЧСС или

насыщения крови кислородом в рамках контекста физиологии сна и в то же самое время фиксировать влияние нарушений дыхания во сне на качество сна ребенка [43, 49, 435], а также оценить восстановление сна после лечения.

Полисомнографическими коррелятами расстройств является увеличение представленности поверхностных стадий сна (I и II стадии фазы медленного сна), частые пробуждения, длительные периоды бодрствования внутри сна, редукция дельта сна, увеличение двигательной активности [123, 124].

Более доступным с экономической и практической точки зрения в повседневной практике врача является кардиореспираторное мониторирование во время сна, которое не относится собственно к полисомнографическому исследованию, так как не позволяет оценивать структуру сна. Однако, данный вид исследования может применяться как скрининговый для оценки дыхательных нарушений во время сна и, во многих случаях является более доступной альтернативой дорогому полисомнографическому исследованию [49]. Кардиореспираторное исследование требует регистрации как минимум четырех параметров: дыхательных усилий, дыхательного воздушного потока, сатурации кислорода и ЭКГ.

Степень проявлений дыхательных нарушений может меняться от легкого первичного храпа до тяжелых остановок дыхания во сне. Различают три вида апноэ в зависимости от этиологии: центральное, обструктивное, а также смешанное. При нарушениях центральных механизмов регуляции дыхания на фоне анатомических повреждений ЦНС и проводящих путей, наблюдается центральный тип апноэ, а при наличии и признаков обструкции смешанный тип апноэ [144, 320].

Уже не вызывает сомнения тот факт, что практически 90% всех эпизодов апноэ/гипопноэ во время сна являются следствием обструкцией верхних дыхательных путей. Пролонгированная частичная и/или преходящая полная обструкция верхних дыхательных путей и формирует нарушение дыхания в виде обструктивного апноэ сна [208, 262, 292, 427].

Впервые обструктивное апноэ сна у детей в литературе было описано Guilleminault в 1975 г. как состояние потенциально угрожающее жизни пациента, так как приводит к нарушению газообмена (гипоксемии, гиперкапнии), гемодинамическим расстройствам и нестабильности сердечной деятельности на фоне фрагментации ночного сна, и, как следствие, развитию дневной сонливости. Апноэ сна часто сочетается с периодами гипопноэ, вызванными периодическим нарушением проходимости дыхательных путей, вследствие чего принятый синдромокомплекс их объединяет — «синдром обструктивных апноэ–гипопноэ сна» (СОАГС). Гипопноэ характеризуется частичным снижением носоротового воздушного потока, уменьшением его амплитуды более чем на 50%, падением насыщения крови кислородом на 3-4%, длительностью события не менее 10 секунд [402].

В настоящее время в качестве критериев степени тяжести дыхательных расстройств используется индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), который предусматривает количественную оценку эпизодов апноэ и гипопноэ за один час сна [132, 401]. Для взрослых принято выделять три степени тяжести течения СОАГС: 1) легкое течение (от 5 до 15 с/час); 2) течение средней тяжести (от 15 до 30 с/час) и 3) тяжелое течение (более 30 с/час) [375]. Для детей диагностическим критерием СОАГС (по Montgomery-Downs) считается индекс апноэ/гипопноэ больше 1 с/час от общего времени сна; ИАГ больше 2 с/час, со снижением оксигенации менее 92% — по Rechtschaffen A, Kales A.. В настоящее время принято считать индекс апноэ/гипопноэ 1-5 с/час признаком СОАГС легкой степени тяжести, более 5до 10 с/час — средней тяжести и более 10 с/час — тяжелым синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна [241, 320, 375]. На степень тяжести СОАГС влияют выраженность и продолжительность снижения насыщения крови кислородом, а также продолжительность самих приступов и степень нарушений структуры сна. Индекс апноэ/гипопноэ более 5 с/час с нарушением сатурации кислорода считается показанием для аденотонзилэктомии [210, 212, 340] или ее модификаций [105].

Распространенность синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна оценивается от 2 до 3% среди общей популяции детей, более широкая трактовка дыхательных нарушений во сне повышает распространенность их по некоторым последним сообщениям до 5% [299]. Далеко не все дети и подростки, страдающие этой патологией, и их родители могут привести адекватные жалобы, способствующие выявлению этого синдрома [132, 261, 303]. Распространенность синдрома в педиатрической популяции может оцениваться только приблизительно, так как при более широком определении дыхательных нарушений во сне распространенность в некоторых последних сообщениях достигает 5% [328, 331]. Храп является одним из главных симптомов дыхательных нарушении сна, и если при анализе он принимается в расчет, то различия в приводимых сообщениях достигают диапазона от 7 до 15% могут повышать статистику по распространенности СОАГС [329, 305].

У детей всех возрастов, начиная с грудного, наблюдаются обструкции верхних дыхательных путей с храпом. У 1615 детей в возрасте от 6 до 13 лет, обследованных в Италии, в 7,3% случаев частый храп обуславливался повышенным ИМТ, но при наличии у детей ринита храп выявлялся вдвое чаще. Наиболее общей причиной нарушений дыхания у детей и подростков является хроническая патология ЛОР-органов [105, 132, 137, 376, 198], а так же выявлена прямая тесная связь храпа у детей с пассивным курением [157].

Любые анатомические врожденные и приобретенные, явные или скрытые нарушения ротоглотки, приводящие к повышенному сопротивлению в области носа так же могут являться причинами СОАГС у детей (большой язык, хоанальный стеноз, утолщение ткани мягкого неба, искривление носовой перегородки, коллапс стенки верхних дыхательных путей, утолщение мышц впереди шейного отдела позвоночника, жировая инфильтрация мягкого неба и языка при ожирении), а так же аллергические заболевания верхних и нижних дыхательных путей с отеком носоглотки и гортани, синуситы, артериальная гипотония и, конечно, ожирение и др.[440].

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна тяжелой степени сопровождается выраженной гипоксией, гиперкапнией и изменениями электрической активности мозга, которые приводят к частым пробуждениям. Этому могут сопутствовать храп, раздражительность, утренние головные боли, снижение аппетита, ночной энурез, снохождения, изменение некоторых черт личности и снижение интеллекта, задержка роста, утренние головные боли, повышенная возбудимость в течение дня, нарушение внимания и плохая успеваемость [1, 288, 320, 330]. Стоит отметить, что ведущим «дневным» проявлением синдрома является повышенная дневная сонливость [316, 320, 368, 377].

Пик встречаемости СОАГС приходится на возраст 2-8 лет, в котором аденотонзиллярная гипертрофия является так же наиболее частой находкой. У детей, в отличие от взрослых (чаще подвержены СОАГС мужчины), отмечается примерно одинаковая распространенность этого синдрома среди мальчиков и девочек [330, 441]. К другим известным факторам риска относятся повышенное сопротивление в области носа (хоанальный стеноз, смещение носовой перегородки), орофаринкса или гипофаринкса. У детей, в отличие от взрослых, у которых чаще от апноэ страдают мужчины, отмечается примерно одинаковая распространенность этого синдрома среди мальчиков и девочек [76, 299]. Другими факторам риска СОАГС могут являться аллергия, различные заболевания верхних и нижних дыхательных путей [8, 123]. К функциональным причинам синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у детей отнесена так же гипотония и, конечно, ожирение [304, 306].

Неоднократно было показано, что ожирение у взрослых является наиболее значимым фактором, предрасполагающим к развитию синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ [32, 110, 167, 359, 389]. Наиболее изучен этот синдром у взрослых, поэтому большая часть представленного материала показывает результат исследований СОАГС в контексте формирования сердечно-сосудистых болезней у этой возрастной группы. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна в настоящее время относят к

самостоятельному фактору риска сердечно-сосудистых болезней. Значение проблемы определяется высокой частотой тяжелых осложнений при СОАГС: нарушения ритма сердца, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения и внезапная смерть во время сна [113, 211, 265].

Продолжается изучение патогенетических механизмов, вызывающих повышенный риск развития метаболических нарушений у больных СОАГС. Однако, повышение активности симпатической нервной системы на фоне ночной гипоксемии и/или вследствии депривации жизненно важных стадий сна является доказанным. Показано, что гормональные изменения, возникающие у пациентов при СОАГС на фоне симпатической активации, вносят определенный вклад в развитие инсулинорезистентности независимо от ИМТ [76, 268, 337, 346, 347, 428]. Помимо этого выявлено, что СОАГС сопровождается изменениями уровня гормонов, регулирующих аппетит – лептина и грелина [162]. Повышение уровня грелина при СОАГС совместно с увеличением резистентности к лептину может служить причиной желания у детей больше есть калорийную пищу (фаст-фуд) и отказываться от овощей и фруктов [264, 279, 439, 446, 464].

СОАГС присутствует у значительной части пациентов с артериальной гипертензией, с различными расстройствами сердечно-сосудистой деятельности, в том числе при инфарктах, инсультах и фибрилляции предсердий [256, 298, 315]. В настоящее время остается до конца неясным вопрос о первичности сердечно-сосудистых болезней или апноэ сна, о степени их взаимовлияния и, хотя проделана большая эсперимента́льная и клиническая работа по изучению этих состояний, все же существует необходимость в расширении накопленных знаний и выявлении доказательств для той или иной гипотезы [216, 221, 224, 412].

Имеющиеся результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что СОАГС встречается в 2-3 раза чаще среди больных с сердечно-сосудистой патологией, чем без нее [136, 461]. Храп, как маркер

обструктивного апноэ сна, является предиктором гипертонии, болезней сердца и сосудов, диабета 2 типа [27,119, 128, 130, 236, 237].

Факторы риска для СОАГС при сердечно-сосудистых болезнях могут отличаться от СОАГС без этой патологии. Так, выявлено, что при сердечно-сосудистой патологии для мужчин ожирение является фактором риска апноэ, а для женщин - возраст. Кроме того, повышенная дневная сонливость не была выявлена у пациентов с СОАГС на фоне сердечной недостаточности [138, 246]. Популяционные эпидемиологические исследования и наблюдения показали, что распространенность АГ, сахарного диабета 2 типа, заболеваний сердца и инсульта были выше у пациентов с апноэ [129, 136, 291, 321, 372, 394].

В то же время, так как эти заболевания хронические, имеют многофакторные и дублирующие друг друга причины развития, долгие латентные периоды до полного появления симптомов, выявить причинно-следственную роль для изучения СОАГС как первопричины сложно: не хватает пациентов с доклиническими и бессимптомными проявлениями сердечно-сосудистой патологии. В то же время подчеркивается, что существует большой процент не выявленных апноэ у пациентов с патологией сердца и сосудов [257, 451].

Особое значение это приобретает вследствие полученных результатов исследования, в которых более молодые пациенты (моложе 50 лет) [22, 145] с апноэ больше подвержены риску развития сердечно-сосудистых болезней, таких как артериальная гипертензия [218] и фибрилляция предсердий [200], а также в большей степени страдают от сердечно-сосудистой смертности. Этот факт может склонить к более «агрессивному» подходу в диагностике и лечении синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у молодых и среднего возраста пациентов [273, 285, 443].

Исследование СОАГС у детей имеет объективные и субъективные сложности. Большой процент детей в центрах нарушения сна и дыхания составляют дети с генетической патологией, с нарушениями центральной регуляции дыхания, патологией дыхательной мускулатуры. Поэтому часто

отчеты описывают связь сердечно-сосудистых заболеваний и нарушения дыхания на фоне сопутствующей патологии, но не позволяют оценить истинный риск сердечно-сосудистых болезней при СОАГС [76, 376, 224, 254, 279, 320].

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна у детей часто связывают с патологией ЛОР-органов в связи с сужением дыхательный путей, и при этом ожирению отводят весьма скромную роль. Эпидемия ожирения, наблюдаемая в последнее время в детском возрасте, может изменить в ближайшее время и картину эпидемиологии этого синдрома у детей [165, 260].

Для патогенеза детского СОАГС характерно развитие прерывистой гипоксемии, нередко сочетающейся с ночной гиперкапнией, с нарушением вегетативной и гемодинамической реакции организма на сон [346, 347, 407]. Показано, что схема патогенеза детского синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна в контексте формирования сердечно-сосудистых болезней, принятая в настоящее время, возможно, не совсем корректна, т.к. частично заимствована у взрослых [367, 369, 372, 440].

Изменения нормального профиля артериального давления (АД) во время ночного сна при СОАГС связаны с периодами значительного усиления отрицательного внутригрудного давления, активации катехоламинергических структур, нарушения биоэлектрической активности мозга, изменения архитектуры сна. Эпизоды избыточного повышения уровня АД у взрослых наблюдаются как в фазу REM-сна, так и в фазу медленного сна, при этом в фазе REM-сна подъемы АД регистрируются значимо чаще. Получена связь степени повышения уровня АД с продолжительностью периодов снижения насыщения гемоглобина кислородом [163, 286, 289, 304, 360].

При СОАГС повышение симпатической активности, вызванное периодическими гипоксическими состояниями во время сна, отмечается и во время спокойного бодрствования, и независимо от индекса массы тела [339, 406, 415]. Механизм повышения этой активации катехоламинергических структур еще пока до конца не ясен. Однако, назначение 100% кислорода в

период спокойного бодрствования у пациентов с синдромом апноэ/гипопноэ сна значимо снижает уровень АД, ЧСС, уровень симпатической активности [317].

При ожирении пациенты с СОАГС имеют меньшую вариабельность ритма сердца (ВРС) ночью и повышенную вариабельность и АД в период спокойного бодрствования [338, 346, 347]. У пациентов при сердечно-сосудистой патологии и без апноэ снижение вариабельности ритма сердца ночью менее выражено [429]. Framingham Heart Study показало низкую вариабельность ритма сердца как предиктор развития артериальной гипертензии [194, 398], а повышенная вариабельность АД была показана как предиктор поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии [196], что отражает динамику прогрессирования патологии.

Синдром апноэ/гипопноэ сна может быть причастен к запуску окислительных механизмов стресса [182, 287, 367, 423]. Периодические гипоксемические стрессы вызывают повышение вазоактивных и трофических веществ, которые могут вызвать стойкое сужение сосудов в течение длительного времени. При гипоксии отмечено повышение уровня эндотелина в эксперименте и у пациентов с апноэ [362]. Более поздние данные подтверждают значение эндотелина в повышении АД у пациентов с апноэ [205]. Системное воспаление, активация симпатической нервной системы, волны пульсового давления, окислительный стресс могут способствовать развитию эндотелиальной дисфункции [152, 213, 369]. Однако доказательства того, что эндотелиальная дисфункция есть следствие синдрома обструктивного апноэ сна еще не убедительны, т.к. были получены в небольших исследованиях. Противоречивые результаты по этому поводу у взрослых в первую очередь связаны с наличием коморбидных состояний, сопутствующих СОАГС. Несмотря на это, недавние исследования свидетельствуют об улучшении эндотелиальной функции на фоне коррекции СОАГС методом CIPAP терапии [242, 404]. В педиатрии проведены исследования, показывающие увеличение маркеров системного воспаления у детей при СОАГС [152, 281, 426, 431].

Будут ли эти посредники предсказывать риск сердечно-сосудистых болезней у детей и подростков до сих пор не ясно. Так, в исследовании у 30 детей (9,5±2,8 лет) с первичным храпом скорость пульсовой волны (СРПВ) с предплечья была выше по сравнению с контрольной группой (9,7±1,6 против 7,9±2,0 м/с; $p<0,001$). При этом, множественный регрессионный анализ определил только храп как значимый фактор повышения скорости пульсовой волны [274].

Повышение уровня катехоламинов, депривация сна, а также другие патофизиологические характеристики СОАГС могут быть связаны с инсулинорезистентностью [416]. Ряд исследований доказывают связь СОАГС и нарушение толерантности к глюкозе независимо от индекса массы тела [181, 371, 464, 439]. Сосудистые и другие неблагоприятные последствия резистентности к инсулину могут способствовать развитию сердечно-сосудистой патологии при апноэ сна. Некоторые исследования показывают, что коррекция апноэ сна методом CIPAP терапии может снизить резистентность к инсулину [224], но существует множество противоречивых результатов и пока вопрос остается открытым [370, 460]. Результаты недавнего исследования показали, что молодые взрослые с сахарным диабетом 2 типа и СОАГС, набравшие высокие баллы по шкале сонливости Эпворта, имели тяжёлую ночную гипогликемию значимо чаще, чем пациенты без СОАГС. На основании регрессионного анализа, включавшего переменные (возраст, пол, длительность диабета, уровень гликированного гемоглобина, индекс массы тела и характер лечения), повышенная дневная сонливость была показана как значимый предиктор риска внезапной смерти у этой группы пациентов [240].

Показано, что 50% пациентов с синдромом апноэ сна имеют артериальную гипертензию, и, наоборот, 30% пациентов с артериальной гипертензией страдают от СОАГС, который часто пропускается [255, 286]. Исследователи в штате Висконсин [227] обнаружили линейную зависимость между индексом апноэ/гипопноэ и уровнем среднесуточного АД, которая не зависела от индекса массы тела. По результатам исследования Susan Redline et al. среди 238 обследованных подростков у пациентов с низкой эффективностью

ночного сна среднее систолическое АД было на 3,99 мм рт.ст. выше, в сравнении с подростками, чей сон не был изменен [376].

У детей с простым храпом по сравнению с контрольной группой без храпа, дневное систолическое и диастолическое АД оказались выше [232, 274]. Дети с сердечной недостаточностью при апноэ и АГ показали улучшение АД на фоне CIPAP терапии [198]. Более высокое диастолическое АД днем и ночью отмечены у детей с синдромом апноэ сна по сравнению с первичным храпом. Возможно, из-за размера выборки, разницы в распространенности систолической артериальной гипертензии между двумя выборками выявлено не было [304].

Изучение 23 японских детей показало, что уровень апноэ/гипопноэ влиял на индексы артериальной гипертензии: при более высоком индексе апноэ/гипопноэ сна оказалось выше систолическое и диастолическое АД, правда при этом не был учтен фактор индекса массы тела [269]. Следующее амбулаторное исследование СМАД показало повышение вариабельности АД у детей с СОАГС, в отличие от детей с обычным храпом, а так же недостаточное снижение уровня АД ночью [135]. Еще одно исследование продемонстрировало независимую ассоциацию между ночным диастолическим АД и частотой ночной десатурации [290]. Ночная десатурация кислорода — независимый предиктор нарушения релаксации миокарда в период диастолы [199]. Было предложено, что гипертрофия левого желудочка более тесно связана с гипертензией во время сна, чем во время бодрствования [365].

Общее наблюдение среди перекрестных исследований, которые проводились и были опубликованы последние 10 лет у детей является то, что уровень АД при СОАГС у детей редко превосходит 95 перцентиль. В настоящее время нет убедительных доказательств, что установленная артериальная гипертензия у детей является общим осложнением синдрома обструктивного апноэ сна у детей и подростков. Однако, тяжелая гипертония была описана в поздних стадиях СОАГС [135,184]. Кроме этого, в недавнем исследовании было изучено АД амбулаторно у 140 детей от 7 до 13 лет с

ночным храпом и тонзиллярной гипертрофией. У этих детей при повышении индекса апноэ/гипопноэ более 5 с/час отмечалось повышение утреннего АД, повышение индекса времени АД (превышающего 95 перцентиль) и повышение среднего уровеня суточного АД [133].

У взрослых СОАГС предложен как независимый фактор риска развития артериальной гипертензии, т.к. может предшествовать и предсказывать развитие артериальной гипертензии [360]. Доказано, что повторяющиеся колебания гемодинамики, вызванные частыми эпизодами апноэ, могут препятствовать возврату АД к исходному уровню, что в свою очередь приводит к нейрогуморальным и сосудистым изменениям, обуславливающим повышение уровня АД в период бодрствования и развития артериальной гипертензии [254, 255, 256, 440]. Показано, что СОАГС вызывает повышение преимущественно систолического АД и преимущественно у более молодых пациентов [218]. Ночная активация симпатической вегетативной нервной системы может ослаблять физиологические ночные понижения АД [365, 406].

Пациенты с суточной динамикой non-dipper значимо чаще имели сопутствующий СОАГС. Установлено, что у взрослых с СОАГС характерно отсутствие физиологического снижения уровня АД во сне (non-dipper), более того, наблюдаются подъемы АД в ночные и ранние утренние часы (night-peaker) по данным СМАД. Последние исследования на 4000 пациентов показали повышение сердечно-сосудистой смертности при отсутствии снижения уровня АД в ночное время [148].

Исследования на животных (крысы и собаки) показали возможные механизмы с помощью которых СОАГС приводит к прогрессированию артериальной гипертензии: прерывистая гипоксия, хеморецепторная стимуляция, симпатическая активация и участие ренин-ангиотензиновой системы [192, 289]. Повторные ночные акустические раздражения для прерывания сна, но без окклюзии дыхательный путей не вызывали повышения дневного АД, что указало на важность именно гипоксемического стресса [163].

Показано у крыс в эксперименте влияние индуцированных гипоксических эпизодов в ранние возрастные периоды для старта гипертензии и формирования ее резистентной формы уже вне зависимости от гипоксии. Это может свидетельствовать о значении гипоксических атак в раннем возрасте на фоне наследственной предрасположенности к артериальной гипертензии как триггера резистентной артериальной гипертензии в более взрослой жизни, и о важности своевременного купирования причин преходящей гипоксии [412] .

В научных работах, представленных как в отечественной, так и в зарубежной литературе недостаточно информации о формировании АГ у детей и подростков вследствие нарушения дыхания во время сна, а имеющиеся данные противоречивы. Является ли СОАГС независимым фактором риска для системной гипертензии у детей пока остается без ответа. Маловероятно, что умеренный СОАГС может привести к значительной сердечной дисфункции в педиатрическом возрастном диапазоне. Также, все еще остается неясно, предрасполагает ли мягкий СОАГС в раннем детстве к сосудистым повреждениям и/или нарушениям регуляции АД в подростковом возрасте и взрослой жизни. Американские исследователи указывают, что более чем у 3% детей и подростков с кардиоваскулярными нарушениями имеются апноэ сна. Однако намного больше (11-12%) детей имеют «привычный» храп и состоят в группе риска по возникновению СОАГС [210, 211, 227].

Сердечная аритмия также чаще наблюдается у пациентов с СОАГС и увеличивается по мере нарастания числа тяжести апноэ, сопутствующей гипоксемии [296]. Ночные аритмии обнаруживаются более чем у 50% пациентов с этим синдромом. Наиболее частые это желудочковая тахикардия, блокада синусового узла, атрио-вентрикулярная блокада 2 степени, частые преждевременные желудочковые сокращения [229, 373]. Облегчение дыхания у этих пациентов (трахеостома) вызывало уменьшение проявлений аритмии, кроме преждевременных желудочковых сокращений [216, 245].

Длительные апноэ и гипоксемия могут вызвать наряду с активацией симпатической системы и вагусную активацию, хотя это наблюдалось у

небольшого числа пациентов (менее 10%). При этом отмечалось появление брадикардии, атриовентрикулярной блокады, синдрома слабости синусового узла на фоне СОАГС, даже при отсутствии дневных нарушения ритма сердца. Это наблюдалось чаще при падении сатурации на 4% [216]. Применение CIPAP-терапии приводило к исчезновению ночных аритмий, что помогло сделать вывод о причине аритмии [147, 223, 245].

Много исследований свидетельствуют об ассоциации СОАГС с инсультом, аритмией, коронарной болезнью сердца, ишемией миокарда, инфарктом. Работ, показывающих независимость СОАГС и сердечно-сосудистых болезней, ограниченное число. Недавно в длительном исследовании было показано, что временное «окно» у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями без СОАГС с 6 до 11 утра, как традиционное время сердечно-сосудистой уязвимости. А при наличии СОАГС это «окно» смещено на ночные часы — между 22-00 и 6-00. Непостоянная гипоксемия, ацидоз, повышенное АД, симпатическая вазоконстрикция, одновременно с повышенным внутригрудным и трансмуральным внутрисердечным давлением - все эти нарушения сопровождают СОАГС и являются потенциальным триггером для ишемии сердца [221, 358, 409].

В то же время, отсутствие специализированных возможностей для обследования детей и недостатки стандартизации при анализе и интерпретации данных затрудняют эффективное выявление и лечение СОАГС у детей, а также выбор и прогноз того или иного способа его лечения [132, 376, 167, 180, 208, 299, 305].

Лечение СОАГС может иметь особое значение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поэтому алгоритм их ведения должен быть тщательно продуман. В настоящее время поднимается вопрос, который скорее всего будет решен положительно, - о необходимости проведения полисомнографии всем взрослым пациентам при резистентной артериальной гипертензии, при фибрилляции предсердий и ночной стенокардии. Особенно, если эти состояния сопровождаются апноэ сна (и есть свидетели), выраженным

храпом, а также при ожирении, при повышенной дневной сонливости [200, 216, 221, 229, 273, 296, 298].

В «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению СОАГС у детей» Американской академии педиатрии указывается на необходимость проведения полного исследования в период ночного сна методом полисомнографии для уточнения диагноза [132]. Однако, в педиатрическом сообществе до сих пор нет консенсуса по поводу пациентов, которые подлежат обследованию методом ПСГ, решения принимаются в каждом случае спонтанно и зависят от степени посвященности в проблему как врачей, так и родителей. Хотя полисомнография дает необходимую объективную информацию врачу для определения тактики лечения и оценки его эффективности [27, 241].

Можно сказать, что метод полисомнографии замыкает временной цикл функциональных методов исследования, создавая наиболее полную картину состояния функциональных систем организма в целом [444, 451].

Таким образом, для выполнения поставленной цели исследования было решено адаптировать метод неинвазивной осциллометрической артериографии для применения у российских детей 3-17 лет и исследовать им функцию крупных артерий, центральную и периферическую гемодинамику у детей в зависимости от возраста, роста, ИМТ и пола. Кроме этого, было решено провести исследование параметров гемодинамики методом комбинированного суточного мониторирования артериального давления и ЭКГ у детей 6-17 лет с нормальным и повышенным ИМТ, в том числе при росте ≥85-го перцентиля нормы, а также при нарушениях ночного сна,которые выявлялись разработанными нами скрининг-вопросниками сна. Методами полисомнографии и системой непрерывного мониторирования уровня глюкозы (СНМУГ) было решено провести поиск новых факторов риска и ранних маркеров сердечно-сосудистых болезней у детей 3-17 лет при нарушении сна.

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась в отделе инструментальной диагностики Научно-исследовательского института педиатрии (директор – член-корреспондент РАН Намазова-Баранова Л.С.) федерального государственного автономного учреждения «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН Баранов А.А.) с 2012 по 2015гг. в соответствии с планом научно-исследовательских работ учреждения.

2.1. Дизайн научного исследования. Описание метода неинвазивной осциллометрической артериографии. Характеристика групп детей с нормальным и повышенным индексом массы тела, обследованных методом неинвазивной осциллометрической артериографии

Дизайн научного исследования представлен на рис.2.1. В исследование были включены 854 ребенка: 506 детей - с нормальным индексом массы тела (ИМТ) и 348 детей - с повышенным ИМТ (493 мальчика и 358 девочек) в возрасте от 3 до 17 лет, наблюдавшихся амбулаторно или в режиме дневного стационара ФГАУ «НЦЗД» МЗ РФ.

В КДЦ (главный врач – к.м.н. Геворкян А.К.) всем детям проводились консультации педиатра, кардиолога, ЛОР-врача, эндокринолога, невропатолога, офтальмолога, а при необходимости – нефролога, уролога в консультативном отделении КДЦ (заведующая – к.м.н. Ровенская Ю.В.).

Оценка массы и роста проводилась в соответствии с последними рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [63]. ИМТ рассчитывался традиционно, по формуле: масса (кг) /рост (м)2. Нормальные значения ИМТ оценивались при показателе ±1 стандартное отклонение (SD) от медианы нормы в зависимости от возраста и пола; избыточная масса тела - при 1SD<ИМТ<2SD, ожирение - при ИМТ>2SD; кроме того, дети при росте ≥ 85-го перцентиля (рост выше среднего, и высокорослые) были объединены в

отдельную группу для дополнительного анализа и в дальнейшем именовались как «высокие».

УЗИ органов брюшной полости, почек, надпочечников, щитовидной железы, по показаниям – половых желез было проведено на приборе GE Voluson E8 Expert, США в отделе ультразвуковой диагностики НИИ педиатрии (заведующий отделом - к.м.н. Ревуненков Г.В.).

Лабораторные исследования, биохимический анализ крови (в том числе липидный спектр, уровень глюкозы) проводился на приборе Unicel DxC600, Beckman Coulter, USA в клинико-диагностической лаборатории НИИ педиатрии (заведующий - д.м.н. Маянский А.Н.).

Исследование было одобрено этическим комитетом (протокол №11 совместного заседания ученого совета и локального независимого этического комитета от 14 ноября 2011 года). Все родители подписывали информированное согласие на исследование.

Применены методы: неинвазивная осциллометрическая артериография, комбинированное суточное мониторирование ЭКГ и АД, полисомнография, система непрерывного мониторирования уровня глюкозы (СНМУГ).

Неинвазивная осциллометрическая артериография проводилась на портативном аппарате артериограф – ArterioGraph, Венгрия (TensioMed Ltd). Прибор валидирован в соответствии с международным протоколом ESH 2002. Метод регистрирует пульсовые колебания плечевой артерии и отраженную от бифуркации аорты пульсовую волну. Для получения объективных данных соблюдались меры для стандартизации исследования: состояние спокойного бодрствования пациента, исключение перед исследованием плотной еды, физической нагрузки, тонизирующих напитков, уточнялся статус табакокурения (активного, пассивного).



Рисунок 2.1. Дизайн научного исследования

Примечание – ИМТ – индекс массы тела, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ИА – индекс аугментации, АД – артериальное давление, СВД – синдром вегетативной дисфункции, СМ АД – суточное мониторирование АД, СНМУГ – система непрямого мониторирования уровня глюкозы.

Уровень артериального давления (САД и ДАД) в момент регистрации параметров артериографии был в пределах возрастной и поло-ростовой нормы (менее 95 перцентиля) в обеих группах детей для исключения погрешностей измерения, вызванных случайными ситуационными факторами, влияющими на результат исследования, например фактором «белого халата».

Сигналы визуализировались в виде графического изображения пульсовых волн, и автоматически рассчитывались основные характеристики функции крупных сосудов и гемодинамики:

- *Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ, м/с)* - определяется отношением расстояния между югулярной выемкой и симфизом, что пропорционально расстоянию от начала аорты до ее бифуркации (расстояние JUG-SY) и времени между регистрацией двух волн (пульсовой и отраженной от бифуркации брюшной аорты). Показатель отражает жесткость сосудистой стенки, которая увеличивается при эндотелиальной дисфункции, прогрессировании процесса ремоделирования стенки аорты. У детей показатель изучен недостаточно.

- *Индекс аугментации (ИА, %) на плечевой артерии* – показатель прироста давления, выражающийся в процентах. Определяется как разница в амплитуде отраженной систолической волны (Р2) и ранней систолической волны (Р1), деленная на пульсовое артериальное давление (ПАД) по формуле: Aix = (Р2-Р1/ПАД)х100. Зависит от общего периферического сопротивления и эластического сопротивления сосудистой стенки. В норме имеет отрицательное значение, а при ремоделировании сосудистой стенки у взрослых повышается (стремится к нулю). У детей показатель изучен недостаточно.

- *Центральное давление в аорте (ЦАД, мм рт. ст.)* – вычисляется также автоматически, является наиболее интегративным расчетным параметром гемодинамики на основании физиологической взаимосвязи между диастолическим давлением, средним артериальным давлением, периферическим и центральным индексом аугментации (ИА), а также центральным систолическим давлением. У детей показатель не изучен.

- *Пульсовое артериальное давление (ПАД, мм рт. ст.) на плечевой артерии* – разница давлений систолического и диастолического АД, измеренных на плечевой артерии. Пульсовое АД является величиной взаимодействия ударного объема сердца и факторов артериальной системы: общего периферического сопротивления сосудов, упругого напряжения аорты и ее крупных артерий. У детей показатель изучен недостаточно.

Разработка норм показателей артериографии у детей и подростков российской популяции вошла в задачи исследования.

Методом неинвазивной осциллометрической артериографии обследовано 502 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет (227 девочек и 275 мальчиков).

1-я группа - практически здоровые дети (n=291), 147 девочек и 144 мальчиков. Лучше был представлен возраст 6-11 лет.

2-я группа - дети с повышенным ИМТ (n=211), 80 девочек и 131 мальчик. Распределение по возрастным группам более равномерное. Из 211 детей: с избыточной массой тела 104 и с ожирением – 107 детей (табл. 2.1).

Таблица 2.1.
Распределение выборки (n=502) по полу и возрасту по группам ИМТ

	1-я группа - практически здоровые дети (нормальный ИМТ) n=291	**2-я группа (дети с повышенным ИМТ) n=211**	**Всего n=502**
Пол:			
Девочки	147	80	227
Мальчики	144	131	275
Возраст, лет			
3–5	17	13	30
6–8	115	46	161
9–11	132	80	212
12–14	17	46	63
15–17	10	26	36

1-я группа (табл.2.2.) формировалась из практически здоровых детей при проведении профилактических осмотров школьников (г. Москва) и детей из детских садов (Москва и Московская область). Просматривались медицинские

карты, при необходимости проводились консультации специалистов, дополнительные исследования.

Таблица 2.2.
Описательная статистика группы здоровых детей по возрасту, полу, среднее (стандартное отклонение)

Возраст, лет	n	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м2	JUG-SY, см	САД мм рт.ст.	ДАД мм рт.ст.
Девочки							
3–5	11	113 (5)	20 (2)	15,4 (0,7)	38 (4)	99 (7)	57 (4)
6–8	57	128 (8)	25 (4)	15,4 (1,2)	42 (4)	101 (8)	55 (5)
9–11	69	141 (8)	33 (6)	16,6 (1,7)	46 (4)	105 (10)	57 (5)
12–14	6	160 (8)	47 (6)	18,3 (1,7)	51 (5)	112 (5)	60 (4)
15–17	4	163 (5)	53 (4)	19,8 (0,4)	49 (1)	109 (8)	59 (3)
Мальчики							
3–5	6	111 (3)	19 (2)	15,6 (0,9)	37 (2)	103 (6)	56 (4)
6–8	58	129 (7)	26 (3)	15,5 (1,2)	44 (4)	101 (8)	56 (7)
9–11	63	141 (7)	32 (5)	16,2 (1,5)	47 (4)	100 (9)	55 (5)
12–14	11	158 (12)	44 (11)	17,2 (1,9)	49 (6)	109 (11)	60 (8)
15–17	6	169 (7)	57 (7)	19,9 (2,2)	53 (3)	111 (13)	57 (6)

Критерии включения в исследование: отсутствие острой и хронической соматической патологии, нормальный индекс массы тела по полу и возрасту, отсутствие жалоб. Систолическое и диастолическое АД в момент регистрации параметров неинвазивной осциллометрической артериографии в пределах полоростовой нормы (<95 перцентиля нормы). Для школьников – отрицался статус активного курильщика.

Группы девочек и мальчиков не отличались по массо-ростовым параметрам (табл.2.2) и по расстоянию между симфизом и югулярной выемкой (Jug-Sy), соответствующему длине аорты и используемому при вычислении СРПВ. По возрастным параметрам выборка не была сбалансирована, поэтому мы сформировали более равномерно наполненные ростовые группы (табл.2.3.), учитывая вместе с этим, что ряд показателей может быть сильнее связан с ростом, нежели с возрастом [71], и провели в работе анализ параметров артериографии не только по возрастным, половым, но и по ростовым критериям.

В 1-й группе детей было отмечено 65 (22%) детей ростом ≥85-го перцентиля. Из них 25% в группе девочек и 19% - у мальчиков, т.е. среди девочек высоких было в 1,3 раз больше, чем среди мальчиков.

Таблица 2.3.
Распределение практически здоровых детей по росту, n

Рост, см	Девочки	Мальчики
<129	49	42
130-139	39	40
140-149	40	41
>150	19	21
Всего	147	144

2-я группа (табл.2.4) - дети направлялись амбулаторно специалистами КДЦ. Критерии включения в исследование: избыточная масса тела или конституционально-экзогенное ожирение; допускались сопутствующие заболевания - дискинезия желчевыводящих путей, астено-невротические состояния.

Таблица 2.4.
Описательная статистика группы детей с повышенным ИМТ (избыточная масса тела и ожирение) по возрасту, параметрам физического развития, полу (медианы (НК-ВК)

	Мальчики (n=131)	Девочки (n=80)	p
Избыточная масса тела (n=104)	n = 62	n = 42	
Возраст, лет	10 (9–12)	10 (8–12)	0,605
Рост, см	146 (139–160)	144 (131–159)	0,124
ИМТ, кг/м2	20 (19–23)	21 (19–24)	0,201
САД, мм рт.ст.	107 (100–115)	109 (100–116)	0,560
ДАД,мм рт.ст.	58 (55–62)	58 (56–63)	0,803
Ожирение (n=107)	n=69	n=38	
Возраст, лет	10 (8–13)	10 (8–12)	0,462
Рост, см	151 (135–168)	146 (138–161)	0,239
ИМТ, кг/м2	26 (23–30)	27 (24–30)	0,450
САД, мм рт.ст.	115 (106–121)	110 (106–114)	**0,049**
ДАД,мм рт.ст.	60 (55–65)	58 (55–63)	0,279

Примечание: НК — нижний квартиль, ВК — верхний квартиль.Столбец (p) – уровень значимости статистики критерия Манна-Уитни между полами внутри групп по ИМТ (сравнение между столбцами).

Критерием исключения были: пороки развития, в том числе сердца, гемодинамически значимые нарушения ритма сердца, органическая патология

нервной системы, патология почек, эндокринная или генетически-обусловленная форма ожирения.

Различия в уровне систолического АД между девочками и мальчиками в группе ожирения находятся на границе статистической значимости (p=0,049): в группе мальчиков САД несколько выше.

Систолическое АД у мальчиков с ожирением смещено в сторону более высоких значений по сравнению с мальчиками с избыточной массой тела (критерий Манна-Уитни). Статистический критерий не применялся к показателю ИМТ, т.к. группы заведомо различаются по данному показателю (признак группировки).

По возрасту, росту, диастолическое АД (мальчики и девочки), систолическое АД (девочки) различий между детьми с избыточной массой тела и детьми с ожирением нет.

Доля мальчиков (62%) во 2-й группе значимо больше по сравнению с долей мальчиков (50%) в 1-й группе (p = 0,005, z-критерий сравнения 2-х долей в независимых выборках). Основная масса наблюдений приходится на диапазон возраста 6–11 лет. Мальчики 12–14 лет во 2-й группе были выше ростом, чем в 1-й (p=0,019, t-критерий для независимых выборок).

Во 2-й группе 93 (44%) ребенка были ростом ≥ 85-го перцентиля: 39% - в группе с избыточной массой тела и 49% - в группе с ожирением. При избыточной массе тела - 26% высоких наблюдалось среди девочек и 48% - среди мальчиков, т.е. в 1,8 раза больше высоких было у мальчиков (табл.2.5).

Таблица 2.5.
Распределение детей с нормальным ростом и ростом ≥ 85-го перцентиля в зависимости от ИМТ, n

Рост	**Нормальный ИМТ**		**Избыточная масса тела**		**Ожирение**	
	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики
Средний рост	110	116	31	32	23	32
Рост ≥85-го перцентиля нормы	37	28	11	30	14	38
Всего	147	144	42	62	37	70

При ожирении – высоких детей было 38% у девочек и 54% у мальчиков, т.е. в 1,4 раза больше у мальчиков.

Таблица 2.6.
Практически здоровые дети и пациенты с повышенным индексом массы тела по возрасту, параметрам физического развития и артериального давления, медианы (НК-ВК).

	Практически здоровые дети (n=291)	**Пациенты с повышенным ИМТ** (n=211)	**p**
Мальчики (n=275)			
Возраст, лет	9(8-10)	10 (8-13)	p>0,05
Рост, см	137 (129-144)	149(138-165)	**p<0,001**
ИМТ, кг/м2	16 (15-17)	23 (20-27)	**p<0,001**
САД, мм рт.ст.	101 (96-107)	111 (102-119)	**p<0,001**
ДАД, мм рт.ст.	56 (52-59)	59 (55-63)	**p<0,05**
Девочки (n=227)			
Возраст, лет	9 (8-10)	10 (8-12)	p>0,05
Рост, см	135 (127-145)	146 (133-160)	**p<0,001**
ИМТ, кг/м2	16 (15-17)	24 (21-27)	**p<0,001**
САД, мм рт.ст.	103 (97-111)	110 (102-115)	**p<0,001**
ДАД, мм рт.ст.	56 (54-60)	58 (55-63)	**p<0,05**

Примечания: НК — нижний квартиль, ВК — верхний квартиль. ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

При нормальном ИМТ высокие дети в 1,3 раза чаще выявлялись у девочек, а при повышенном ИМТ в 1,6 раза чаще у мальчиков.

Между собой группы 1 и 2 значимо не различались по возрасту. Медиана индекса массы тела во 2-й группе составила 23,5кг/м2 в сравнении с 16,0кг/м2 в 1-й группе и превышала 95-й перцентиль половозрастной нормы распределения ИМТ (табл.2.6.). Показатели индекса массы тела и роста у мальчиков и девочек 2-й группы значимо смещены в сторону больших значений по сравнению с показателями у мальчиков и девочек 1-й группы (p<0,001, сравнение по строкам). Девочки и мальчики в группе с нормальным ИМТ (практически здоровые) и в группе с повышенным ИМТ не отличались между собой по параметрам физического развития, систолического и диастолического АД.

Уровни САД и ДАД при обследовании у детей обеих групп были менее 95-го перцентиля возрастной и поло-ростовой нормы (для исключения погрешностей измерения от случайных ситуативных факторов, влияющих на результат исследования), но во 2-й группе уровни АД значимо смещены в сторону больших значений по сравнению с 1-й группой (табл.2.6.). Высокие мальчики имели значимо выше САД ($p<0,001$) и ДАД ($p=0,005$). У девочек с высоким ростом (≥85 перцентиля нормы) эти различия не были получены.

Сравнение двух групп по показателям неинвазивной осциллометрической артериографии было проведено для выявления изменений у детей с повышенным ИМТ с целью поиска ранних маркеров развития сердечно-сосудистых болезней у детей.

2.2. Описание метода комбинированного суточного мониторирования артериального давления и ЭКГ. Характеристика обследованных групп детей с нормальным и повышенным индексом массы тела. Скрининг-вопросник сна

Комбинированное суточное мониторирование артериального давления и ЭКГ [109] проводили с помощью аппарата Astrocard HS E2 bp (Медитек, ЗАО, Россия), который прошел испытания по протоколу ESH 2001[97]. Измерения АД проводились с интервалом 30 мин двумя методами: осциллометрическим и аускультативным. В период мониторирования соблюдался режим «выходного дня». Суточный мониторинг АД начинался в середине дня (медиана 12-30) и заканчивался в то же время следующего дня. Для анализа были выбраны следующие показатели мониторирования:

- *Средние уровни* систолического (САД, мм рт.ст.) и диастолического (ДАД, мм рт.ст.) артериального давления днем и ночью, средний уровень пульсового АД (ПАД, мм рт.ст.) суточный и ночной. Проводился анализ средних дневных и средних ночных показателей САД и ДАД более 95-го и менее 10-го перцентиля нормы по полу и росту [71,403].

- *Индексы времени* гипертензии (ИВ, %) – процент времени для САД и ДАД выше 95-го перцентиля для данного пола и роста [403].

- Индексы времени гипотензии (ИВ, %) – процент времени для систолического и диастолического АД ниже 10-го перцентиля для данного пола и роста [71, 97].

Индекс времени измененного АД оценивался по общепринятой схеме: менее 25% - СВД (синдром вегетативной дисфункции); от 25% до 50% - лабильные и более 50% - стабильные изменения АД (гипотензия или гипертензия).

- *Суточные индексы* (СИ, %) для САД и ДАД по формуле:

СИ= [(АД день - АД ночь) / АД день] х 100% [98].

Критерии формирования групп по суточной динамике АД были общепринятые [97]:

• *dipper* - степень снижения САД и/или ДАД ночью более 10%, но менее 20 %;

• *non-dipper* - степень снижения АД (САД и/или ДАД) ночью менее 10%;

• *over-dipper* - снижение АД (САД и/или ДАД) ночью более 20%.

• *night-peaker* - повышение АД (САД и/или ДАД) ночью;

Одновременный мониторинг ЭКГ проводили по трем модифицированным отведениям с последующим анализом: ЧСС днем и ночью; суточной, дневной, ночной и утренней вариабельности ритма сердца по стандартному отклонению всех RR интервалов (SDNN, ВРС, мс), нарушений ритма сердца (блокады, паузы, эктопические сокращения), а также анализ продолжительности электрической систолы желудочков (интервала QT).

Было обследовано 232 ребенка (90 девочек и 142 мальчика) в возрасте от 6 до 17 лет. 1-я группа детей - 140 детей с нормальным индексом массы тела; 2-я с повышенным индексом массы тела – 92 (с избыточной массой тела - 56, с ожирением - 36 детей). Дети направлялись на обследование кардиологом с предварительным диагнозом после трехкратного измерения АД методом Короткова.

Критерии включения в исследование – синдром вегетативной дисфункции, артериальная гипотензия или гипертензия, цефалгии, избыточный вес и ожирение. Критерии исключения – гемодинамически значимые аритмии, пороки развития, органическая патология нервной системы, патология почек, эндокринная форма ожирения.

Таблица 2.7.
Распределение практически здоровых детей (с нормальным ИМТ) и детей с повышенным индексом массы тела по половым и возрастным (лет) группам

	Нормальный ИМТ	**Повышенный ИМТ**	**Всего**
Пол			
Девочки	62	27	89
Мальчики	78	65	143
Возраст, лет			
6–8	10	9	19
9–11	33	21	54
12–14	39	35	74
15–17	58	27	85
Всего	140	92	232

Несколько меньше представлена группа 6–8 лет (табл.2.7.) вследствие более плохой переносимости у ребенка (или отказа родителей) от методики комбинированного мониторирования в этом возрасте.

Таблица 2.8.
Параметры физического развития групп здоровых детей и детей с повышенным индексом массы тела, медианы (НК-ВК)

	Мальчики	**Девочки**	p
1-я группа: **ИМТ нормальный**			
Возраст, лет*	15 (12–17)	13 (11–15)	**0,002**
Рост, см	172 (150–180)	154 (142–164)	**<0,001**
ИМТ, кг/м2	19 (17–21)	17 (16–19)	**0,001**
2-я группа: **ИМТ повышен**			
Возраст, лет*	13 (10–15)	13 (11–14)	0,512
Рост, см	169 (150–177)	159 (150–165)	**0,047**
ИМТ, кг/м2	25 (22–27)	24 (21–26)	0,577

Примечания: НК — нижний квартиль, ВК — верхний квартиль.Уровни значимости (p) соответствуют статистике критерия Манна-Уитни между полами внутри групп с нормальным и повышенным ИМТ (сравнение по столбцам)

Распределение возраста значимо (p<0,05) у мальчиков во 2-й группе смещено в сторону меньших значений по сравнению с показателями у мальчиков 1-й группы (сравнение по строкам). По остальным показателям (за исключением индекса массы тела) показатели мальчиков (девочек) между группами значимо не различаются (табл.2.8). Доля мальчиков (71%) во 2-й группе значимо выше по сравнению с долей мальчиков (55%) в 1-й группе, p=0,02, z-критерий сравнения 2-х долей в независимых выборках.

В общей выборке (n=232) выявлено 87 (38%) детей ростом ≥85-го перцентиля половозрастной нормы (табл.2.9), причем при повышенном ИМТ в 1,6 раза больше, чем при нормальном (p=0,040, критерий независимости хи-квадрат). В 1-й группе - 42 высоких (30%): 28% девочек и 32% мальчиков (в 1,1 раза чаще у мальчиков);

во 2-й группе - 45 высоких детей (49%): при избыточной массе тела - 28 (50%) (мальчиков в 1,3 раза больше, чем девочек), а при ожирении – 17 (47%) (мальчиков в 2,2 раза больше). Вцелом при повышенном ИМТ высокие мальчики встречались в 1,5 раза чаще, чем девочки.

Таблица 2.9.
Распределение детей среднего роста и ростом ≥ 85-го перцентиля в группах по изменению ИМТ (n=232)

	Нормальный ИМТ		**Всего**	**Избыточная масса тела**		**Всего**	**Ожирение**		**Всего**
	Д	М		Д	М		Д	М	
Рост <85-го перцентиля	46	52	98	11	17	28	6	13	19
Рост ≥85-го перцентиля	18	24	42	8	20	28	2	15	17
Всего	64	76	140	19	37	56	8	28	36

Примечание – Д - девочки, М - мальчики

Перед мониторированием родители заполняли разработанный нами скрининг-вопросник сна, который включал прямые и косвенные признаки нарушения дыхания во сне с вариантами ответов «да», «нет» или «затрудняюсь ответить» (Приложение 1).

Из 232 детей в анализ комбинированного мониторирования АД и ЭКГ после качественной и количественной оценки было включено 211 детей (21 ребенок не был включен в исследование вследствие фактора «плохой ночи» или нарушения режима дня и ночи). Для классификации по индексу времени измененного АД по результатам СМАД (лабильная и стабильная гипотензия, лабильная и стабильная гипертензия, СВД, сочетание лабильной или стабильной гипотензии днем и лабильной или стабильной гипертензии ночью) были отобраны 199 детей. 12 детей не вошли в классификацию, т.к. у них были выявлены более сложные комбинированные (гипотензия и гипертензия) лабильные и/или стабильные изменения систолического и диастолического АД в один и тот же период суток. Из этих 12-ти - у 11 детей были неизмененные, а у 1 пациента – измененные среднедневные и средненочные уровни АД.

2.3. Описание метода полисомнографии. Характеристика обследованных групп детей с нормальным и повышенным индексом массы тела и хроническими болезнями (хронической патологией ЛОР-органов, протекающей с назальной обструкцией; с болезнями нервной системы; бронхиальной астмой) и группы сравнения (практически здоровые дети)

Полисомнография проводилась в условиях Консультативно-диагностического центра в специально оборудованном помещении на приборе экспертного класса Embla S7000 (США). Полисомнографическая запись производилась в течение всего времени ночного сна. Начало исследования определялось обычным для ребенка временем отхода ко сну (21.30-22.30); конец исследования определялся также естественным пробуждением ребенка (8:00–9:00). Оценка параметров проводилась в соответствии с международными рекомендациями и критериями [132, 238, 368, 375].

Регистрация ЭЭГ производилась в 4 основных отведениях, используемых в полисомнографии: центральных (С3, С4) — для определений стадий сна; затылочных (О1, О2) — для регистрации альфа-активности. ЭЭГ

регистрировалось с референтными электродами в области мастоидальных костей и заземляющим электродом на лбу в соответствии с международными рекомендациями проведения и критериями оценки - A. Rechtschaffen и A. Kales (1968) [375]. На основании анализа этих показателей строилась гипнограмма, которая отражает динамику стадий и фаз сна в течение периода регистрации.

При оценке полисомнографии анализировали:

- *процентную представленность стадий фазы медленного сна и фазы быстрого сна по отношению к общему времени сна* (S1, S2, S3+S4, REM,%);

- *показатели общего времени бодрствования внутри сна* (Awake,%);

- *индекс апноэ/гипопноэ* (количество эпизодов апноэ/гипопноэ за 1 час); среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд /мин);

- *вариабельность ЧСС в ночной период* (SDNN,мс);

- а также *уровень насыщения крови кислородом* (SPO2,%).

Методом полисомнография было обследовано 120 детей в возрасте от 3 до 17 лет — 41 (34%) девочек и 79 (66%) мальчиков.

Таблица 2.10.
Показатели физического развития детей в зависимости от ИМТ по возрастным группам, средние (стандартные отклонения)

Нормальный ИМТ Возраст,лет	**n**	**Рост, см**	**Вес, кг**	**ИМТ, кг/м2**	**Избыточная масса тела**	**Ожирение**
3-5	12	113 (20)	17,5 (2,4)	14,2 (2,5)	-	-
6-8	21	126 (6)	23,7 (3,4)	14,8 (1,3)	-	-
9-11	14	140 (6)	31,2 (4,7)	15,8 (1,4)	-	-
12-14	13	160 (12)	44,3 (10)	17,2 (2,1)	-	-
15-17	15	171 (8)	60,1 (7,7)	20,4 (1)	-	-
Всего	75				-	-
Повышенный ИМТ Возраст, лет	**n**	**Рост, см**	**Вес, кг**	**ИМТ, кг/м2**		
3-5	5	110 (10)	22,1 (4,5)	18,1 (1,5)	4	1
6-8	14	126 (7)	33,7 (8,9)	21 (3,9)	8	6
9-11	14	140 (9)	45,1 (11,5)	22,8 (3,8)	7	7
12-14	9	164 (8)	67,4 (10,7)	25,3 (4,5)	6	3
15-17	3	179 (10)	91,3 (14)	28,3 (1,2)	2	1
Всего	45*				27	18

** Общее количество детей с изменением массы тела превосходит объем группы IV, так как 11 детей с избыточной массой тела вошли в другие группы по патологиям.*

Вначале был проведен анализ параметров полисомнографии у детей в объединенной группе только по критерию индекса массы тела (табл.2.10.). Из 120 детей 45 (37%) имели повышенный индекс массы тела: избыточную массу тела 27 (60%) и ожирение 18 (40%). По параметру роста из группы с повышенным индексом массы тела (n=45) была выделена группа из 11 детей ростом ≥85-го перцентиля (24%): 8 (44%) высоких детей в группе ожирения и 3 (11%) в группе с избыточной массой тела. 18 (24%) высоких детей выявлены в группе с нормальным индексом массы тела (таблица 2.13). При повышенном ИМТ высокие дети все мужского пола. При нормальном ИМТ высоких мальчиков (31%) было выявлено в 2,8 раза больше, чем девочек (11%) (табл.2.11).

Таблица 2.11.

Дети среднего роста и ростом ≥85-го перцентиля нормы с распределением по полу при нормальном индексе массы тела, при избыточной массе тела и при ожирении (n)

	Группы по ИМТ								
Рост	**ИМТ в норме**			**Избыточная масса тела**			**Ожирение**		
	Пол			Пол			Пол		
	Д	М	Всего	Д	М	Всего	Д	М	Всего
	n	n	n	n	n	n	n	n	n
Рост <85-го перцентиля	24	33	57	9	15	24	5	5	10
Рост ≥85-го перцентиля	3	15	18	0	3	3	0	8	8
Всего	27	48	75	9	18	27	5	13	18

Примечание – М – мальчики, Д - девочки

На втором этапе исследования 120 детей были распределены по группам патологий: I группа - с болезнями нервной системы - 31 ребенок, II - с патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией - 18 детей, III - с бронхиальной астмой - 24 детей, IV – с избыточной массой тела и ожирением - 34, 13 практически здоровых детей составили группу сравнения (таблица 2.12). Среди мальчиков между группами по патологиям наблюдаются значимые различия по возрасту (p=0,015), росту (критерий Краскала-Уоллиса, p=0,018) (табл.2.13). Среди девочек между группами по патологиям различий по

возрасту (p=0,056) и росту (p=0,058, критерий Краскала-Уоллиса) нет. Различия по ИМТ между патологиями значимы и для мальчиков, и для девочек за счет наличия группы с избыточной массой тела и ожирением.

Таблица 2.12.
Показатели физического развития обследованных детей в группе сравнения (практически здоровые) и по патологиям, число детей (n) , средние (стандартные отклонения)

	Мальчики				**Девочки**				p
	n	Медиана	НК	ВК	n	Медиана	НК	ВК	
	Группа сравнения (практически здоровые дети)								
Возраст, лет	6	12	8	15	7	8	7	15	0,445
Рост, см		141	126	164		133	128	162	0,731
ИМТ, кг/м2		17	15	18		15	15	21	0,628
	Болезни нервной системы								
Возраст, лет	19	7	4	13	12	10	9	13	0,152
Рост, см		129	111	162		139	127	155	0,326
ИМТ, кг/м2		16	15	17		16	15	17	0,617
	ЛОР-патология с назальной обструкцией								
Возраст, лет	12	8	7	10	6	7	3	8	0,102
Рост, см		129	123	141		116	105	129	0,067
ИМТ, кг/м2		15	15	17		16	15	17	0,964
	Избыточная масса тела и ожирение								
Возраст, лет	25	11	9	13	9	8	7	11	0,140
Рост, см		146	130	166		130	115	145	**0,037**
ИМТ, кг/м2		25	21	27		21	19	25	0,120
	Бронхиальная астма								
Возраст, лет	17	14	10	15	7	14	8	16	0,804
Рост, см		151	142	176		159	127	166	0,494
ИМТ, кг/м2		19	17	20		19	15	21	0,951

Примечание - НК — нижний квартиль, ВК — верхний квартиль, p — уровни значимости статистики Манна-Уитни сравнения между полами внутри групп (сравнение по столбцам). В группах патологий 11 детей имели избыточную массу тела.

На предварительном этапе обследования проводилось заполнение разработанной нами анкеты-вопросника сна (Приложение 2) в процессе беседы врача с пациентами и их родителями. Использовалась закрытая шкала ответов «да–нет». Для части вопросов предлагались на выбор более развернутые варианты ответов. Общие сведения анкеты включают в себя помимо паспортных данных ребенка, расписания сна ребенка, данные о симптомах, наблюдаемых во время ночного сна, и симптомах, наблюдаемых в утреннее и дневное время, позволяющие выявить прямые и косвенные признаки

нарушения дыхания во время сна. Критерии включения-исключения в группы патологий и группу сравнения представлены в табл.2.13.

Таблица 2.13.
Критерии включения-исключения в группе сравнения (практически здоровые дети) и по группам патологий

Критерии соответ-ствия	**Группа сравнения**	**Группа I**	**Группа II**	**Группа III**	**Группа IV**
Критерии включения	ИМТ±1SD, отсутствие субъективных жалоб	Синдром вегетативной дисфункции, цефалгии, синдром дефицита внимания и гиперактивности	Хроническая патология ЛОР-органов с назальной обструкцией (аденоиды II–III ст., гипертрофия небных миндалин II–III ст., искривление носовой перегородки)	Бронхиальная астма среднетяжелого и тяжелого течения, атопическая форма в стадии ремиссии. Допускалась базисная противовоспалительная терапия в виде ингаляционных глюкокортикоидов под наблюдением врача	Избыточная масса тела - 1SD <ИМТ <2SD и экзогенно-конституциональное ожирение ИМТ >2SD
Критерии исключения	Острые и хронические заболевания	Патология ЛОР-органов с признаками назальной обструкции, ожирение	Ожирение (ИМТ>2SD)	Неконтролируемая бронхиальная астма, патология ЛОР-органов с выявленной назальной обструкцией в период обследования, ожирение.	Патология ЛОР-органов с назальной обструкцией.

Примечание - *ИМТ – индекс массы тела.*

Для длительного мониторинга показателей глюкозы крови мы применяли **систему непрерывного мониторирования уровня глюкозы (СНМУГ)** - Guardian Real-Time (Medtronic MiniMed, США) [155, 171]. Система 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 каждые 10 сек в межклеточной жидкости в диапазоне 40-400 мг/дл (2,2-22,2 ммоль/л),

сохраняет средние значения каждые 5 мин, в общей сложности 288 измерений в день. Система калибруется с помощью измерения глюкозы в капиллярной крови. Глюкоза в капиллярной крови измеряется несколько раз в течение этого периода родителями, а иногда и самими детьми с помощью глюкометра OneTouch Select. Записи профилей выполняются в течение 72 часов.

При проведении исследования также ведется дневник, куда заносится подробная информация о приемах пищи и лекарственных средств, физической активности, а также периодах сна и бодрствования. В память прибора заранее заносятся параметры допустимых колебаний уровня гликемии. Концентрация глюкозы 3,3 ммоль/л была выбрана в качестве нижнего гликемического порога, а 6,1 ммоль/л — в качестве верхнего гликемического порога. Отклонения ниже минимального порога в программе оценивались как гипогликемические состояния, отклонения выше допустимого верхнего порога — как гипергликемические состояния.

Полученные данные затем обрабатываются с помощью компьютерного программного обеспечения и воспроизводятся в виде числовых значений, диаграмм, графиков. Методом длительного мониторирования глюкозы в тканевой жидкости (Guardian) в амбулаторных условиях было обследовано 16 детей в возрасте 8-17 лет, из них — 14 детей из группы с повышенным ИМТ, 10 из 14-ти детей имели рост ≥85-го перцентиля нормы.

2.4. Статистическая обработка полученных данных

Статистическая обработка выполнена в программном пакете IBM SPSS Statistics 21. Сводные таблицы и диаграммы с описательной статистикой содержат оценки долей (в %) для категориальных показателей, 10 перцентиль, 50 (медиана), 90 и 95 перцентиль. В случае малого размера групп (например, при обобщении результатов мониторирования глюкозы) квартильные оценки были заменены средним (M) и стандартным отклонением (SD), также приводились минимальные и максимальные значения. Оценки воспроизводимости результатов исследования неинвазивной артериографии были получены с помощью средней абсолютной и относительной разности между измерениями, а также с помощью коэффициента внутриклассовой корреляции (ICC). Графически различия в распространенности тех или иных признаков между группами иллюстрировали кластеризованными столбцовыми диаграммами, связь между количественными признаками — диаграммами разброса. Численно связь двух количественных признаков оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона, а при наличии в распределениях выраженной асимметрии и выбросов - ранговой корреляции Спирмена. Проверка связи между категориальными показателями выполнялась с помощью таблиц сопряженности и критерия Хи-квадрат (а в случае разреженных таблиц сопряженности – точного критерия Фишера). Для описания разброса количественного признака и сравнения групп по уровню этого признака применяли «ящичковые» диаграммы, отображающие квартили распределения и границы 1,5 межквартильных размахов с отметкой отдельных наблюдений, выходящих за этих границы. Для сравнения уровня количественных показателей в группах использовали критерии Манна–Уитни (при сравнении двух групп) и Краскела–Уоллиса (при сравнении более чем двух групп). Там, где распределение признака можно было считать приблизительно нормальным, для сравнения уровня показателей между двумя группами применялся t-критерий Стьюдента. В отдельных случаях, там, где требовалось проверить

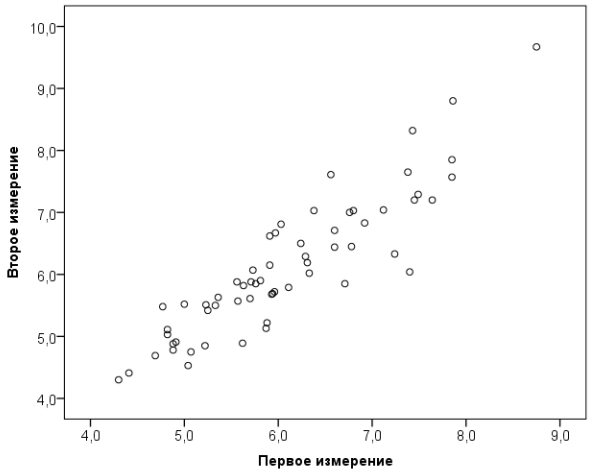
сохранение характера зависимости при исключении влияния других возможных факторов, применялись параметрические модели регрессионного и дисперсионного анализа, а также частная корреляция. Сравнение долей производили при помощи z-критерия. Проверка на равенство коэффициентов корреляции между группами выполнена с помощью z-критерия (самостоятельная реализация с помощью командного языка статистической программы). Значимость статистик критериев фиксировали при $p<0,05$. При необходимости попарного сравнения нескольких групп в уровень значимости вводили поправку Бонферрони. Сопоставление диагностической ценности ряда показателей иллюстрировалось построением ROC-кривых.

ГЛАВА 3. НЕИНВАЗИВНАЯ ОСЦИЛЛОМЕТРИЧЕСКАЯ АРТЕРИОГРАФИЯ У ДЕТЕЙ 3-17 ЛЕТ (ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ И ПРИ ПОВЫШЕННОМ ИНДЕКСЕ МАССЫ ТЕЛА)

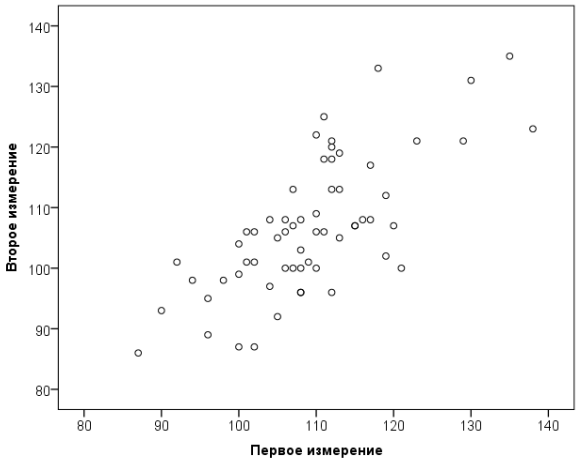
3.1 Анализ показателей артериографии (скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации, центрального АД, пульсового АД) и их зависимость от возраста, роста и пола ребенка у практически здоровых детей 3-17 лет

3.1.1 Изучение воспроизводимости показателей в общей исследуемой выборке. Сводная статистика показателей артериографии (скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации, центрального АД, пульсового АД) у практически здоровых детей в зависимости от возраста, роста и пола

Исследование показателей функции крупных артерий и центральной и периферической гемодинамики методом неинвазивной осциллометрической артериографии, проводимое на аппарате TensioClinic-TL1, является полностью автоматизированным, новым, но пока еще широко не используемым в педиатрической клинической практике в России [117]. В связи с этим нами была проверена воспроизводимость его показателей у 62 детей в возрасте от 5 до 11 лет (30 мальчиков и 32 девочки) из общей выборки с нормальным и с повышенным ИМТ. Исследование проводилось дважды, одним исследователем, с промежутком времени между измерениями 30-40 мин. Проведена оценка воспроизводимости для параметров: скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации, систолическое АД, диастолическое АД, центральное АД, пульсовое АД, ЧСС.



СРПВ, м/с



САД, мм рт. ст.

Рисунок 3.1. Сравнительный разброс значений при повторном измерении скорости распространения пульсовой волны (СРПВ, м/с) и систолического АД (САД, мм рт.ст.)

В таблице 3.1 показано, что у СРПВ, индекса аугментации и ЧСС – отличная воспроизводимость. Воспроизводимость показателя скорости распространения пульсовой волны оказались выше, чем у систолического и диастолического АД (рис.3.1).

Таблица 3.1.

Воспроизводимость (ICC) показателей артериографии

	Средняя абс. Разность	**Средняя абс. разность, %**	**95-й процентиль абс. разности**	**ICC**
СРПВ, м/с	0,36	6	0,94	0,90
ИА,%	6,3	13	16	0,81
САД, мм рт.ст.	6,5	6	16	0,70
ДАД, мм рт.ст.	3	5	8	0,76
ЧСС, уд/мин	4	5	18	0,87
ПАД, мм рт.ст.	6	12	15	0,66
ЦАД, мм рт.ст.	6	6	12	0,65

У остальных показателей (САД, ДАД, ПАД и ЦАД) воспроизводимость хорошая. Таким образом, параметры артериографии имеют приемлемую для

практической работы воспризводимость результатов и все показатели, но особенно СРПВ, устойчивы к ситуативным состояниям.

Распределение параметров приведено на рис.3.2. Распределение СРПВ тяготеет к нормальному, хотя и имеет признаки асимметрии в связи с существованием небольшого числа увеличенных значений (10-й перцентиль - 5,0, медиана - 5,8, 95-й перцентиль - 7,0). У ИА - нормальное распределение (10-й перцентиль - 66, медиана - 50, 95-й перцентиль - 34). У ЦАД является почти симметричным, с основной массой наблюдений в интервале 85-100 мм рт. ст.

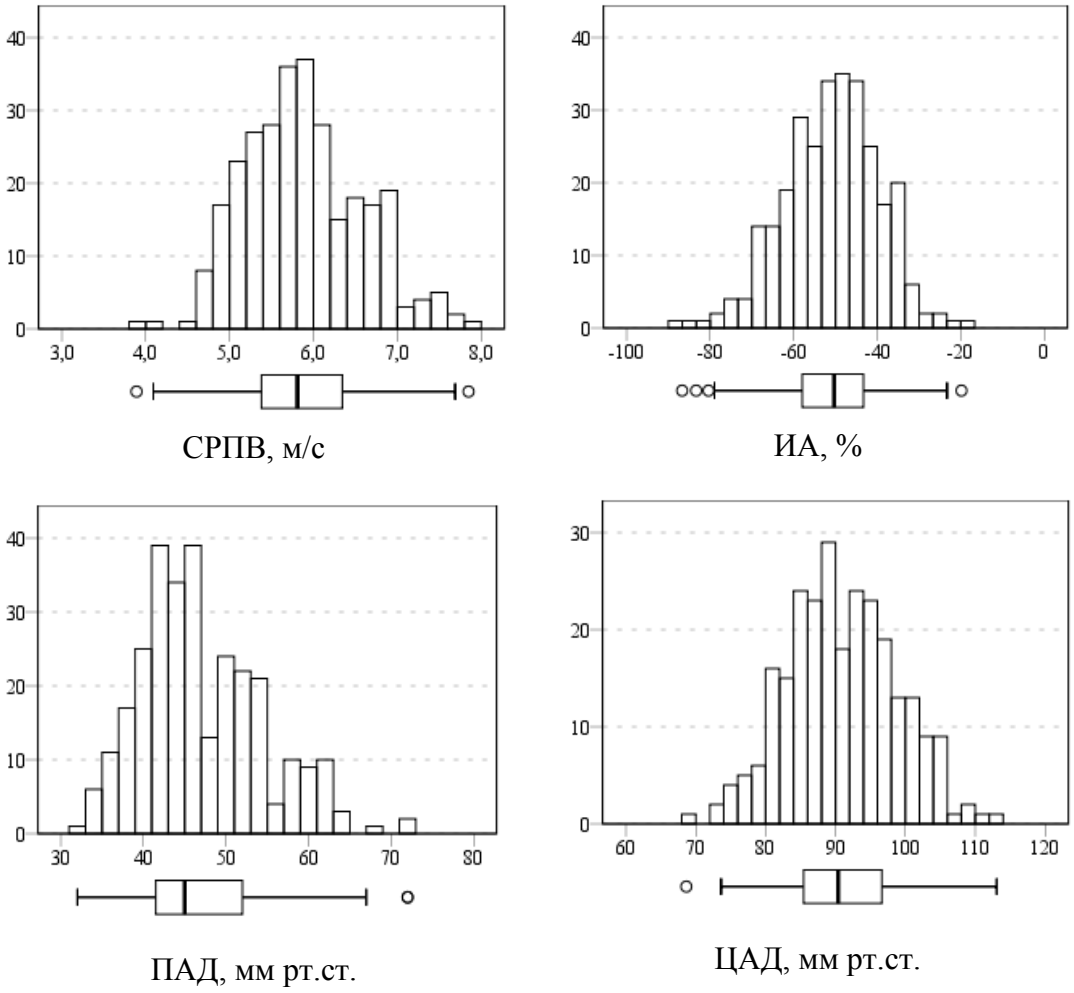


Рисунок 3.2. Распределения показателей артериографии в группе здоровых детей

Примечание: На гистограммах приведено количество наблюдений. Ящичковая диаграмма содержит диапазон центральных 50% значений и 1,5 межквартильных размаха (критерий выбросов Тьюки), вертикальная линия соответствует медиане. СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ИА - индекс аугментации, ПАД – пульсовое АД, ЦАД – центральное АД.

Распределение ПАД тяготеет к нормальному распределению, хотя имеет признаки асимметрии с некоторым количеством увеличенных значений (10-й перцентиль - 37, медиана - около 45 мм рт.ст., 95 перцентиль - 60 мм рт.ст.).

Мы провели сравнительный анализ корреляции показателей артериографии с возрастом и ростом.

Таблица 3.2.
Коэффициенты корреляции (Пирсона) между показателями неинвазивной осциллометрической артериографии и ростом и возрастом детей (n=291)

	СРПВ, м/с	**ИА, %**	**ПАД,** мм рт.ст.	**ЦАД,** мм рт.ст.
Рост, см	0,167 **p = 0,004**	-0,376 **p<0,001**	0,243 **p<0,001**	0,162 **p=0,009**
Возраст, лет	0,068 p = 0,248	-0,299 **p<0,001**	0,194 **p=0,001**	0,104 p = 0,096

Примечание: СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ИА – индекс аугментации, ПАД – пульсовое АД, ЦАД – центральное АД.

Между ростом и возрастом и показателями артериографии наблюдаются положительные корреляции табл.3.2. Однако, с ростом, в отличие от возраста, значимость связи показателей везде присутствует, и коэффициенты надежно оцениваются как положительные. Группы по росту в нашем исследовании лучше сбалансированы, чем по возрасту, и это было учтено в ходе дальнейшего анализа.

В представленных таблицах 3.3 и 3.4 показаны параметры артериографии по группам пола, возраста и роста – показатели эндотелиальной функции (СРПВ и ИА), центральной (ЦАД) и периферической (САД, ДАД и ПАД) гемодинамики.

Видно, что с возрастом и ростом, как у мальчиков, так и у девочек, наблюдается повышение уровней всех показателей, за исключением индекса аугментации, который снижается.

Таблица 3.3. Показатели артериографии у здоровых детей в зависимости от возраста и роста, среднее (стандартное отклонение)

	n	Рост, см	ИМТ, кг/м2	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	СРПВ, м/с	ИА, %	ЦАД, мм рт.ст.	ПАД, мм рт.ст.
Возраст, лет									
6-8	115	129 (7)	15 (1,2)	101 (8)	55 (6,2)	5,7 (0,7)	-48 (11)	90 (7,2)	46 (6,7)
9-11	132	141 (7)	16 (1,6)	103 (10)	56 (5,2)	6,0 (0,7)	-53 (11)	91 (8,4)	47 (7,8)
12-14	17	159 (11)	18 (1,9)	110 (10)	60 (6,3)	5,7 (0,6)	-56 (10)	98 (8,4)	50 (7,3)
15-17	10	167 (7)	20 (1,6)	110 (11)	58 (5)	5,7 (0,7)	-59 (13)	93 (7,1)	52 (10,5)
Рост, см									
≤ 129	91	122 (6)	15 (1,1)	100 (7,6)	56 (5,7)	5,6 (0,7)	-46 (9)	90 (7)	44 (5,9)
130-139	79	134 (3)	16 (1,3)	102 (8,9)	55 (6)	5,9 (0,6)	-51 (10)	91 (8)	47 (7,8)
140-149	81	144 (3)	16 (1,5)	102 (9,4)	56 (5,3)	6,1 (0,7)	-51 (13)	91 (8)	46 (7,5)
≥ 150	40	159 (9)	18 (1,9)	110 (9,4)	59 (5,1)	5,9 (0,8)	-61 (9)	95 (8)	52 (7,7)

Примечание – ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ИА - индекс аугментации,ЦАД – центральное АД , ПАД – пульсовое АД.

Таблица 3.4. Показатели артериографии у здоровых детей в группах по полу и возрасту, среднее (стандартное отклонение)

Возраст, лет	n	Рост, см	ИМТ, кг/м2	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	СРПВ, м/с	ИА, %	ЦАД, мм рт. ст.	ПАД, мм рт. ст.
Девочки									
3-5	11	113 (5)	15,4 (0,7)	99 (7)	57 (4)	5,7 (0,7)	-45 (9)	90 (5)	42 (5)
6-8	57	128 (8)	15,4 (1,2)	101 (8)	55 (5)	5,6 (0,6)	-48 (12)	90 (6)	46 (8)
9-11	69	141 (8)	16,6 (1,7)	105 (10)	57 (5)	6,1 (0,7)	-52 (10)	93 (8)	48 (8)
12-14	6	160 (8)	18,3 (1,7)	112 (5)	60 (4)	5,8 (0,8)	-59 (8)	98 (6)	52 (4)
15-17	4	163 (5)	19,8 (0,4)	109 (8)	59 (3)	5,4 (0,3)	-55 (8)	98 (4)	50 (7)
Мальчики									
3-5	6	111 (3)	15,6 (0,9)	103 (6)	56 (4)	6 (0,8)	-44 (10)	93 (5)	47 (7)
6-8	58	129 (7)	15,5 (1,2)	101 (8)	56 (7)	5,9 (0,7)	-48 (10)	90 (8)	45 (6)
9-11	63	141 (7)	16,2 (1,5)	100 (9)	55 (5)	5,9 (0,7)	-54 (12)	88 (8)	45 (7)
12-14	11	158 (12)	17,2 (1,9)	109 (11)	60 (8)	5,6 (0,5)	-54 (11)	98 (10)	50 (9)
15-17	6	169 (7)	19,9 (2,2)	111 (13)	57 (6)	5,9 (0,9)	-62 (15)	89 (7)	53 (13)

Примечание – ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ИА - индекс аугментации,ЦАД – центральное АД , ПАД – пульсовое АД.

3.1.2 Анализ скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) у практически здоровых детей 3-17 лет. Центильная таблица показателя с делением по возрасту, росту и полу

Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) — ключевой показатель артериографии, характеризующий функцию крупных артерий, представлен у практически здоровых детей в таблицах по критериям возраста, роста и пола (табл.3.5).

Таблица 3.5.
Перцентили скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) у здоровых детей в зависимости от возраста (лет), роста (см) и пола

	n	Min	Max	P10	Med	P90	P95
Пол							
Девочки	147	4,1	7,5	4,9	5,8	6,9	7,0
Мальчики	144	3,9	7,9	5,0	5,8	6,8	7,2
Возраст, лет **Девочки**							
3-5	11	4,5	6,8	4,8	5,6	6,6	6,8
6-8	57	4,1	7,0	4,9	5,6	6,5	6,9
9-11	69	4,8	7,5	5,2	**6,1**	7,0	7,3
12-14	6	4,7	7,1	4,7	5,6	7,1	7,1
15-17	4	5,0	5,7	5,0	5,5	5,7	5,7
Мальчики							
3-5	6	5,1	7,4	5,1	5,7	7,4	7,4
6-8	58	3,9	7,7	5,0	5,8	6,7	7,4
9-11	63	4,7	7,9	5,1	5,8	6,8	7,0
12-14	11	4,9	6,6	5,1	5,7	6,1	6,6
15-17	6	4,8	7,4	4,8	5,8	7,4	7,4
Рост, см **Девочки**							
≤ 129	49	4,1	6,9	4,8	5,5	6,5	6,8
130-139	39	4,9	7,0	5,1	5,9	6,9	7,0
140-149	40	4,8	7,5	5,2	**6,2**	7,2	7,4
≥ 150	19	4,7	7,1	5,0	5,7	6,9	7,1
Мальчики							
≤ 129	42	3,9	7,4	5,0	5,7	6,4	6,7
130-139	40	4,8	7,7	5,0	5,8	6,8	7,1
140-149	41	4,8	7,7	5,1	5,8	6,8	6,9
≥ 150	21	4,7	7,9	5,1	5,9	7,2	7,4

Мы привели оценку основных перцентилей показателя в популяции. Наполненность возрастных групп неоднородна: группы детей 6-8-ми и 9-11-ти лет - наиболее наполненные. В объединенной группе (мальчики и девочки) возрастные различия статистически значимы (критерий Краскала-Уоллеса, $\chi2=10,7$, $df=4$, $p=0,030$), а различия между полами не выявлены (табл.3.4).

Критерий Краскала-Уоллиса регистрирует значимые различия уровня СРПВ у девочек между возрастными группами ($p<0,001$). При этом группы 3-5 и 6-8 лет формируют одну гомогенную группу по уровню СРПВ, а группы 9-11 и 12-14 лет - другую. При переходе от группы 6-8 к группе 9-11 лет медиана СРПВ у девочек вырастает с 5,6 до 6,1 м/с ($p<0,001$). Снижение медианы в следующей возрастной группе может быть случайной вариацией выборки в связи с небольшим количеством наблюдений.

У мальчиков между представленными возрастными группами критерий Краскала-Уоллиса показывает тенденцию к росту СРПВ: можно увидеть, что прирост медианы СРПВ повышается к 12-14 годам, но на представленном возрастном диапазоне повышение достаточно слабое, чтобы его надежно подтвердить ($p=0,057$).

При распределении детей по ростовому параметру наполненность групп лучше. При этом сохранилась нелинейность динамики СРПВ у девочек со значимым повышением этого показателя в группе с ростом 140-149 см, что соответствует возрасту 9-11 лет ($p<0,001$). Повышение этого показателя у мальчиков в нашей выборке по росту наблюдается позднее, чем у девочек, как и в предыдущем анализе по возрасту, однако, статистически значимые различия по СРПВ между ростовыми группами вновь удается подтвердить только для девочек, тогда как для мальчиков наблюдаемый уровень значимости составил $p=0,607$). Таким образом, получена нелинейная динамика изменения скорости пульсовой волны - с более ранним и статистически значимым повышением у девочек по сравнению с мальчиками.

3.1.3 Сравнение результатов исследования скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) у практически здоровых детей российской популяции с международным популяционным исследованием

Одним из немногочисленных исследований скорости распространения пульсовой волны у здоровых детей является исследование в Венгрии, проведенное на 3374 детях аналогичного возрастного диапазона (3-18 лет). Мы сопоставили собственные результаты с этим международным популяционным исследованием. Мы стандартизировали нормативы для референсной популяции по индексу массы тела и уровню АД (САД и ДАД), применив венгерские показатели [117]. Под венгерское определение нормы по параметрам физического развития попало 320 детей, из них - 291 из группы здоровых и 29 с незначительным повышением ИМТ. Распределение скорости пульсовой волны на гистограмме в этой референсной группе было получено симметричное, (рис. 3.3).

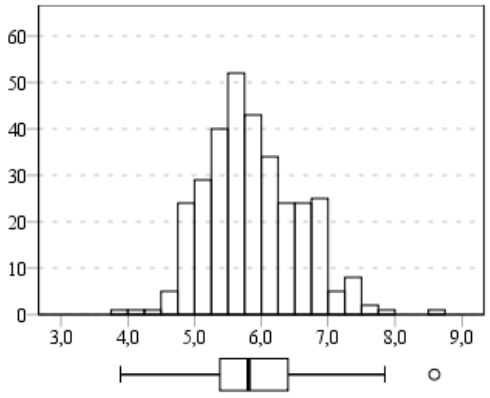


Рисунок 3.3. Распределение СРПВ, м/с, среди референсных индивидов в группе, подготовленной для сравнения с венгерскими детьми

Поскольку типичные значения СРПВ для половозрастных групп в референсном исследовании у венгерских специалистов были обобщены в виде средних и стандартных отклонений, мы также для сравнения приводим здесь средние и стандартные отклонения по укрупненным возрастным группам, учитывая сравнительно небольшое количество детей в нашем исследовании.

В таблице 3.6 видно, что полученные нами данные, при использовании аналогичного метода, согласуются с показателями СРПВ у детей в венгерской

выборке. После стандартизации выборок по параметрам физического развития воспроизвелись аналогичные зарубежным средние уровни и возрастная динамика этого показателя с таким же более ранним его повышением у девочек.

Таблица 3.6.
Средние ± стандартные отклонения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ, м/с) у детей в разных половозрастных группах (референсные индивиды), в скобках приведены *n*

Возраст, лет	СРПВ (наш результат)	СРПВ (Хидвеги и др., Венгрия)
	Мальчики	
3-5	5,8 ± 0,9 (7)	5,5 ± 0,6 (53)
6-8	5,9 ± 0,7 (68)	5,5 ± 0,5 (85)
9-11	5,9 ± 0,7 (75)	5,5 ± 0,7 (81)
12-14	5,6 ± 0,5 (11)	5,8 ± 0,6 (169)
15-17	6,3 ± 1,2 (8)	6,2 ± 0,6 (162)
	Девочки	
3-5	5,6 ± 0,7 (12)	5,3 ± 0,6 (43)
6-8	5,6 ± 0,6 (59)	5,5 ± 0,6 (72)
9-11	**6,1 ± 0,7 (70)**	**5,7 ± 0,7** (63)
12-14	5,8 ± 0,8 (6)	5,9 ± 0,6 (195)
15-17	5,4 ± 0,3 (4)	6,0 ± 0,5 (174)

Для Хидвеги Е.и др. [117]в таблице приведены значения для центрального возраста из соответствующего интервала возрастов, т.к. оценки были сделаны для каждого возраста отдельно.

После наложения венгерских норм (3-й и 97-й процентили) [117] с учетом пола и возраста получена следующая статистика выхода за границы нормы (табл.3.7).

Таблица 3.7.
Частота и доля случаев выхода за границы норм СРПВ по данным Хидвеги и др. (Венгрия) в российском исследовании

СРПВ, м/с	n	%
Менее 3-го перцентиля нормы	2	0,6
Норма (более 3-го и менее 97-го перцентиля)	282	88,1
Более 97-го перцентиля нормы	36	11,3
Всего	320	100

Таким образом, 2 пациента оказываются ниже 3-го перцентиля нормы и 36 (11%) >97-го перцентиля нормы по показателю СРПВ. Иными словами, можно утверждать, что популяция российских детей по уровню СРПВ смещена

вверх относительно венгерских норм. Более подробные сведения о нарушении норм в группах по полу и возрасту дает следующая диаграмма (рис.3.4):

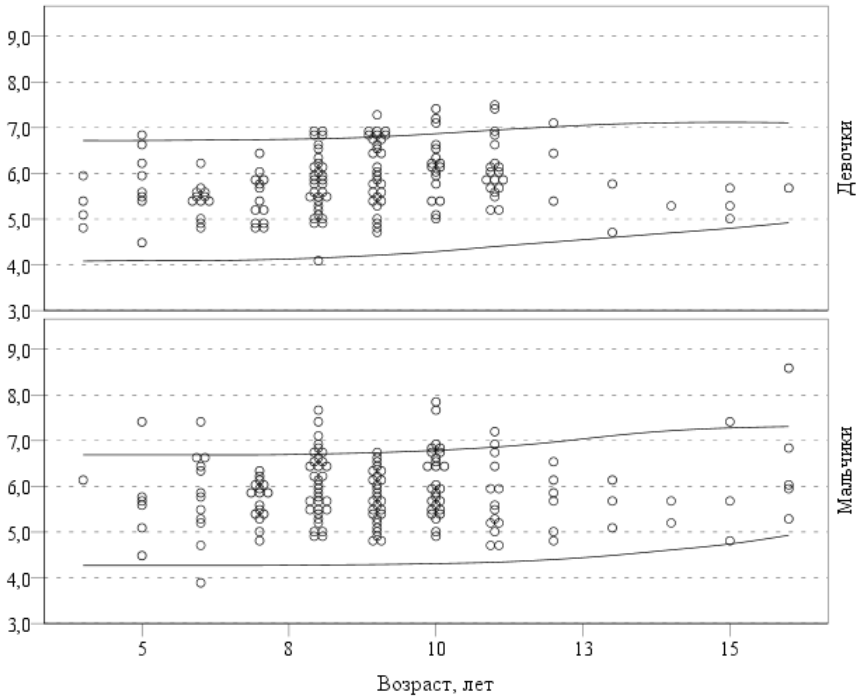


Рисунок 3.4. Индивидуальные значения СРПВ (м/с) у референсных индивидов в российском исследовании относительно венгерских норм

Примечание: точками обозначены значения отдельных пациентов. Линии обозначают референсные границы (3, 97 процентили), Хидвеги Е. и др. [117].

В результате анализа нами выявлено, что у 36 (11%) детей обоего пола в российской популяции в возрасте 9-11 лет уровень СРПВ выше 97-го перцентиля международной нормы.

3.1.4 Анализ индекса аугментации (ИА) у практически здоровых детей 3-17 лет. Центильная таблица показателя с делением по возрасту, росту и полу

Индекс аугментации (ИА) - второй ключевой показатель функции крупных артерий. Мы провели изучение ИА на плечевой артерии. На основе приведенной описательной статистики показателя ИА можно заметить следующее: ИА уменьшается (уходит дальше от нуля в отрицательную сторону) с возрастом. У мальчиков показатель ИА в целом ниже, чем у девочек (табл.3.8).

Таблица 3.8.
Перцентили индекса аугментации (ИА, %) у здоровых детей в зависимости от возраста (лет) и пола

	n	Min	Max	P10	Med	P90	P95
Пол							
Девочки	147	-79	-20	-66	-49	-36	-34
Мальчики	144	-87	-24	-67	-51	-36	-34
Возраст, лет Девочки							
3-5	11	-67	-32	-49	-45	-39	-32
6-8	57	-74	-20	-67	-47	-34	-31
9-11	69	-79	-31	-65	**-52**	-37	-35
12-14	6	-71	-47	-71	-60	-47	-47
15-17	4	-64	-45	-64	-56	-45	-45
Мальчики							
3-5	6	-54	-27	-54	-47	-27	-27
6-8	58	-76	-24	-60	-48	-34	-33
9-11	63	-83	-26	-70	-53	-42	-37
12-14	11	-68	-37	-64	-57	-39	-37
15-17	6	-87	-41	-87	-62	-41	-41

Показатель прироста индекса аугментации (ИА), демонстрирует нелинейный характер изменения с возрастом у девочек и у мальчиков. В целом, различия между возрастными группами одинаково значимы по критерию Краскала-Уоллиса в обеих группах по полу (p=0,009).

Таблица 3.9.
Перцентили индекса аугментации (ИА, %) у здоровых детей в зависимости от роста (см) и пола

Рост, см	n	Min	Max	P10	Med	P90	P95
Девочки							
≤ 129	49	-67	-23	-56	-46	-36	-32
130-139	39	-73	-34	-68	-49	-36	-35
140-149	40	-79	-20	-66	-50	-34	-31
≥ 150	19	-72	-45	-71	**-58**	-47	-45
Мальчики							
≤ 129	42	-65	-24	-57	-47	-34	-34
130-139	40	-74	-31	-66	**-51**	-42	-34
140-149	41	-83	-26	-67	-50	-37	-33
≥ 150	21	-87	-41	-70	**-62**	-54	-47

Апостериорное попарное сравнение выявляет, что значимое снижение ИА происходит у обоих полов между группами 6-8 и 9-11 лет. Это наиболее

многочисленные группы выборки, в которых критерий имеет наибольшую мощность для выявления различий. Уровень ИА между группами по росту также значимо различается как у мальчиков, так и у девочек ($p<0,001$, критерий Краскала-Уоллиса) (табл.3.9). Заметна четкая динамика понижения ИА по мере перехода к старшим ростовым группам. Апостериорные сравнения ($p<0,05$) показывают, что у девочек значимое снижение происходит на границе ростовой группы ≥150 см, а у мальчиков - два значимых снижения: в группе роста 130-139 см и в группе ≥150см (табл.3.4). В ростовой группе ≥150 см у мальчиков индекс аугментации ниже, чем у девочек ($p<0,001$).

3.1.5 Анализ центрального АД (ЦАД) у практически здоровых детей 3-17 лет. Центильная таблица показателя с делением по возрасту, росту и полу

Центральное АД на аорте (ЦАД) является наиболее интегративным рассчетным показателем неинвазивной осциллометрической артериографии. Мы исследовали этот показатель у детей в зависимости от возраста, роста и пола.

Анализируя полученные результаты по возрастным и половым группам (табл.3.10), можно отметить нелинейность динамики этого показателя у детей в зависимости от возраста. Повышение у девочек уровня центрального АД за период между 6-8 и 9-11 годами является значимым ($p=0,026$). У мальчиков повышение центрального АД проявляется позднее: от 9-11 к 12-14 годам, но это увеличение находится на пороге значимости ($p=0,052$). Более низкую медиану у мальчиков в 15-17 лет здесь не надо рассматривать как обратную тенденцию - статистика в этой группе мала и это снижение уже не является значимым.

Таблица 3.10.
Перцентили центрального АД (ЦАД, мм рт. ст.) у здоровых детей в зависимости от возраста (лет) и пола

	n	Min	Max	P10	Med	P90	P95
Пол							
Девочки	147	74	107	81	92	102	103
Мальчики	144	69	113	80	89	103	104
Возраст, лет Девочки							
3-5	11	80	97	80	90	97	97
6-8	57	74	104	83	90	98	99
9-11	69	74	107	81	**94**	102	103
12-14	6	91	105	91	97	105	105
15-17	4	95	102	95	96	102	102
Мальчики							
3-5	6	86	100	86	92	100	100
6-8	58	69	111	80	91	100	104
9-11	63	74	109	79	88	103	104
12-14	11	84	113	84	95	113	113
15-17	6	81	96	81	89	96	96

В группах по критерию роста нарастание центрального АД происходит неравномерно при увеличении показателя роста у девочек (табл.3.11).

Таблица 3.11.
Перцентили центрального АД (ЦАД, мм рт.ст.) у здоровых детей в зависимости от роста (см) и пола

	n	Min	Max	P10	Med	P90	P95
Рост, см Девочки							
≤ 129	49	74	103	81	90	97	99
130-139	39	77	105	81	91	101	104
140-149	40	74	107	83	**94**	103	104
≥ 150	19	81	105	90	**97**	104	105
Мальчики							
≤ 129	42	74	103	80	92	100	100
130-139	40	69	111	80	89	104	105
140-149	41	77	109	79	87	100	104
≥ 150	21	81	113	82	92	109	113

Так, у девочек отмечены значимые изменения параметра в ростовых группах 140-149 см и ≥150 см (p=0,003). У мальчиков же распределение

центрального АД по росту более равномерное и критерий Краскала-Уоллиса оказывается незначим (p=0,093), т.е. повышение центрального АД в зависимости от роста у мальчиков в нашей выборке не подтверждается.

3.1.6 Анализ пульсового АД (ПАД) у практически здоровых детей 3-17 лет. Центильная таблица показателя с делением по возрасту, росту и полу

Пульсовое АД вычисляется путем вычитания из систолического АД уровня диастолического АД, и может иметь более широкое применение в практике педиатра. Мы провели более подробный анализ этого показателя у здоровых детей. Получено значимое увеличение пульсового АД у девочек к 6-8 годам, а так же с 9-11 до 12-14 лет (p=0,036) (табл.3.12).

Таблица 3.12.
Перцентили пульсового АД (ПАД, мм рт.ст.) у здоровых детей в зависимости от возраста (лет) и пола

	n	Min	Max	P10	Med	P90	P95
Пол							
Девочки	147	32	72	37	45	59	61
Мальчики	144	33	72	38	45	57	60
Возраст, лет Девочки							
3-5	11	32	49	37	41	47	49
6-8	57	34	72	37	**45**	55	59
9-11	69	34	67	39	46	61	62
12-14	6	46	55	46	**53**	55	55
15-17	4	44	59	44	49	59	59
Мальчики							
3-5	6	40	58	40	46	58	58
6-8	58	34	60	38	45	52	57
9-11	63	33	63	38	43	54	60
12-14	11	34	62	41	47	62	62
15-17	6	35	72	35	52	72	72

У мальчиков есть признаки более высокого пульсового АД в последней из рассмотренных возрастных групп (медиана возросла до 52 мм рт. ст., а 90-й процентиль увеличился до 72 мм рт. ст.), однако о значимости этих различий говорить нельзя из-за малочисленности группы 15-17 лет (p=0,111).

По группам роста (табл.3.13) увеличение уровня ПАД значимо в обеих группах по полу: у девочек и у мальчиков. При этом у девочек значимый сдвиг в область увеличенных значений наблюдается в группе 130-139 см первый раз и в группе ≥150 см во второй раз (p<0,001). У мальчиков значимый сдвиг регистрируется только однажды — при переходе в группу ≥150 см (p=0,004, критерий Краскала-Уоллиса).

Таблица 3.13.
Перцентили пульсового АД (ПАД, мм рт.ст.) у здоровых детей в зависимости от роста (см) и пола

	n	Min	Max	P10	Med	P90	P95
Рост, см Девочки							
≤ 129	49	32	61	37	43	52	55
130-139	39	35	72	37	**47**	60	62
140-149	40	34	67	38	45	60	63
≥ 150	19	42	64	44	**52**	62	64
Мальчики							
≤ 129	42	34	58	37	43	50	54
130-139	40	34	62	39	45	58	60
140-149	41	33	62	38	43	53	57
≥ 150	21	35	72	42	**50**	62	63

Перед тем как дополнительно изучить половозрастную норму по ПАД по объединенным группам возраста и пола, мы проанализировали необходимость различения значений по полу. На рис.3.5 сопоставлены распределения ПАД между мальчиками и девочками. Видно, что распределения ПАД между мальчиками и девочками в значительной степени перекрываются. Средний ранг ПАД по девочкам: 153, по мальчикам — 139, статистика U Манна-Уитни: 9590, p=0,165. Есть основания считать, что устанавливать отдельные нормы ПАД в группах по полу не требуется. Всвязи с чем нами приведена объединенная статистика по мальчикам и девочкам. Казалось бы, что исключение составила возрастная группа 9-11 лет: у девочек медиана ПАД составила 46 против 43 мм рт. ст. у мальчиков (p=0,016,), и ростовая группа 140-149 см: у девочек медиана ПАД составила 45 против 43 мм рт.ст у мальчиков, p=0,037).

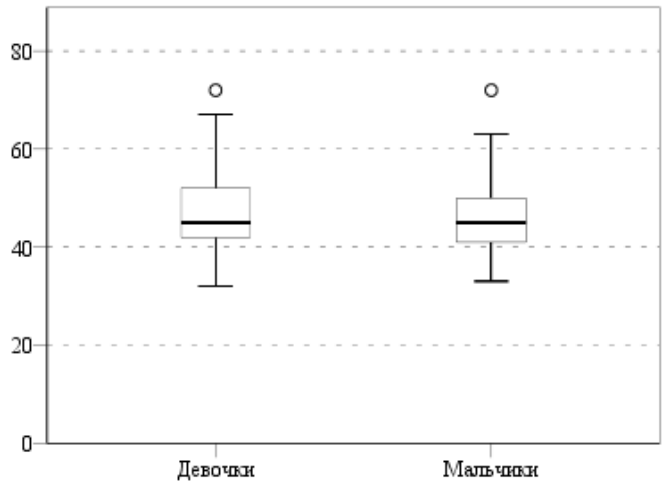


Рисунок 3.5. Распределения пульсового артериального давления (ПАД, мм рт.ст.) в группах по полу.

Примечание к рисунку: Ящичковая диаграмма. Границы «ящика» формируются границами Q1 и Q3 (квартилей), т.е. представляют диапазон 50% центральных наблюдений. Метка внутри «ящика» - медиана. Границы выносок формируются крайними наблюдениями в пределах 1,5 межквартильных размахов от нижней и верхней границ «ящика». Точками отмечены отдельные наблюдения, выходящие за пределы выносок.

Однако, после введения поправки Бонферрони на множественные сравнения значимость оказывается выше принятого в работе порога 0,05. Динамику ПАД по возрастам в объединенной группе (мальчики и девочки) можно видеть на рис.3.6 .

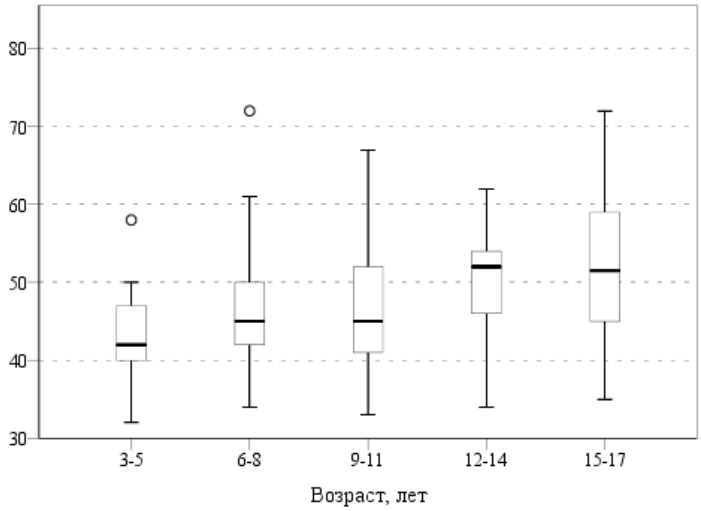


Рисунок 3.6. Распределения пульсового АД (ПАД, мм рт.ст.) в группах по возрасту

Динамика изменения ПАД видна на рис.3.7: процентили ПАД по возрастам представлены линиями (снизу вверх 10-й, 50-й, 90-й и 95-й процентиль).

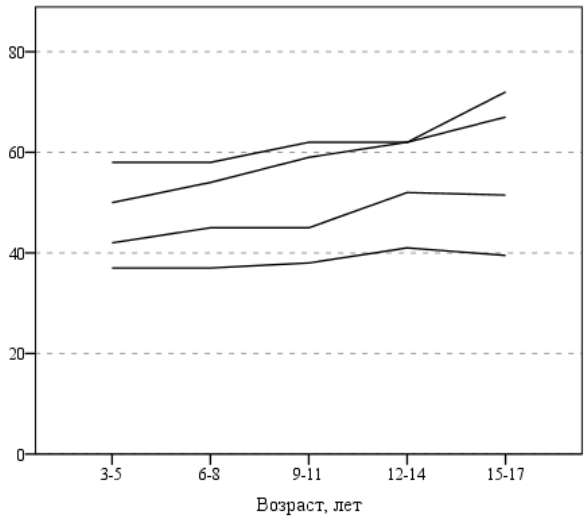


Рисунок 3.7. Перцентили пульсового АД (ПАД, мм рт.ст.) в зависимости от возраста, снизу вверх: 10, 50, 90, 95

С возрастом разница в значениях ПАД между процентилями нарастает, а однородность по этому параметру снижается (рис.3.7). Таким образом, показано, что уровень ПАД увеличивается вместе с увеличением роста детей и эта связь значима в обеих группах по полу. Можно отметить, главным образом за счет более высоких процентилей, четкую тенденцию к увеличению ПАД не только в зависимости от роста, но и от возраста ($p<0,001$) (рис. 3.7).

Таблица 3.14.
Перцентили пульсового АД (ПАД) у здоровых детей в зависимости от возраста (лет) и роста (см)

Возраст, лет	**n**	**P5**	**P10**	**P50**	**P90**	**P95**
3-5	17	32	37	42	50	58
6-8	115	35	37	45	54	58
9-11	132	35	38	45	59	62
12-14	17	34	41	**52**	62	62
15-17	10	35	40	52	67	72
Рост, см.	**n**	**P5**	**P10**	**P50**	**P90**	**P95**
≤ 129	91	35	37	43	52	55
130-139	79	35	38	45	59	61
140-149	81	35	38	44	57	60
≥ 150	40	40	43	**52**	62	64

Уровень 90-го процентиля ПАД в ростовых (более равномерно наполненных) группах достигает максимума - 62 мм рт. ст. (табл.3.14).

Обращает на себя внимание то, что практически во всех возрастных группах здоровых детей зарегистрированы дети с ПАД ≥60 мм рт. ст. - всего 21 ребенок (7,2%). У всех этих детей уровни САД, СРПВ, ЦАД были в норме, но зарегистрировано снижение ИА и ДАД менее 10 перцентиля. На момент включения в группу здоровых детей жалоб, соматической патологии не было, масса тела в переделах возрастной нормы. При дополнительном анализе у них были выявлены анамнестические особенности в виде избыточной массы тела, чрезмерных спортивных нагрузок, периода немотивированной повышенной жажды, периодов ускоренного роста, а также наличие сочетанной наследственности по сердечно-сосудистой патологии, ожирению и сахарному диабету. Несмотря на отсутствие жалоб, других отклонений в состоянии здоровья на момент исследования у этих детей были выявлены изменения функции крупных сосудов и гемодинамики. Эти дети не были исключены из группы, так как на момент исследования полностью соответствовали критериям исключения. Это было первым указанием на ИА и ДАД , как на ранние маркеры развития сердечно-сосудистых болезней у детей.

Таблица 3.15.
Корреляции пульсового АД (ПАД) с показателями неинвазивной осциллометрической артериографии в группе здоровых детей (n=291)

САД, мм рт. ст.	**ДАД**, мм рт. ст.	**ЦАД**, мм рт. ст	**СРПВ**, м/с	**ИА**, %
0,789	-0,036	0,675	0,129	-0,154
p<0,001	p=0,543	**p<0,001**	**p=0,028**	**p=0,009**

Важно подчеркнуть, что в группе здоровых детей ДАД хоть и входит в расчет ПАД, но не коррелирует с ним, в отличие от САД (табл.3.15).

Таблица 3.16 с медианами подитоживает распределение СРПВ, ЦАД, ИА, по возрастным группам, полу и росту. Распределение медиан скорости распространения пульсовой волны в половозрастных группах показывает, что половозрастные различия у показателя функции крупных артерий присутствуют, но оказываются не слишком велики по сравнению с его дисперсией.

Таблица 3.16.
Медианы показателей неинвазивной осциллометрической артериографии у здоровых детей в зависимости от возраста (лет), роста (см) и пола.

	n	СРПВ, м/с	ИА, %	ПАД, мм рт. ст.	ЦАД, мм рт. ст.
Пол					
Девочки	147	5,8	-49	45	**92**
Мальчики	144	5,8	-51	45	89
	p	0,867	0,386	0,165	0,014
Возраст, лет					
3-5	17	5,7	-45	42	92
6-8	115	5,7	-48	45	90
9-11	132	6,0	-53	45	89
12-14	17	5,7	-58	52	96
15-17	10	5,7	-58	52	95
	p	0,015	<0,001	0,015	0,037
Рост, см					
≤ 129	91	5,5	-46	43	90
130-139	79	5,9	-50	45	89
140-149	81	6,1	-50	44	90
≥ 150	40	5,8	-60	52	95
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,013

Примечание: Уровень значимости (p) для групп пола соответствует статистике критерия Манна-Уитни, для групп возраста и роста — статистике критерия Краскала-Уоллиса.

Не во всех возрастных группах оценка медианы является надежной, но критерий Краскала-Уоллиса подтверждает существование значимых различий между возрастными и ростовыми группами по всем показателям артериографии. Слабее всего повышательная тенденция с возрастом проявилась у СРПВ. Разброс медиан между группами существенно меньше диапазона изменений самих показателей внутри групп. В то же время существование статистической значимости разного уровня показателей в группах подтверждает существование системных факторов, обуславливающих градацию этих уровней. Различия между полами не достигают статистической значимости, кроме ЦАД - для девочек регистрируется больший медианный уровень.

3.2. Особенности изменения показателей неинвазивной осциллометрической артериографии (скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации, центральное АД, пульсовое АД) у детей 3-17 лет при повышенном индексе массы тела

При формировании групп детей для сравнительного анализа показателей неинвазивной осциллометрической артериографии мы выбрали критерий ИМТ, т.к. ожирение является доказанным фактором развития атеросклероза [24]. В табл 3.17, 3.18, 3.19, 3.20 представлены исследованные показатели эндотелиальной функции, центральной и периферической гемодинамики в зависимости от ИМТ, возраста, роста и пола детей. Нами выявлены особенности изменений всех параметров у детей с повышенным ИМТ. У девочек, в отличие от мальчиков, в группе с повышенным ИМТ у центрального, пульсового АД и индекса аугментации исчезают значимые различия между возрастами, наблюдается более равномерное с возрастом изменение этих параметров. У мальчиков, напротив, появляются возрастные периоды значимых изменений уровня скорости распространения пульсовой волны, центрального и пульсового АД (табл.3.17). Далее приведен более подробный анализ показателей неинвазивной осциллометрической артериографии в зависимости от ИМТ, роста и пола обследованных детей.

Таблица 3.17. Показатели неинвазивной осциллометрической артериографии у девочек с повышенным ИМТ в зависимости от возраста (M±m)

Возраст, лет	n	Рост, см	ИМТ, кг/м2	САД, мм рт.ст.	ДАД, ммрт.ст.	ЦАД, мм рт. ст.	ИА,%	ПАД мм рт.ст.	СРПВ, м/с
3-5	7	109 (8)	18,5 (1)	100 (5)	57 (3)	91 (4)	-40 (16)	43 (6)	5,5 (0,5)
6-8	17	133 (7)	22,2 (4,4)	105 (7)	57 (8)	94 (7)	-50 (13)	48 (7)	5,5 (0,7)
9-11	30	145 (8)	23,3 (2,8)	110 (7)	59 (7)	97 (8)	-58 (13)	51 (8)	**6,5 (2,7)**
12-14	19	160 (12)	28,2 (4,3)	114 (10)	58 (5)	98 (8)	-64 (13)	56 (10)	6,9 (1,8)
15-17	7	161 (5)	29,8 (3,7)	114 (9)	65 (6)	100 (7)	-57 (7)	49 (7)	6,3 (1)

Примечание к таблице: ИМТ – индекс массы тела, САД - систолическое АД, ДАД –диастолическое АД,ЦАД – центральное АД на аорте,ПАД – пульсове АД,СРПВ – скорсть распространения пульсовой волны.

Таблица 3.18. Показатели неинвазивной осциллометрической артериографии у мальчиков с повышенным ИМТ в зависимости от возраста(M±m)

Возраст, лет	n	Рост, см	ИМТ, кг/м2	САД мм рт.ст.	ДАД мм рт.ст.	ЦАД, мм рт. ст.	ИА,%	ПАД мм рт.ст.	СРПВ, м/с
3-5	6	107 (12)	19 (1,7)	99 (9)	56 (5)	(-)	-32 (9)	44 (9)	5 (0,8)
6-8	29	133 (8)	20,7 (2,7)	105 (8)	58 (6)	92 (6)	-51 (12)	47 (9)	5,8 (0,8)
9-11	50	146 (8)	22,8 (3,7)	109 (8)	60 (5)	95 (7)	-59 (13)	**50 (7)**	6 (1)
12-14	27	168 (10)	26,5 (3,9)	116 (9)	59 (6)	**99 (7)**	-71 (10)	57 (9)	**7,2 (2,4)**
15-17	19	177 (11)	29,3 (3,8)	120 (11)	62 (8)	101 (10)	-70 (13)	58 (7)	8,6 (3,2)

Примечание к таблице: ИМТ – индекс массы тела, САД- систолическое АД, ДАД –диастолическое АД,ЦАД – центральное АД на аорте,ПАД – пульсове АД,СРПВ – скорсть распространения пульсовой волны.

Таблица 3.19. Показатели неинвазивной осциллометрической артериографии у детей с избыточной массой тела или ожирением в зависимости от возраста(M±m)

Возраст, лет	n	Рост, см	ИМТ,кг/м2	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	СРПВ, м/с	ИА, %	ПАД, мм рт.ст.	ЦАД мм рт.ст.
Избыточная масса тела									
3-5	6	112 (5)	18 (0,6)	96 (6)	55 (2)	5,3 (0,4)	-39 (16)	41 (5,2)	89 (-)
6-8	21	134 (7)	19(1)	103 (7)	56 (6,7)	5,8 (0,7)	-50 (9)	47 (8,2)	91 (6,1)
9-11	44	145 (8)	21 (1,2)	109 (8)	60 (5,6)	5,9 (0,7)	-56 (12)	49 (7,6)	95 (6,8)
12-14	20	162 (13)	24 (1,5)	111 (9)	59 (4,3)	6,7 (2,6)	-69 (10)	52 (8,1)	95 (7,2)
15-17	13	169 (13)	26 (1,7)	117 (10)	63 (6,5)	7,5 (2,7)	-63 (13)	54 (6,4)	101 (7,8)
Ожирение									
3-5	7	105 (11)	20 (0,8)	103 (6)	57 (5,1)	5,2 (0,9)	-33 (11)	46 (8,3)	94 (-)
6-8	25	133 (8)	23 (3,3)	107 (7)	59 (6,2)	5,6 (0,8)	-52 (15)	48 (8)	94 (6,1)
9-11	36	147 (8)	26 (2,7)	111 (8)	59 (6,2)	6,5 (2,6)	-62 (14)	52 (7,1)	96 (7,9)
12-14	26	166 (10)	30 (3,5)	119 (8)	59 (6,9)	7,4 (1,6)	-68 (13)	59 (9,3)	101 (6,5)
15-17	13	177 (10)	33 (2,2)	120 (12)	62 (8,4)	8,4 (3)	-71 (12)	57 (9,1)	102 (9,9)

Примечание к таблице: ИМТ – индекс массы тела, САД- систолическое АД, ДАД –диастолическое АД, СРПВ – скорсть распространения пульсовой волны, ПАД – пульсове АД, ЦАД – центральное АД на аорте.

Таблица 3.20. Показатели неинвазивной осциллометрической артериографии у детей с избыточной массой тела или ожирением в зависимости от роста(M±m)

Рост, см	N	Рост, см	ИМТ, м/кг2	САД мм рт.ст.	ДАД мм рт.ст.	СРПВ, м/с	ИА, %	ПАД мм рт.ст.	ЦАД, мм рт. ст.
Избыточная масса тела									
≤ 129	13	118 (7)	18 (1,9)	99 (9,1)	55 (5,3)	5,4 (0,4)	-44 (12)	44 (8)	91 (10)
130-139	22	136 (3)	20 (1,1)	108 (8,2)	59 (6,1)	6 (0,8)	-49 (10)	49 (7,9)	94(7)
140-149	27	144 (3)	21 (1,7)	106 (7,6)	59 (6,6)	6 (0,8)	-55 (11)	48 (8,2)	93(6)
≥ 150	42	163 (10)	24 (2,6)	112 (9)	60 (5,3)	6,7 (2,4)	-66 (11)	52 (7,1)	97(8)
Ожирение									
≤ 129	15	115 (14)	21 (2,9)	104 (7)	58 (5,2)	5,6 (0,9)	-38 (16)	46 (8,2)	96(8)
130-139	16	134 (2)	23 (2,3)	107 (7,1)	58 (6)	6,2 (3,6)	-50 (12)	49 (7,8)	96 (10)
140-149	22	143 (3)	26 (2,4)	109 (5,3)	58 (5,3)	6 (1,4)	-62 (11)	51 (6,8)	94(4)
≥ 150	54	166 (12)	30 (3,8)	118 (9,4)	61 (7,3)	7,3 (2,2)	-68 (12)	57 (9,4)	100 (8)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, САД - систолическое АД, ДАД - диастолическое АД, СРПВ – скорсть распространения пульсовой волны, ПАД - пульсове АД, ЦАД - центральное АД на аорте.

3.2.1 Анализ скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации, центрального АД и пульсового АД у детей 3-17 лет с повышенным индексом массы тела в зависимости от возраста, роста и пола

На рис.3.8 видно появление и увеличение представленности высоких показателей скорости распространения пульсовой волны (сдвиг вправо) при переходе к группе детей с избыточной массой тела, а затем с ожирением.

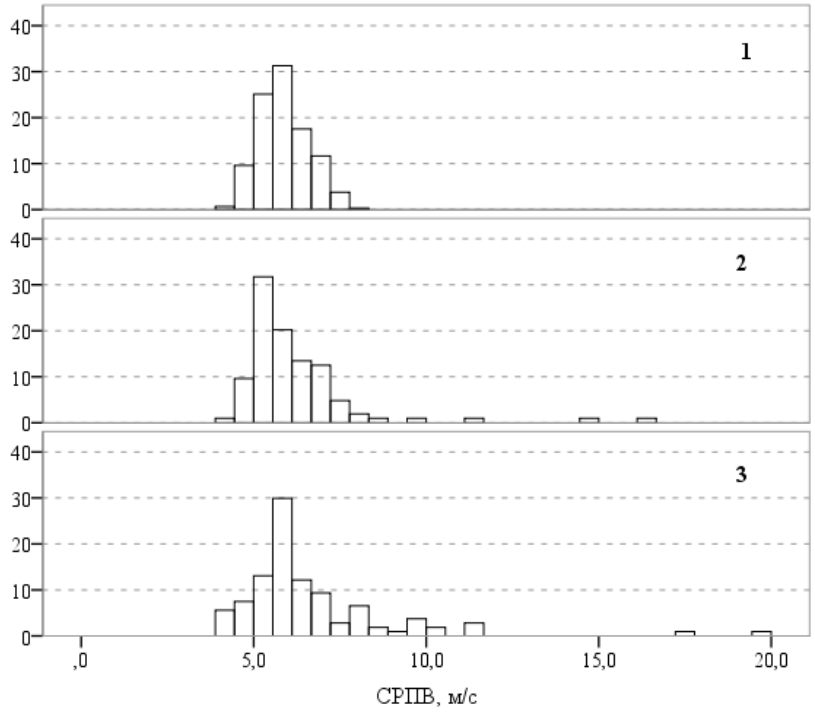


Рисунок 3.8. Гистограмма скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в группах: с нормальным индексом массы тела, избыточной массой тела и ожирением, вертикальная ось — % от численности группы

Примечание - 1 – нормальный ИМТ, 2 – избыточная масса тела, 3 - ожирение

В группе с повышенным ИМТ воспроизвелась возрастная динамика показателя скорости распространения пульсовой волны у здоровых детей с его значимым повышением в возрасте 9-11 лет у девочек: прирост среднего значения (табл.3.17) составил сразу 1м/с (критерий Краскала-Уоллиса, p=0,032). У мальчиков при повышенном ИМТ, в отличие от здоровых, был получен значимый прирост СРПВ в возрастной группе 12-14 лет (p<0,001) – более поздний, чем у девочек (табл.3.18).

Таблица 3.21.
Сравнение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ, м/с) по группам роста у детей (мальчики и девочки) при нормальном и повышенном индексе массы тела

	Нормальный ИМТ		**Повышенный ИМТ**		
Рост, см	n	Медиана (P25; P75)	n	Медиана (P25; P75)	p
≤129	91	5,5 (5,1; 6,0)	28	5,5 (5,4; 6,2)	0,659
130-139	79	5,9 (5,4; 6,5)	38	5,7 (5,0; 6,5)	0,237
140-149	81	6,1 (5,6; 6,7)	49	5,8 (5,0; 6,5)	0,257
≥150	40	5,9 (5,6; 6,7)	96	6,3 (5,7; 8,0)	**0,006**
Всего	291	5,8 (5,4; 6,4)	211	5,9 (5,4; 7,0)	**0,051**

При анализе у детей (мальчики и девочки) отмечается значимое различие между группами с повышенным ИМТ и нормальным ИМТ по уровню СРПВ только в старшей ростовой группе - ≥150 см (табл.3.21), что вновь приковывает внимание к фактору роста при изучении ранних маркеров развития сердечно-сосудистых болезней.

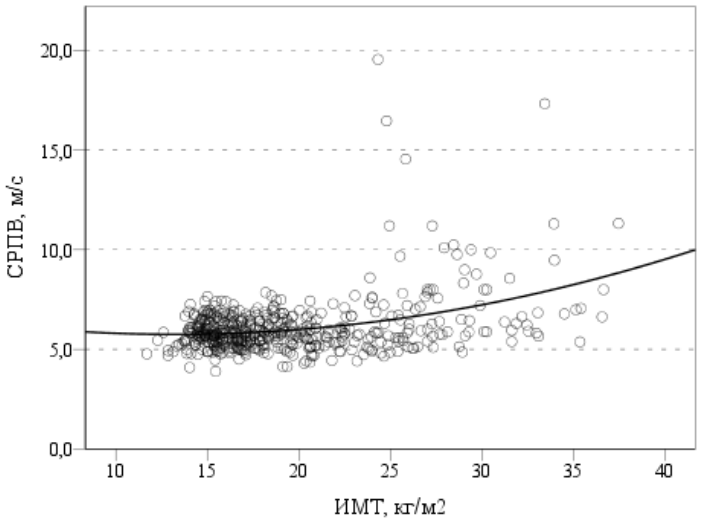


Рисунок 3.9. Связь скорости пульсовой волны (СРПВ, м/с) и индекса массы тела (ИМТ, кг/м2)

Анализ показал, что связь СРПВ и индекса массы тела имеет признаки квадратичной: она практически не проявляется при интервалах значений ИМТ до 22-23, а в группе пациентов с ожирением (при ИМТ ≥ 25 кг/м2) связь

формируется сильными выбросами показателя СРПВ в интервал значений 10-18 м/с у 11 детей (10%) (рис.3.9). Различные уровни СРПВ в разных группах изменения массы тела подтверждаются критерием Краскала-Уоллиса: $\chi 2 = 6,3$, $df = 2$, $p<0,042$. С переходом к избыточной массе тела и ожирению происходит не сдвиг диапазона значений СРПВ, а расширение этого диапазона в сторону больших значений.

Если в младших перцентилях (рис.3.10) рост СРПВ по мере перехода к избыточному весу мал, либо вовсе не заметен, то 75 и 90-й процентили демонстрируют нарастание отличий от младших перцентилей. Это наблюдение позволяет уточнить предполагаемый характер связи СРПВ с избыточной массой тела. При избыточной массе тела увеличие СРПВ наблюдается не для всех обследованных пациентов. Однако возникают подгруппы пациентов, для которых значения СРПВ при избыточной массе тела и ожирении далеко выходят за рамки нормальных значений (вероятно, вследствие нелинейного характера связи СРПВ с ИМТ, описанного выше). Изучение связи ИМТ с параметрами функции крупных артерий продемонстрировало корреляцию с уровнем СРПВ, но только в общей группе детей ($r=0,174$, $p<0,001$). Интересен тот факт, что при исключении влияния роста указанная корреляция становилась незначимой ($r=0,003$, $p=0,949$).

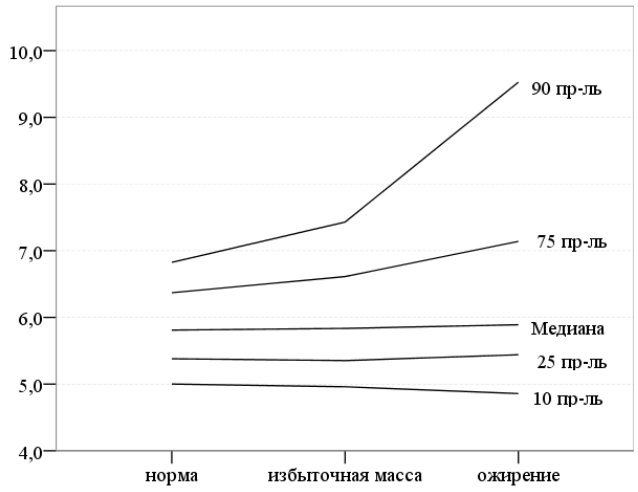


Рисунок 3.10. Перцентили скорости распространения пульсовой волны (СРПВ, м/с) в группах с нормальным индексом массы тела, избыточной массой тела и ожирением

Примечание: Линии соответствуют 10, 25, 50, 75 и 90-му перцентилям

Наблюдавшаяся в исследовании связь СРПВ с прочими показателями давления оказалась достаточно слабой (коэффициенты корреляции с САД r=0,264, ДАД r=0,141, ПАД r=0,217), однако все корреляции значимо отличны от нуля, p<0,001. В группе с измененным ИМТ связь СРПВ с этими показателями не проявляет видимой закономерности изменения ее тесноты при переходе от избыточной массы тела к ожирению.

Индекс аугментации (ИА) — второй ключевой показатель эндотелиальной дисфункции. Получена связь ИА с изменением массы тела. Во-первых, в группе нормального ИМТ значения ИА имеют тенденцию к более высоким значениям (в сторону нуля). В группах с повышенным ИМТ - в сторону меньших значений (в сторону -100) (рис.3.11).

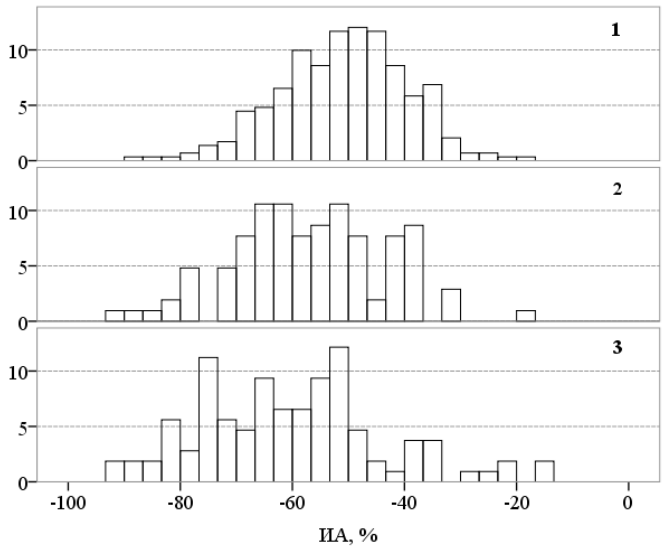


Рисунок 3.11. Гистограмма индекса аугментации (ИА, %) в группах с нормальным индексом массы тела, избыточной массой тела и ожирением

Примечание - 1 – нормальный ИМТ, 2 – избыточная масса тела, 3 – ожирение

Уже среди пациентов с избыточной массой тела сдвиг в сторону меньших значений индекса аугментации относительно нормы становится заметен. Его медианы : (-50%) - при нормальной, (-57%) - при избыточной массе тела и (-61%) - при ожирении, p<0,001. Во-вторых, в группах с повышенным ИМТ (особенно при ожирении) заметен больший разброс ИА относительно среднего значения. Так, при нормальном ИМТ стандартное отклонение составляет -11,4%, при избыточной массе тела -13,6%, при ожирении -16,5%. При этом

видно, что показатель во всех группах сохраняет распределение значений близкое к нормальному.

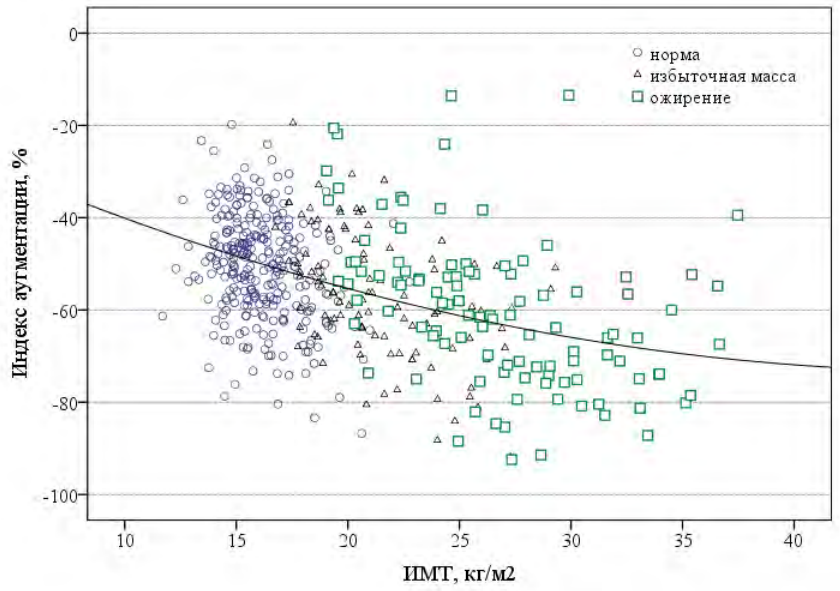


Рисунок 3.12. Корреляция индекса аугментации (ИА) с нормальным индексом массы тела (ИМТ, кг/м2), избыточной массой тела, ожирением

Если рассмотреть связь ИА с ИМТ, можно увидеть признаки нелинейной взаимосвязи с более выраженным снижением при переходе от нормального ИМТ к избыточной массе тела (рис.3.12).

Таблица 3.22.
Показатель индекса аугментации (ИА, %) по группам роста у девочек и у мальчиков с повышенным индексом массы тела, среднее (стандартное отклонение)

	n	ИА
Пол		
Девочки	80	-56 14)
Мальчики	131	-60 (15)
Рост, см Девочки:		
≤ 129	15	-43 (15)
130-139	12	-51 (11)
140-149	21	-58 (13)
≥ 150	32	-63 (11)
Мальчики:		
≤ 129	13	-39 (14)
130-139	26	-49 (10)
140-149	28	-58 (11)
≥ 150	64	-70 (11)

Поскольку эта корреляция могла быть косвенной (ИА в еще большей мере коррелирует с ростом, а рост и ИМТ взаимно коррелируемые признаки), мы провели анализ ИА у девочек и мальчиков с нормальным и повышенным ИМТ в зависимости от роста (табл.3.22). В отличие от скорости пульсовой волны, при исключении влияния роста связь индекса аугментации с индексом массы тела сохраняется (r=-0,142, p<0,001).

В отличие от здоровых детей у детей с повышенным ИМТ получена динамика ИА с более поздним значимым снижением с 9-11 к 12-14 годам (табл.3.18) и значимое только у мальчиков. Значимое снижение ИА при повышенном ИМТ в объединенной группе девочек и мальчиков (p<0,001) сопряжено с ростом и наблюдается в группах 140-149 см (p=0,002) и ≥150 см (p<0,001) (табл. 3.23).

Таблица 3.23.
Сравнение индекса аугментации (ИА, %) по группам роста у детей (мальчики и девочки) при нормальном и повышенном индексе массы тела

	Нормальный ИМТ		**Повышенный ИМТ**		p
Рост, см	n	Медиана (P25; P75)	n	Медиана (P25; P75)	
≤ 129	91	-46 (-52; -39)	28	-41 (-53; -33)	0,164
130-139	79	-50 (-58; -44)	38	-52 (-56; -40)	0,677
140-149	81	-50 (-59; -42)	49	-57 (-64; -50)	**0,002**
≥ 150	40	-60 (-64; -57)	96	-68 (-75; -60)	**0,001**
Всего	291	-50 (-58; -43)	211	-59 (-69; -50)	**< 0,001**

Примечание: p — соответствует значимости статистики критерия Манна-Уитни сравнения уровня ИА внутри ростовой группы между группами нормального и избыточного ИМТ.

Применение критерия Краскала-Уоллиса для проверки различного уровня ИА между группами с разным ИМТ (без деления по полу) подтверждает разные уровни показателя в группах (p<0,001), причем избыточная масса тела и ожирение по результатам апостериорных множественных сравнений формируют одну однородную группу, от которой отличается группа с нормальным ИМТ. Различия внутри группы с повышенным ИМТ между избыточной массой тела и ожирением - на уровне тенденции (статистической значимости не достигают).

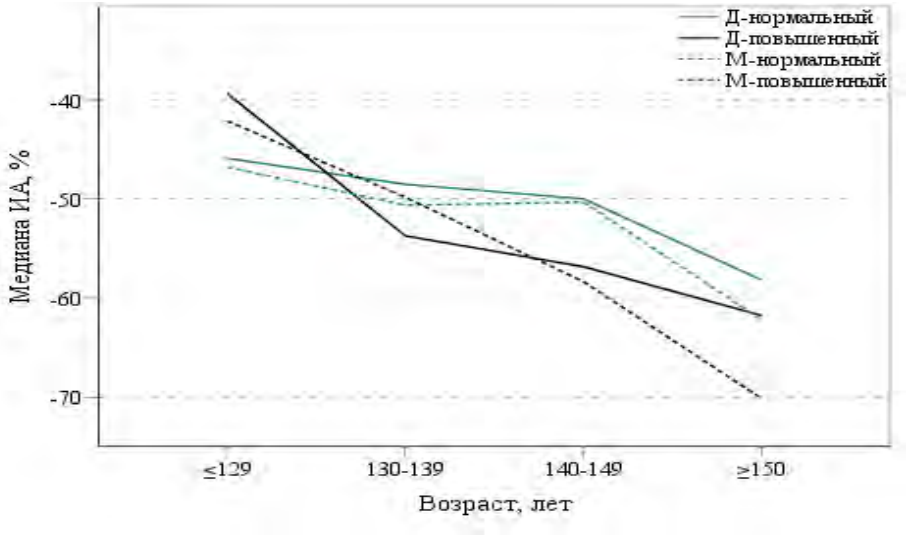


Рисунок 3.13. Медианы индекса аугментации (ИА) по группам роста и пола при нормальном и повышеном ИМТ

Примечание к рисунку – Д-девочки, М-мальчики, нормальный (ИМТ), повышенный (ИМТ), ИА – индекс аугментации (%).

Видна (рис.3.13) динамика более выраженного снижения ИА у мальчиков и девочек с повышенным ИМТ. Так, например, мальчики в группах 140-149 и ≥150 см с повышенным ИМТ имеют уже значимо меньший ИА (p=0,022 и p=0,007, соответственно). Та же динамика отмечена и у девочек, с исключением последней ростовой группы, различия в которой сгладились (не достигают статистической значимости, p критерий Манна-Уитни составляет лишь 0,088).

Индекс аугментации у детей связан с другими показателями артериографии: зарегистрирована значимая отрицательная связь с систолическим и пульсовым АД, причем в обоих случаях можно отметить усиление тесноты связи в группе с повышенным ИМТ относительно группы нормального ИМТ (p=0,006 и p=0,010, соответственно, табл.3.24). Связь ПАД с ИА была подтверждена (с поправкой на рост) как для группы детей с нормальным ИМТ (r=-0,188, p<0,001), так и для детей с повышенным ИМТ (r=-0,367, p<0,001). При сравнении статистик частных корреляций значений ПАД и ИА различия были вновь подтверждены (p=0,032).

Таблица 3.24.
Корреляции (Пирсона) между индексом аугментации (ИА) и показателями артериографии в группах с нормальным и повышенным ИМТ

	Нормальный ИМТ, n = 291		**Повышенный ИМТ, n = 211**		
	r	p*	r	p*	p**
САД, мм рт.ст.	-0,158	**0,007**	-0,387	**<0,001**	**0,006**
ДАД, мм рт.ст.	-0,053	0,366	-0,058	0,402	**-**
ПАД, мм рт.ст.	-0,154	**0,009**	-0,371	**<0,001**	**0,010**
ЦАД, мм рт. ст.	0,094	0,133	0,029	0,730	**-**
СРПВ, м/с	0,055	0,347	-0,279	**<0,001**	**0,011**

Примечания: ЦАД: n = 258 (нормальный ИМТ) и n = 148 (повышенный ИМТ). p — значимость z-критерия проверки на равенство коэффициента корреляции 0. p** — значимость z-критерия проверки на равенство коэффициентов корреляции между группами (сравнение значимости не проводилось, если в обеих группах оцененные коэффициенты оказались незначимы).*

Центральное АД (на аорте) – рассчетный и наиболее интегративный показатель неинвазивной осциллометричесокй артериографии.

В нашем исследовании характер распределения значений ЦАД в группе с повышенным ИМТ существенно отличался от группы с нормальным ИМТ.

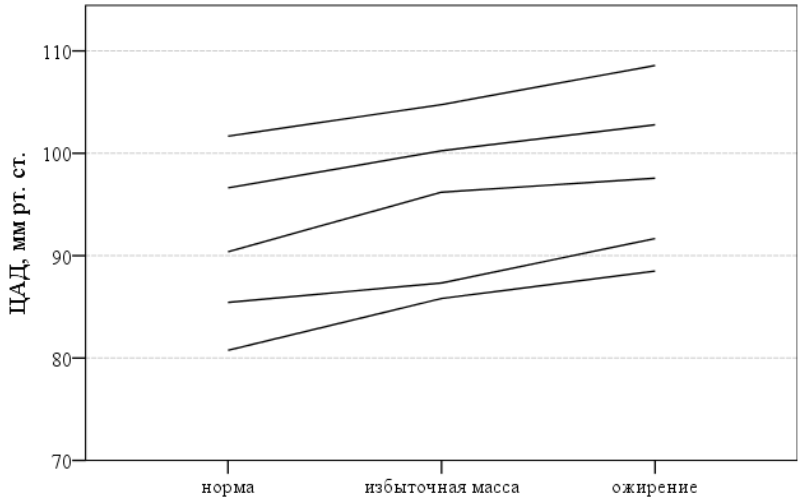


Рисунок 3.14. Перцентили центрального АД (ЦАД, мм рт.ст.) в группах по изменению индекса массы тела (нормальный ИМТ, избыточная масса тела и ожирение)
Примечание: Линии (снизу вверх) содержат, соответственно, значения 10, 25, 50, 75 и 90-го перцентилей.

На рис.3.14 представлены 10, 25, 50, 75 и 90 перцентили ЦАД в каждой из групп по изменению массы тела. По мере перехода от нормального ИМТ к избыточной массе тела перцентильные линии ЦАД увеличиваются равномерно, и различия между перцентилями, в отличие от СРПВ и ПАД, не нарастают.

Различные уровни ЦАД в разных группах изменения ИМТ подтверждаются критерием Краскала-Уоллиса: $\chi 2 = 44,8$, df = 2, $p<0,001$.

Графический анализ показывает характер связи ЦАД с ИМТ. Теснота связи между ИМТ и ЦАД умеренная, линейная по характеру ($r=0,441$, $p<0,001$), Связь между ЦАД и ИМТ почти не проявляется при интервалах значений ИМТ до 22-23 (рис. 3.15)

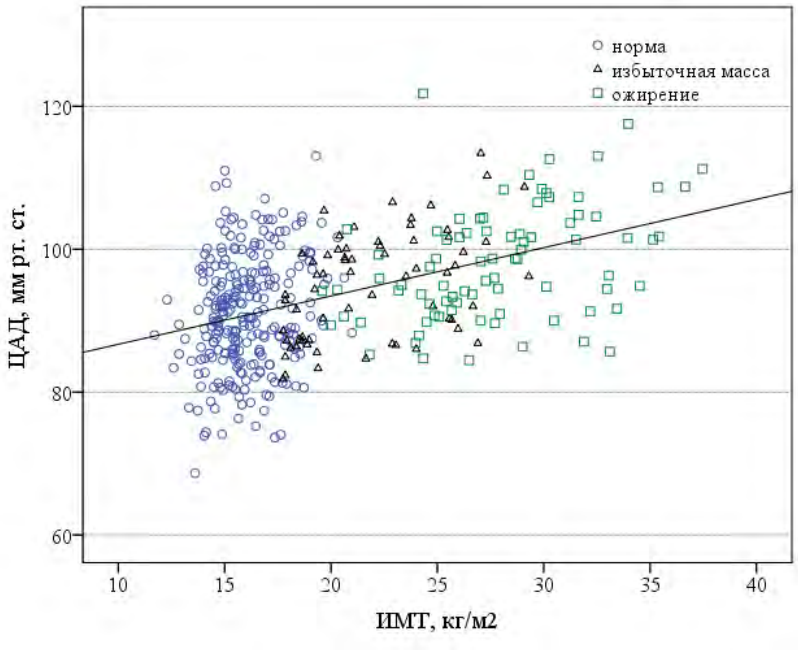


Рисунок 3.15. Связь центрального АД (ЦАД, мм рт.ст.) с нормальным индексом массы тела (ИМТ, кг/м2), избыточной массой тела и ожирением
Примечание: норма – нормальный ИМТ

В отличие от здоровых детей у детей с повышенным ИМТ получена значимая возрастная динамика повышения ЦАД к 12-14 годам, и только у мальчиков ($p=0,005$) (табл.3.18). При сравнении ЦАД в ростовых группах с нормальным и повышенным ИМТ (девочки и мальчики) выявлено значимое повышение показателя у детей ростом 130-139 см, что соответствует возрасту 6-8 лет, и свидетельствует об этом показателе, как самом раннем маркере нарушения гемодинамики при повышенном ИМТ у детей (табл.3.25).

Таблица 3.25.
Сравнение центрального АД (ЦАД, мм рт.ст) по группам роста у детей (мальчики и девочки) при нормальном и повышенном индексе массы тела

	Нормальный ИМТ		**Повышенный ИМТ**		
Рост, см	n	Медиана (P25; P75)	n	Медиана (P25; P75)	p
≤129	91	90 (85; 94)	28	92 (87; 103)	0,204
130-139	79	89 (86; 96)	38	94 (89; 99)	**0,028**
140-149	81	90 (84; 98)	49	94 (90; 99)	**0,046**
≥150	40	95 (89; 101)	96	101 (93; 105)	**0,037**
Всего	291	90 (85; 97)	211	96 (90; 102)	**<0,001**

Пульсовое АД. Нами были проанализированы уровни ПАД у детей в группах в зависимости от ИМТ. Выявлено повышение ПАД (более 90-го перцентиля) у 7,2% здоровых детей, у 8% с избыточной массой тела и 22% детей с ожирением. У детей с нормальной и избыточной массой тела встречаемость повышенного ПАД была ниже, чем в группе детей с ожирением ($p<0,001$ и $p=0,009$, соответственно). Межгрупповые сравнения (с учетом поправки Бонферрони) показали значимое повышение частоты встречаемости повышенного ПАД у детей с ожирением.

Медианы ПАД у детей в группах с нормальным ИМТ, избыточной массой тела и ожирением соответственно 45, 49 и 52 мм рт.ст. (критерий Краскала-Уоллиса подтверждает существование дифференциации распределений ПАД по группам изменения ИМТ ($\chi2=1,3$, $df=2$, $p<0,001$) - у детей с повышенным ИМТ уровень ПАД выше. При попарном сравнении различия в величине ПАД были подтверждены не только в сравнении с группой здоровых ($p=0,004$ - для группы детей с избыточной массой тела, $p<0,001$ - с ожирением), но и при сравнении детей с ожирением с группой детей с избыточной массой тела ($p=0,045$).

У мальчиков появляются значимые различия по ПАД между возрастными группам ($p=0,009$) с увеличением показателя к 9-11 годам ($p<0,001$). У девочек

исчезла значимая возрастная динамика по ПАД, так же как и у ИА и ЦАД в группе с повышенным ИМТ.

Таблица 3.26.
Показатели пульсовогоАД (ПАД, мм рт.ст.) по группам роста (девочки и мальчики) в зависимости от ИМТ (медиана)

	Нормальный ИМТ		**Повышенный ИМТ**		
Рост, см	n	Медиана (P25; P75)	n	Медиана (P25; P75)	p
≤ 129	91	43 (40; 49)	28	42,5 (40; 50,5)	0,883
130-139	79	45 (42; 53)	38	49 (43; 56)	0,211
140-149	81	44 (40; 50)	49	50 (44; 55)	**0,006**
≥ 150	40	51,5 (46; 55)	96	54 (48,25; 61)	0,057
Всего	291	45 (41; 52)	211	51 (44; 57)	**<0,001**

Примечание - p — соответствует значимости статистики критерия Манна-Уитни сравнения уровня ПАД внутри возрастной или ростовой группы между группами нормального и избыточного ИМТ

Значимое повышение ПАД у детей (мальчики и девочки) с повышенным ИМТ по сравнению со здоровыми детьми (табл.3.26) регистрировалось в группе ростом 140-149 см (что соответствует 9-11 годам). В группе ≥150 см повышенное ПАД на пороге значимости (p=0,057).

3.2.2 Анализ связей центрального и периферического АД с параметрами функции крупных артерий (скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации) у детей в зависимости от индекса массы тела

Мы изучили характер связей показателей артериографии с центральным АД. Таблица 3.27 содержит линейные корреляции между центральным АД и показателями неинвазивной осциллометрической артериографии и их сравнение в группах по изменению массы тела: приведены коэффициенты линейной корреляции (Пирсона) центрального АД со скоростью распространения пульсовой волны, индексом аугментации, систоличееским, диастолическим АД и пульсовым АД. Можно отметить положительный характер всех связей. Все корреляции (кроме ИА) значимо отличны от нуля (на уровне p<0,001). Связь центрального АД с СРПВ у детей получена менее тесная, чем с показателями давления при нормальном и повышенном ИМТ.

Таблица 3.27.
Коэффициенты корреляции центрального АД (ЦАД) с показателями артериографии в группах детей с нормальным и повышенным индексом массы тела (ИМТ)

	Нормальный ИМТ, n = 258		**Повышенный ИМТ, n = 148**		
	r	p*	r	p*	p**
СРПВ,м/с	0,264	**<0,001**	0,244	**0,003**	0,834
САД,мм рт.ст.	0,963	**<0,001**	0,907	**<0,001**	**<0,001**
ДАД, мм рт.ст.	0,695	**<0,001**	0,62	**<0,001**	0,204
ПАД,мм рт.ст.	0,675	**<0,001**	0,571	**<0,001**	0,101
ИА,%	0,09	0,133	0,029	0,73	-

Примечание: ЦАД: n = 258 (нормальный ИМТ) и n = 148 (повышенный ИМТ). p — значимость z-критерия проверки на равенство коэффициента корреляции 0. p** — значимость z-критерия проверки на равенство коэффициентов корреляции между группами (сравнение значимости не проводилось, если в обеих группах оцененные коэффициенты оказались незначимы).*

Уровень ЦАД нарастает по мере повышения СРПВ (коэффициент корреляции СРПВ-ЦАД 0,274, p<0,001). Эффекта очевидного ослабевания линейной связи по мере увеличения ИМТ не наблюдается только для пары СРПВ-ЦАД (табл.3.27).

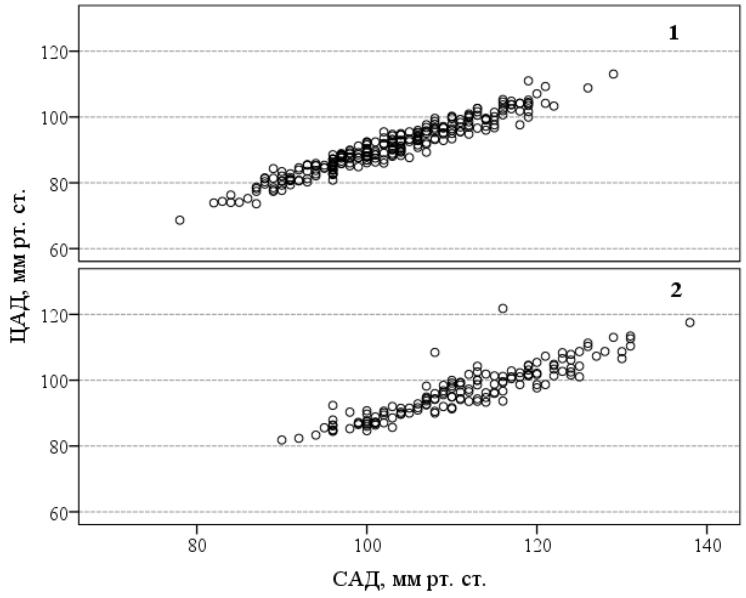


Рисунок 3.16. Центральное давление на аорте (ЦАД, мм рт.ст.) и систолическое АД (САД, мм рт.ст.) в группах с нормальным и повышенным индексом массы тела
Примечание - 1 – нормальный ИМТ, 2 – избыточная масса тела и ожирение

Отмечается тенденция к убыванию силы линейной ассоциации по мере перехода от группы с нормальным ИМТ к группе с повышенным ИМТ.

Эта тенденция прослеживается для корреляций ЦАД со всеми показателями гемодинамики: систолическим, диастолическим и пульсовым АД.

В группе с повышенным ИМТ связи, в целом, имеют тот же характер, но они несколько более «рыхлые» за счет появления значений, выбивающихся из общей схемы связи (рис.3.16).

У детей с повышенным ИМТ мы получили связь ПАД не только с САД, но и с ДАД, в отличие от здоровых детей.

Таблица 3.28.
Корреляции пульсового АД (ПАД, мм рт.ст.) с показателями артериографии у детей в зависимости от ИМТ

Показатели артериографии	**Нормальный ИМТ, n = 291**		**Повышенный ИМТ, n = 211**		
	r	p*	r	p*	p**
САД,мм рт.ст.	0,789	**<0,001**	0,791	**<0,001**	0,952
ДАД,мм рт.ст.	-0,036	0,543	-0,209	**0,002**	0,052
ЦАД, мм рт. ст.*	0,675	**<0,001**	0,571	**<0,001**	0,101
СРПВ, м/с	0,129	**0,028**	0,209	**0,002**	0,363
ИА,%	-0,154	**0,009**	-0,371	**<0,001**	**0,010**

Примечание: p — значимость z-критерия проверки на равенство коэффициента корреляции 0; p** — значимость z-критерия проверки на равенство коэффициентов корреляции между группами*

Коэффициент корреляции между ПАД и ДАД в группе с нормальным ИМТ незначимо отличается от нуля (r=-0,036, p=0,543), тогда как в группе с повышенным ИМТ коэффициент является отрицательным (r =-0,209, p=0,002). Сравнение указанных оценок связи ПАД и ДАД между группами не превосходит формального порога значимости (p=0,052). Сравнение же оценок связи ПАД и ИА между этими группами достигает значимого порога (p=0,010) (табл.3.28, рис.3.17).

Мы проанализировали связь ПАД с ДАД подробнее. Так, на рис.3.18 видно, что нарастание уровня ПАД в обеих группах (с нормальным и с повышенным ИМТ) сопровождается, в основном, увеличением САД.

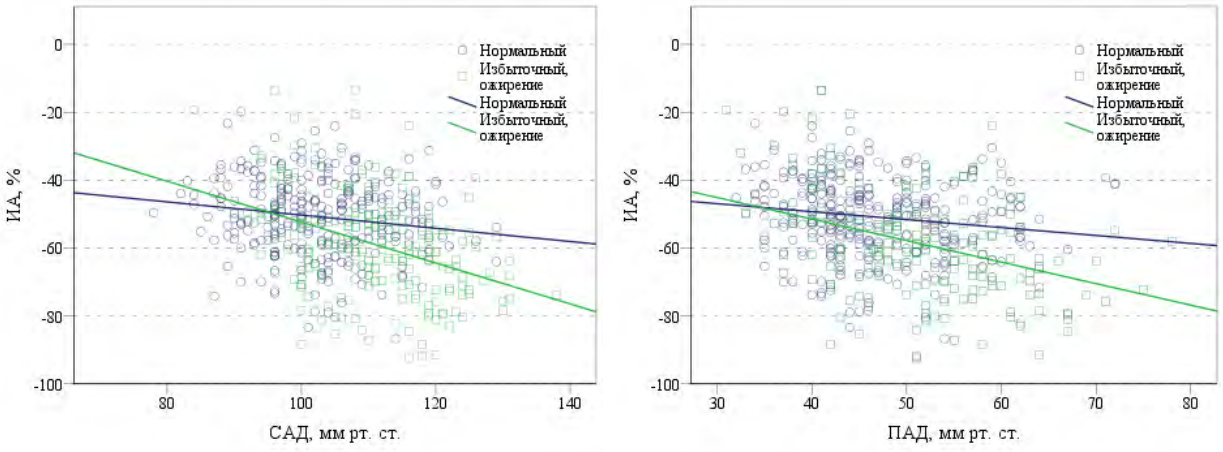
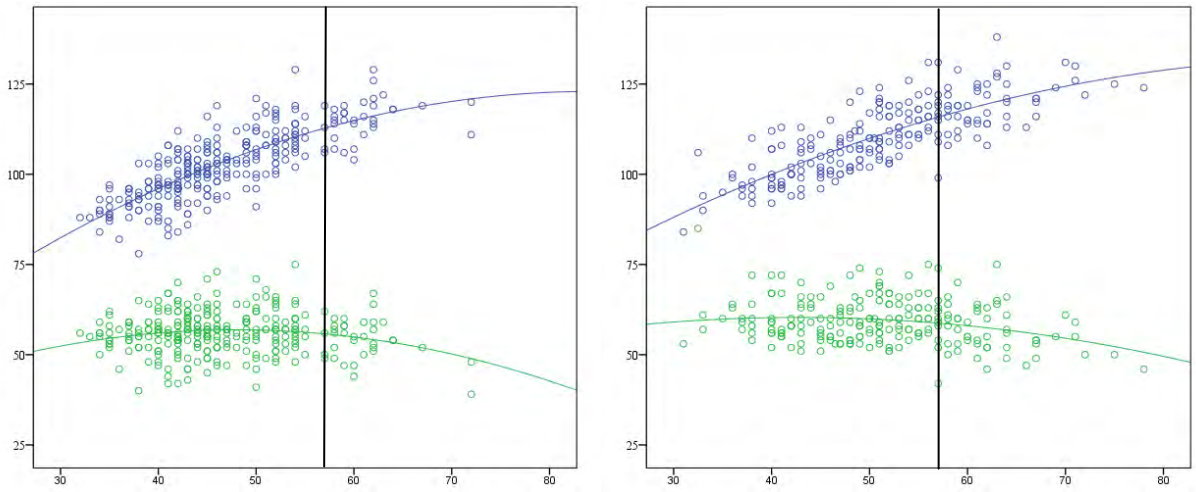


Рисунок 3.17. Диаграммы разброса показателей систолического АД (САД, мм рт.ст) и пульсового АД (ПАД, мм рт.ст.) против индекса аугментации (ИА,%) в зависимости от ИМТ

Примечание -(нормальный ИМТ - синий, избыточная масса тела и ожирение - зеленый)

При этом в группе нормального ИМТ ДАД практически не меняется, за исключением наиболее высоких значений ПАД, когда ДАД снижается вместе с ИА (7,2% детей) (рис. 3.18, а).



(а) (б)

Рисунок 3.18. Связь систолического (САД, мм рт.ст.), диастолического (ДАД,мм рт.ст.) и пульсового АД в группах с нормальным (а) и повышенным (б) индексом массы тела

Примечание: Пациенты упорядочены по возрастанию ПАД (горизонтальная ось) с фиксацией соответствующих уровней ДАД (зеленая группа точек) и САД (синяя группа точек).

В группе с повышенным ИМТ нарастание пульсового АД даже с малых значений сопровождается не только повышением систолического АД, но и сопутствующим снижением диастолического АД (рис.3.18, б).

Очевиден факт зависимости уровня (повышение) ПАД по группам с избыточной массой тела и ожирением (статистика $\chi 2$: 41,3, df=2, $p<0,001$, критерий Краскала-Уоллиса). Увеличение ПАД при повышенном ИМТ сопровождается увеличением САД и менее значительным изменением ДАД. Это подтверждается критерием Манна-Уитни ($p<0,001$).Так, по нашим данным при переходе от нормы к избыточной массе тела медиана ПАД увеличивается на 9%, ДАД - на 3,6%, САД - на 5,3%. При переходе от избыточной массы тела к ожирению ПАД повышается еще на 6%, ДАД - только на 1,7%, САД - на 3,2%.

У детей с нормальным ИМТ и детей с повышенным ИМТ была зарегистрирована слабая, но значимая связь ПАД не только с САД, но и с СРПВ (табл.3.28). Однако, в обоих случаях можно отметить лишь тенденцию к усилению связи в группе с повышеным ИМТ, т.к. мы не получили значимость различий коэффициентов корреляции между группами с нормальным и повышенным ИМТ.

Уровень 90-го процентиля ПАД у здоровых детей в различных полово-возрастных группах оказался около 58 мм рт. ст. (в некоторых группах достигал 60-62 мм рт. ст.). Для всей выборки детей (практически здоровых и с повышенным ИМТ) были установлены пограничные значения ПАД и СРПВ на уровне 90-го процентиля здоровой популяции, и на основании этого получена следующая кросс-табуляция значений, выходящих за пределы граничных значений по ПАД и СРПВ (табл.3.29).

Таблица 3.29.
Взаимосвязь измененного пульсового АД (ПАД) и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), % по строке

	СРПВ норма	**СРПВ повышено**
ПАД норма	85,3	14,7
ПАД повышено	69,8	30,2

При повышенном ПАД скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) повышается в 30% случаев. Когда ПАД не повышен, изменение СРПВ наблюдается в 2 раза реже. Даже в гомогенной возрастной группе у детей

большая СРПВ сопровождается более высоким систолическим и пульсовым АД.

Таким образом, можно говорить о значимости связи повышенных значений ПАД с основным показателем эндотелиальной функции - СРПВ ($\chi 2=8,3$, df =1, p=0,004). Есть основания предполагать повышение СРПВ у детей с ПАД выше 90-го перцентиля: ≥60 мм рт.ст. для большинства групп детей.

При анализе связей ПАД с другими показателями артериографии была найдена положительная корреляция между ПАД и ЦАД (табл. 3.27). При этом получено, что связь ЦАД и ПАД даже более тесная, чем связь ЦАД и СРПВ. Таким образом, между показателями эндотелиальной функции и центрального и периферического артериального давления присутствует связь, сила которой характеризуется от слабой до умеренной.

3.2.3 Особенности показателей неинвазивной осциллометрической артериографии у детей при жировом гепатозе, а также у детей ростом ≥ 85-го перцентиля половозрастной нормы

У 44 детей из 2-й группы (с повышенным ИМТ) по результатам УЗИ-исследования были выявлены признаки жирового гепатоза.

Таблица 3.30.
Медианы показателей артериографии в группах детей с жировым гепатозом и без него

Показатели артериографии	Без гепатоза (n=50)	Гепатоз (n=44)	p
СРПВ, м/с	5,6	6,5	**0,003**
ИА, %	-63,5	-63,8	0,904
ЧСС, уд/мин	75,0	77,0	0,927
САД, мм рт. ст.	110,0	114,5	**0,026**
ДАД, мм рт. ст.	57,5	60,0	0,050
ПАД, мм рт. ст.	50,5	54,5	0,199
ЦАД, мм рт. ст.	94,2	101,7	**0,014**

Примечание: уровень значимости (p) соответствует значимости критерия Манна-Уитни между группами с жировым гепатозом и без.

Получено, что многие показатели артериографии оказываются чувствительными к наличию жирового гепатоза (табл.3.30). Значимо

повышенными при гепатозе оказались - СРПВ, систолическое АД и центральное АД.

Если рассмотреть показатели ЦАД и СРПВ в качестве диагностических критериев жирового гепатоза, можно отметить, что ROC-кривые данных показателей примерно одинаковы. Площади под кривыми оценены для разных показателей от 0,65 до 0,69 с 95% доверительными интервалами от 0,53 (наименьшая нижняя граница среди показателей) до 0,80 (наибольшая верхняя граница).

Как видно, потенциально данные артериографии могут рассматриваться как маркеры жирового гепатоза (например, при специфичности 60% у СРПВ достигается чувствительность около 69%) (рис.3.19).

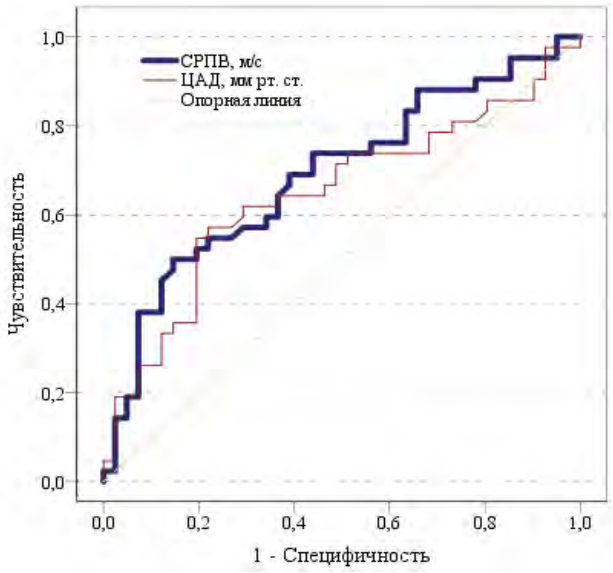


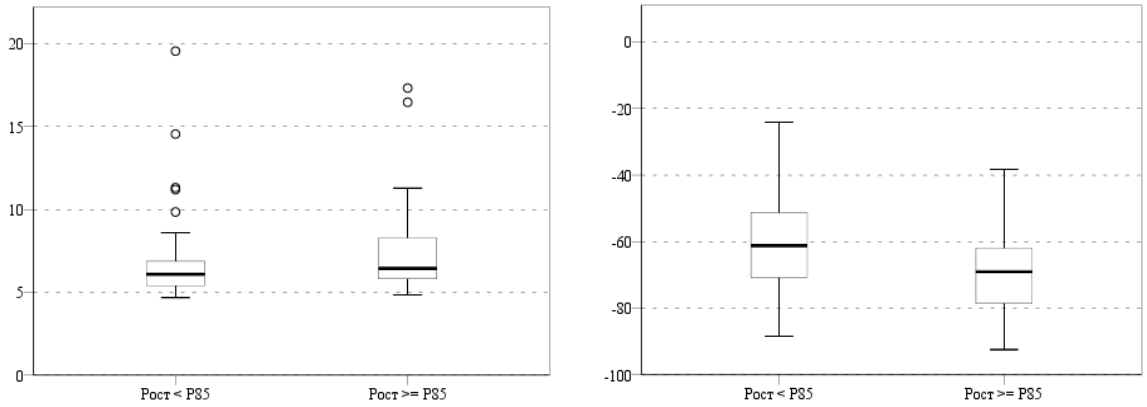
Рисунок 3.19. ROC-кривые показателей скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и центрального АД (ЦАД, мм рт.ст.) для диагностики жирового гепатоза

При этом критерий Манна-Уитни не выявляет статистически значимых различий по уровню ИА и ПАД между пациентами с диагностированным жировым гепатозом и без (p=0,963).

Рост ≥85-го перцентиля половозрастной нормы. Мы так же проанализировали показатели артериографии у мальчиков и девочек с повышенным ИМТ и ростом ≥85-го перцентиля (n=93) в сравнении с детьми с повышенным ИМТ и среднего роста - <85 перцентиля нормы (n=116). Только

по ИА достигнута значимая разница – показатель оказался ниже у высоких детей (p<0,001) (рис.3.20).

При повышенном ИМТ мы получили более высокий уровень СРПВ только в группе высоких мальчиков старше 12 лет – медиана СРПВ 8,5 м/с в отличие от мальчиков среднего роста (6,5 м/с), однако значимость отличий не была подтверждена, возможно, вследствие малых групп (p=0,065).



СРПВ, м/с ИА, %

Рисунок 3.20. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ,м/с) и индекс аугментации (ИА, %) у детей с повышенным индексом массы тела и средним ростом (<85-го перцентиля) и ростом ≥ 85-й перцентиль иормы

Таким образом, дети с повышенным ИМТ и ростом ≥85-го перцентиля половозрастной нормы имеют более выраженные изменения второго ключевого показателя эндотелиальной дисфункции, индекса аугментации, по сравнению с детьми с повышенным ИМТ и средним ростом.

3.2.4 Связь показателей артериографии и биохимических параметров сыворотки крови (липидограмма, уровень глюкозы) у детей в зависимости от индекса массы тела, роста и пола

Показатели биохимического анализа по полу и группам по ИМТ представлены в табл.3.31 и табл.3.32.

Уровень холестерина в сыворотке крови оказался одинаковым у девочек и у мальчиков и не зависел от ИМТ. Связь СРПВ, ИА и других показателей артериографии с уровнем холестерина не получена.Хотя не была получена связь между уровнем ЛПВП и полом, но у мальчиков в 3,3 раза чаще наблюдалось снижение ЛПВП по сравнению с девочками (11% против 3%).

Таблица 3.31.
Показатели сыворотки крови у детей с повышенным индексом массы тела в группах по полу (в скобках указана норма показателя)

Показатель крови (диапазон нормы)	**Девочки**			**Мальчики**			
	Среднее (SD)	N	Повышено, %	Среднее (SD)	n	Повышено, %	p
Глюкоза крови (3,3-5,5 ммоль/л)	4,7 (0,5)	34	6	4,9 (0,3)	32	3	> 0,99
Холестерин (1,3-6,5 ммоль/л)	4,8 (1,0)	44	21	4,8 (1,5)	50	26	0,628
Холестерин-ЛПВП * (0,78-1,68 ммоль/л)	1,3 (0,5)	36	3	1,2 (1,4)	38	11	0,184
Холестерин-ЛПНП (1,55-3,63 ммоль/л)	3,2 (0,8)	35	14	3,1 (1,1)	42	19	0,762
Триглицериды (0,34-1,6 ммоль/л)	1,1 (0,8)	23	13	1,1 (1,0)	22	18	0,699

Примечание: Значения p соответствуют значимости статистики точного критерия Фишера для таблицы сопряженности 2x2 (проверялась гипотеза о равенстве доли повышенных значений аналитов между полами).
** Для ЛПВП приведен процент со значением ниже нормы (< 0,78 ммоль/л).*

Выявлена тенденция к более частому выявлению у мальчиков по сравнению с девочками повышенного уровня ЛПНП и триглицеридов. Повышенный уровень глюкозы в сыворотке крови в 2 раза чаще встречался у девочек, чем у мальчиков (6% и 3% соответственно), причем анализ по группам массы тела показал, что все случаи повышения уровня глюкозы в сыворотке крови были в группе с ожирением (8% в группе) (табл.3.32). Корреляций уровня глюкозы в сыворотке венозной крови с показателями артериографии не было получено.

Выявлена положительная корреляция индекса аугментации с ЛПВП у детей с повышенным ИМТ: при повышении ЛПВП отмечается улучшение показателя ИА ($r=0,424$, $p<0,001$). Выявлена положительная корреляция

(r=0,534) уровня триглицеридов с пульсовым артериальным давлением (p<0,001).

Таблица 3.32.
Сравнение показателей сыворотки крови отдельно при избыточной массе тела и ожирении

	Избыточная масса тела			Ожирение			
Показатель крови (диапазон нормы)	Среднее (SD)	n	Повышено, %	Среднее (SD)	n	Повышено, %	p
Глюкоза крови (3,3-5,5 ммоль/л)	4,6 (0,5)	26	0	5,0 (0,4)	40	8	0,273
Холестерин (1,3-6,5 ммоль/л)	4.8 (1,0)	33	27	4,7 (1,4)	61	21	0,611
Холестерин-ЛПВП* (0,78-1,68 ммоль/л)	1,2 (0,3)	24	8	1,2 (0,5)	48	6	0,813
Холестерин-ЛПНП (1,55-3,63 ммоль/л)	3,2 (0,9)	27	19	3,2 (1,0)	50	16	0,761
Триглицериды (0,34-1,6 ммоль/л)	0,9 (0,5)	17	12	1,2 (1,0)	28	18	0,693

Примечание: Значения p соответствуют значимости статистики точного критерия Фишера для таблицы сопряженности 2x2 (проверялась гипотеза о равенстве доли повышенных значений аналитов между полами).
** Для ЛПВП приведен процент со значением ниже нормы (< 0,78 ммоль/л).*

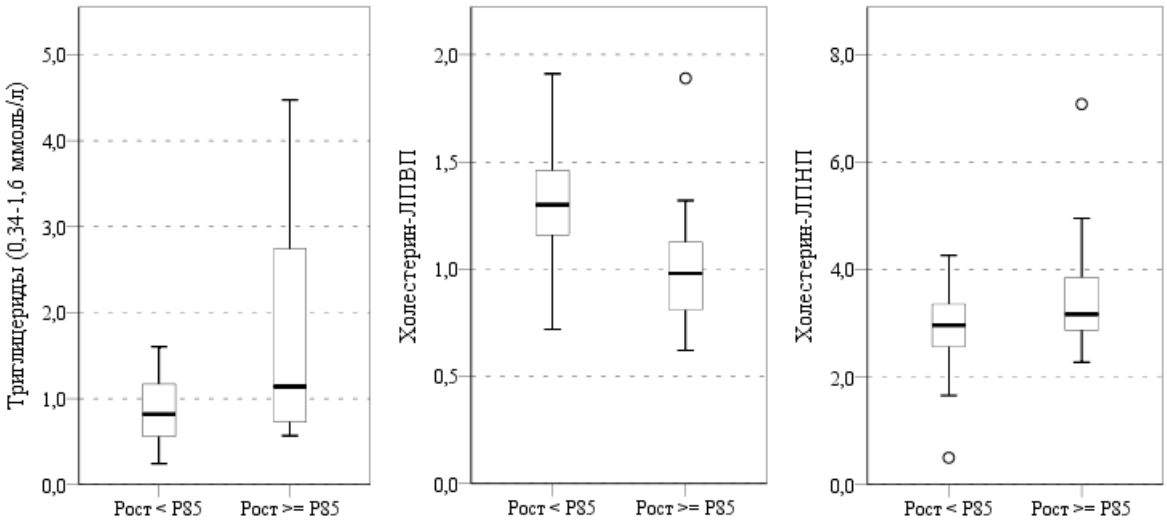


Рисунок 3.21. Уровни триглицеридов (ммоль/л), липоптротеидов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л) и липотротеидов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л) у детей с повышенным ИМТ при среднем росте (<85-го перцентиля нормы) и росте ≥85-го перцентиля

Мы также проанализировали (рис.3.21) биохимические показатели (липидограмму) крови у мальчиков и девочек с повышенным ИМТ и ростом ≥ 85-го перцентиля (n=93) в сравнении с детьми с повышенным ИМТ и средним

ростом (n=116). Статистическая значимость была достигнута для сниженного ЛПВП у высоких детей (p=0,012). ЛПНП и триглицериды - с тенденцией к повышению у детей ростом ≥85-го перцентиля и повышенным ИМТ по сравнению с детьми среднего роста и с повышенным ИМТ. На рисунке (рис.3.21) отличие четко прослеживается.

3.2.5 Способ комплексной оценки параметров неинвазивной осциллометрической артериографии у детей 3-17 лет для оценки ранних маркеров нарушения функции крупных артерий и гемодинамики. Клинические примеры

Сущность предложенного нами способа комплексной оценки параметров неинвазивной осциллометрической артериографии заключается в том, что для выявления ранних нарушений функции крупных сосудов и гемодинамики у детей в качестве значимых маркеров предложено оценивать все параметры в комплексе: эндотелиальной функции (СРПВ, ИА), периферической (ПАД) и центральной (ЦАД) гемодинамики. Метод может быть использован в широкой педиатрической практике.

Проведению неинвазивной осциллометрической артериографии подлежат не только все дети с повышенным ИМТ, сердечно-сосудистой патологией, но и практически здоровые дети при профилактических осмотрах.

Полученные результаты (СРПВ, ИА, ПАД, ЦАД) путем сравнения оцениваются по центильным таблицам (10-90 центиль), и относительно медианы нормы. Повышение показателя выше 90-го перцентиля (для скорости распространения пульсовой волны, пульсового и центрального АД) и снижение ниже 10-го перцентиля (для индекса аугментации) расценивается как патология.

При выявлении ускоренной динамики изменения показателя в диапазоне от 10-го до 90-го перцентиля относительно медианы нормы дети выделяются в

группу риска по развитию эндотелиальной дисфункции и гемодинамических нарушений.

Таким образом, легкий в исполнении метод неинвазивной осциллометрической артериографии адаптирован и рекомендуется нами у детей с 3-х лет для исследования функции крупных артерий, центральной и периферической гемодинамики, что позволит персонализировать профилактику сердечно-сосудистых болезней у детей на ранних этапах развития. Однако анализировать следует не изолированный показатель, а все в комплексе, что обусловлено особенностями физиологии детского возраста.

Клинические примеры:

Ребенок С., 17 лет, обратился к кардиологу с жалобами на головные боли при переутомлении, боли в левой половине груди. Уровень АД методом Короткова в норме. Рост - 198 см (≥85-го перцентиля), масса тела -107 кг, ИМТ-27,29 кг/м2 (>2SD). Показатели ЭхоКГ и ЭКГ - без патологии. Уровень холестерина в сыворотке крови на верхней границе нормы.

Неинвазивная осциллометрическая артериография: нормальный уровень АД на плечевой артерии (118/67мм.рт.ст.), повышенный уровень СРПВ 11,2 м/с, снижен ИА - (-91,87%), ЦАД выше медианы нормы - 101 мм рт. ст, ПАД в норме - 51 мм рт.ст..

Таким образом, несмотря на нормальные показатели АД на приеме у врача, результатов дополнительных методов исследования (ЭКГ и ЭхоКГ), именно неинвазивная осциллометрическая артериография позволила выявить у ребенка с ожирением и субъективными жалобами ранние признаки нарушения функции крупных артерий и гемодинамики. Ребенок нуждается в первичной профилактике сердечно-сосудистых болезней: исключении факторов риска (курение активное и пассивное, хроническая патология ЛОР-органов, нарушение сна), наблюдение у кардиолога (СМАД) и эндокринолога (исключение инсулинорезистентности) с оценкой эффективности

профилактических мер методом неинвазивной осциллометрической артериографии каждые 6 мес.

Ребенок М., 11 лет, рост - 146 см, масса тела - 53 кг, ИМТ - 24,86 кг/м2 (>2SD). Обратился с жалобами на слабость, утомляемость, избирательность аппетита, прибавку в весе, боли в суставах. У ребенка отягощенная наследственность по диабету, ожирению и заболеваниям щитовидной железы

Неинвазивная осциллометрическая артериография - нормальный уровень АД, повышение СРПВ - 11,2 м/с (>90 перцентиля) и снижение ИА до -89,41% (<10-го перцентиля), повышения пульсового АД (64 мм р.мт.) и центрального АД на аорте – 110 мм рт.ст. (оба показателя >95-го перцентиля). При дополнительном обследовании выявлены метаболические нарушения: повышение холестерина в сыворотке крови, снижение ЛПВП.

Таким образом, проведение неинвазивной осциллометрической артериографии у ребенка с ожирением позволило выявить признаки нарушения функции крупных артерий и центральной и периферической гемодинамики. Необходимо исключение факторов риска (активное и пассивное курение, хроническая патология ЛОР-органов, нарушение сна), наблюдение у кардиолога (СМАД) и эндокринолога с оценкой эффективности профилактических мер методом неинвазивной осциллометрической артериографии каждые 6 мес.

Ребенок В., 11 лет, рост -156 см, масса тела - 68 кг, ИМТ- 27,94 кг/м2 (>2SD). Избыточный вес с 7 лет, аппетит повышен и избирателен, слабость, утомляемость, сонливость, головные боли при физической нагрузке. Уровень АД (методом Короткова) в норме.

Неинвазивная осциллометрическая артериография - СРПВ - 10,1 м/с (>90-го перцентиля), ИА (-74,7%) (<10-го перцентиля); пульсовое (46 мм рт.ст.) и центральное АД (90,9 мм рт. ст.) - оба выше медианы нормы, но в пределах возрастной нормы. Затем, по результатам УЗИ у ребенка был выявлен жировой гепатоз, а так же снижение фракции ЛПВП в сыворотке крови на фоне нормального общего уровня холестерина.

Таким образом, показатели функции крупных артерий у ребенка с ожирением изменены, что свидетельствует о начальном этапе формирования сердечно-сосудистых болезней. Требуется исключение факторов риска (активное и пассивное курение, избыточное питание, патология ЛОР-органов с назальной обструкцией, нарушение сна) и профилактика под наблюдением кардиолога (СМАД) и с контролем эффективности методом неинвазивной осциллометрической артериографии каждые 6 мес..

Ребенок Ч., 15 лет, рост -190 см (≥85-го перцентиля), масса - 102 кг, ИМТ 28,3 кг/м2 (>2SD). Жалобы на повышение АД, повышенную жажду, избыточный аппетит, головные боли, потливость. На приеме у кардиолога при измерении АД методом Короткова - САД >90-го, но <95 перцентиля - «высокое нормальное АД», ДАД снижено - <10-го перцентиля, повышено пульсовое АД до 70 мм рт.ст..

Неинвазивная осциллометрическая артериография: повышение СРПВ – 10,24 м/с, и сниженение ИА- (-72,34%), центральное (101,7 мм рт.ст.) и пульсовое АД (57 мм рт.ст.) – в норме, но выше медианы нормы. При дообследовании были выявлены изменения липидограммы сыворотки крови: повышение уровня общего холестерина и ЛПНП. Рекомендовано наблюдение у кардиолога (СМАД) и эндокринолога (исключение инсулинорезистентности), исключение факторов риска (курение активное и пассивное, хроническая патология ЛОР-органов с назальной обструкцией), проведение превентивных мер под контролем динамики изменения ранних маркеров развития сердечно-сосудистых болезней методом неинвазивной осциллометрической артериографии каждые 6 мес.

Ребенок Г., 16 лет, рост – 169 см (25-й перцентиль), ИМТ - 21,4 кг/м2 – норма. Семейный анамнез отягощен: отец и дед умерли в молодом возрасте от сердечно-сосудистых болезней. Жалоб на повышение АД не было, отмечались редкие пресинкопе. Первое в 15 лет на приеме у кардиолога измерение АД методом Короткова - АД 114/53 мм рт.ст. (систолическое АД – норма, диастолическое АД - <10-го перцентиля нормы), пульсовое АД - 61 мм рт.ст. –

приближено к 90-му перцентилю. Неинвазивная осциллометрическая артериография - СРПВ >90-го перцентиля нормы (повышена), индекс аугментации <10 перцентиля нормы (снижен) – т.о. регистрируются признаки нарушения функции крупных артерий. Суточное мониторирование АД выявило лабильную ночную артериальную систолическую гипертензию.

Повторное измерение АД на приеме у врача в 16 лет - 120/53 мм рт.ст. (систолическое АД – норма, диастолическое АД - <10-го перцентиля нормы), пульсовое АД - 67 мм рт.ст. (>95-го перцентиля нормы). Таким образом, регистрировалось изменение гемодинамики в виде повышения пульсового АД, что позволило предположить прогрессирование признаков нарушения функции крупных артерий, которое и было подтверждено по результатам неинвазивной осциллометрической артериографии. Повторное суточное мониторирование АД также показало отрицательную динамику в виде перехода лабильной формы ночной артериальной гипертензии в стабильную днеунвую и ночную артериальную гипертензию. Таким образом, у подростка ранние нарушения функции крупных артерий и гемодинамики проявлялись повышенным пульсовым АД при нормальном уровне систолического АД (дважды на приеме у врача). Отрицательную динамику уровня пульсового АД сопровождало ухудшение показателей функции крупных сосудов и суточной гемодинамики, т.е. процесс формирования сердечно-сосудистых болезней.

ГЛАВА 4. КОМБИНИРОВАННОЕ СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АД И ЭКГ У ДЕТЕЙ 6-17 ЛЕТ С НОРМАЛЬНЫМ И ПОВЫШЕННЫМ ИМТ, ПРИ СИНДРОМЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

4.1. Критерии формирования групп детей по результатам суточного мониторирования АД. Сравнительный анализ первичного диагноза кардиолога с результатами суточного мониторирования АД. Анализ жалоб, наследственного фактора, представленности хронической патологии ЛОР-органов в исследуемой выборке

Проведен анализ результатов суточного мониторирования АД (СМАД) и ЭКГ при проспективном обследовании с последовательным включением 232 детей. После применения программы по контролю качества дневных и ночных измерений АД (Медитек, ЗАО, Россия) в исследование АД и ЭКГ были включены 211 детей: 21 (9%) ребенок был исключен из-за нарушения режима сна и бодрствования.

У 101 ребенка (48%) было выявлено изменение среднедневных и/или средненочных уровней САД и/или ДАД (более 95-го или менее 10-го перцентиля), и ожидаемо 90% из этих детей имели стабильные нарушения АД. Только 1 ребенок не прошел классификацию по группам АД вследствие разнонаправленных изменений САД и ДАД и их суточной динамики. У 97% детей была нарушена суточная динамика АД.

У 110 детей (52%) среднедневные и средненочные уровни систолического и диастолического АД были в норме, но при этом в 85% случаев отмечалось нарушение суточной динамики АД. Лабильные изменения АД (77%) преобладали над стабильными (23%). В 80% случаев (n=88) у детей с нормальными средними уровнями АД был повышен индекс времени измененного АД: лабильная или стабильная артериальная гипертензия выявлена у 14 (16%) детей, лабильная или стабильная гипотензия - у 36 (41%);

а у 38 (43%) было отмечено сочетание гипотензии и гипертензии по систолическому и диастолическому АД днем и/или ночью. Среди этих 38-и детей - 26 детей с гипотензией днем и гипертензией ночью вошли в группу «Гипо-гипертензия».

Из 211 детей - 199 были классифицированы на группы по критерию индекса времени (ИВ>25%) измененного АД: «Гипертензия» (n=54), «Гипотензия» (n=97), «Гипо-гипертензия» (n=26). У 22 детей индекс времени измененного АД не превышал 25% и эти дети, независимо от типа изменения АД (гипотензия, гипертензия, их сочетание), были объединены в группу «СВД» (синдром вегетативной дисфункции) [71]. 12 детей (6%) не прошли классификацию по группам АД вследствие комбинированных изменений уровней САД, ДАД и их суточной динамики, свидетельствующих о более сложных нарушениях гемодинамики у этих детей.

Структура субъективных жалоб на первичном приеме у кардиолога в общей выборке (n=232). Наиболее частой была жалоба на головную боль - 51%, а на повышенную дневную сонливость, слабость, утомляемость – вторая по частоте встречаемости - 37%. Кроме этого, дети при обращении к врачу предъявляли жалобы на головокружения (27%); синкопе, пресинкопе (24%); периоды сердцебиения (20%); на одышку, нарушение дыхания, храп и апноэ (11%); нарушения ритма сердца (8%) (табл.4.1).

При сопоставлении жалоб с уровнем АД по результатам СМАД, дневное (p=0,027) и ночное (p=0,029) систолическое АД были значимо ниже при сонливости, слабости, утомляемости. Отмечена тенденция к снижению дневного систолического АД при жалобах на синкопе и пресинкопе, периоды учащенного сердцебиения (p=0,055). Со снижением дневного и ночного диастолического АД значимо ассоциировалась периодическая боль в левой половине груди (p=0,045). Повышенный процент в исследуемой выборке детей с гипотензией можно связать с большей представленностью жалоб в анализируемой группе детей с артериальной гипотензией.

Обращает на себя внимание высокий процент жалоб на повышенную дневную сонливость, слабость как у мальчиков, так и у девочек (38 и 36% , соответственно) (табл.4.1.).

Таблица 4.1. Спектр субъективных жалоб у детей при обращении на первичный прием к врачу (n=232)

Виды жалоб	**Жалобы в общей группе, %**	**У мальчиков, %**	**У девочек, %**
Головные боли	51	52	50
Одышка, приступы нарушения дыхания, храп, апноэ	11	12	10
Боль в левой половине груди	16	12	18
Повышенная дневная сонливость, слабость	**38**	**41**	**36**
Головокружения	27	31	25
Обморочные и предобморочные состояния	24	28	21
Периоды учащенного сердцебиения	20	27	16
Нарушения ритма сердца	8	10	7
Плохой сон	3	3	3

Поскольку повышенную дневную сонливость связывают у детей с нарушением дыхания во время сна [320], частой причиной которого является хроническая патология ЛОР-органов с назальной обструкцией [328], мы проанализировали ретроспективно наличие патологии ЛОР-органов у обследованных детей.

Хроническая патология ЛОР-органов была выявлена у 72% девочек и 89% мальчиков. Постоянная назальная обструкция на фоне искривления носовой перегородки, аденоидов 2-3 степени, круглогодичного хронического аллергического ринита, поллиноза в стадии обострения наблюдалась у 9% девочек и 3% мальчиков.

Периодическое нарушение дыхания на фоне рецидивирующих носовых кровотечений, сезонных обострений ринита, хронического компенсированного тонзиллита, аденоидных вегетаций 1-2 степени, искривления носовой перегородки, после оперативной коррекции патологии ЛОР-органов (септопластика, адено-тонзиллэктомия) было у 24 % девочек и 54% мальчиков.

Таким образом, хроническая патология ЛОР-органов отмечена у подавляющего числа обследованных детей.

При анализе по группам хроническая патология ЛОР-органов наиболее часто выявлялась: в 93% случаев у детей группы «Гипо-гипертензия», в 69% случаев у детей с ожирением и ростом ≥ 85-го перцентиля и в 61% случаев у детей при лабильной или стабильной артериальной гипотензии. При этом, 39% девочек и 32% мальчиков, имея выявленную хроническую патологию ЛОР-органов, активно не предъявляли субъективных жалоб на нарушение дыхания на приеме у врача.

Наследственность. По результатам анамнеза наиболее часто, одинаково у мальчиков и девочек, выявлялась наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям: у 30% детей при гипертензии и у 48% при гипотензии. У 21% девочек и 27% мальчиков наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям ассоциировалась с сахарным диабетом: у 24% детей при гипертензии и у 46% при гипотензии. Несколько реже она ассоциировалась с наследственностью по ожирению. По ожирению чаще наследственность наблюдалась у детей с гипертензией днем и ночью (25%) и у детей с ожирением и ростом ≥ 85-го перцентиля (21%). Но значимые связи в нашем исследовании не были получены, поэтому наследственность в нашем исследовании оказалась недостаточно информативным признаком.

У всех детей в группе «Гипо-гипертензия» наблюдалась наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (100%). В этой же группе была наиболее высокая наследственность по ассоциации сердечно-сосудистых болезней и диабета.

По результатам сравнительного анализа диагноза, который формировался по результатам 3-х кратного измерения АД методом Короткова кардиологом с результатами суточного мониторирования АД было выявлено, что артериальная гипотензия правильно диагностировалась врачом на первичном приеме только в 19% случаев (табл.4.2).

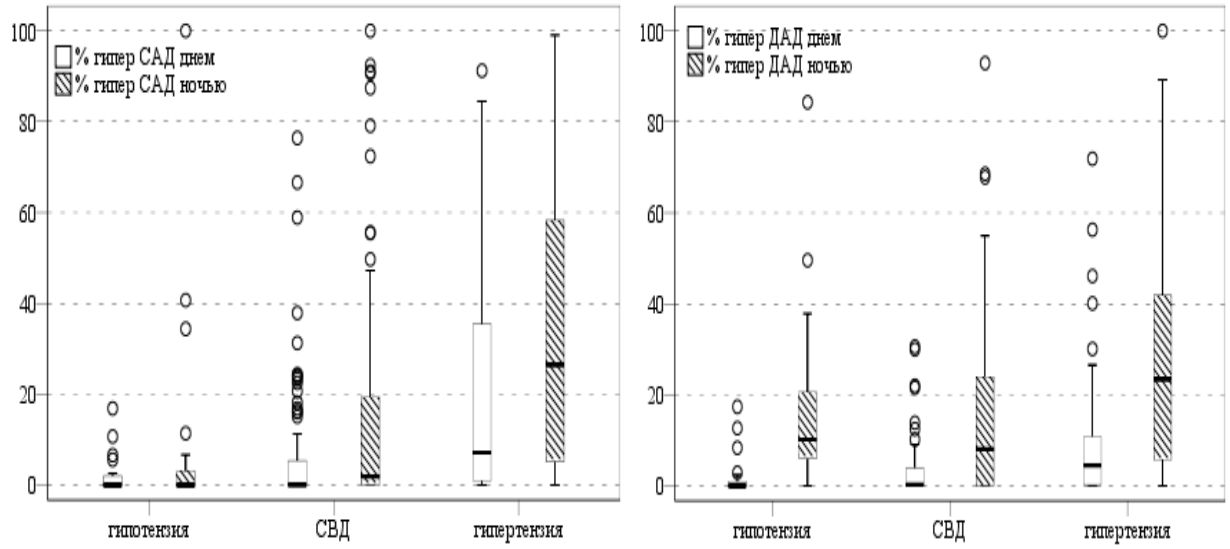
Таблица 4.2.
Сопряженность между направляющим диагнозом и результатом суточного мониторирования АД, % по столбцу

СМАД / Диагноз	«Гипертензия»	«Гипотезия»	«СВД»	«Гипо-гипертензия»	Всего
Гипотензия	3,7	18,6	15,0	11,5	13,2
СВД	31,5	60,8	60,0	53,8	51,8
Гипертензия	64,8	20,6	25,0	34,6	35,0
Всего, *n* (100%)	54	97	20	26	197*

Примечание - у 2 детей в первичном диагнозе не было указаний на СВД, гипотензию или гипертензию.

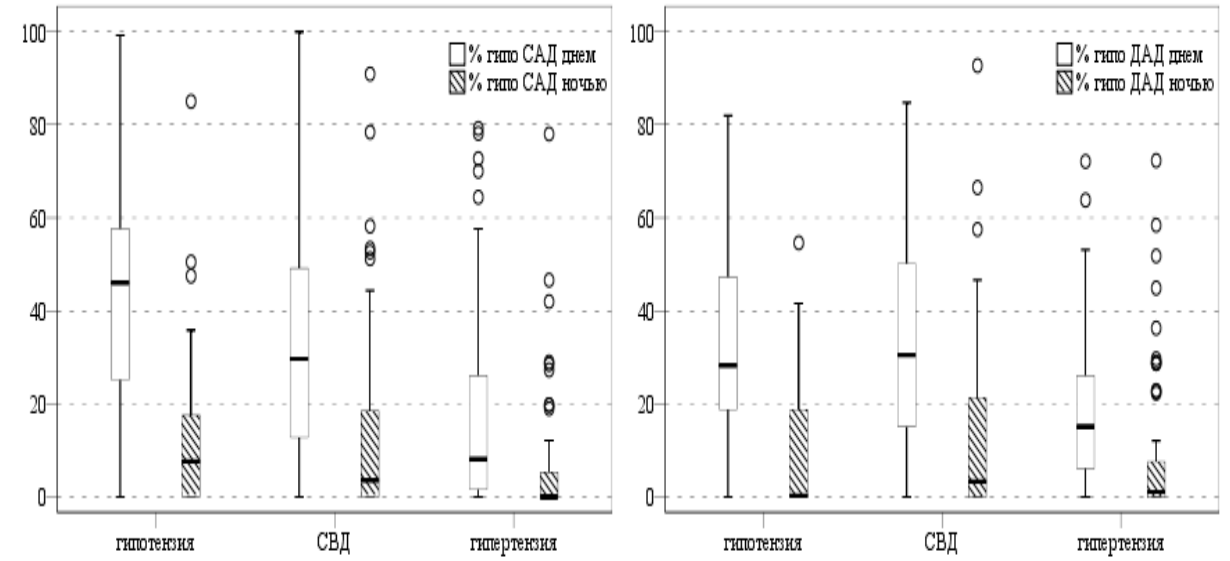
Первичный диагноз СВД преобладал в данной выборке (51,8%). Надо отметить, что чаще правильная диагностика была при гипертензии - у 65% детей совпал тип изменения АД на первичном приеме с результатами СМАД. Однако, в связи с отсутствием информации у врача по ночному уровню АД, 31% детей со стабильной ночной САД или ДАД-гипертензией все же были отнесены в группу «СВД», а 4% детей даже в группу «Гипотензии» (рис.4.1).

Первичный диагноз гипотензии был у 13,2% детей, хотя по результатам СМАД лабильная и стабильная гипотензия была выявлена у 97 (49%) детей, т.е. в 3,8 раза чаще. Лабильная и стабильная артериальная гипотензия, в отличие от гипертензии, правильно диагностировались только в 19% случаев, чаще выставлялся диагноз «синдром вегетативной дисфункции» - в 61%. 21% детей с лабильной или стабильной САД или ДАД гипотензией и 35% детей группы «Гипо-гипертензия», т.е. с дневной гипотензией, на первичном приеме были диагностированы как гипертензия, по-видимому, вследствие эффекта «белого халата» (рис.4.2).



а) б)

Рисунок 4.1. Направляющие диагнозы (гипотензия, гипертензия и СВД) и индексы времени (ИВ,%) систолической (САД) - (а) и диастолической (ДАД) - (б) гипертензии днем и ночью.



в) г)

Рисунок 4.2. Направляющие диагнозы (гипотензия, гипертензия и СВД) и индексы времени систолической (САД) – (в) и диастолической (ДАД) – (г) гипотензии днем и ночью.

Таким образом, ошибки при определении типа изменения АД на первичном приеме чаще отмечены при гипотензии, чем при гипертензии. В то же время в нашей выборке гипотензия регистрировалась чаще, чем гипертензия как при измененных, так и при нормальных среднедневных и/или ночных уровнях АД.

Вариабельность АД была изменена лишь у 6% детей в общей выборке (n=211), как при нормальных средних уровнях АД, так и при гипертензии и гипотензии, и преимущественно ночью. Таким образом, в нашем исследовании показатель вариабельности АД оказался не информативным.

Получив высокий процент лабильных и стабильных нарушений АД при нормальных средних уровнях АД, особенности индексов времени гипотензии и гипертензии в зависимости от времени суток, суточной динамики АД, мы более подробно проанализировали эти показатели СМАД при артериальной гипотензии и гипертензии с целью поиска ранних маркеров сердечно-сосудистых болезней у детей.

4.2. Особенности индекса времени измененного АД в зависимости от времени суток мониторирования, суточной динамики АД при артериальной гипотензии и гипертензии у детей. Связь показателей суточного мониторирования АД с возрастом, ростом и полом

Получены значимые различия по показателю индекса времени измененного систолического и диастолического АД в группах «Гипотензия» или «Гипертензия» днем и ночью (табл.4.3.). Медиана индекса времени (ИВ) гипотензии днем выше, чем ночью (50% и 8%, соответственно), в отличие от гипертензии, у которой дневная медиана индекса времени была меньше, чем ночная (7%, ночью 24%, соответственно). Надо отметить, что в дневной период мониторирования гипотензия выявлялась в 2,2 раза чаще, чем гипертензия.

Таблица 4.3.
Распределение (по критерию индекса времени >25%) систолической и/или диастолической гипер- или гипотензии в зависимости от времени суток,% по строке , *n* = 211 в каждой строке

Показатель артериального давления	Гипертензия с ИВ >25%	Гипотензия с ИВ >25%	Норма АД
САД днем	16	**45**	39
САД ночью	**30**	14	56
ДАД днем	5	**45**	50
ДАД ночью	**29**	19	52

Выявленная особенность распределения гипотензии и гипертензии от времени суток отмечена также в группе «СВД», когда индекс времени измененного АД менее 25% (табл.4.4).

Таблица 4.4.
Распределение (по критерию индекса времени <25%) систолической и/или диастолической гипер- или гипотензии в зависимости от времени суток, % по строке, *n* = 211 в каждой строке

Измененное АД ИВ<25%	**Днем**	**Ночью**	**Днем и ночью**	**Отсутствует**
САД-гипертензия	3	**27**	30	40
ДАД-гипертензия	2	**42**	19	37
САД и ДАД-гипертензия	2	**40**	32	26
САД-гипотензия	**32**	2	35	31
ДАД-гипотензия	**45**	2	34	19
САД и ДАД-гипотензия	**32**	2	49	17

В группе «Гипотензия» - 36 детей (37%) были с неизмененными средними уровнями АД и с преобладанием (46%) сочетанной гипотензии САД и ДАД в дневное время. Изолированная дневная САД или ДАД гипотензия отмечена с одинаковой частотой - по 27%. Анализ *гендерных* особенностей показал, что для систолической гипотензии связь с полом значима (p=0,018, точный критерий Фишера): у девочек гипотензия регистрируется чаще и проявляет себя, в основном днем (табл.4.5)

В группе «Гипертензия» среди детей с нормальными средними уровнями АД и повышенным ИВ гипертензии (САД и/или ДАД) преобладало изолированное повышение ИВ ночного ДАД (65%), а сочетанное изменение САД и ДАД (35%) регистрировалось также преимущественно в ночное время. Таким образом, в 100% случаев регистрировалось измененное диастолическое АД, а изолированных САД-гипертензий в представленной выборке выявлено не было.

В группе «Гипо-гипертензия» у 26 (100%) детей было изменено ДАД - в виде лабильной или стабильной ДАД-гипотензии днем и ДАД-гипертензии ночью, причем вторичный характер изменений АД у этих детей был исключен.

В 50% случаев было сочетанное изменение ДАД и САД в виде гипотензии днем и гипертензии ночью.

Таблица 4.5.
Распределение систолической гипотензии днем или ночью в зависимости от пола, % по строке (n=211)

Пол	Днем	Ночью	Днем и ночью	Отсутствует	Всего, n (100%)
Девочки	**42**	0	16	43	80
Мальчики	24	2	12	**62**	131
Всего	31	1	14	55	211

На уровне тенденции (p=0,080, точный критерий Фишера) у девочек несколько чаще, чем у мальчиков, наблюдается ночная САД-гипертензия (22%), тогда как у мальчиков в 3 раза чаще, чем у девочек — круглосуточная САД-гипертензия (18% пациентов) (табл.4.6).

Таблица 4.6.
Распределение систолической гипертензии днем или ночью в зависимости от пола, % по строке (n=211)

Пол	Днем	Ночью	Днем и ночью	Отсутствует	Всего, n (100%)
Девочки	3	**22**	7	70	80
Мальчики	3	14	**18**	66	131
Всего	3	17	14	67	211

Рост ≥85-го перцентиля половозрастной нормы был выявлен в группе «Гипертензия» - у 20 детей (37%), в группе «Гипотензия» - у 49 детей (51%), «Гипо-гипертензия» - у 9 (35%) и «СВД» - у 5 (23%) детей. Кроме этого, 33% высоких детей были в группе детей с сочетанными изменениями САД и ДАД, которые не вошли в классификацию по группам АД. В табл. 4.7. показана более частая в 1,4 раза встречаемость гипотензии в группе высоких детей по сравнению с детьми среднего роста. СВД в 2,3 раза чаще наблюдался у детей среднего роста. Дети в зависимости от показателя роста в остальных группах АД были распределены примерно одинаково.

Таблица 4.7.
Распределение детей ростом ≥85-го перцентиля половозрастной нормы по группам АД,% по строке

Рост	Гипотензия	Гипертензия	Гипо-гипертензия	СВД	Неклассифици-руемая группа (n=12)	Всего, n (100%)
Средний рост	39%	27%	14%	14%	6%	124
Рост ≥85-го перцентиля	**56%**	23%	10%	6%	5%	87
Всего	97	54	26	22	12	211

Примечание - анализ проведен в группах АД (n=199) и в неклассифицируемой группе (n=12)

В зависимости от роста наиболее «чувствительным» показателем оказалось диастолическое АД, особенно ночное. Так, если для индекса времени дневного САД связь с ростом ≥85-го перцентиля практически не наблюдается, то для ночного САД такую зависимость уже можно предполагать: лабильная и стабильная ночная артериальная гипотензия отмечается у 22% высоких против 9% детей среднего роста (p=0,198, критерий независимости хи-квадрат).

Для дневной ДАД гипотензии связь с ростом ≥85-го перцентиля оказывается на границе значимости (p=0,055). Для ночной лабильной и стабильной ДАД гипотензии различия уже оказываются значимыми (p<0,001, критерий независимости хи-квадрат). Лабильная ДАД-гипотензия в 5 раз чаще регистрируется у детей ростом ≥85-го перцентиля.

Нарушение ***суточной динамики АД*** в представленной выборке в группе детей с нормальными, повышенными и пониженными среднедневными и ночными уровнями АД было зарегистрировано в высоком проценте случаев (85%, 97% и 79% соответственно). Преобладали дети с недостаточным снижением АД в ночной период (тип суточной динамики non-dipper) (табл.4.8).

Таблица 4.8.
Распределение по возрастным группам видов суточной динамики АД, % по строке

Тип суточной динамики	6-8 лет	9-11 лет	12-14 лет	15-17 лет	Всего, n (100%)
Dipper	**21**	24	44	12	34
non-dipper	6	24	28	42	114
night-peaker	0	**18**	36	45	11
over-dipper	0	**28**	35	38	40
Всего	7	24	33	36	199

Примечание - Связь значима, p = 0,007, точный критерий Фишера.

Заметно преобладание dipper в более младших (6-8 лет), а появление non-dipper с 9-11 лет с максимальным % встречаемости в более старших (15-17 лет) возрастных группах. Обращает на себя внимание отсутствие изменений суточной динамики АД night-peaker и over-dipper, единичные случаи non-dipper в 6-8 лет, и появление всех типов нарушения к 9-11 годам с максимальным акцентом в 15-17 лет. С полом значимая связь не получена, лишь несколько чаще у девочек выявлялся тип динамики over-dipper.

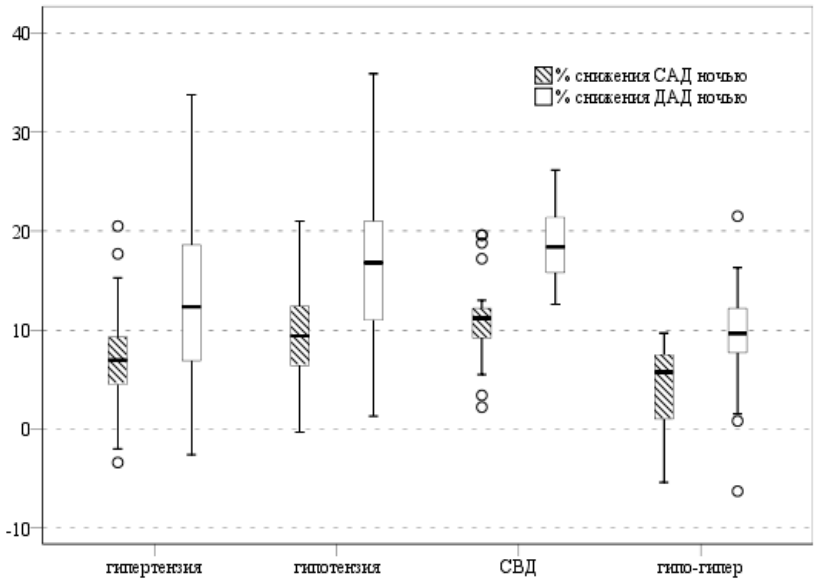


Рисунок 4.3. Степень снижения систолического и диастолического АД ночью по группам изменения АД

Примечание к рисунку: СВД – синдром вегетативной дисфункции, гипо-гипер – группа «Гипо-гипертензия».

По степени снижения систолического и диастолического АД в ночной период получено, что ДАД значимо сильнее снижается ночью, чем САД во всех

группах, это показано на рис.4.3 (критерий Вилкоксона, p<0,001). Общая медиана снижения САД составляет 8,7%, в то время как ДАД - 14,7%. Степень ночного снижения АД преобладала в группах «Гипотензия» и «СВД», и была менее выражена в группе «Гипертензия». Это показано как у САД, так и у ДАД (p<0,001, критерий Краскала-Уоллиса). Более подробно характер изменения ночного АД по группам суточной динамики АД представлен в табл. 4.9.

Таблица 4.9.
Проценты снижения систолического (САД), диастолического АД (ДАД) и ЧСС в ночное время по группам суточной динамики АД (средние [95% ДИ])

	Dipper,%	**Non-dipper,%**	**Night-peaker,%**	**Over-dipper,%**
САД	12,3 [11,7 12,9]	6,5 [6,0 7,0]	-1,7 [-2,9 -0,4]	14,6 [13,6 15,6]
ДАД	16,4 [15,5 17,3]	12,3 [11,2 13,3]	4,4 [0,1 8,7]	24,0 [22,8 25,1]
ЧСС	18,2 [15,5 21,0]	15,4 [14,1 16,7]	17,5 [5,2 29,7]	19,0 [16,0 21,9]

Получено, что тип non-dipper характеризуется недостаточным снижением САД, а суточная динамика ДАД при этом не нарушена; тип over-dipper формируется избыточным снижением ДАД, а динамика САД при этом не нарушена; для night-peaker отмечено повышение ночного САД и, одновременно, недостаточное снижение ночного ДАД.

Таблица 4.10.
Распределение типов суточной динамики АД по группам изменения АД, % по строке

	«Гипертензия»	**«Гипотензия»**	**«СВД»**	**«Гипо-гипертензия»**	**Всего, n (100%)**
Dipper	18	**59**	24	0	34
non-dipper	31	44	6	19	118
night-peaker	**55**	9	0	**36**	11
over-dipper	14	**67**	19	0	36
Всего	27	49	11	13	199

Неравномерность распределения процентов (см. табл.4.10) указывает на то, что связь между группами суточной динамики АД и группами изменения АД существует (p<0,001, критерий хи-квадрат). Типы суточной динамики dipper и over-dipper в большем проценте случаев отмечены при гипотензии. В то же время в группах «Гипертензия» и «Гипотензия» примерно одинаково часто определен тип non-dipper. Практически все дети с типом суточной

динамики night-peaker представлены только в двух группах - «Гипертензия» (55%) и «Гипо-гипертензия» (36%).

Дифференциация между группами с разной суточной динамикой АД отчетливо видна на ночных САД и ДАД. У night-peaker — самые высокие уровни АД ночью, у over-dipper — самые низкие (рис. 4.4). Множественные сравнения позволяют сказать, что ночное САД у dipper меньше, чем у over-dipper (p=0,018) и night-peaker (p=0,015). Т.е. нормальная степень снижения САД ночью (dipper) отмечается у детей с относительно более низким (по сравнению с группами с измененной суточной динамикой АД) САД ночью.

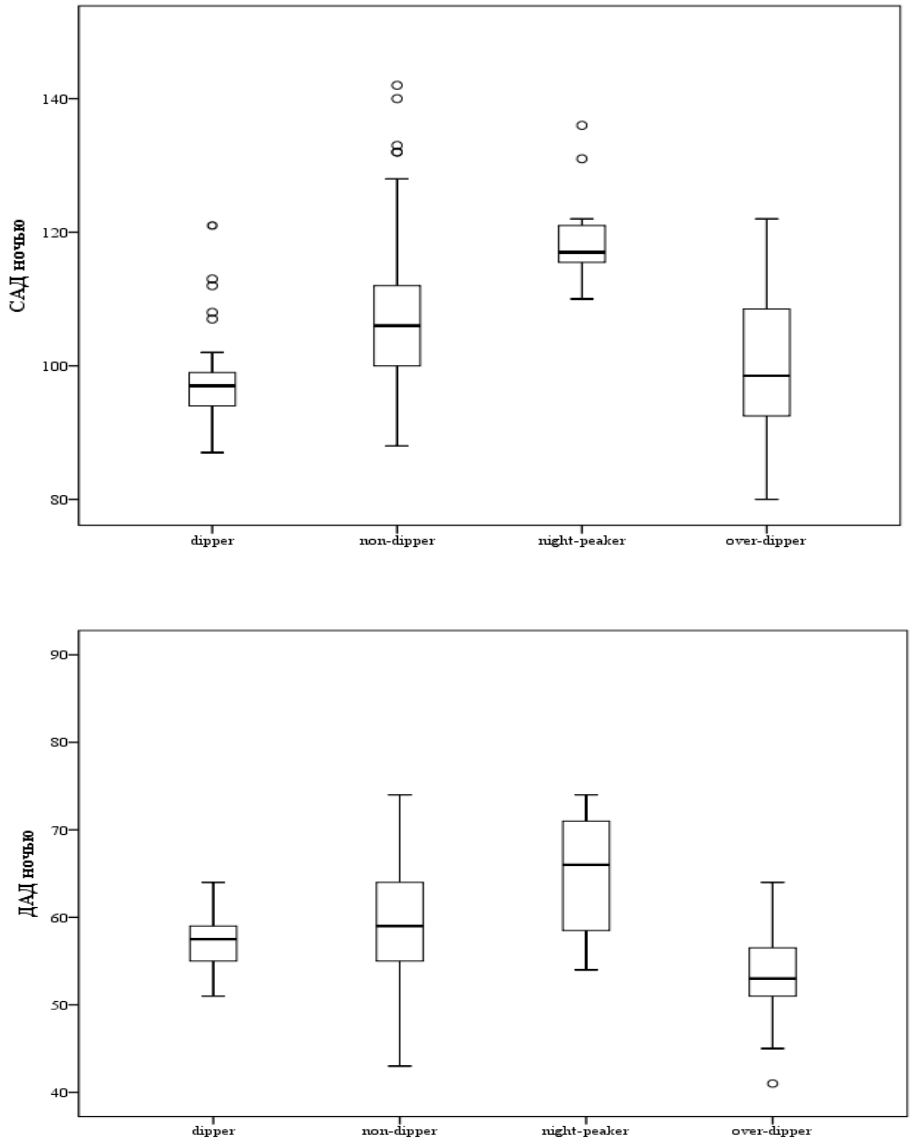


Рисунок 4.4. Уровень ночного систолического АД (САД, мм рт.ст.) и диастолического АД (ДАД, мм рт.ст.) у детей в зависимости от суточной динамики АД

Различия между группами суточной динамики АД по дневному ДАД отсутствуют (p=0,418), а по уровню ночного ДАД оказались статистически значимы (p<0,001): с более высоким ДАД в группе night-peaker (медиана - 66 мм рт. ст. против менее, чем 60 в других группах) и более низким в группе over-dipper (медиана - 53 мм рт. ст.). Можно утверждать, что группы суточной динамики дифференцируются по уровню ночного ДАД (рис.4.4).

Связь *роста ≥ 85-го перцентиля* с типом суточной динамики АД отчетливо не проявляется. В выборке мы отметили более высокий процент non-dipper среди высоких детей в сравнении со средним ростом (24 и 16%, соответственно). Попытка разделить выборку дополнительно по изменению ИМТ приводит к уменьшению групп и ограничению возможностей статистического анализа. Тем не менее, в группе высоких детей с ожирением отсутствуют дети с суточной динамикой dipper (при нормальном росте с ожирением таких детей - 28%), а 33% высоких детей с ожирением попадают в группу over-dipper (при нормальном росте таких 7%). Точный критерий Фишера для данного случая имеет значимость p=0,044. Таким образом, гипотеза о высоком росте при повышенном ИМТ как факторе ночного избыточного снижения АД, находит дополнительное подтверждение.

4.3. Пульсовое артериальное давление у детей по результатам суточного мониторирования АД в зависимости от индекса массы тела, роста и пола, а также при артериальной гипотензии и гипертензии в зависимости от времени суток мониторирования, суточной динамики АД.

Мы проанализировали у детей сруднесуточное и средненочное пульсовое АД в зависимости от *индекса массы тела*. Пульсовое АД среднесуточное, особенно средненочное, были выше в группе детей с ожирением (различия между группами нормального ИМТ, избыточной массы тела и ожирения на уровне p=0,011 и ниже по непараметрическому критерию Краскала-Уоллиса).

Индекс массы тела оказался значимым фактором уровня ночного пульсового АД, при этом множественными сравнениями устанавливается значимо больший уровень ночного пульсового АД в группе ожирения против нормального ИМТ (медианы 53 и 43, соответственно) и в группе ожирения против избыточной массы тела (медианы 53 и 45, соответственно). Различия в уровне ночного пульсового АД между группами АД значимы (статистика Краскала-Уоллеса, $p<0,001$) (рис.4.5). Ночное пульсовое АД в группе «Гипертензия» значимо выше ($p=0,004$), чем в группе «Гипотензия», «СВД» и «Гипо-гипертензия».

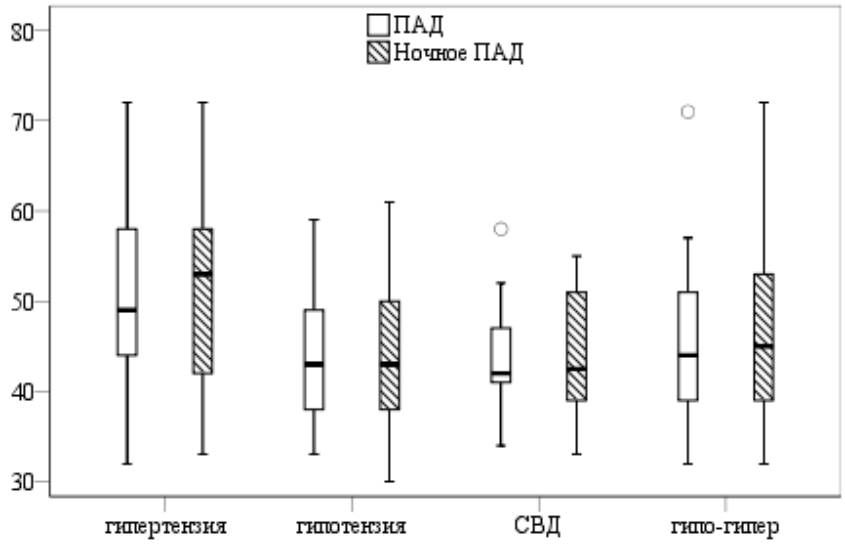


Рисунок 4.5. Диаграмма распределений пульсовогоАД (среднего суточного и ночного) в группах измененного АД

Примечание: гипо-гипер – группа «Гипо-гипертензия».

В целом, при артериальной гипертензии ночное пульсовое АД выше, чем среднесуточное. Эти результаты подтверждаются и дисперсионным анализом с апостериорными сравнениями (с поправкой Бонферрони). Можно отметить, что дети не вошедшие в классификацию (с более сложными комбинированными нарушениями САД и ДАД) имели максимальный уровень ПАД (среднесуточный – 54 мм рт.ст., ночной – 57 мм рт.ст.).

При анализе воспроизводимости получена высокая воспроизводимость для среднесуточного ПАД (коэффициент корреляции 0,845) и еще лучше у средненочного ПАД (коэффициент корреляции 0,905). Получены сильные положительные связи ночного пульсового АД с систолическим дневным и

ночным АД. Понижение пульсового АД в ночной период устойчиво ассоциируется со снижением ночного и дневного систолического АД (коэффициенты корреляции Спирмена 0,78 и 0,73, p<0,001) (рис.4.6).

Для диастолического АД эти связи исчезающе малы, несмотря на то, что в формирование ПАД входит как систолическое АД, так и диастолическое АД.

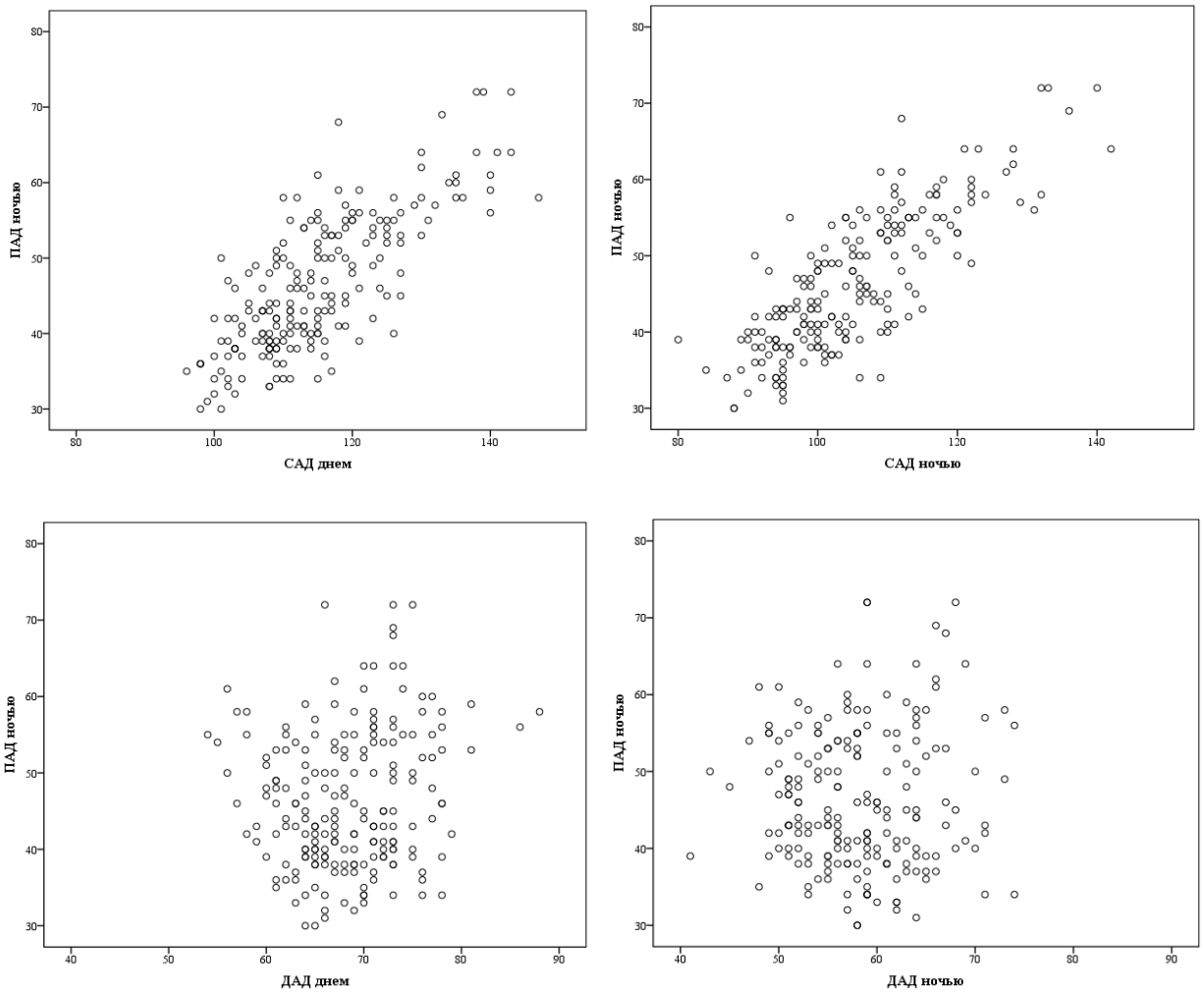


Рисунок 4.6. Диаграммы рассеяния дневного и ночного систолического АД (САД, мм рт.ст.) и диастолического АД (ДАД, мм рт.ст.) с ночным пульсовым АД (ПАД, мм рт.ст.)

Уровень среднесуточного ПАД значимо различается между группами суточной динамики (критерий Краскала-Уоллиса, p=0,046) (рис.4.7).

Медианы среднесуточного пульсового АД у детей с суточной динамикой non-dipper и night-peaker превосходят медианы ПАД в группах dipper и over-dipper (медианы, соответственно, 47 и 48 против 41 и 45) (p=0,046).

При анализе ночного ПАД у детей с различной суточной динамикой АД эти различия становятся более выраженными (критерий Краскала-Уоллиса, p=0,036). Наибольшая медиана ночного ПАД получена у night-peaker (54), а наименьшая у dipper (45), p<0,001.

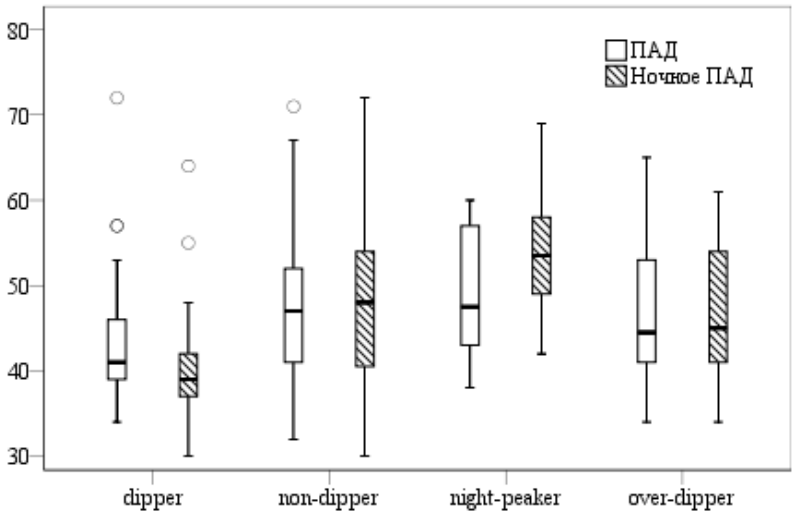


Рисунок 4.7. Диаграмма распределения уровня пульсового среднесуточного и средненочного АД (ПАД, мм рт.ст.) по группам суточной динамики АД

Примечание – ПАД – среднее суточное пульсовое АД, ночное ПАД – среднее ночное пульсовое АД.

Таким образом, группы с различной суточной динамикой АД дифференцируются не только по ночному диастолическому, но и по ночному пульсовому АД, что выделяет эти показатели как гемодинамически значимые при формировании сосудистых заболеваний у детей.

Связь роста ≥85-го перцентиля половозрастной нормы и пульсового АД не прослеживается (уровни значимости p>0,05).

Таким образом, показана не только зависимость ПАД от ИМТ, но и его различия в ночное время у детей при гипотензии и гипертензии, а также зависимость ПАД от суточной динамики АД. Полученные результаты подтверждают значимость исследования изменений гемодинамики в ночной период для ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний у детей.

4.4. Особенности показателей АД по результатам суточного мониторирования АД у детей с повышенным индексом массы тела при жировом гепатозе, а также при росте ≥85-го перцентиля половозрастной нормы.

Нарушение ИМТ отмечалось реже в группах «СВД» и «Гипотензия», в последней преобладали дети с нормальным ИМТ (61%). В группе «Гипертензия» 50% детей были с повышенным ИМТ: 20% с ожирением, против 11% в группе «Гипотензия», и 18% в «СВД». В группе «Гипо-гипертензия» был наименьший процент детей с ожирением (7%). В то же время, среди детей, не вошедших в классификацию (n=12, с более сложными нарушениями АД), отмечен максимальный процент (24%) детей с ожирением. Мы не получили значимую связь индекса времени гипотензии или гипертензии с повышенным ИМТ у детей (p=0,385, Критерий хи-квадрат).

Таблица 4.11.
Показатели суточного мониторирования АД при нормальном индексе массы тела, избыточной массе тела и ожирении, средние (стандартные отклонения) (n=211)

	n	**Рост см**	**Вес кг**	**САД день мм рт.ст.**	**ДАД день мм рт.ст.**	**САД ночь мм рт.ст.**	**ДАД ночь мм рт.ст.**	**ПАД сутки мм рт.ст.**	**ПАД ночь мм рт.ст.**
Нормальный ИМТ	119	160 (19)	49 (16)	114 (10)	68 (6)	104 (10)	58 (6)	45 (8)	45 (9)
Избыточная масса тела	56	161 (18)	60 (18)	115 (10)	68 (5)	105 (11)	58 (6)	47 (8)	47 (9)
Ожирение	36	163 (17)	76 (24)	121 (10)	69 (6)	112 (12)	59 (7)	50 (8)	52 (8)

Дети с избыточной массой тела, в отличие ожирения, по уровню артериального давления не отличались от группы с нормальным ИМТ. При ожирении получены более высокие показатели дневного и ночного САД, среднесуточного и, особенно, как уже было отмечено, ночного пульсового АД (все указанные параметры различаются между группами на уровне p=0,011 и ниже по непараметрическому критерию Краскала-Уоллиса) (табл.4.11). Диастолическое давление при анализе средних значений никак не проявило себя в зависимости от ИМТ.

При нормальным ИМТ выявлено 30%, что значимо меньше, чем при избыточной массой тела - 50% и при ожирении - 47% детей *ростом ≥85-го перцентиля* (p=0,040, критерий независимости хи-квадрат). В общей выборке значимых связей с уровнем АД у роста ≥85-го перцентиля мы не выявили. Однако, при разделении детей по ИМТ и росту в группе высоких детей обнаруживается интересный эффект. В имеющейся выборке в группе нормального ИМТ показатели давления (дневное и ночное систолическое и диастолическое АД) по уровню практически не различаются между детьми ростом ≥85-го перцентиля и детьми среднего роста. При избыточной массе тела появляются признаки сниженного уровня давления в группе высоких. И эти признаки еще более усиливаются в группе с ожирением. Наиболее выраженный пример - по ночному ДАД (рис.4.8). Получена значимая связь высокого роста с ночным диастолическим АД (p<0,001). Верхний квартиль давления в группе высоких оказывается практически на одном уровне с нижним квартилем детей среднего роста. По САД и пульсовому АД уровни значимости критерия Манна-Уитни пограничные (от p=0,057 до p=0,093).

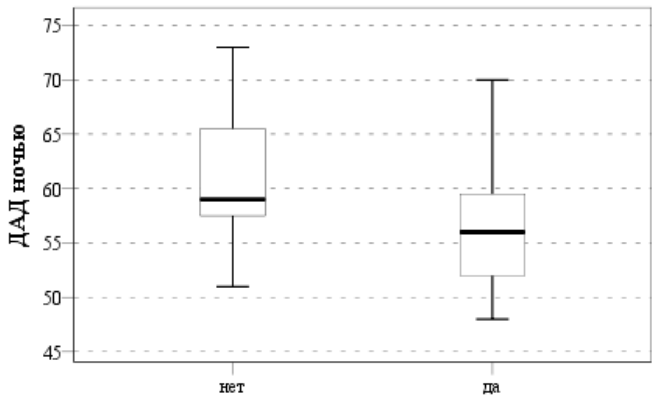


Рисунок 4.8. Диаграмма распределения ночного диастолического АД (ДАД, мм рт.ст.) у детей с ожирением в зависимости от роста: при наличии (да) и отсутствии (нет) роста ≥ 85-го процентиля нормы

При жировом гепатозе (n=61) средние показатели САД и ДАД (день и ночь) в выборке несколько выше, чем у детей без него, однако, различия не достигают статистической значимости (например, различия по дневному САД между группой с жировым гепатозом и без - p=0,102, критерий Манна-Уитни).

4.5. Анализ показателей комбинированного суточного мониторирования ЭКГ и АД при артериальной гипотензии и гипертензии в зависимости от индекса массы тела, роста и пола, а также суточной динамики АД, времени суток мониторирования, наличия жалоб на нарушение дыхания во сне (храп и апноэ) по вопросникам сна.

Мы проанализировали признаки нарушения ритма и проводимости у детей в зависимости от ИМТ (рис.4.9) и выявили различия по большинству

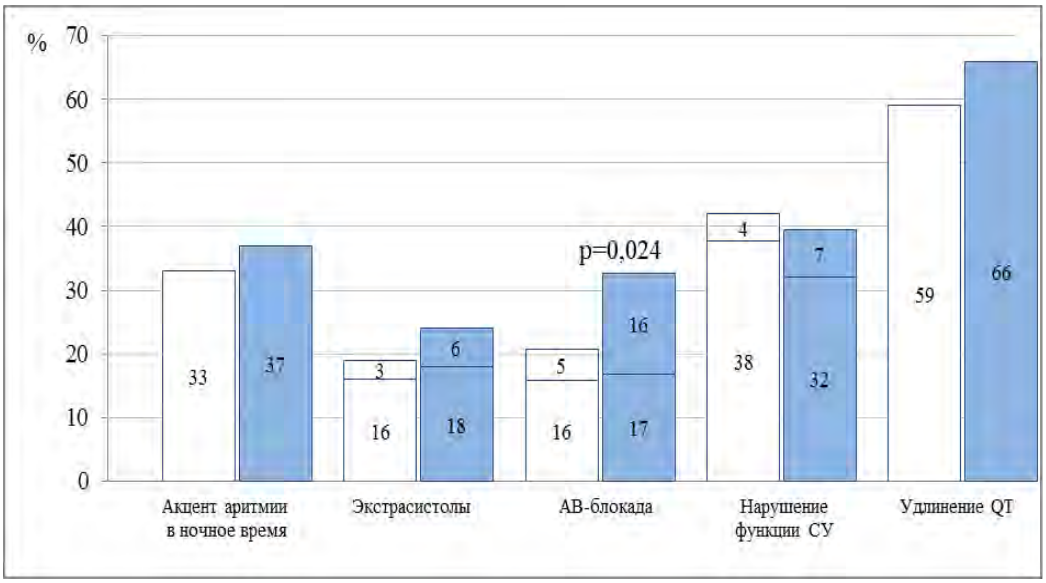


Рисунок 4.9. Частота встречаемости нарушений ритма и проводимости сердца по результатам Холтер ЭКГпри нормальном (белые столбцы) и повышенном индексе массы тела (синие столбцы),(n=211),%

Примечание: Белые столбцы — группа нормального веса, цветные — группа с избыточной массой тела и ожирением. Экстрасистолия: нижний сегмент — до 30 в час, верхний — 30 и более в час. АВ-блокада: нижний сегмент — 1 степени, верхний — сочетание 1 и 2 степени (Мобиц I).
Уровень значимости (p) соответствует точному критерию Фишера при проверке гипотезы о независимости распространенности изменений ХолтерЭКГ и ИМТ.

изменений показателей суточной ЭКГ (рис.4.9.), однако, основная масса различий не достигает статистической значимости и требует дополнительной проверки на большем количестве данных. Нарушения ритма в виде периодов ускоренного синусового ритма на фоне брадикардии в ночные часы отмечена у 35% детей независимо от ИМТ. Более частые преждевременные суправентрикулярные сокращения (>30/час) наблюдались в 2 раза чаще при повышенном ИМТ. Выявление признаков нарушения функции синусового узла значимо не зависело от ИМТ, однако более выраженные изменения

(брадикардия, паузы, синоатриальные и АВ блокады) при повышенном ИМТ отмечены у 7% детей в отличие от 4% при нормальном ИМТ. Признаки непостоянной АВ блокады 1-2 степени (Мобиц I) преимущественно в ночное время были выявлены у 25% детей общей выборки (n=232). Значимая связь повышенного ИМТ и изменений на ЭКГ зарегистрирована только для сочетания АВ-блокады 1-й и 2-й степени в ночной период (p=0,024). В анализируемой выборке (n=211) в 62% случаев регистрировались признаки удлинения электрической систолы желудочков (QT) на 0,06-0,16с преимущественно в ночные или предутренние часы на фоне аритмии (периоды ускоренного синусового ритма на фоне брадикардии). Встречаемость этих изменений не зависела от ИМТ. Изменения ритма сердца и проводимости значимо не различались по частоте встречаемости у мальчиков и девочек.

Связь роста ≥ 85-го перцентиля нормы с удлиненным QT в исследуемой выборке (n=211) не обнаруживается. Но в группе избыточной массы тела есть признак значимо более выраженного удлинения QT у высоких детей (p=0,023). При ожирении такие закономерности уже не прослеживается, что требует дальнейшего анализа.

У высоких детей с избыточной массой тела прослеживается на уровне тенденции связь с нарушением функции синусового узла (p=0,053, точный критерий Фишера): среди высоких таких 78%, тогда как в группе детей среднего роста с избыточной массой тела - только 32%. В группе с ожирением 29% высоких детей против 14% детей среднего роста имеют признаки нарушения функции синусового узла, но связь статистически подтвердить не удалось. В группе нормального ИМТ такой закономерности от роста нет.

Между группами суточной динамики АД наблюдается значимо разная степень снижения ЧСС в ночное время (p=0,022, критерий Краскала-Уоллиса): более низкие медианные проценты у non-dipper и night-peaker. При попарных сравнениях между группами значимая разница по ЧСС сохраняется между группами non-dipper и over-dipper (p=0,042) в виде более выраженного ночного снижения ЧСС у over-dipper.

Значимо более низкая вариабельность ритма сердца (ВРС, SDNN, мс) получена у детей при стабильных изменениях АД днем и ночью в группе «Гипертензия» по сравнению с группой «Гипотензия» (медианы 82 и 126, соответственно, p=0,026). Мы проанализировали суточную, дневную, ночную и утреннюю ВРС в группах АД и выявили значимые различия по суточной (p<0,05) и утренней (p=0,016) вариабельности (табл.4.12).

Таблица.4.12

Вариабельность ритма сердца (SDNN, мс) по группам АД, медиана

Группа АД	n	Суточная	Дневная	Утренняя	Ночная
«Гипертензия»	54	168	113	142	132
«Гипотензия»	97	167	118	152	136
«СВД»	22	**144**	103	**116**	123
«Гипо-гипертензия»	26	152	107	149	141
p		**<0,05**	0,249	**0,016**	0,488

Примечание. Значения p соответствуют критерию Краскала–Уоллиса при одновременном сравнении уровня распределений признаков одновременно в 4 группах. В дальнейшем анализе (попарно между группами) использовали критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони на множественные сравнения.

Попарные сравнения (с поправкой Бонферрони между группами) демонстрируют более низкую вариабельность ритма сердца в утренние часы в группе «СВД» в сравнении с группой «Гипотензия» (p<0,05). Более низкие уровни суточной вариабельности ритма сердца были отмечены у «СВД» в сравнении с группами «Гипотензия» и «Гипертензия» (p<0,05) (рис.4.10).

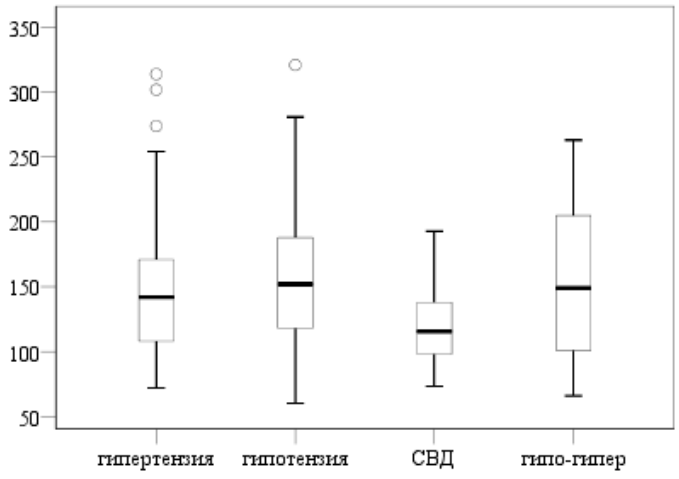


Рисунок.4.10 Утренняя вариабельность в группах АД. Квартили и 1,5xIQR
Примечание – гипо-гипер – группа «Гипо-гипертензия».

Периоды удлинения QT (>0,05с) были отмечены во всех группах АД, однако преобладали такие дети в группах «Гипотензия» и «Гипо-гипертензия» (критерий Краскала-Уоллиса, p=0,027) (рис.4.11, табл.4.13), а также дети с типом суточной динамики non-dipper. Связь АД с наличием непостоянного удлинения QT более 0,05с (относительно нормы QT при данной ЧСС) значима. Практически все показатели АД: дневное САД (p=0,030), дневное ДАД (p=0,003), ночное ДАД (p=0,014) значимо ниже при наличии удлинения интервала QT (приведены уровни значимости по результатам проверки Манна-Уитни).

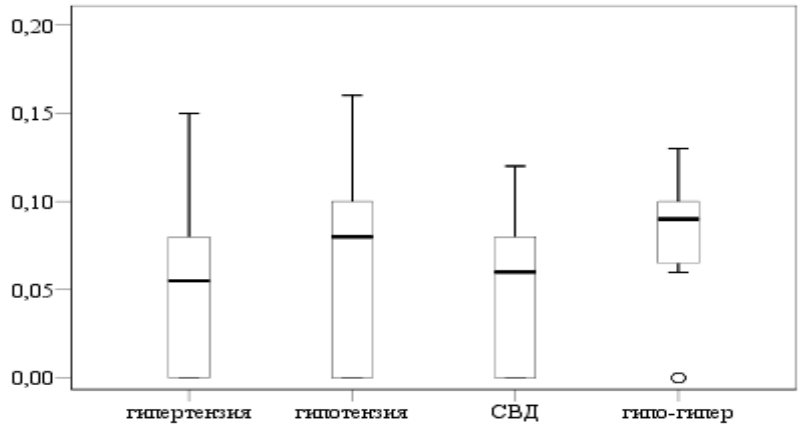


Рисунок 4.11. Степень удлинения интервала QT(с) в группах АД. Квартили и 1,5xIQR

Таким образом, между указанными группами АД есть различия в показателе электрической нестабильности миокарда желудочков, которые нужно дополнительно изучать (табл.4.13).

Таблица 4.13.
Наличие периодов удлинения QT (>0,05с) по группам изменения АД, % по строке

	QT в норме	**Периоды удлинения QT более 0,05 с**	**Всего, n (100%)**
«Гипертензия»	49	51	54
«Гипотензия»	33	**67**	97
«СВД»	56	44	22
«Гипо-гипертензия»	24	**76**	26
Всего	38	62	199

Поскольку суточная динамика артериального давления подразумевает характер и степень изменения артериального давления в ночной период, а жалобы на ночной сон у обследованных детей практически отсутствовали, мы применили разработанные нами **скрининг-вопросники сна** (Приложение 1), которые заполняли родители перед проведением суточного мониторирования, для получения дополнительной информации по качеству сна ребенка. При заполнении скрининг-вопросников сна спектр *первичных жалоб* пациентов был существенно дополнен сведениями о нарушении сна. Следует особо подчеркнуть, что при заполнении опросника графа «затрудняюсь ответить» часто использовалась родителями, что отражает недостаточное внимание родителей к этому периоду жизни ребенка (табл.4.14). Во врачебных заключениях, в медицинских картах первичные жалобы на нарушения ночного сна ребенка в общей выборке (n=232) присутствовали лишь у 7 детей (3%).

Таблица 4.14.
Распределение субъективных жалоб на нарушение дыхания во время сна в группах по полу (%) (n=232)

Жалобы	**Девочки, %**	**Мальчики, %**
Храп	33	57
Остановки дыхания во сне (апноэ)	7	22
Затрудненное дыхание во сне	22	26
Дневная сонливость	80	75
Нарушения сна	78	80
Утренняя жажда	25	27
Утренняя головная боль	10	10

По результатам опроса преобладала жалоба на нарушение сна и повышенную дневную сонливость (табл.4.14). Косвенные признаки нарушения дыхания во время сна: дневная сонливость, утренняя жажда и утренняя головная боль, были отмечены одинаково часто у мальчиков и у девочек. В большом проценте случаев родители отметили наличие храпа и апноэ (57% и 22%, соответственно) у мальчиков. Мальчики храпели чаще девочек (p=0,047), и апноэ у них были замечены чаще в 3 раза (p=0,006, критерий независимости Хи-квадрат). Хроническая патология ЛОР-органов в представленной выборке наблюдалась у 72% девочек и 89% мальчиков. При этом, 39% девочек и 32% мальчиков, и их родителей, имея выявленную у них хроническую патологию

ЛОР-органов, не предъявляли субъективных жалоб на нарушение дыхания. По результатам анализа можно заключить о наличии ее связи с гипотензией (p=0,049, точный критерий Фишера). В группе «Гипо-гипертензия» хроническая патология ЛОР-органов отмечена у 93% детей, и чаще, чем в других группах отмечалось нарушение дыхания во сне, храп и апноэ (97%). В других группах АД процент храпящих можно признать одинаковым и менее высоким: в группе «Гипертензия» - 43% храпящих детей, в группе «Гипотензия» - 51%, в группе «СВД» - 40%. Анализ уровней систолического и диастолического АД в зависимости от жалоб на нарушения дыхания во сне (храп и остановки дыхания) показал значимое снижение уровня ДАД в дневное время у детей с жалобами на храп и апноэ по сравнению с детьми без ночных дыхательных нарушений (p=0,022, критерий Манна-Уитни). У 34% детей с нарушениями сна регистрировалась дневная ДАД-гипотензия. Ночная ДАД-гипотензия у детей с жалобами на апноэ сна выявлена значимо чаще, чем у пациентов без апноэ (p<0,001). С показателями суточного мониторировния ЭКГ связи с жалобами на нарушение дыхания во сне, с хронической патологией ЛОР-органов не получены.

Таким образом, широко применяемый метод суточного мониторирования АД и ЭКГ рекомендуется нами для персонализированной программы профилактики сердечно-сосудистых болезней с использованием показателей: индекса времени и суточной динамики АД, уровня ночного пульсового, диастолического АД, длительности электрической систолы желудочков (QT), наличия АВ блокад в ночной период у детей с хронической патологией ЛОР-органов и/или повышенным ИМТ, а также у детей ростом ≥85-го перцентиля нормы. Поскольку параметры и их динамика при суточном мониторировании АД и ЭКГ были изменены в ночное время в выборке с широкой представленной хронической патологией ЛОР-органов, а также у детей с повышенным ИМТ, мы провели сравнительный анализ параметров сна на другой выборке детей с различной патологией и у группы контроля (практически здоровые дети).

ГЛАВА 5. ПОЛИСОМНОГРАФИЯ У ДЕТЕЙ 3-17 ЛЕТ С НОРМАЛЬНЫМ И ПОВЫШЕННЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА, С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛОР-ОРГАНОВ И НАЗАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ, С БОЛЕЗНЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. НЕПРЕРЫВНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА

Для поиска факторов риска развития и маркеров ранней диагностики сердечно-сосудистых болезней у детей мы провели сравнительный анализ параметров сна, полученных методом полисомнографии (ПСГ), при хронической патологии ЛОР-органов с назальной обструкцией, у детей с повышенным ИМТ, у практически здоровых детей и у детей с другими патологиями (болезнями нервной системы и бронхиальной астмой).

5.1. Анализ первичных жалоб и влияние субъективного фактора в оценке качества сна ребенка. Значение вопросников сна в выявлении нарушений дыхания во время сна у детей

Всего обследовано методом полисомнографии 120 детей 3-17 лет: 107 с патологиями и 13 практически здоровых детей. На первичном приеме у детей с патологиями преобладали жалобы на головную боль, слабость, утомляемость, головокружения. Спектр первичных жалоб существенно дополнился после применения разработанной нами анкеты-вопросника сна – Приложение 2 (рис. 5.1). Так, жалобы на нарушения сна были выявлены у 85% пациентов. Самыми распространенными были жалобы на нарушение дыхания во сне (57%), беспокойный сон (54%), повышенную дневную сонливость (47%), ночные пробуждения (44%), храп (42%). Реже отмечены жалобы на снохождение, бруксизм и беспокойность по утрам.

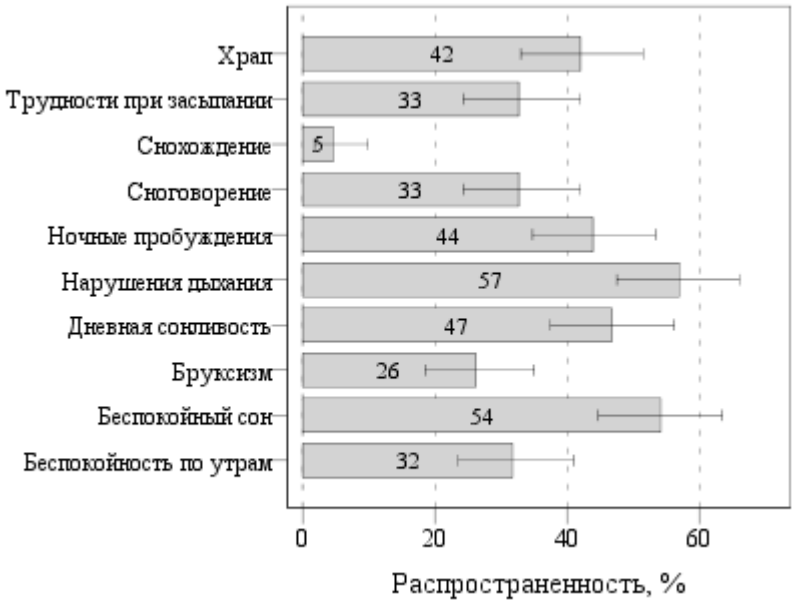


Рисунок 5.1. Структура жалоб по результатам анкет-вопросников, % и 95% ДИ

В группе сравнения (практически здоровые дети) жалобы на нарушения сна предъявляли единичные пациенты – у 1-го ребенока отмечалась повышенная дневная сонливость и еще у 1-го - периодическое сноговорение. При результатам ПСГ нарушения сна у этих детей не выявлены.

По группам патологий спектр жалоб, выявленных при заполнении анкет-вопросников сна, представлен на рис. 5.2. Видно, что дети с болезнями нервной системы (I) и с бронхиальной астмой (III) сходны по частоте выявляемости жалоб на нарушение дыхания и храп и значимо отличаются от групп детей с избыточной массой тела и ожирением (IV) и патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией (II).

У детей I группы (дети с болезнями нервной системы) основные жалобы были связаны с нарушением сна, но не с дыхательными нарушениями во время сна.

У детей II-й группы (дети с хронической патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией) нарушение дыхания во сне и храп были наиболее выражены и значимо отличали ее от I-й группы ($p=0,002$, $p<0,001$, соответственно) и III-й группы ($p=0,004$, $p<0,001$, соответственно) (рис. 5.2).

Повышенная дневная сонливость в этой группе отмечалась более, чем у 1/2 детей (55%).

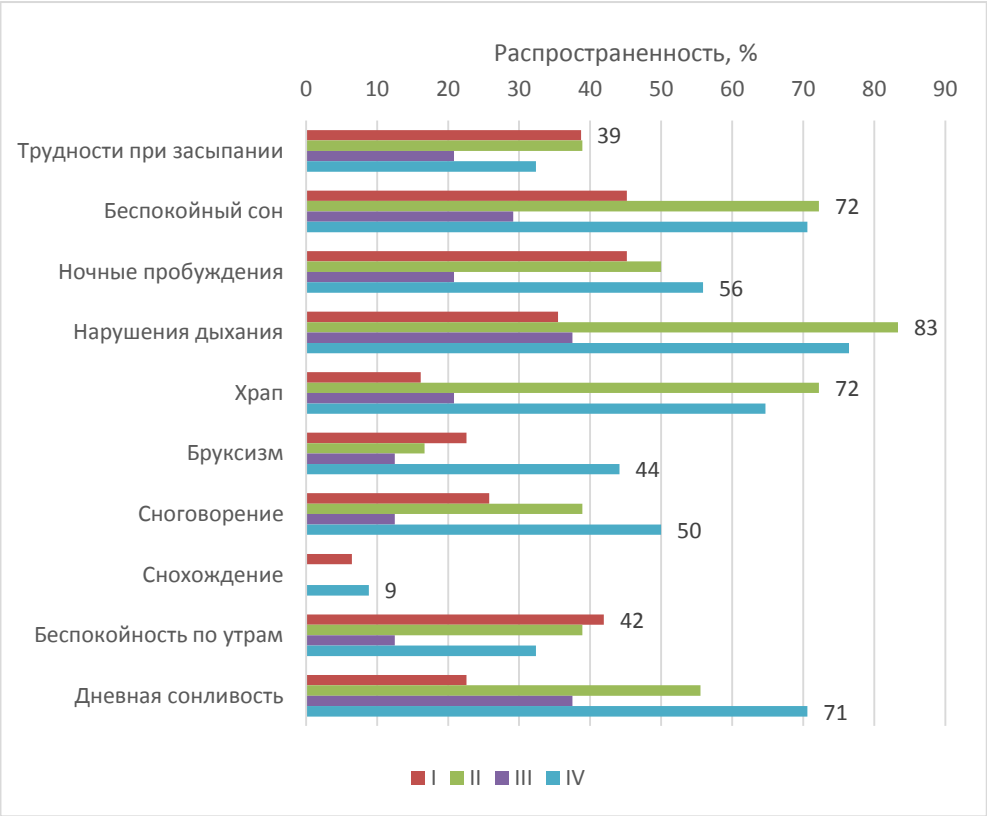


Рисунок 5.2. Сравнительная распространенность жалоб по анкетам-вопросникам сна в группах I-IV, % и 95% ДИ

Примечание - I - группа с болезнями нервной системы, II - группа с патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией, III - бронхиальная астма, IV - избыточная масса тела и ожирение.

В группе детей с бронхиальной астмой (III) были выявлены жалобы на нарушение ночного сна практически у всех детей (95%). Жалобы на дневную сонливость (38%) и нарушение дыхания во сне (38%) преобладали среди прочих жалоб, но встречались значимо реже, чем при избыточной массе тела и ожирении (IV) (p=0,016, p=0,006, соответственно).

В IV-й группе (дети с избыточной массой тела и ожирением) был зарегистрирован самый высокий процент встречаемости повышенной дневной сонливости (71%), а также высокий процент жалоб на нарушение дыхания во сне (77%), беспокойный сон (71%) и храп (65%). Показатели жалоб на нарушения дыхания и храп были значимо выше по сравнению с нервными болезнями (p<0,001и p<0,001, соответственно) и при бронхиальной астме (p=0,006, p<0,001, соответственно).

При сопоставлении первичных жалоб на приеме у врача с результатами применения вопросников-сна и последующей полисомнографии нами было отмечено, что родители детей, у которых были выявлены объективные признаки нарушения дыхания во время ночного сна и храп, при предварительном заполнении анкет-вопросников указали на это только у 46% и 41% детей, соответственно.

Таким образом, анализ показал пониженное внимание родителей к ночному сну ребенка. Сравнительная оценка субъективных жалоб по группам детей с патологиями показала, что нарушение дыхания во сне, храп и повышенная дневная сонливость преобладали у детей с избыточной массой тела и ожирением и при хронической патологии ЛОР-органов с назальной обструкцией.

5.2. Показатели полисомнографии у детей в зависимости от индекса массы тела.

Поскольку синдром обструктивного апноэ/гипопноэ (СОАГС) у взрослых чаще всего ассоциируются с ожирением, мы из общей выборки (n=120) выделили группу детей с нормальным ИМТ (n=75), и группу детей с повышенным индексом массы тела (n=45). Представлены параметры ПСГ по критерию ИМТ и возраста ребенка в табл.5.1 и 5.2.

У детей с нормальным ИМТ (табл. 5.1) возрастные группы оказались лучше сбалансированные по количеству детей. Отмечен в представленной выборке наиболее часто встречающийся храп у детей в возрасте 3-5 лет (75%) с постепенным убыванием его встречаемости с возрастом. Значимые различия получены между возрастными группами по показателю ЧСС ($p<0,001$): отмечено его снижение в 6-8 лет и в 12-14 лет. Самая высокая медиана индекса апноэ/гипопноэ у детей с нормальным ИМТ была 7,4 с/час (в 12-14 лет), а у детей 15-17 лет ИАГ был в норме, но возрастные группы небольшие и значимость различий не получена.

У детей с повышенным ИМТ возрастные группы были хуже сбалансированы, с лучшей представленностью возраста с 3 до 8 лет (табл.5.2). Значимые различия между возрастными группами также получены только по показателю ЧСС (p=0,003), однако отмечается несколько другая его динамика с возрастом. Так, значимое отличие по этому показателю между группами детей 3-5 и 6-8 лет отсутствует: ЧСС в группе 6-8 лет такая же как у детей 3-5 лет. Значимое снижение ЧСС наблюдается только в группе 12-14 лет. Особенно повышены были медианы ИАГ в 3-х возрастных группах: 6-8 лет (12,2 с/час), 9-11 лет (9,3 с/час) и 15-17 лет (22,7 с/час). При этом значимость различий между группами не получена вследствие высокой изменчивости показателя в пределах одной группы.

При сравнении каждой возрастной группы с нормальным и повышенным ИМТ выявлены значимые различия в возрастной группе 6-8 лет: при повышенном ИМТ отмечается увеличение длительности поверхностой стадии фазы медленного сна (S2) (p=0,011), сокращение фазы быстрого сна (REM) (p=0,002), повышение ЧСС (p<0,001) и снижение вариабельности ритма сердца (p=0,035). В группе 9-11 лет значимое различие между детьми с нормальным и повышенным ИМТ получены только по показателю индекса апноэ/гипопноэ (p<0,05).

Таблица 5.1. Показатели полисомнографии у детей в общей выборке с нормальным индексом массы тела в зависимости от возраста, средние (стандартные отклонения)

Возраст, лет	n	ИМТ кг/м2	I стадия сна (S1) %	II стадия сна (S2) %	Дельта-сон (S3S4) %	Фаза быстрого сна (REM) %	Время бодрствования во сне (Awake) %	ИАГ с/час	SPO2 %	ЧСС уд/мин	ВРС (SDNN) мс	Храп, кол-во детей
3-5	12	14,2 (2,5)	13,1 (12,5)	39,8 (11,3)	26,9 (7,6)	14,9 (7,9)	5,6 (5)	3,2 (4,8)	98 (1)	84,6 (8,8)	109,4 (29,2)	9
6-8	21	14,8 (1,3)	12,3 (10,7)	36,8 (7,2)	28,6 (7,4)	20,5 (8,6)	4 (5,5)	2,0 (2,1)	95,7 (5,9)	72,6 (8,5)	120,1 (31,2)	8
9-11	14	15,8 (1,4)	16,5 (9,5)	41,7 (9)	23,2 (6,7)	14,2 (5,7)	4,4 (4,1)	1,5 (2,4)	97,9 (1,4)	73,5 (8,1)	114,1 (25,6)	3
12-14	13	17,2 (2,1)	12,8 (8,2)	43,4 (20,1)	25 (13,1)	15,8 (6,8)	3 (2,7)	7,4 (22,4)	96,7 (5,2)	66,8 (9,8)	129,9 (36,3)	4
15-17	15	20,4 (1)	15,5 (10)	37,7 (11,8)	23 (9,8)	17,3 (7,3)	6,3 (6,6)	0,5 (0,5)	98,1 (0,9)	63,5 (6,7)	115,7 (20,4)	2

Примечание к таблице: ИМТ – индекс массы тела, ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ, SPO2 – сатурация кислорода, ЧСС – частота сердечных сокращений, ВРС (SDNN) – вариабельность ритма сердца.

Таблица 5.2. Показатели полисомнографии у детей в общей выборке с повышенным индексом массы тела в зависимости от возраста, средние (стандартные отклонения)

Возраст, лет	n	ИМТ кг/м2	I стадия сна (S1) %	II стадия сна (S2) %	Дельта-сон (S3S4) %	Фаза быстрого сна (REM) %	Время бодрствования во сне (Awake) %	ИАГ с/час	SPO2 %	ЧСС уд/мин	ВРС (SDNN) мс	Храп, кол-во детей
3-5	5	18,1 (1,5)	17,3 (17,6)	31,8 (12,9)	34,2 (11,8)	12,1 (9,5)	4,5 (5,2)	2,9 (2,8)	98,4 (0,3)	83,2 (11,5)	98,4 (35,5)	4
6-8	14	21 (3,9)	11,1 (8,3)	**44,1 (11,8)**	25,9 (6,2)	**12,2 (5,3)**	6,8 (10,4)	**12,2 (31,7)**	96,6 (5,4)	85,8 (10,9)	96,1 (29,8)	8
9-11	14	22,8 (3,8)	12,6 (10,5)	42,2 (8,7)	25,6 (8,3)	13,2 (4,6)	6,4 (4)	**9,3 (18,1)**	97,3 (1,1)	79,3 (11)	98,4 (28,7)	8
12-14	9	25,3 (4,5)	13 (13,3)	36,9 (14,6)	25,1 (12,1)	15,4 (9,8)	9,6 (10,5)	3,1 (2,6)	97,9 (0,7)	66,5 (7,4)	118,4 (26,3)	4
15-17	3	28,3 (1,2)	15,9 (11,6)	42,7 (5,1)	17,5 (8,9)	10,4 (8,1)	13,5 (8,7)	22,7 (38,3)	96,2 (2,7)	73,8 (12,8)	122 (39,2)	1

Примечание к таблице: ИМТ – индекс массы тела, ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ, SPO2 – сатурация кислорода, ЧСС – частота сердечных сокращений, ВРС (SDNN) – вариабельность ритма сердца.

Сравнение параметров ПСГ у детей с нормальным и повышенным ИМТ приведено в табл.5.3

Таблица 5.3.
Сравнение параметров полисомнографии у пациентов с нормальным и повышенным индексом массы тела (ИМТ), медиана [Q1; Q3]

Параметры сна	Группа с нормальным ИМТ (n=75)	Группа с повышенным ИМТ (n=45)	P*
I стадия сна (S1), %	11 [5,6; 21,5]	11,1 [5,2; 17,1]	0,454
II стадия сна (S2), %	39,7 [32,4; 45,2]	40,7 [34,8; 49,8]	0,221
Дельта-сон (S3+S4), %	24,6 [18; 32,5]	25,2 [20,2; 29,4]	0,916
Фаза быстрого сна (REM),%	17,5 [11,3; 21,1]	14 [8,1; 17,8]	**0,005**
Время бодрствования во сне (Awake), %	2,7 [0,9; 6,9]	5,1 [1,7; 9,5]	0,050
Индекс апноэ/гипопноэ (событий в час)	0,9 [0,3; 1,9]	2,2 [0,6; 5,1]	**<0,001**
SPO2, %	98,2 [97,3; 98,7]	98 [97,4; 98,4]	0,270
ЧСС(уд/мин)	70 [64; 79]	79 [69; 88]	**0,002**
ВРС (SDNN), мс	120 [96; 131]	108 [80; 130]	**0,021**

Примечание: p — соответствует уровню значимости различий между группами p приведен в соответствии с критерием Манна-Уитни. ВРС – вариабельность ритма сердца.

При повышенном ИМТ у детей выявлено нарушение структуры сна: значимое сокращение фазы быстрого (REM) сна (p<0,005), увеличение периода бодрствования во сне (Awake) приближено к значимому (p=0,05); а также повышение ЧСС (p=0,002) и снижение ВРС (p=0,021). Все эти показатели ПСГ отличают группу детей с повышенным ИМТ от группы с нормальным ИМТ. Храп по результатам ПСГ в группе с повышенным ИМТ встречался значимо чаще, чем в группе с нормальным ИМТ (56% и 35%, соответственно, p=0,012) (табл.5.1 и 5.2) , что сопровождалось значимо более высоким ИАГ (p<0,001).

5.3. Сравнительный анализ показателей полисомнографии у практически здоровых детей, при хронической патологии ЛОР-органов с назальной обструкцией, при повышенном индексе массы тела, болезнях нервной системы и бронхиальной астме

Мы исследовали параметры сна у детей с патологиями и сравнили их с результатом у практически здоровых детей (группа сравнения). По результатам анализа ПСГ у группы здоровых детей (табл.5.4) процент времени, приходящийся на поверхностные и глубокие стадии фазы медленного сна, а также фазы быстрого сна, индекс апноэ/гипопноэ, а также среднее значение минимального насыщения крови кислородом за период ночного сна соответствовали возрастной норме [375].

В таблице 5.4 представлены параметры ПСГ у здоровых детей и по группам патологий (I - патология нервной системы, II - хроническая патология ЛОР-органов с назальной обструкцией, III - бронхиальная астма и IV - избыточная масса тела и ожирение). При сравнении уровня распределений признаков одновременно в 5 группах выявлено значимое различие по следующим показателям: увеличение представленности поверхностного сна (I и II стадии, S1S2), сокращение глубокого дельта-сна (S3S4) и REM-сна, а так же увеличение индекса апноэ/гипопноэ, изменение показателей сатурации кислорода (SPO2) и ЧСС в группах патологий. Далее проведен анализ сравнения показателей по группам (табл.5.4).

Таблица 5.4. Параметры полисомнографии у детей группы сравнения и по группам патологий (медиана [Q1; Q3])

Параметры полисомнографии	Группа сравнения n=13	I - болезни нервной системы n=31	II - патология ЛОР-органов с назальной обструкцией, n=18	III - бронхиальная астма, n=24	IV-избыточная масса тела и ожирение, n=41	p
I стадия сна (S1), %	7 [4; 9]	18 [7; 23]	9 [4; 25]	14 [7; 22]	8 [4; 17]	**0,013**
II стадия сна (S2), %	31 [27; 41]	40 [32; 47]	39 [31; 45]	41 [38; 45]	40 [35; 53]	0,190
Дельта-сон (S3+S4), %	37 [29; 39]	25 [19; 30]	24 [18; 31]	22 [18; 27]	24 [21; 29]	**0,028**
Фаза REM-сна, %	24 [20; 26]	15 [10; 19]	17 [9; 22]	14 [10; 19]	14 [7; 18]	**<0,001**
Время бодрствования во сне, %	1,5 [0,6; 4,2]	2,1 [0,9; 8,0]	2,3 [0,5; 9,5]	5,8 [2,8; 9,1]	4,6 [1,4; 9,0]	0,081
Индекс апноэ/гипопноэ, эпизодов/час	0,3 [0,2; 0,4]	1,1 [0,1; 1,9]	5,2 [2,7; 7,2]	0,7 [0,4; 1,2]	2,1 [0,8; 6,0]	**<0,001**
Сатурация кислорода SPO2, %	99 [98; 99]	98 [98; 99]	97 [94; 98]	98 [98; 99]	98 [97; 98]	**0,009**
ЧСС (уд/мин)	73 [68; 75]	74 [66; 83]	77 [69; 88]	66 [59; 72]	79 [67; 88]	**0,002**
Вариабельность ритма сердца (ВРС) (мс)	118 [114; 123]	115 [89; 136]	113 [84; 129]	116 [95; 135]	110 [77; 135]	0,697

Примечание: p соответствуют критерию Краскала-Уоллеса при одновременном сравнении уровня распределений признаков в 5 группах. Дальнейший анализ попарно между группами использует критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони на множественные сравнения.

У детей I группы отмечено нарушение архитектуры сна в виде удлинения поверхностных стадий и редукции времени глубоких стадий (рис.5.3).

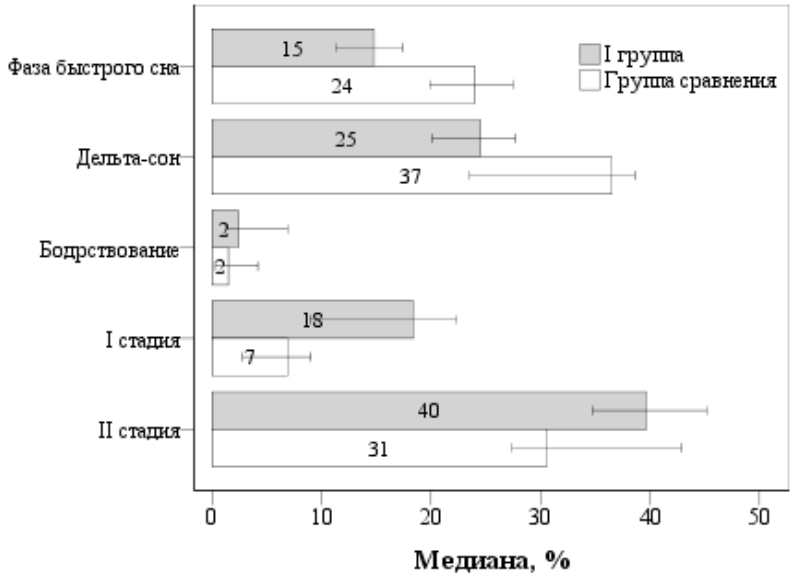


Рисунок 5.3. Структура сна I группы (болезни нервной системы) и группы сравнения (медианы показателей в группах и 95% ДИ медиан)

Примечание – фаза быстрого сна – REM-сон; дельта-сон – S3S4, бодрствование – Awake, I и II стадии сна (S1S2) – поверхностный сон.

У детей в группе с болезнями нервной системы (I) медиана процентной представленности I стадии (S1) фазы медленного сна

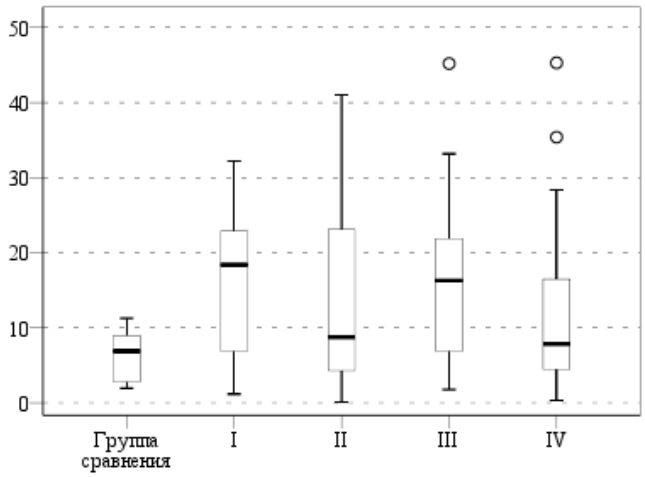


Рисунок 5.4. Представленность поверхностной (S1, %) стадии фазы медленного сна по группам обследованных детей

Примечание - I - группа с болезнями нервной системы, II - группа с патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией, III - бронхиальная астма, IV - избыточная масса тела и ожирение

(поверхностный сон) была одна из самых продолжительных среди обследованных групп, и значимо выше, чем в группе сравнения (медианы 17,5% и 7,0%, соответственно, p=0,026) (рис.5.4).

Представленность фазы быстрого сна у детей с болезнями нервной системы была хуже, чем у группы сравнения (медианы 24,5 против 36,5% и 14,8 против 23,8%, соответственно, p<0,001) (рис.5.5). На этом фоне существенных изменений времени засыпания и времени бодрствования внутри сна у пациентов I группы выявлено не было.

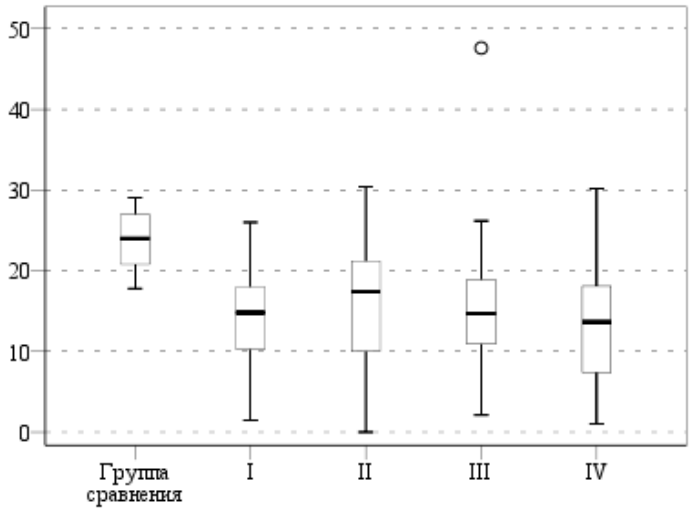


Рисунок 5.5. Квартили фазы быстрого (REM,%) сна по группам обследованных детей

Примечание - I - группа с болезнями нервной системы, II - группа с патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией, III - бронхиальная астма, IV - избыточная масса тела и ожирение

Обнаружено незначительное по сравнению с группой сравнения увеличение индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) смешенного генеза на уровне тенденции (медианы 1,1 и 0,3 соответственно, p=0,052) при наличии храпа у 18 % детей I группы.

Повышение ИАГ смешанного типа у 2-х детей с болезнями нервной системы соответствовало характеру патологии.

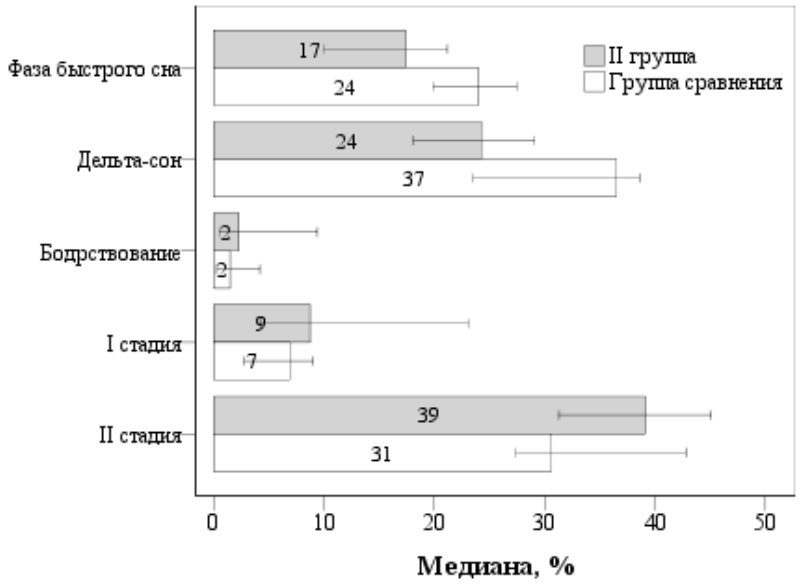


Рисунок 5.6. Структура сна II группы (патология ЛОР-органов с назальной обструкцией) и группы сравнения (медианы показателей в группах и 95% ДИ медиан)

Примечание – фаза быстрого сна – REM-сон; дельта-сон – S3S4, бодрствование – Awake, I и II стадии сна (S1S2) – поверхностный сон.

При анализе архитектуры сна у детей с патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией (II) было выявлено, что процентная представленность S1 стадии медленного сна у детей хоть и изменялась в широком диапазоне (Q1=4; Q3=25), но медиана практически соответствовала группе сравнения (рис.5.6).

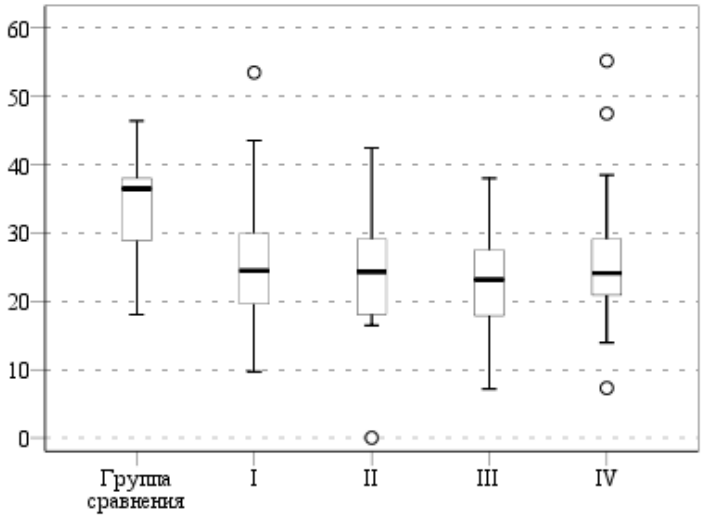


Рисунок 5.7. Квартили глубоких стадий фазы медленного сна (S3S4,%) по группам обследованных детей

Примечание - I - группа с болезнями нервной системы, II - группа с патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией, III - бронхиальная астма, IV - избыточная масса тела и ожирение

В то же время стадии глубокого медленного сна были сокращены, хотя об этих различиях можно говорить на уровне тенденции. Фаза глубокого сна (дельта-сон, S3S4) была сокращена во всех группах патологий (рис.5.7)

Время REM-сна также варьировалось в широком диапазоне, но было значимо короче, чем у группы сравнения, p=0,015 (рис.5.5). Отмечались более частые и продолжительные периоды подбуживания (Awake), чем в группе сравнения.

Храп отмечен у 78% детей в группе с ЛОР-патологией с назальной обструкцией (II). В этой группе получено статистически значимое увеличение ИАГ по сравнению с группой здоровых детей (медианы 5,2 и 0,3 событий/час соответственно, p<0,001) (рис.5.8).

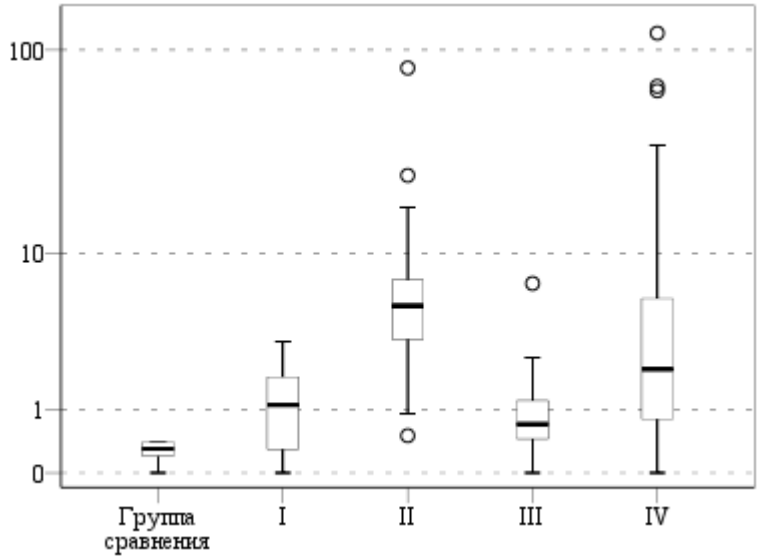


Рисунок 5.8. Квартили индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ, событий/час) по группам обследованных детей и подростков (логарифмическая шкала)

Примечание - I - группа с болезнями нервной системы, II - группа с патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией, III - бронхиальная астма, IV - избыточная масса тела и ожирение

Р

Распределение показателя ИАГ сильно скошено, и большинство значений сосредоточены в околонулевой зоне, и присутствует небольшая группа пациентов со значениями ИАГ более 10 с/час (n=7). Поэтому на рис.5.8 для наглядности отображения различия между группами шкала имеет логарифмическое, а не линейное деление (нулевые значения

скорректированы до небольших положительных). Здесь четко видно, что во всех группах с патологиями ИАГ находится на более высоких уровнях, чем в группе сравнения и преобладает во II и IV группах (p<0,001). При этом отмечается наличие отдельных пациентов именно в группах II и IV, показатели у которых выходят значительно за пределы диапазона изменчивости и демонстрируют наличие существенных нарушений на фоне тяжелых форм нарушений дыхания во сне.

Индекс сатурации кислорода (SPO2) в II группе был снижен чаще и более выражено, чем в других группах, p=0,009. Это хорошо представлено на рис 5.9. (для отображения ящичковых диаграмм, с учетом наличия сильных выбросов в сторону низкой сатурации, применена степенная шкала).

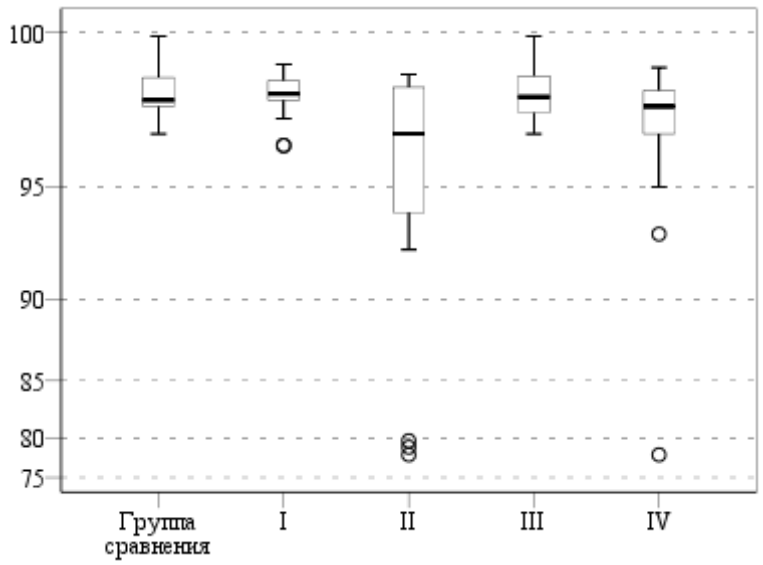


Рисунок 5.9. Квартили сатурации кислорода (SPO2 , %, степенная шкала) по группам обследованных детей и подростков

Примечание - I - группа с болезнями нервной системы, II - группа с патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией, III - бронхиальная астма, IV - избыточная масса тела и ожирение

При анализе особенностей параметров сна у детей с бронхиальной астмой (III) видна тенденция в сторону больших значений времени бодрствования во сне (Awake), поверхностных I и II стадий сна (S1S2), но значимого различия между III группой и группой сравнения критерием Краскала-Уоллиса не получено (p=0,081) (рис.5.10).

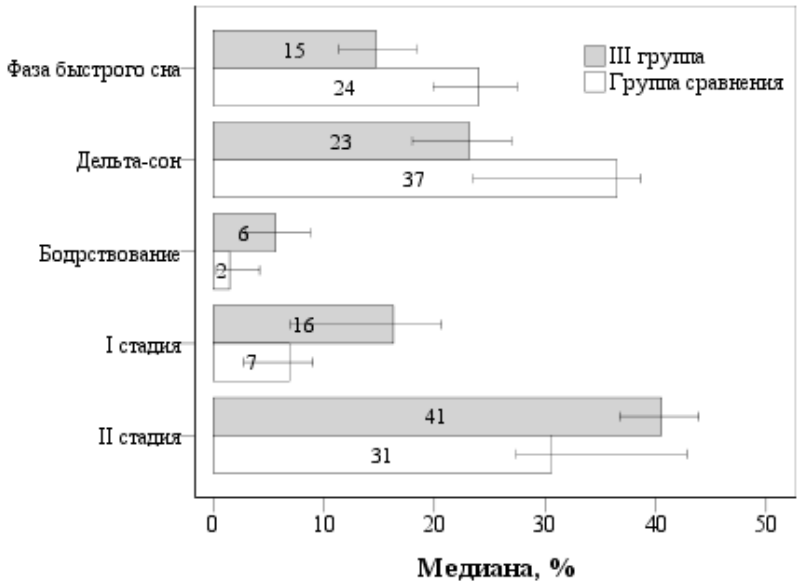


Рисунок 5.10. Структура сна III группы (бронхиальная астма) и группы сравнения (медианы показателей в группе и 95% ДИ медиан)

Примечание – фаза быстрого сна – REM-сон; дельта-сон – S3S4, бодрствование – Awake, I и II стадии сна (S1S2) – поверхностный сон.

Соответственно, представленность глубоких стадий медленноволнового сна (дельта-сон, S3S4) была самая низкая в этой группе, а представленность фазы быстрого сна (REM) была значимо ниже (p=0,014 и p=0,002, соответственно), чем у группы сравнения, и одной из самых низких (рис.5.5). Структура сна у детей с бронхиальной астмой была выражено нарушена.

В то же время, как видно из таблицы 5.4, ЧСС и сатурация кислорода (SPO2) у этих детей не отличалось от группы сравнения. Медиана ИАГ в нашей выборке была в пределах допустимых нормальных значений и не отличалась значимо от группы сравнения (0,7 с/час, p=0,227), несмотря на то, что храп наблюдался у 29% детей.

У детей с избыточной массой тела и ожирением (IV) выявлено на уровне тенденции укорочение стадии дельта-сна (S3S4) в сравнении с группой сравнения (медианы 24 и 37% соответственно, p=0,084) (рис.5.11). От группы сравнения эти дети отличаются значимо сокращенной фазой быстрого сна (p<0,001). ИАГ был повышен (p<0,001) при наличии храпа у 61% детей, и уступал только в сравнении со II группой.

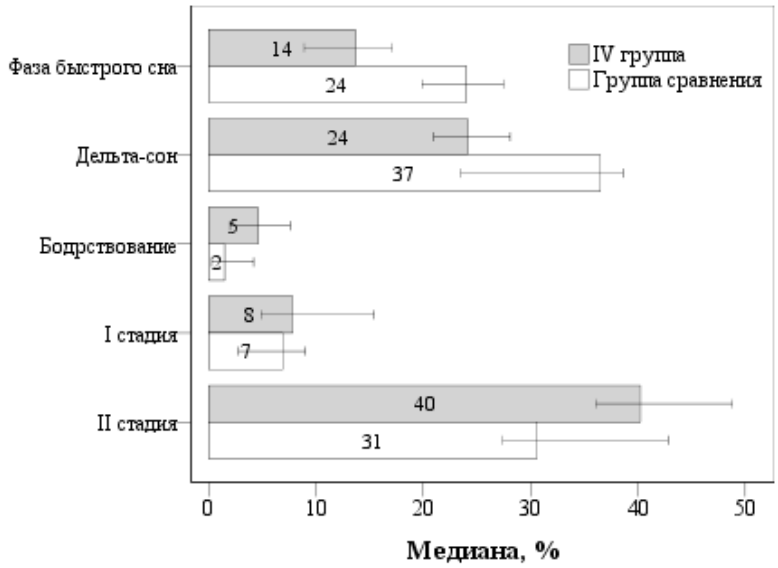


Рисунок 5.11. Структура IV группы (с избыточной массой тела и ожирением) и группы сравнения (медианы показателей в группах и 95% ДИ медиан)

Примечание – фаза быстрого сна – REM-сон; дельта-сон – S3S4, бодрствование – Awake, I и II стадии сна (S1S2) – поверхностный сон.

Сатурация кислорода была снижена у отдельных пациентов <95% только в этой группе и при патологии ЛОР-органов с назальной обструкцией. Однако, значимых различий при этом мы не получили, хотя медиана SPO2 была снижена по отношению к группе сравнения (рис.5.9).

Таким образом, в нашем исследовании нарушение структуры сна отмечалось во всех исследуемых группах. При этом представленность I и II (поверхностных) стадий сна (S1S2) была выше у детей в группе нервных болезней, наиболее сокращенный глубокий – дельта-сон (S3S4) - при бронхиальной астме.

Повышенный индекс апноэ/гипопноэ (основной показатель СОАГС) регистрировался только при ЛОР-патологии с назальной обструкцией и при избыточной массе тела и ожирении. Сатурация кислорода отмечена со снижением у пациентов только в этих группах, более выраженно в II группе (рис.5.9). При сравнении этих двух групп между собой отмечено более выраженное нарушение структуры сна у детей IV группы в виде увеличения поверхностных – I и II стадий сна (S1S2) и редукции фазы быстрого (REM) сна.

5.4. Особенности изменения ЧСС, вариабельности ритма сердца у детей при синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Для оценки вегетативных нарушений у детей наиболее доступен, изучен и используется показатель вариабельности ритма сердца (ВРС) [77].

Проведен анализ ВРС у детей в зависимости от ИМТ, наличия храпа у детей исследуемых патологий. Получено, что ВРС при патологиях имеет более широкий диапазон изменчивости, чем в группе сравнения (здоровые дети). Была отмечена тенденция к снижению ВРС у детей II группы. ЧСС была значимо больше в II и IV группах (p=0,002).

В общей выборке (n=120) была получена отрицательная связь ВРС с ЧСС (r =-0,422, p<0,001). При этом отмечалось значимое усиление отрицательной связи ВРС-ЧСС в группе с повышенным ИМТ (r=-0,518). Храп был обнаружен при повышенном ИМТ у 56% детей, что значимо чаще, чем у детей с нормальным ИМТ (35%) (p=0,012). Отмечены признаки снижения ВРС у храпящих детей (различия приближены к границе принятого в работе уровня значимости, p=0,06) и тенденция к снижению индекса сатурации (табл.5.4). Получена слабая связь ВРС с индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ) и сатурацией кислорода.

Дополнительный анализ уточнил специфику связи ВРС с ИАГ. Ниже приводится диаграмма разброса, где видно, что показатель ИАГ имеет очень специфическое распределение. Во-первых, для ИАГ — есть основная масса значений, и несколько значений, выбивающихся в большую сторону из основной массы. На рисунке 5.12 видно, что выделяющиеся повышенные показатели ИАГ характерны для детей с храпом. Также мы не обнаружили связь ВРС с индексом апноэ/гипопноэ при синдроме обструктивного апноэ сна легкой и средней степени тяжести. Однако, у небольшой группы детей (n=7) с тяжелым СОАГС (ИАГ более 10 событий/ч) вариабельность ритма сердца имела сильную значимую положительную связь с ИАГ (r=0,860; p=0,014). Эти значения

ИАГ принадлежат пациентам с выраженными нарушениями дыхания во сне, храпом при ЛОР-патологии с назальной обструкцией и при повышении ИМТ. Фактически, связь индекса апноэ/гипопноэ и ВРС - следствие этой небольшой, но характерной группы пациентов.

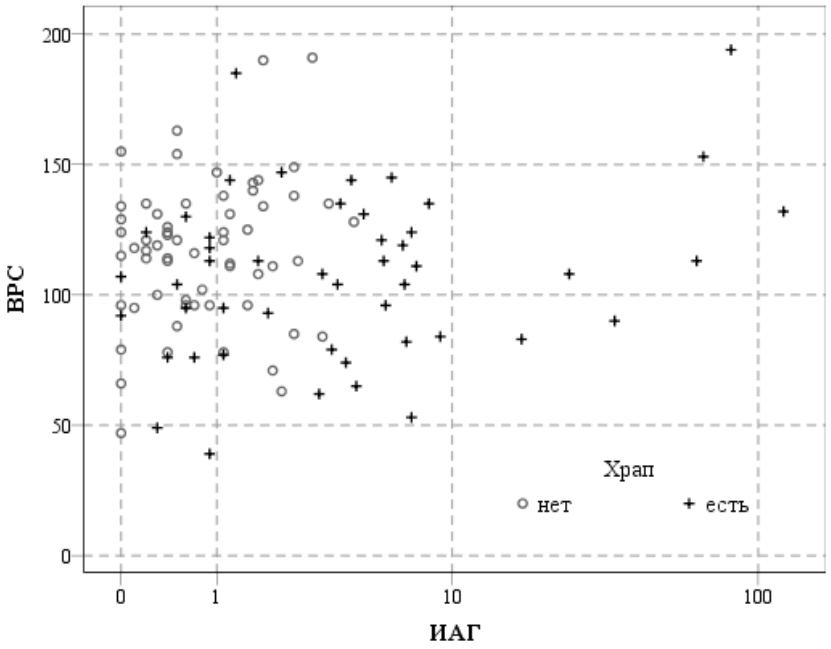


Рисунок 5.12. Вариабельность ритма сердца (ВРС, мс), индекс апноэ/гипопноэ ИАГ (с/час) у детей с храпом (есть) и без (нет), шкала ИАГ логарифмическая

Можно предположить, что связь между ВРС и ИМТ разрушает существование аномалий по ИАГ, поскольку если создать группу с нормальным уровнем ИАГ (убрать из рассмотрения эти выбросы), признаки отрицательной связи между ВРС и ИМТ усиливаются. Эта связь еще усиливается, если исключить из нее влияние ЧСС. То есть, при равных индексе апноэ/гипопноэ и ЧСС между вариабельностью ритма сердца и ИМТ существует устойчивая значимая умеренная отрицательная корреляция: -0,3 (частная корреляция). Все эти особенности хорошо иллюстрируются финальной регрессионной моделью (табл.5.5).

В модель вводится ЧСС, пол, ИАГ. На фоне учтенной вариации этих переменных в модель входит ИМТ с отрицательным коэффициентом. Коэффициент детерминации 0,33 говорит о том, что в рамках построенной

линейной модели 33% вариации ВРС могут быть объяснены присутствующими в модели 4 показателями: ЧСС, пол, ИАГ и ИМТ.

Таблица 5.5.
Оценки параметров регрессионной модели зависимости вариабельности ритма сердца (ВРС) от ЧСС, пола, индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), индекса массы тела (ИМТ)

	B	SE(B)	t	p
Константа	205	21	9,6	**<0,001**
ЧСС	-1,04	0,23	-4,6	**<0,001**
Пол мужской*	18,1	5,4	3,4	**<0,001**
Высокий уровень ИАГ*	32,9	10,6	3,1	**0,003**
ИМТ	-1,55	0,55	-2,8	**0,006**

Примечания:Зависимая переменная: ВРС Модель: R2 = 0,33, F=12,7 (df1=4, df2 = 105), p<0,001.
** Кодировка: пол мужской = 1, пол женский = 0, (ИАГ>10) = 1, (ИАГ<=10) = 0.*

Второй и третий предикторы входят с положительным коэффициентом (мужской пол и аномально высокие ИАГ увеличивают ночную вариабельность ритма сердца при прочих равных), а ЧСС и ИМТ - с отрицательным, т.е. повышенный ЧСС и повышенный ИМТ при прочих равных ведут к снижению вариабельности ритма сердца. Таким образом, при сравнительном анализе параметров сна в общей группе детей в зависимости от ИМТ мы выявили значимое повышение ЧСС ($p<0,001$), снижение вариабельности ритма сердца у детей при повышенном ИМТ на фоне увеличения индекса-апноэ/гипопноэ в 2,5 раза ($p=0,003$).

Таким образом, скрининг-вопросники сна и полисомнография – рекомендуются нами для персонализированных программ профилактики сердечно-сосудистых болезней у детей группы риска по развитию синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (дети с хронической патологией ЛОР-органов и/или с повышенным ИМТ), изменяющего архитектуру сна, сатурацию кислорода крови, ЧСС и вариабельность ритма сердца в ночной период.

Для поиска дополнительных факторов риска развития и ранних маркеров сердечно-сосудистых болезней у детей при нарушении сна мы использовали систему непрерывного мониторирования уровня глюкозы.

5.5. Результат применения системы непрерывного мониторирования уровня глюкозы у детей с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна. Алгоритм обследования детей и подростков для выявления факторов риска развития и ранних маркеров сердечно-сосудистых болезней

Анализ выявил различия в росте у детей с повышенным и нормальным ИМТ. При нормальном ИМТ (n=45) 24% детей имели рост ≥85-го перцентиля половозрастной нормы, а при ожирении таких детей было уже 44%. Эти различия были отмечены преимущественно в старших возрастных группах – 12-14 и 15-17 лет: дети с повышенным ИМТ были выше. Медиана роста детей без ожирения (135 см) была меньше, чем у детей с ожирением (144 см) на 9 см (рис.5.13).

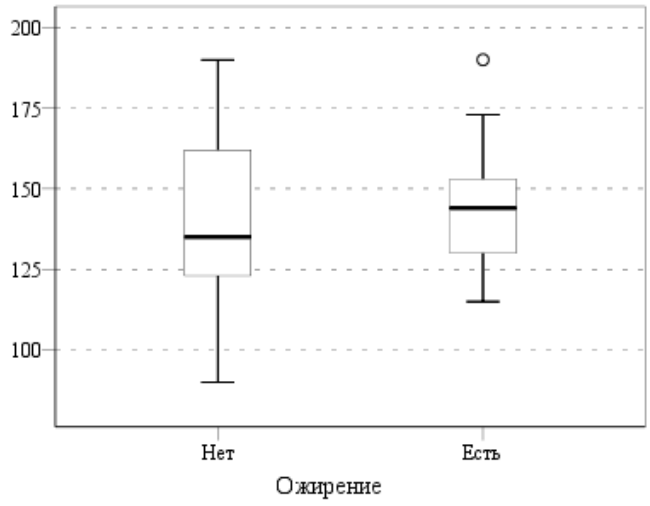


Рисунок 5.13. Квартили роста (см) у детей с ожирением (есть) и без ожирения (нет)

Группа с ожирением достаточно маленькая и непараметрический критерий Манна-Уитни не обнаруживает значимых различий в росте при простом сопоставлении групп с ожирением и без ожирения: p=0,442 (рис.5.13). В связи с тем, что группы оказываются несбалансированными по возрасту, анализ значимости связи ожирения и высокого роста был проведен с учетом возраста (рис.5.14). Видно, что для каждого диапазона возрастов пациенты с ожирением оказываются смещенными вверх по оси

роста относительно пациентов без ожирения. Все 18 детей с ожирением были более высокими, чем дети без ожирения.

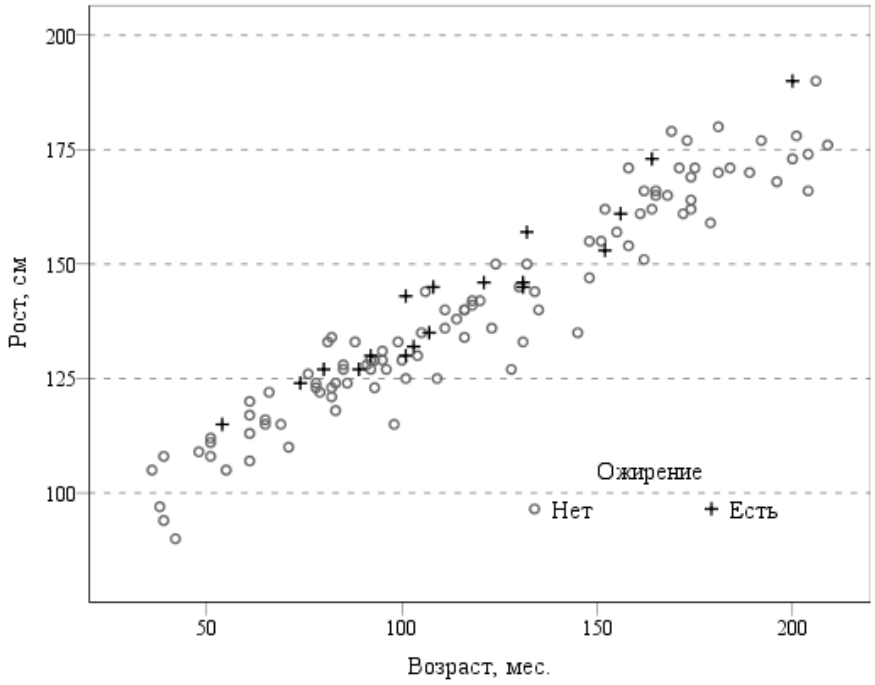


Рисунок 5.14. Связь ожирения (есть, нет) и роста (см) с учетом возраста (мес.)

Система непрерывного мониторирования глюкозы (СНМУГ) была применена для исследования гликемии в ночное время у 16 детей с разной степенью СОАГС (последовательное включение ряда случаев). Из 16 обследованных детей - 14 были с повышенным ИМТ (5 – избыточная масса тела и 9 - ожирение), а среди детей с повышенным ИМТ 10 детей были ростом ≥85-го перцентиля половозрастной нормы.

По результатам СНМУГ эпизоды ночной гликемии ниже 3,3 ммоль/л были выявлены у 10 (63%) обследованных детей, все они оказались с повышенным ИМТ, из них 9 (90%) детей были ростом ≥85-го процентиля половозрастной нормы. У этих 10-ти детей периоды снижения уровня гликемии до низконормального уровня (3,3 ммоль/л) чередовались со снижением показателей до 2,33-2,22 ммоль/л, и, преимущественно, в ночное время (2,2 ммоль/л – нижний уровень измерения гликемии у СНМУГ).

У других 3-х детей с повышенным ИМТ в предутренние часы зарегистрированы периоды снижения уровня глюкозы в тканевой жидкости до принятого гипогликемического порога (3,3 ммоль/л), 1 из них был ростом ≥85-го перцентиля половозрастной нормы. У 1 ребенка с повышенным ИМТ и средним ростом регистрировались периоды высоконормального уровня гликемии (до 6,1 ммоль/л) в ночной период, а периодов гипогликемии не было. 2 детей с нормальным ИМТ и средним ростом имели средненормальные уровни гликемии в течение всей ночи.

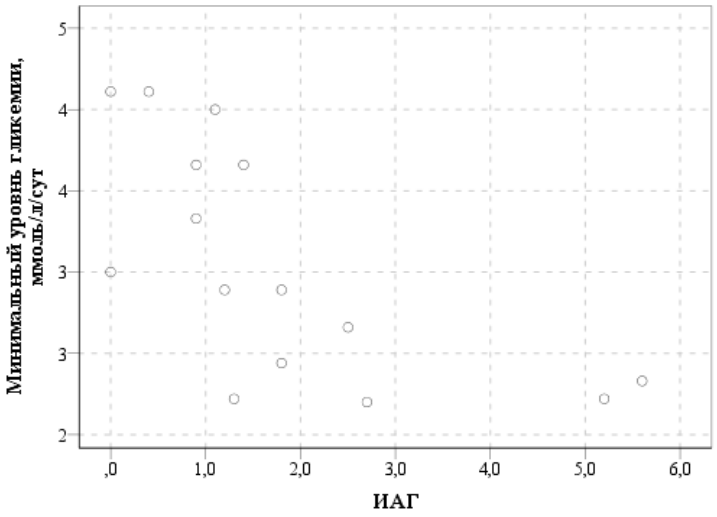


Рисунок 5.15. Минимальное значение уровня гликемии (ммоль/л/сут) и индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ, событий/час).

Примечание - Не показан пациент с ИАГ 33 с/час.(минимальный уровень гликемии у него был 2,78 ммоль/л)

Получено, что при большем ИАГ наблюдается более выраженная гипогликемия (рис.5.15), а также минимальный уровень гликемии, максимальная продолжительность и количество эпизодов снижения гликемии менее 3,3 ммоль/л ($r=-0,772$, $p<0,001$) (табл.5.6.).

При предварительном исследовании сыворотки крови - уровень глюкозы у этих детей был в норме или на верхней границе нормы.

Таблица 5.6.
Параметры гликемии <3,3 ммоль/л по результатам применения системы непрерывного мониторирования уровня глюкозы (СНМУГ) и показатель индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), n=15 (см.примечание)

	Минимум	Максимум	Среднее	SD
Минимальное значение уровня гликемии, ммоль/л/сут	2,2	4,1	3,0	0,7
Максимальная продолжительность периодов гликемии <3,3 ммоль/л, %/сут	0,0	41,0	8,1	12,2
Количество эпизодов гликемии <3,3 ммоль/л	0,0	5,0	1,7	1,8
Индекс апноэ/гипопноэ, события/сут	0,0	5,6	3,9	1,7

Примечание: Статистика ИАГ не учитывает 1 пациента с ИАГ 33 с/час и снижением уровня гликемии до 2,78 ммоль/л

Различия в распределении минимального уровня гликемии, имеют значимую статистику критерия Манна-Уитни: p=0,028, и свидетельствуют о минимальном уровне гликемии у детей ростом ≥85-го перцентиля половозрастной нормы (рис.5.16).

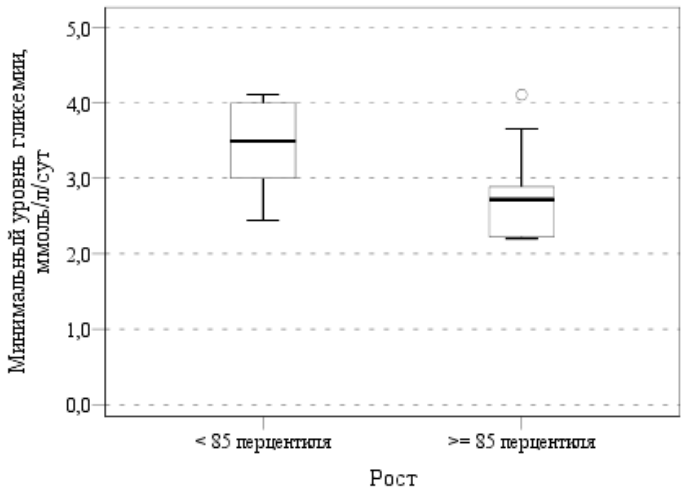


Рисунок 5.16. Минимальное значение уровеня гликемии (ммоль/л/сут) и рост (<85-го перцентиля и ≥85-го перцентиля)

Таким образом, система непрерывного мониторирования уровня глюкозы позволяет выявлять дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых болезней – ночную гликемию менее 3,3 ммоль/л, поэтому данное исследование рекомендуются нами для создания персонализированных программ профилактики сердечно-сосудистых болезней у детей с повышенным ИМТ и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна.

5.6. Клинические примеры

ПРИМЕР 1. Мальчик Ф., 15лет, рост –190 см (>85-го перцентиля), вес - 98кг, ИМТ - 27,1кг/м2 (избыточная масса тела). Обратился к врачу с жалобами на головную боль, слабость, нарушение дыхания во время сна и храп, периодическую заложенность носа. *Неинвазивная осциллометрическая артериография* - пульсовое АД - верхняя граница нормы, снижение диастолического АД, повышение центрального АД, снижение индекса аугментации (-88,3%), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) - 6,4 м/с (норма) - начальные признаки нарушения гемодинамики.

По результатам *скрининг-вопросника сна* жалобы дополнены эпизодами апноэ во время ночного сна.

Полисомнография: индекс апноэ/гипопноэ 3,9 с/час. Сатурация кислорода в пределах нормы с эпизодами снижения SPO2 до 92% - легкая степень синдрома апноэ/гипопноэ сна (СОАГС).

Консультация ЛОР-врача - при рутинном осмотре выявлен хронический компенсированный тонзиллит, назначено консервативное лечение; Консультация эндокринолога – избыточная масса тела, высокорослость. Консультация кардиолога – синдром вегетативной дисфункции.

По результатам других инструментальных обследований: ЭКГ - брадикардия на фоне миграции водителя ритма, выраженная аритмия, умеренные нарушения реполяризации миокарда желудочков; ЭхоКГ – пролапс митрального клапана, гемодинамически незначимый; *СМАД и ЭКГ* - дисфункция синусового узла. Нерегулярный ритм сердца в ночной период – периоды тахи-брадикардии. Стабильная САД-ДАД-гипотензия в дневные и ночные часы. Консультация офтальмолога — ангиопатия сетчатки. УЗИ органов брюшной полости, почек, надпочечников,

щитовидной железы — норма; биохимический анализ крови (липидограмма, СРБ, инсулин, глюкоза) - норма;

Мониторирование уровня глюкозы методом СНМУГ – зарегистрирован один период гипогликемии (до 2,2 ммоль/л) с 1-20 ч до 2-00ч (2,8% от суток мониторирования), и периоды низконормального уровня гликемии (до 3,33 ммоль/л) в ночные и предутренние часы. Минимальные уровни гликемии 2,2 ммоль/л и 3,33 ммоль/л были зарегистрированы на первые и вторые сутки мониторирования (рис.5.17).

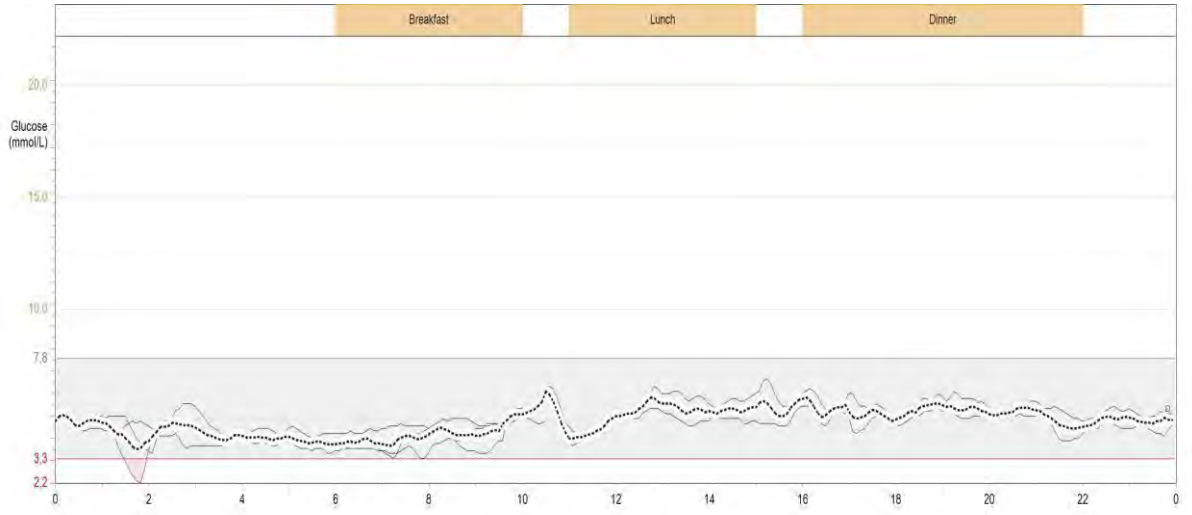


Рисунок 5.17 – Гликемический профиль тканевой жидкости по результатам СНМУГ у ребенка Ф., 15 лет, СОАГС легкой степени.

Примечание (на всех рисунках) - серое поле – отмечен диапазон уровня гликемии от 7,8 до 3,3 ммоль/л. Красным - снижение уровня гликемии менее 3,3 ммоль/л. Нижняя шкала – часы суток при мониторировании.

Повторное обследование в 16 лет. Рост – 194 (+4см) см, вес — 97 (-1) кг, ИМТ-25,8 кг/м2 – избыточная масса тела.

Сохраняются жалобы на головные боли, нарушение носового дыхания во время сна (постоянно открыт рот). Лечение ЛОР-патологии не проводили. УЗИ-исследования, ЭКГ, ЭхоКГ — без особенностей.

Неинвазивная осциллометрическая артериография – снижение индекса аугментации менее 10-го перцентиля нормы. Признаки нарушения функции крупных артерий.

По *скриниг-вопроснику сна* - отмечено наличие храпа.

Полисомнография — сохраняется СОАГС легкой степени (ИАГ -3,2 с/час, при норме 1 с/час), надир сатурации 93% (нижняя граница нормы). Признаки выраженного затруднения носового дыхания во сне на протяжении всего исследования, с усилением в предутренние часы (эпизоды ротового дыхания, выраженный храп). По каналу ЭКГ - частые эпизоды резкой аритмии с признаками синоатриальной блокады.

Лор-врачом выявлен ринит, направлен на *компьютерную томографию придаточных пазух носа,* по результатам которой выявлена киста левой верхнечелюстной пазухи, выраженное искривление носовой перегородки.

СНМУГ в динамике: при анализе диаграмм уровней гликемии выявлены периоды гипогликемии (до 2,22 ммоль/л) преимущественно в ночные и утренние часы.

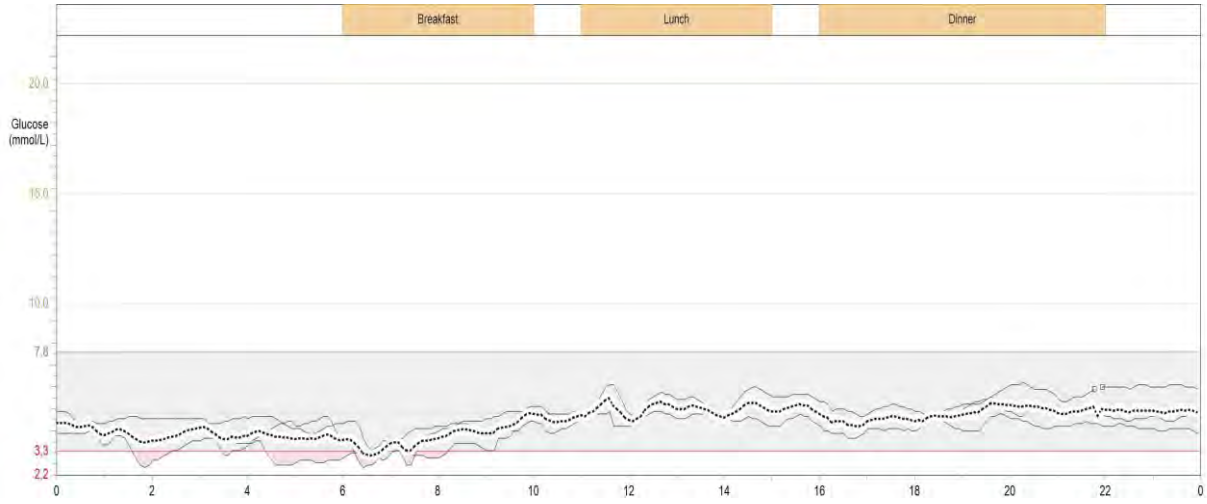


Рисунок 5.18 – Гликемический профиль тканевой жидкости по результатам СНМУГ у ребенка Ф., 16 лет, СОАГС легкой степени.

Примечание (на всех рисунках) - серое поле – отмечен диапазон уровня гликемии от 7,8 до 3,3 ммоль/л. Красным - снижение уровня гликемии менее 3,3 ммоль/л. Нижняя шкала – часы суток при мониторировании.

Продолжительность периодов гипогликемии – 42% от общего времени мониторирования (на первые, вторые и третьи сутки). Минимальные значения гликемии - 2,55 ммоль/л, 2,66 ммоль/л и 2,55 ммоль/л каждые сутки мониторирования (первые, вторые и третьи, соответственно) (рис.5.18). Отрицательная динамика.

СМАД и ЭКГ — появление периодов удлинения электрической систолы желудочков (QT) на 0,05-0,08с на фоне миграции водителя ритма и аритмии в ночное время, появление ухудшения реполяризации миокарда желудочков в виде снижения амплитуды зубца Т в ночные часы. Появление дневной САД-гипертензии, ночью сохраняется САД-ДАД гипотензия, нарушение суточной динамики АД (over-dipper) . Появление повышенного пульсового АД днем и ночью.

По назначению эндокринолога проведен стандартный оральный глюкозо-толерантный тест – уровни глюкозы и инсулина натощак, глюкозы через 2 часа после пробы - в норме. То есть нарушение уровня гликемии в виде его снижения выявляется только при применении СНМУГ в ночное время.

Таким образом, у ребенка с избыточной массой тела и ростом >85 перцентиля половозрастной нормы на фоне хронической патологии ЛОР-органов с назальной обструкцией и сохраняющегося СОАГС регистрируется отрицательная динамика показателей неинвазивной осциллометрической артериграфии, суточного мониторирования ЭКГ и АД, уровня гликемии в ночное время. Нарушение углеводного обмена выявляется только по показателям СНМУГ в ночное время.

Была проведена беседа с родителями о необходимости соблюдения рекомендаций специалистов: провести коррекцию причин СОАГС оперативным путем. Оценить эффективность оперативного лечения ЛОР-патологии повторным проведением полисомнографии. Соблюдать рекомендации эндокринолога с целью коррекции ночной гипогликемии.

Продолжить наблюдение у кардиолога (контроль артериографии и СМАД и ЭКГ).

ПРИМЕР 2. Девочка В.,7 лет, Рост 134 см (>85-го перцентиля), масса 36,2 кг, ИМТ 20,2 кг/м2 (конституционально-экзогенное ожирение).

Жалобы - на беспокойный сон, быструю утомляемость, слабость, вялость, повышенную сонливость, предпочтение спокойных игр, иногда отечность век по утрам. Из анамнеза - избыточный вес с раннего возраста. Ребенок наблюдался по мессту жительства у аллерголога, ЛОР-врача по поводу аллергического ринита, аденоидита, хронического тонзиллита, компенсированной формы, а также у кардиолога с жалобами на нарушение ритма сердца. В течение последних 1,5 лет — постоянное покашливание, заложенность носа и слезотечение в летний период. Допплер сосудов мозга - норма, ЭхоКГ - норма, ЭКГ - легкая синусовая тахикардия, нарушения реполяризации миокарда желудочков.

Неинвазивная осциллометрическая артериография - показатели в норме. Повторное исследование через 6 мес. - ИА снижен, СРПВ - 6,5 м/с (в пределах возрастной нормы, но увеличилась на 2,17 м/с по сравнению с предыдущим результатом) - отрицательная динамика.

По *скрининг-вопроснику сна* выявлены периоды зарудненного дыхания во сне, храп, остановки дыхания, сноговорение, бруксизм, повышенная дневная сонливость, беспокойство по утрам, утренние головные боли.

По результатам *полисомнографии* выявлен СОАГС легкой степени.

Консультация ЛОР-врача - при проведении эндоскопии носоглотки - признаки аллергического ринита и аденоиды 2-3 степени. Назначены местно стероидные противовоспалительные препараты с положительным эффектом.

СМАД и ЭКГ: средние показатели САД и ДАД в норме. Эпизоды САД-ДАД гипертензии и гипотензии днем, стабильная САД-ДАД-гипертензия ночью. Нарушение суточной динамики АД: недостаточная степень ночного снижения САД и ДАД (non-dipper).

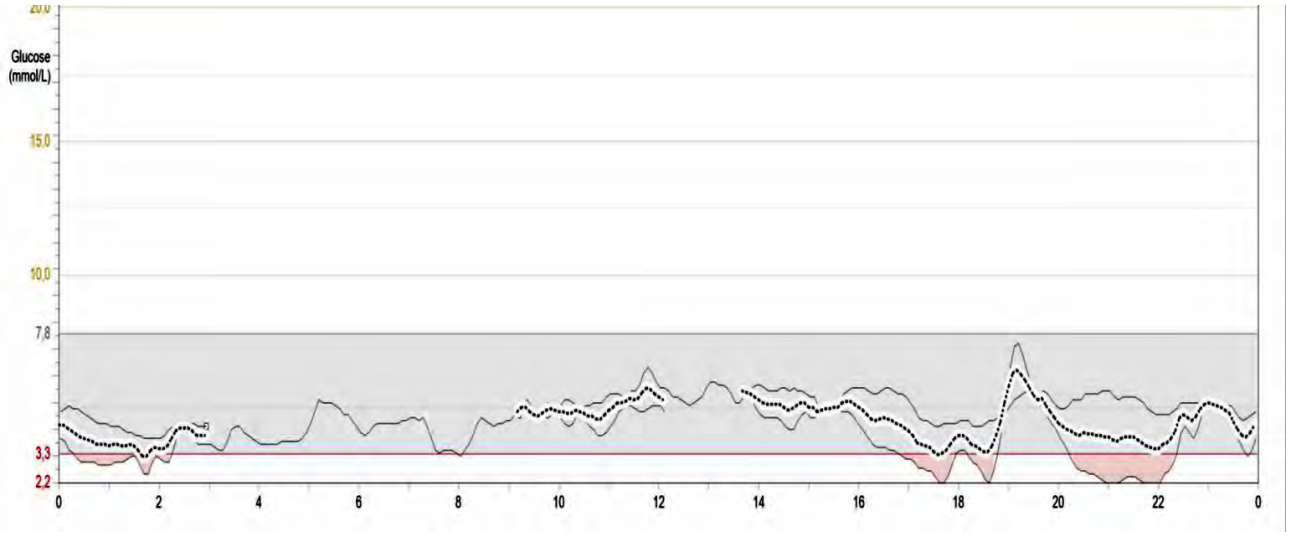


Рисунок 5.19 – Гликемический профиль тканевой жидкости по результатам СНМУГ у ребенка В.,7 лет, СОАГС легкой степени.

Примечание - Серое поле – отмечен диапазон уровня гликемии от 7,8 до 3,3 ммоль/л. Красным - снижение уровня гликемии менее 3,3 ммоль/л. Нижняя шкала – часы суток при мониторировании.

По результатам применения *СНМУГ* - выявлены эпизоды гипогликемии с минимальным снижением до 2,22-2,6 ммоль/л в вечерние и ночные часы, уровень гликемии до 3,3 ммоль/л в утренние часы (рис.5.19).

Таким образом, у девочки с ожирением и ростом >85-го перцентиля нормы при применении неинвазивной осциллометрической артериографии были выявлены начальные признаки нарушения функции крупных артерий. На фоне длительно сохраняющейся хронической патологии ЛОР-органов при применении скрининг-вопросника сна были выявлены признаки нарушения дыхания во время сна. По результатам ПСГ – подтверждены признаки СОАГС. По результатам СНМУГ – выявлены гипогликемические периоды в ночной период. Рекомендовано оперативное лечение ЛОР-патологии, лечение и наблюдение у эндокринолога и кардиолога (контроль СМАД и ЭКГ и неинвазивная осциллометрическая артериография).

ПРИМЕР 3. Мальчик С.,13 лет, рост 161 см (SD<1), вес - 81 кг, ИМТ 31,52 кг/м2 (ожирение). Жалобы на головные боли, головокружения. Наследственность отягощена по сердечно-сосудистым заболеваниям, ожирению, сахарному диабету 2 типа, заболеванию щитовидной железы.

По результатам *неинвазивной осциллометрической артериографии* - СРПВ на верхней границе нормы. Нелья исключить начальные признаки нарушения функции крупных артерий. Применение *скрининг-вопросника сна* - выявлен храп, повышенная дневная сонливость.

Полисомнография: СОАГС нет, признаки умеренно затрудненного носового дыхания во время сна. Надир сатурации 92% — нижняя граница нормы. Средняя сатурация 97% — норма.

Консультация ЛОР-врача – хронический тонзиллит. Операции в анамнезе - удаление аденоидов 2-3-й степени, тонзиллотомия. Было рекомендовано наблюдение и консервативное лечение.

Холтер ЭКГ и АД: Средние показатели САД и ДАД (день, ночь) в норме. Днем эпизоды САД-ДАД гипотензии, недостаточная степень ночного снижения САД. Непостоянное удлинение QT на 0,05-0,08 с в течение суток. Эпизоды А-В блокады 1 степени. ЭхоКГ - норма.

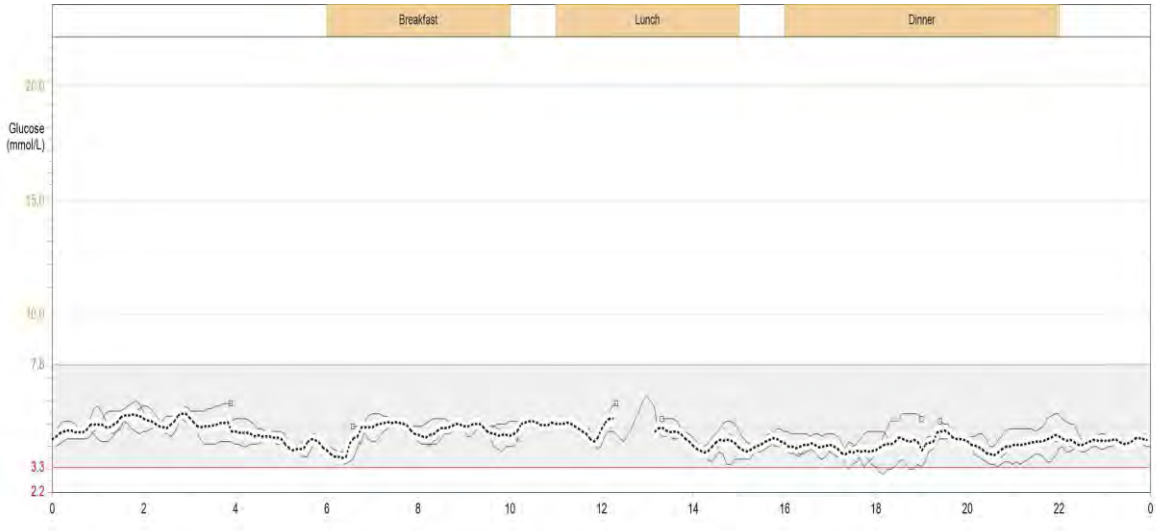


Рисунок 5.20 – Гликемический профиль тканевой жидкости по результатам СНМУГ у ребенка С.,13 лет, без СОАГС.

Примечание - Серое поле – отмечен диапазон уровня гликемии от 7,8 до 3,3 ммоль/л. Красным - снижение уровня гликемии менее 3,3 ммоль/л. Нижняя шкала – часы суток при мониторировании.

Гликированный гемоглобин - в норме, повышены триглицериды и инсулин в сыворотке крови. УЗИ органов брюшной полости — выявлен жировой гепатоз. Применение *СНМУГ*: один длительный и несколько менее

длительных периодов низконормального уровня сахара до 3,3-3,2 ммоль/л в период бодрствования , ночной гипогликемии нет (рис.5.20).

Таким образом, у ребенка с конституционально-экзогенным ожирением 2-3 ст. выявлены признаки нарушения липидного обмена, жировой гепатоз, гиперинсулинемия, синдром вегетативной дисфункции.

Обращает на себя внимание, что у ребенка с ожирением и нормальным ростом регистрируется нарушение проводимости и реполяризации сердца, суточной динамики САД с недостаточным его снижением ночью. На фоне жалоб на храп и повышенную дневную сонливость признаков СОАГС по результатам ПСГ не выявлено, но надир сатурации кислорода – нижняя граница нормы. На фоне признаков инсулинорезистентности ночные эпизоды гипогликемии не выявлены. Для персонализированной профилактики сердечно-сосудистых болезней рекомендовано лечение хронического тонзиллита у ЛОР-врача, наблюдение у кардиолога под контролем неинвазивной осциллометрической артериографии и при сохранении храпа и повышенной дневной сонливости - СМАД и ЭКГ, при наличии нарушений ночной гемодинамики – контроль ПСГ, а по результатам ПСГ коррекция тактики лечения ЛОР-патологии и наблюдение у эндокринолога (коррекция веса и контроль за уровнем инсулина).

На основании результатов проведенных исследований предложен алгоритм обследования детей 3-17 лет для выявления факторов риска развития и ранних маркеров сердечно-сосудистых болезней для совершенствования первичной профилактики этой патологии у детей (рис.5.21)

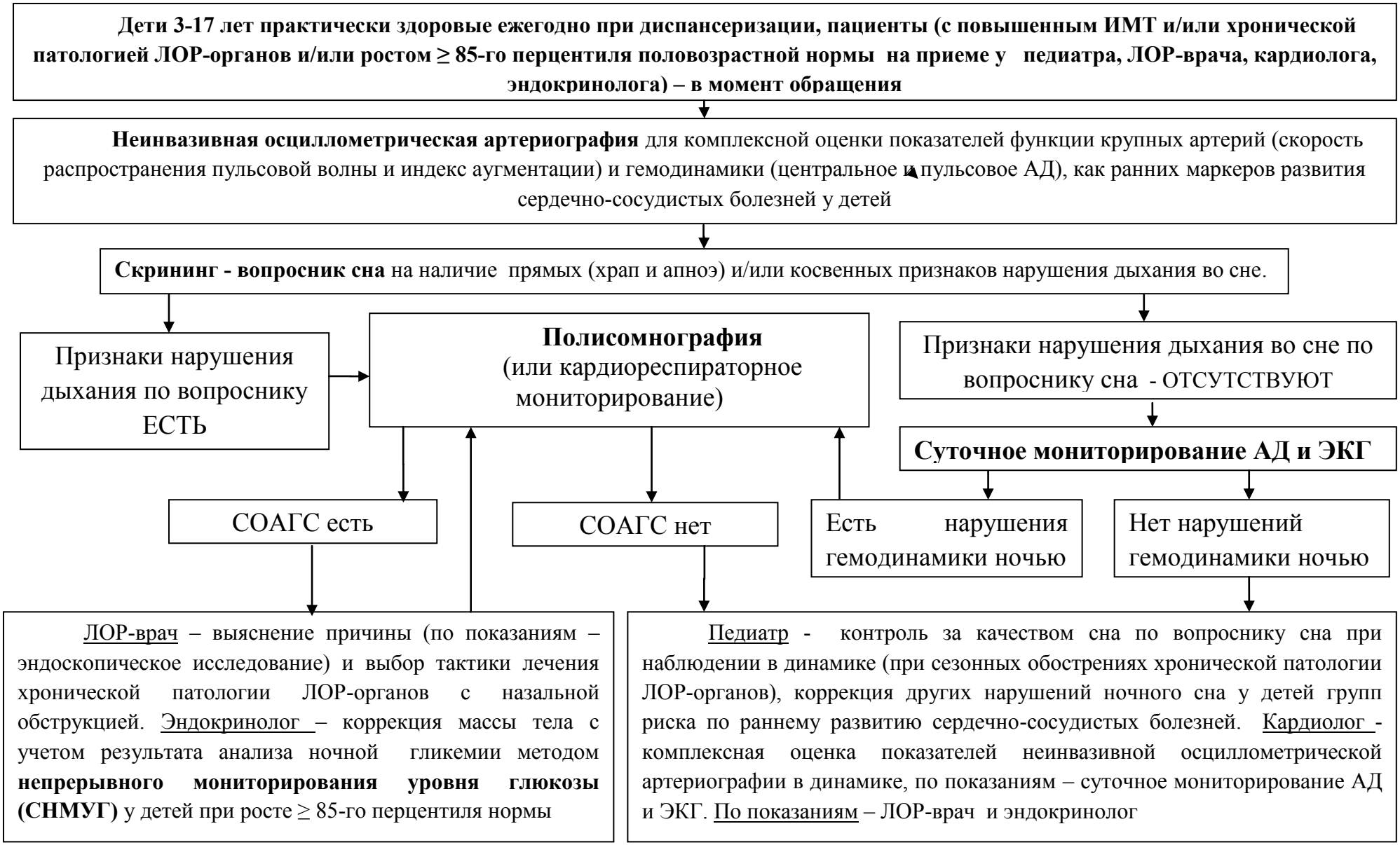


Рисунок 5.21. Алгоритм обследования детей для раннего выявления сердечно-сосудистых болезней.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наблюдаемые в настоящее время рост и омоложение сердечно-сосудистых болезней и понимание постепенного их развития с детского возраста до сердечно-сосудистых катастроф у взрослых диктует необходимость совершенствовать раннюю диагностику и первичную профилактику с применением доступных методов исследования зачастую при ограниченных ресурсах [18, 20, 68, 250, 294, 307, 309, 311, 313, 314].

Несмотря на то, что поиск ранних маркеров развития сердечно-сосудистых болезней у детей затруднен вследствие длительного бессимптомного периода и высоких компенсаторных возможностей растущего организма [70, 450], целесообразность исследований в этом направлении обусловлена не только обратимостью доклинических изменений, а также тем, что первичная профилактика экономически выгоднее, чем длительное лечение уже сформировавшейся инвалидизирующей патологии. При этом акцентируется внимание на том, что молодым пациентам с высоким риском развития сердечно-сосудистых болезней уделяется недостаточно внимания, что длительное существование фактора относительного риска и отсутствие вмешательства специалистов может в среднем возрасте привести к формированию уже необратимого риска и сокращению продолжительность жизни [52, 70, 215, 426, 436, 450, 462, 467].

В настоящее время установлен целый ряд потенциально значимых параметров эндотелиальной функции, центральной, периферической и суточной гемодинамики, нарушений сна, которые уже применяются у взрослых для оценки течения и прогноза сердечно-сосудистых болезней, но пока еще не разработаны для педиатрической практики [33, 37, 45, 61, 64, 71, 77, 86, 87, 96, 117, 215, 226, 319, 380].

Исходя из этого, нами была сформулирована цель исследования: Создание и внедрение научно-обоснованного алгоритма раннего выявления

факторов риска развития сердечно-сосудистых болезней у детей для формирования персонализированных профилактических программ.

Для выполнения поставленных задач было проведено три параллельных исследования с применением метода неинвазивной осциллометрической артериографии, комбинированного суточного мониторирования артериального давления и ЭКГ, полисомнографии. Исследования были проведены в амбулаторных условиях для подтверждения возможности их дальнейшего широкого применения в рутинной педиатрической практике.

С целью выявления ранних признаков нарушения функции крупных артерий и гемодинамики нами был применен метод ***неинвазивной осциллометрической артериографии***, созданный в начале XXI века венгерскими специалистами (TensioMed) [104]. Этот метод валидированный, позволяющий проводить исследования у детей с 3-х лет, но еще не применяющийся широко в педиатрической практике. В связи с отсутствием разработанных в педиатрии норм нами были изучены и впервые разработаны центильные таблицы показателей функции крупных артерий и гемодинамики у практически здоровых российских детей в зависимости от возраста, роста и пола.

Портативность неинвазивного осциллометрического артериографа и простота методики позволили нам применить его у детей не только в условиях центра, но и при выездах в школы и детские сады. Был осуществлен анализ параметров неинвазивной осциллометрической артериографии на большой выборке практически здоровых детей (n=291) в возрасте 3-17 лет. Поскольку этот метод практически не применялся ранее в России мы вначале изучили ситуационную устойчивость показателей функции крупных артерий, гемодинамики, получаемых с использованием этого прибора.

Основной показатель нарушения функции крупных артерий - скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) зависит не только от жесткости

сосудистой стенки, но и от психо-эмоционального состояния ребенка в момент исследования, уровня среднего АД, частоты сердечных сокращений, тонуса симпатической нервной системы, активности ренин-ангиотензиновой системы [225, 395]. Ситуационные требования для корректного проведения методики неинвазивной осциллометрической артериографии указаны в методических требованиях [104]. При повышенном систолическом АД, чтобы исключить фактор «белого халата», проводилось несколько попыток исследования, а при систолическом АД более 95-го перцентиля результат исключался из анализа. Показатели артериографии в соответствии с требованиями методики [104] оценивались нами при уровне систолического АД не выше 95-го перцентиля нормы по возрасту, полу и росту. При соблюдении методики нами была получена отличная ситуационная устойчивость (воспроизводимость) у скорости распространения пульсовой волны коэффициент внутриклассовой корреляции – ICC-0,90), а также у индекса аугментации (ICC-0,81), и хорошая у пульсового АД (ICC-0,66) на плечевой артерии и у центрального АД (ICC-0,65).

Известно, что в оценке параметров АД у детей предпочтительно применение критерия роста [403, 418]. Кроме этого, в общей выборке у всех показателей была выявлена значимая связь с ростом, в отличие от возраста, и нами был проведен анализ этих показателей в зависимости как от возраста, так и от роста детей. Группы обследованных детей были лучше сбалансированы по росту и полу, но несколько хуже по возрасту с лучшей представленностью детей в возрасте с 6 до 11 лет (85%). В результате анализа были созданы центильные таблицы для показателей эндотелиальной функции крупных артерий (СРПВ, ИА), центральной (ЦАД) и периферической (ПАД на плечевой артерии) гемодинамики с целью применения их у детей 3-17 лет.

При оценке медиан показателей у мальчиков и девочек значимые различия были отмечены только для центрального АД (89 и 92 мм рт.ст.,

соответственно, p=0,014, критерий Манна-Уитни). Однако, найденная нами статистическая значимость различий медиан показателей артериографии в группах как по возрасту, так и по росту показала существование системных факторов, обуславливающих градацию этих уровней. Полученные результаты показали повышение у детей (мальчики и девочки) в зависимости от возраста и роста уровней медиан скорости распространения пульсовой волны (p=0,015, p<0,001, соответственно), центрального (p=0,037, p=0,013, соответственно) и пульсового АД (p=0,015, p<0,001, соответственно), и снижение индекса аугментации (p<0,001, p<0,001, соответственно), по критериям Краскала-Уоллиса. Постепенное увеличение систолического и диастолического АД и нелинейная динамика изменения показателей эндотелиальной функции (СРПВ и ИА), центрального и пульсового АД по мере увеличения возраста и роста отмечена нами как у девочек, так и у мальчиков. Следует отметить, что наименьшая возрастная динамика отмечена для скорости распространения пульсовой волны.

Скорость возрастного снижения эластичности стенки аорты, влияющей на показатели артериографии, модулируется генетическими, половыми, метаболическими особенностями организма [3, 20, 257, 276, 277, 413, 425]. В нашем исследовании значимое опережающее повышение у здоровых девочек отмечено не только для СРПВ, но так же для центрального АД (p=0,026) и пульсового АД (p=0,036). В отличие от девочек у здоровых мальчиков отмечено более постепенное изменение показателей с поздними периодами повышений: у СРПВ к 12-14 годам, у ЦАД к 12-14 годам и у ПАД к 15-17 годам, но необходимо подчеркнуть, что значимость этой возрастной динамики у здоровых мальчиков оказалась на уровне тенденции (p>0,05).

Распределение *скорости распространения пульсовой волны* (СРПВ), ключевого показателя артериографии, в выборке здоровых детей тяготеет к нормальному с существованием небольшого числа увеличенных значений. Медиана СРПВ значимо повышалась у девочек в период с 6-8 до 9-11 лет с

5,6 до 6,1 м/с ($p<0,001$), что, вероятно, является возрастной особенностью лиц женского пола, достигших препубертатного возраста [117]. У мальчиков, чей физиологический препубертат стартует позднее и отмечается более вариативное его начало, эта динамика четко не прослеживается.

Далее нами было проведено сравнение уровня СРПВ с результатами международного популяционного исследования (n=3374) [117]. После стандартизации выборок по параметрам физического развития воспроизвелись аналогичные зарубежным средние уровни СРПВ: у мальчиков - 5,8-6,3 м/с (5,5-6,2 м/с – у венгерских специалистов) и у девочек – 5,6-6,1 м/с (5,3-6,0 м/с – у венгерских специалистов); и возрастная динамика этого показателя с таким же более ранним его повышением у девочек. В то же время, нами выявлено, что у 36 (11%) детей обоего пола в российской популяции преимущественно в возрасте 9-11 лет уровень СРПВ оказался выше 97-го перцентиля международной нормы, что является отражением повышенного риска развития сердечно-сосудистых болезней у детей этого возраста в российской популяции, и может в конечном итоге определять катастрофически высокую смертность россиян от сердечно-сосудистых болезней. Это свидетельствует о дополнительных факторах риска развития сердечно-сосудистых болезней у российских детей и необходимости начала профилактических мер по их предотвращению в нашей стране уже в младшем школьном возрасте.

Возможным объяснением этого окна может быть ранний возраст начала активного и пассивного курения табака среди российских школьников (9 лет) [16, 120, 121]. Уже было показано, что активное и пассивное табакокурение у взрослых и детей значимо влияет на повышение СРПВ [295, 442], что курение – один из главных факторов риска сердечно-сосудистых болезней и развития атеросклероза [215]. По данным «Ежегодного доклада по табаку» (Всемирный фонд легких), Россия

занимает 4-е место по распространению этой пагубной привычки среди населения, а Венгрия - 18-е [157, 295].

Второй ключевой показатель эндотелиальной функции – *индекс аугментации* (ИА) у детей менее изучен, чем СРПВ [81, 379, 380]. Его распределение в выборке визуально нормальное. Мы исследовали ИА на плечевой артерии и также подтвердили полученное зарубежными коллегами снижение ИА у детей с возрастом: различия между возрастными ($p=0,009$) и ростовыми ($p<0,001$) группами оказались одинаково значимы в обеих группах по полу (критерий Краскала-Уоллиса). Мы показали нелинейную динамику показателя со значимым снижением у мальчиков и девочек в период между 6-8 и 9-11 годами (критерий Краскала-Уоллиса, $p=0,009$), что дополнительно выделило младший школьный возраст, как наиболее подверженный изменению показателей функции крупных артерий и гемодинамики у здоровых детей. В целом индекс аугментации у мальчиков становится значимо ниже, чем у девочек в ростовой группе ≥150 см ($p<0,001$). Это согласуется с результатами международных исследований [226] .

В то же время, при сравнении с международным популяционным исследованием и по этому показателю (ИА) вновь было выявлено более раннее значимое снижение в российской выборке у детей в возрасте 9-11 лет, подтверждающее необходимость активных профилактических мер по предотвращению развития сердечно-сосудистых болезней в дальнейшем у детей младшего школьного возраста.

Распределение в выборке *центрального АД* (ЦАД), наиболее интегративного показателя артериографии, оказалось почти симметричным. Нарастание ЦАД происходит неравномерно при увеличении как возраста, так и роста ребенка. Показана связь центрального АД со скоростью распространения пульсовой волны, как у девочек, так и у мальчиков ($p<0,001$). У девочек значимо различие уровней показателя между 6-8 и 9-11 годами ($p=0,026$), или в группах роста 140-149 см и ≥150

см (p=0,003), что вновь приковывает внимание к этому возрасту, как ключевому для реализации профилактических программ.

Пульсовое артериальное давление (ПАД) может быть получено как методом неинвазивной осциллометрической артериографии, так и при рутинном измерении АД методом Короткова, поэтому этот параметр гемодинамики может иметь более широкое практическое применение. Мы изучили пульсовое АД более подробно. Распределение в выборке пульсового АД тяготело к нормальному без половых различий с признаками асимметрии и с некоторым количеством увеличенных значений. Повышение уровня пульсового АД в возрастных группах значимо только у девочек к 6-8 и с 9-11 к 12-14 годам (p=0,036). По группам роста отмечено повышение ПАД у девочек с началом в более ранней ростовой группе (130-139 см), чем у мальчиков - ≥150 см (p=0,004), критерий Краскала-Уоллиса.

Выявленные у здоровых детей положительные связи пульсового АД со скоростью пульсовой волны (p=0,028), систолическим АД (p<0,001), центральным АД (p<0,001) и отрицательная связь с индексом аугментации (p=0,009) подтверждают согласованность взаимодействий показателей функции крупных артерий и гемодинамики. Это диктует повышенное внимание и необходимость постоянного контроля за пульсовым АД у здоровых детей в дошкольном и младшем школьном возрасте.

Для изучения ранних маркеров сердечно-сосудистых болезней мы сформировали группы по критерию индекса массы тела (ИМТ), поскольку ожирение является признанным и одним из главных факторов развития этой патологии [5, 6, 11, 36, 142]. Далее мы провели сравнительный анализ показателей артериографии у практически здоровых детей и пациентов с повышенным индексом массы тела.

Медиана показателя индекса массы тела в группе с повышенным ИМТ составила 23,5 в сравнении с 16,0 в группе здоровых детей, и превышала 95-й перцентиль нормы. Уровни систолического и диастолического АД у всех детей были менее 95-го перцентиля по росту и полу, но медиана при

повышенном ИМТ значимо смещена в сторону больших значений по сравнению со здоровыми детьми. Дети с избыточной массой тела отличались от детей с ожирением только по ИМТ и уровню систолического АД. Различия показателей физического развития и АД по полу в обеих группах (нормального и повышенного ИМТ) не были получены.

Обратила на себя внимание при отсутствии значимых различий по возрасту более высокая медиана роста у детей с повышенным ИМТ. Из всей выборки (n=502) 31% детей были ростом ≥85-го перцентиля нормы: 22% в группе с нормальным ИМТ и 44% в группе с повышенным ИМТ. Высокие мальчики имели значимо выше систолическое ($p<0,001$) и диастолическое АД ($p=0,005$), а у девочек эти различия не были выявлены. Фактор высокого роста мы исследовали дополнительно.

При повышенном ИМТ более выраженная возрастная динамика скорости распространения пульсовой волны, центрального и пульсового АД отмечена у мальчиков, а не у девочек в отличие от нормы, что также может отражать большую приверженность лиц мужского пола с повышенным ИМТ к развитию сердечно-сосудистых болезней. Выявлены значимые изменения индекса аугментации ($p=0,022$) и центрального АД ($p=0,005$) у мальчиков в период с 9-11 к 12-14 годам, и пульсового АД к возрасту 9-11 лет ($p<0,001$), что вновь приковывает внимание к младшему школьному возрасту как важному периоду для проведения активных профилактических мер по предотвращению сердечно-сосудистых болезней.

Кроме этого, при повышенном ИМТ воспроизвелась аналогичная норме возрастная динамика скорости распространения пульсовой волны с более ранним повышением у девочек: в 9-11 лет ($p=0,032$). Увеличение этого показателя у мальчиков при повышенном ИМТ за период с 9-11 к 12-14 годам, в отличие от здоровых мальчиков, стало значимым ($p<0,001$).

Отмечены различия *скорости распространения пульсовой волны* у групп нормальной, избыточной массы тела и ожирения ($p=0,042$, критерий Краскала-Уоллиса). Зависимость скорости распространения пульсовой волны

(СРПВ) от ИМТ у детей и у взрослых уже была описана ранее [33, 380, 381, 395, 396]. Появление значимой связи скорости распространения пульсовой волны с индексом массы тела (r=0,174, p<0,001) нами отмечено только при ожирении, и вследствие того, что у 11 детей (10%) были получены особенно высокие цифры этого параметра (более 10 м/с), свидетельствующие о выраженном нарушении функции крупных артерий. Повышение показателя и, одновременно, расширение его диапазона как в сторону увеличения, так и снижения при ожирении, свидетельствует о необходимости персонализированного подхода к проблеме риска развития сердечно-сосудистых болезней при ожирении в детском возрасте.

Связь СРПВ с ИМТ значимая именно при ожирении (p<0,001), но неоднородность группы детей с ожирением по уровню СРПВ могут свидетельствовать о разном риске развития сердечно-сосудистых болезней у этого контингента детей. При ожирении увеличение СРПВ наблюдается не у всех обследованных больных. Исследователи уже указывали, что оптимальные значения ИМТ для предотвращения риска сердечно-сосудистых событий неясны, а значение программ снижения массы тела на развитие сердечно-сосудистых болезней, по-видимому, переоценивается, и что необходим новый мультидисциплинарный подход к проблеме профилактики сердечно-сосудистых болезней при ожирении [215, 390, 392].

Так, невероятный интерес представляет тот факт, что связь скорости распространения пульсовой волны с индексом массы тела (r=0,174, p<0,001) исчезает при исключении влияния роста (r=0,003, p=0,949). Нами отмечено появление значимого различия между группами с повышенным ИМТ и нормальным ИМТ по уровню СРПВ только в «старшей» ростовой группе - ≥150 см. Это свидетельствует о многофакторности скорости распространения пульсовой волны у детей и определяет новое направление исследования ранних маркеров сердечно-сосудистых болезней - не только при повышенном индексе массы тела, но и при повышенном росте ребенка, что нашло свое отражение на следующем этапе работы.

Отсутствие ожидаемого усиления значимых связей у скорости пульсовой волны со всеми показателями гемодинамики: систолическим и диастолическим АД, центральным АД и пульсовым АД ($p<0,001$) в группе с ожирением может рассматриваться как особенность детского возраста и свидетельствовать, например, о хороших компенсаторных возможностях детского организма.

Второй ключевой показатель эндотелиальной функции - *индекс аугментации* (ИА) определяется общим периферическим сопротивлением сосудов, упруго-эластическими свойствами аорты и мало изучен у детей [226, 342, 345]. Мы проанализировали динамику изменений ИА у девочек и мальчиков в зависимости от ИМТ.

Индекс аугментации значимо снижается (отрицательное значение становится дальше от нуля) уже на этапе перехода от нормальной массы тела к избыточной. Его медианы : (-50%) - при нормальной, (-57%) - при избыточной массе тела и (-61%) - при ожирении, $p<0,001$. В отличие от скорости распространения пульсовой волны, при исключении влияния роста связь индекса аугментации с индексом массы тела сохраняется ($r=-0,142$, $p<0,001$), а значимое различие между группами с повышенным ИМТ и нормальным ИМТ появляется в более ранней ростовой группе - 140-149 см. Это позволяет охарактеризовать его как более ранний маркер, изменяющийся уже на этапе избыточной массы тела, до наступления ожирения.

Также в результате исследования были получены особенности динамики изменения индекса аугментации у детей: при переходе от нормального ИМТ к избыточной массе тела снижение показателя было более ускоренным, и, затем, при переходе от избыточной массы тела к ожирению, отмечалось замедление динамики снижения индекса аугментации, что может быть обусловлено снижением эластичности сосудистой стенки и повышением СРПВ при развитии патологии [226]. Следует отметить, что при изучении корреляций показателей функции крупных артерий с параметрами

липидограммы крови выявлена положительная связь у индекса аугментации с уровнем ЛПВП (r=0,424, p<0,001).

Центральное давление на аорте (ЦАД) зависит от степени жесткости стенки аорты, уровня АД, генетических особенностей эластиновых волокон, жесткости коллагена, скорости инволюции важнейших структурных белков крупных сосудов [33, 40, 44, 158, 312, 324, 353, 354, 390]. Центральное АД на аорте вызывает все больший интерес в связи с тем, что оно может иметь особое значение для прогнозирования сердечно-сосудистых событий, чем АД, измеренное на руке. Поскольку у взрослых выявлена прогностическая значимость центрального АД в развитии сердечно-сосудистых катастроф на субклинической стадии развития атеросклероза [40, 293], мы исследовали этот показатель артериографии у детей.

В нашем исследовании связь центрального АД (или систолического АД на аорте) с индексом массы тела получена умеренная, положительная (r=0,441, p<0,001). Мы показали значимость различий уровней центрального АД при нормальной, избыточной массе тела и ожирении (медианы 90, 96 и 98 мм рт. ст., соответственно, p<0,001). Центральное АД проявило более равномерное повышение по мере перехода от нормальной массы тела к ожирению, в отличие от скорости распространения пульсовой волны и пульсового АД вследствие более высокой интегративности этого параметра гемодинамики [40].

Существование сильных положительных связей между ЦАД и другими показателями АД (систолическим, диастолическим, пульсовым АД) результат ожидаемый, но по мере повышения ИМТ отмечено снижение степени их линейной ассоциации. При этом, анализ корреляций между показателями функции крупных артерий и центральной (ЦАД) и периферической (САД, ДАД, ПАД) гемодинамики показал, что эффект ослабления линейной связи в группе детей с повышенным ИМТ менее выражен у пары СРПВ и ЦАД: ЦАД сохраняет устойчивую связь с СРПВ (r=0,244, p=0,003), что согласуется с полученным ранее результатом у

взрослых [40, 191, 247, 312, 356]. СРПВ и ЦАД сохраняют силу связи друг с другом и с ИМТ в группе с ожирением. Таким образом, при развитии патологии центральное АД на аорте увеличивается согласованно с основным показателем, отражающим нарушение функции крупных артерий – скоростью распространения пульсовой волны.

В настоящее время центральное АД и индекс аугментации представляют большой интерес для развития механистических методов анализа в патофизиологии, фармакологии и терапии сердечно-сосудистых болезней, но прежде чем рекомендовать их рутинное клиническое применение, специалисты отмечают необходимость дополнительного их изучения [442].

Результат нашего исследования показывает, что и СРПВ, и ЦАД проявляют признаки самостоятельных маркеров развития сердечно-сосудистых болезней у детей, которые необходимо продолжать изучать. Корреляции у ЦАД с индексом аугментации и остальными показателями гемодинамики по результатам артериографии (кроме СРПВ) в группах с избыточной массой тела и ожирением если не разрушаются, то становятся более «рыхлыми» за счет появления значений, выбивающихся из общей схемы связи, возможно, вследствие разбалансировки системы гемодинамики при повышении ИМТ. В тоже время, при сравнении со здоровыми детьми выявлено значимое более высокое центральное АД у детей с повышенным ИМТ уже при росте 130-139 см, что соответствует возрасту 6-8 лет, и свидетельствует о том, что этот показатель при повышенном ИМТ у детей может быть использован как самый ранний маркер нарушения гемодинамики.

Что касается пульсового АД, в литературе недостаточно отражена целесообразность и информативность его использования в широкой педиатрической практике [424, 426]. У взрослых показано, что даже при нормальном уровне систолического АД высокое пульсовое АД является предиктором артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений [150, 153, 228, 248]. Важность исследования пульсового АД демонстрирует

результат немногочисленных работ у детей по изучению связи ПАД с СРПВ, в которых показано, что повышение ПАД может быть как следствием измененной эластичности стенки сосуда, так и причиной поддержания процесса ремоделирования [91, 92, 150, 318, 363].

По результатам нашего исследования пульсового АД было отмечено его повышение у детей с увеличенным ИМТ ($p<0,001$). Значимое более высокое пульсовое АД у детей с повышенным ИМТ по сравнению детьми с нормальным ИМТ регистрировалось при росте 140-149 см, что соответствует 9-11 годам и еще раз акцентирует внимание исследователей на этом возрасте, как более подверженном риску развития сердечно-сосудистых болезней.

Анализ корреляций пульсового АД показал, что у детей при увеличении ИМТ появляется отсутствующая у здоровых детей отрицательная связь пульсового АД с диастолическим: нарастание пульсового АД даже с малых значений сопровождается не только повышением систолического, но и сопутствующим снижением диастолического АД ($p<0,001$). Усиление связи ПАД с индексом аугментации и появление связи с диастолическим АД, которые одинаково зависимы от общего периферического сосудистого сопротивления, свидетельствуют о согласованности этих изменений при формировании нарушения функции крупных артерий и гемодинамики.

Мы выявили пульсовое АД выше 90-го перцентиля не только у 8% детей с избыточной массой тела и у 22% детей с ожирением ($p<0,001$), но и у 7,2 % здоровых детей. Все здоровые дети с повышенным пульсовым АД имели сниженный индекс аугментации и уровень диастолического АД. При дополнительном анализе у них были выявлены особенности в виде избыточной массы тела в анамнезе, чрезмерных частых спортивных нагрузок, периода немотивированной повышенной жажды или периодов ускоренного роста в анамнезе, наличия сочетанной наследственности по сердечно-сосудистой патологии, ожирению и сахарному диабету. Несмотря на отсутствие жалоб, других отклонений в состоянии здоровья на момент исследования у этих детей были выявлены нарушения функции крупных

артерий и гемодинамики. Эти дети не были исключены из группы, так как на момент исследования полностью соответствовали критериям включения. Это было первым указанием на индекс агументации и диастолическое АД , как на ранние маркеры развития сердечно-сосудистых болезней у детей. Тем более, что в общей выборке (n=502) повышение пульсового АД >90-го перцентиля у каждого третьего пациента сопровождалось повышением скорости распространения пульсовой волны.

Повышение систолического АД ассоциируется с повышением СРПВ как у взрослых, так и у детей [33, 53, 252, 276, 468]. В нашем исследовании у скорости распространения пульсовой волны при повышенном ИМТ сохранялась связь не только с систолическим ($p<0,001$), но и с пульсовым АД (корреляции значимо отличны от нуля). Причем, сила связи ПАД с СРПВ в зависимости от ИМТ значимо не менялась ($r=0,129$, $p=0,028$ и $r=0,209$, $p=0,002$, z-критерий проверки на равенство коэффициентов корреляции между группами – 0,363). Это означает также, что в отсутствии других технических возможностей, определение пульсового АД является скрининговым для выявления детей группы риска по сердечно-сосудистым болезням. Связь пульсового давления выше 90-го перцентиля нормы с изменениями СРПВ ($\chi2=8,3$, $df=1$, $p=0,004$) позволяет использовать критерий ПАД, легко определяемый при рутинном измерении АД методом Короткова, в качестве скринингового маркера для реклассификации детей в группы более высокого или более низкого сердечно-сосудистого риска.

Следует отметить, что при изучении корреляций показателей гемодинамики с параметрами липидограммы крови выявлена положительная связь пульсового АД с триглицеридами ($r=0,534$, $p<0,001$). В литературе есть указания на то, что именно повышенный уровень триглицеридов имеет связь с риском возникновения ишемической болезни сердца и представляет особую прогностическую ценность в отношении развития коронарного атеросклероза [448]. Этот факт дополнительно повышает диагностическую значимость пульсового АД у детей. Таким образом, результаты нашего

исследования детей 3-17 летнего возраста согласуются с позицией ряда авторов о важности анализа пульсового АД в данной возрастной категории [176, 355, 357, 466].

На часто неизмененный уровень глюкозы в сыворотке крови у детей при метаболическом синдроме в отличие от взрослых было указано ранее как на особенность физиологии детского возраста [164, 334]. Корреляции уровня глюкозы с показателями эндотелиальной функции и гемодинамики в нашем исследовании не получены, хотя в то же время в некоторых работах имеются указания, например, на положительную связь пульсового АД и ЧСС с уровнем инсулина в сыворотке крови у детей [109, 248, 410].

По результатам УЗИ проявление метаболических нарушений в виде жирового гепатоза было выявлено у 44 детей (41%) при ожирении. В недавно опубликованных работах специалисты освещают патогенетическую связь стеатоза (гепатоза) печени с артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью, нарушениями дыхания во сне [190, 213, 408, 422]. При этом скорость распространения пульсовой волны и центральное АД проявили себя как маркеры жирового гепатоза. Хотя проведенный нами анализ показал, что группа пациентов с жировым гепатозом имеет увеличенные значения по большинству показателей неинвазивной осциллометрической артериографии, но значимых различий по сравнению с детьми без гепатоза достигают только СРПВ (критерий Манна-Уитни, $p=0,003$) и ЦАД ($p=0,014$). ROC-кривые данных показателей схожи: определен практически одинаковый прогностически значимый уровень СРПВ и ЦАД (специфичность 60%, чувствительность около 69%). Потенциально СРПВ и ЦАД могут рассматриваться как предикторы гепатоза, а значит, как маркеры более позднего этапа формирования патологии. По уровню второго показателя эндотелиальной функции - индекса аугментации, а так же пульсового АД между пациентами с диагностированным жировым гепатозом и без него критерий Манна-Уитни не выявил статистически значимых различий. Этот результат согласуется с

исследованием у взрослых: Park J.B. показал индекс аугментации, как более чувствительный и ранний показатель риска сердечно-сосудистых событий, в отличие от СРПВ, который изменялся на более поздних этапах развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов старше 18 лет [353].

Далее мы проанализировали влияние на изменения функции крупных артерий и гемодинамики *фактора роста*, до нас в этом контексте не изученного. Ранее уже было обращено внимание исследователей на то, что по показателям роста и полового созревания дети с первичным ожирением опережают сверстников на 1-2 года. В последние годы этот феномен связывают с инсулинорезистентностью [35, 58, 173, 185, 450], а также с повышением продукции инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) [166, 270].

В нашем исследовании сравниваемые группы детей (с нормальным и с повышенным ИМТ) были сопоставимы по возрасту, но отличались по росту. Анализ физических параметров у детей с избыточной массой тела и ожирением показал их сопоставимость по возрасту и росту. В общей выборке (n=854) рост ≥85-го перцентиля половозрастной нормы встречался в 2 раза чаще именно при повышенном ИМТ (p=0,040). Далее выяснилось, что в независимых выборках (исследования осциллометрической артериографии, суточного мониторирования АД и ЭКГ) рост ≥85-го перцентиля значимо чаще наблюдался при повышенном ИМТ: 44% против 22%, 49% против 30%, соответственно. А в третьей независимой выборке (исследование полисомнографии) высокий рост отмечен у 44% детей с ожирением против 24% при нормальном ИМТ.

При повышенном ИМТ в 1,8 раза больше было высоких мальчиков. Выявленная особенность послужила основанием для дополнительного анализа всех исследуемых параметров функции крупных артерий и гемодинамики у детей, рост которых был ≥85-го перцентиля половозрастной нормы. Нами было получено, что эти дети имели значимо более низкий индекс аугментации по сравнению с детьми среднего роста (p<0,001), что

согласуется с выявленной ранее зависимостью индекса аугментации от роста у взрослых [80]. Кроме этого, у них значимо ниже был уровень ЛПВП в сыворотке крови (p=0,012).

Среди детей с повышенным ИМТ мы получили более высокий уровень СРПВ у высоких мальчиков в возрасте старше 12 лет – медиана СРПВ 8,5 м/с в отличие от мальчиков среднего роста 6,5 м/с, однако значимость отличий не была подтверждена, возможно, вследствие малых групп (p=0,065).

Это свидетельствует о росте ≥85 перцентиля нормы при повышенном индексе массы тела как о дополнительном факторе риска развития сердечно-сосудистых болезней. Таким образом, результат исследования показал, что не только (и не всегда) критерий ИМТ важен для выявления групп риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний у детей, что важен так же и показатель роста.

Разнообразие гемодинамических нарушений намного сложнее, чем изменение одного или двух показателей, поэтому так важна для выявления патологии оценка всех параметров артериографии. Полученная нами статистическая значимость различий медиан показателей артериографии в группах по возрасту и росту подтверждает существование системных факторов, обуславливающих градацию этих уровней. Особое внимание рекомендуется уделять сочетанным изменениям этих показателей, которые, как было указано ранее, могут ассоциироваться с более высоким риском развития атеросклероза, гемодинамических нарушений [40, 53, 59, 80, 349, 353, 384, 385, 387].

Детальный анализ показателей артериографии позволил нам сформулировать целесообразность способа комплексной оценки СРПВ, ИА, ЦАД и ПАД у детей. Способ включает оценку каждого параметра по центильным таблицам, оценку каждого параметра относительно медианы нормы, а также динамики изменения перцентиля показателя за период

наблюдения ребенка, даже, если этот показатель находится в пределах возрастной нормы, с учетом физиологии детского возраста.

Суммируя полученные результаты, можно заключить, что скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), индекс аугментации (ИА), центральное давление на аорте (ЦАД) и пульсовое артериальное давление (ПАД) у детей являются самостоятельными маркерами нарушения функции крупных сосудов, центральной и периферической гемодинамики.

В связи с тем, что неинвазивная осциллометрическая артериография до сих пор не нашла широкого внедрения в клинической педиатрии, а нам нужны инструменты для раннего выявления сердечно-сосудистых болезней, мы далее провели анализ показателей ***суточного мониторирования артериального давления и ЭКГ***, как наиболее хорошо изученной и широко применяемой технологии, для выявления особенностей начальных проявлений нарушения гемодинамики у детей в зависимости от индекса массы тела, роста, а также времени суток мониторирования у детей на другой случайной выборке.

СМАД позволяет получить больше информации при регистрации, чем измерение АД на приеме у врача, а его параметры уже заявлены как предикторы риска клинических сердечно-сосудистых исходов у взрослых [215]. Синхронное исследование параметров АД и ЭКГ дало нам дополнительные возможности в поиске ранних маркеров сердечно-сосудистых болезней, а суточное мониторирование АД также позволило продолжить изучение пульсового АД у детей.

Дети на это исследование были направлены с амбулаторного приема кардиолога, при обследовании у которого был исключен вторичный характер изменения АД. Для этого собирался медицинский анамнез (включая семейный), проводились физикальные и лабораторные методы исследования, а при необходимости – дополнительные диагностические методы.

Структура жалоб у обследованных детей на приеме у кардиолога, была следующая: повышенная дневная сонливость (37%) была второй по

встречаемости жалобой после головной боли (51%), также были жалобы на головокружения (27%); синкопе, пресинкопе (24%); сердцебиение (20%), одышку и/или нарушение дыхания (11%), плохой сон (3%).

В контексте изучения сна у детей и подростков повышенная дневная сонливость указывается как предиктор нарушения дыхания во время сна – синдрома обструктивного аноэ/гипопноэ (СОАГС) [135, 137, 241, 320, 328]. Основной причиной СОАГС у детей является хроническая патология ЛОР-органов с назальной обструкцией [165, 210, 320, 427]. В изученной нами выборке (n=232) хроническая патология ЛОР-органов выявлялась часто: у 72% девочек и 89% мальчиков. Постоянная назальная обструкция наблюдалась у 9% девочек и 3% мальчиков, периодическое нарушение дыхания было выявлено у 24% девочек и 54% мальчиков. При этом, 39% девочек и 32% мальчиков, имея выявленную хроническую патологию ЛОР-органов, активно не предъявляли субъективных жалоб на нарушение дыхания на приеме у врача.

В связи с наличием единичных (n=7, 3%) первично предъявляемых жалоб на качество ночного сна у детей, и для получения дополнительной информации об этом периоде суток мы применили разработанные нами ***скрининг-вопросники сна*** (Приложение 1). В результате этого спектр жалоб пациентов был существенно дополнен. В общем списке преобладала жалоба на нарушение сна и на повышенную дневную сонливость. Отмечено появление жалоб на храп (девочки - 33%, мальчики - 57%, p=0,047) и апноэ (девочки - 7%, мальчики - 22%, p=0,006, критерий независимости Хи-квадрат), которые преобладали у мальчиков. С одинаковой частотой у мальчиков и девочек отмечена повышенная дневная сонливость в 80% и 75%, соответственно, а также утренняя жажда (25 и 27%, соответственно) и утренняя головная боль (10 и 10%, соответственно), ранее описанные как косвенные признаки нарушения дыхания во время сна [320, 401, 402, 427]. Таким образом, спектр жалоб пациентов был существенно дополнен, несмотря на то, что графа «затрудняюсь ответить» часто использовалась

родителями, что отражает сниженное внимание родителей к качеству сна ребенка.

Значение сна в становлении сердечно-сосудистых болезней в настоящее время доказано в целом ряде исследований, показавших связь развития артериальной гипертензии с нарушением дыхания во время сна у взрослых [76, 340, 346, 347, 348]. Показано, что не только нарушение дыхания в период ночного сна, но и нарушение структуры сна приводит к изменению жирового и углеводного обмена, становлению сердечно-сосудистых болезней [162, 213, 306, 343, 408, 423, 439]. Это свидетельствует о значимости этого периода жизни и у детей для поиска ранних маркеров развития патологии сердечно-сосудистой системы.

Неоднократно отмечалось специалистами, что «скрытый дебют» артериальной гипертензии у детей скорее всего обусловлен недостатками методологии выявления ранних нарушений [7, 16, 28, 72]. Подход к оценке уровня АД, критерии диагностики артериальной гипотензии и гипертензии у детей и апробированные схемы лечения представлены в различных руководствах и методических рекомендациях [6, 28, 94]. Однако, для практического здравоохранения остаются нерешенными вопросы активного выявления больных на самых ранних этапах развития патологии, не разработаны единые критерии стратификации риска развития сердечно-сосудистых болезней у детей.

Согласно методическим рекомендациям проведения СМАД у детей, мы применили аппарат с осциллометрическим и аускультативным методами измерения АД [71, 72, 94]. Мы оценивали в автоматическом режиме индекс времени не только гипертензии, но и гипотензии, задавая нижнюю границу нормы АД (10-й перцентиль) в зависимости от пола и роста пациента [403].

Вопрос, что делать с измерениями-артефактами и крайними (выпадающими) значениями АД остается у специалистов предметом дискуссий. Зачастую удалению подлежат только явно неверные показатели измерения АД, оценка которых зависит от квалификации специалиста, при

этом существует риск игнорирования повышенных значений АД у детей, особенно полученных в ночное время и интерпретируемых как «фактор плохого сна», и как следствие, снижение клинического значения этих показателей [215]. Программа экспертного анализа (Astrocard, Медитек, Россия) позволяла нам проводить оценку качества каждого измерения АД по графику зависимости амплитуды пульсовой волны от давления в манжете, что помогло объективно исключать только дефектные измерения. После экспертного анализа СМАД анализ АД был проведен у 211 детей (21 ребенок был исключен вследствие нарушения режима сна-бодрствования, артефактных измерений).

Для ранней диагностики сердечно-сосудистых болезней, по мнению экспертов, необходимо уделять внимание детям, у которых средние уровни АД в норме, но повышен индекс времени гипертензии или гипотензии [88]. На высокий процент встречаемости у детей нормальных среднесуточных (дневных и ночных) уровней АД, но при этом повышенного индекса времени измененного АД указывают специалисты как на особенность детского возраста [76, 88, 92, 94]. Лабильные и стабильные изменения АД при нормальных средних уровнях АД (среднедневных и средненочных) у детей специалистами уже характеризуются как безоговорочно патологические состояния [71, 72].

По результатам анализа СМАД в исследуемой выборке (n=211) у 110 детей (52%) средние дневные и/или средние ночные уровни АД не были изменены, из них у 80% детей был повышен индекс времени измененного АД.

По критерию индекса времени 211 детей были распределены следующим образом: 54 (26%) ребенка в группу «Гипертензия», 97 (46%) в группу «Гипотензия», 22 ребенка (10%) при индексе времени <25% были отнесены в группу «СВД» (синдрома вегетативной дисфункции), а 26 (12%) детей с гипотензией днем и гипертензией ночью составили группу «Гипо-гипертензия». Необходимо отметить, что 12 детей (6%) не вошли в

классификацию по группам АД вследствие выявленных комбинированных (гипотензия и гипертензия) нарушений систолического и диастолического АД днем и/или ночью.

Для поиска проблем ранней диагностики гипертензии и гипотензии мы сравнили первичный диагноз кардиолога, сформированный по результатам осмотра и 3-х кратного измерения АД методом Короткова, с результатами СМАД. Первичный диагноз СВД преобладал в данной выборке (51,8%).

Ошибки при определении типа изменения АД на первичном приеме у кардиолога чаще отмечались при диагностике гипотензии: 21% детей с лабильной или стабильной гипотензией и 35% детей группы «Гипо-гипертензия», до проведения СМАД диагностировались как «гипертензия», по-видимому, вследствие эффекта «белого халата». По результатам СМАД гипотензия была выявлена в 3,8 раза чаще, чем на амбулаторном приеме.

Правильная первичная диагностика чаще наблюдалась при артериальной гипертензии: у 65% детей заключение кардиолога совпало с результатом СМАД. Однако 31% детей с лабильной и стабильной ночной гипертензией были отнесены кардиологом на первичном приеме в группу «СВД», а 4% даже в группу «Гипотензии». Причиной этому могли послужить циркадианные особенности гипертензии в виде преобладания индекса времени измененного АД ночью (медиана ИВ гипертензии днем 7% и 24% ночью). Выявлено, что циркадианные отличия распределения индекса времени (ИВ) гипотензии и гипертензии регистрируются уже на начальных этапах, когда процент измененного АД в течение дня и ночи составляет менее 25%. Это должно быть использовано для развития персонализированного подхода к профилактике сердечно-сосудистых болезней на самых ранних этапах их развития.

Артериальная гипотензия (лабильная или стабильная) была выявлена по результатам СМАД у 97 (46%) детей и в 1,8 раза чаще, чем гипертензия. У 36 (37%) детей с гипотензией средние уровни АД были в норме, из них по критерию индекса времени сочетанная систолическая и диастолическая

гипотензия выявлялась у 46%, а изолированная дневная САД или ДАД гипотензия - с одинаковой частотой в 27 % случаев. Гипотензия в дневное время была отмечена в 2,2 раза чаще, чем гипертензия. Циркадианные особенности гипотензии с преобладанием индекса времени в дневное время, т.е. в период бодрствования (медиана ИВ гипотензии днем - 50%, 8% ночью), а также большее количество предъявляемых жалоб на приеме у врача при гипотензии, чем при гипертензии, способствуют более частой ее выявляемости у детей. Так, дневное (p=0,027) и ночное (p=0,029) САД были значимо ниже при повышенной дневной сонливости, слабости, а диастолическое АД снижено при жалобах на периодическую боль в левой половине грудной клетки (p=0,045). Повышенное количество субъективных жалоб у этих детей с гипотензией было отмечено ранее и в других исследованиях [10, 12, 13].

Артериальная гипертензия (стабильная или лабильная) по результатам СМАД выявлена у 54 (26%) детей в исследуемой выборке. При артериальной гипертензии 14 детей (26%) были с нормальными средними уровнями АД, при этом отмечен повышенный индекс времени диастолической гипертензии у 100% детей, а у 35% детей - в сочетании с систолической, и преимущественно в ночное время.

Исследователи указывают, что у молодых взрослых при артериальной гипертензии может первым отмечаться именно изолированное повышение ДАД, и связь ДАД с общей сердечно-сосудистой смертностью даже выше, чем у САД [215].

Изолированной систолической гипертензии в нашей выборке не было. У молодых взрослых выделяют изолированную систолическую АГ, которая часто сопровождается нормальным центральным АД и не требует лечения. У более старших пациентов изолированную систолическую гипертензию связывают с процессом ремоделирования на поздних стадиях развития патологии - стадии артериолосклероза и атеросклероза [24].

Результат исследования АД у детей с гипертензией показывает важность анализа гемодинамики с проведением ночных исследований на ранних этапах развития сердечно-сосудистых болезней у детей. Это заключение было подтверждено и на следующей группе детей.

В группе «Гипо-гипертензия» у 26 детей (100%) было изменено диастолическое АД, а у 50% детей в сочетании с систолическим АД в виде гипотензии днем и гипертензии ночью. Почечный и нейроэндокринный характер изменений АД у этих детей был исключен, т.е. выявленные изменения имели системный характер. Дополнительное исследование показало максимальную представленность в этой группе хронической патологии ЛОР-органов с назальной обструкцией (храп) - 93% детей. Мы получили значимую связь артериальной гипотензии с хронической патологией ЛОР-органов ($p=0,049$, точный критерий Фишера).

Храп – один из основных признаков синдрома апноэ/гипопноэ сна (СОАГС), изменяющего гемодинамику в период ночного сна у взрослых [441]. Также мы выявили при наличии жалоб на храп и апноэ у детей значимое снижение диастолического АД в дневное время ($p=0,022$, критерий Манна-Уитни).

Таким образом, у детей в выборке с широко представленной хронической патологией ЛОР-органов и гипотензией днем необходимо исследовать ночную гемодинамику. У взрослых описана форма маскированной артериальной гипертензии, которая зачастую остается недиагностированной, чаще встречается у больных диабетом 1 и 2 типа и выражается повышением АД преимущественно в ночное время [215].

Суммируя эти данные можно констатировать, что при отсутствии результата СМАД велика вероятность ошибки в определении типа изменения АД, как при гипертензии, так и при гипотензии. При этом оценка ночного АД особенно актуальна для диагностики артериальной гипертензии, а в ряде случаев только при проведении СМАД можно выявить артериальную гипертензию на ранних этапах ее проявления.

Помимо индекса времени на ранних этапах развития сердечно-сосудистых болезней у детей следует обращать внимание на суточную динамику АД [87]. По данным литературы, суточная динамика артериального давления отнесена к 1-му классу в клинической оценке показателей АД у взрослых [348] . Нами выявлено, что у обследованных детей, как в группе с нормальными, так и с повышенными и пониженными средними уровнями АД нарушение суточной динамики АД регистрируется в высоком проценте случаев (85%, 97% и 79% соответственно). Преобладали дети с недостаточным снижением артериального давления в ночное время - тип non-dipper (57%). Нами отмечено появление типов нарушения суточной динамики over-dipper и night-peaker, а также повышение доли детей с non-dipper в возрасте 9-11 лет. Это вновь обращает внимание на младший школьный возраст как значимый для поиска факторов риска и разработки путей профилактики сердечно-сосудистых болезней. На пограничном уровне значимости отмечено повышение частоты встречаемости суточной динамики non-dipper в более старших возрастных группах – 12-14 и 15-17 лет.

Исследователями ранее было отмечено, что у здоровых детей нормальная суточная динамика АД наблюдается в 85% случаев [71,72, 87, 88]. В нашей общей выборке нормальная суточная динамика АД у детей с нормальным или повышенным ИМТ, приходящих с субъективными жалобами к кардиологу, была только у 17% детей.

Нами была получена связь между типами суточной динамики АД и группами АД ($p<0,001$, критерий хи-квадрат): для гипотензии более характерны типы суточной динамики dipper и over-dipper, примерно одинаково часто при гипотензии и при гипертензии встречался тип non-dipper. Тип night-peaker, для которого характерно повышение АД ночью, преобладал в группах «Гипертензия» и, ожидаемо, в группе «Гипо-гипертензия». Причем, у 100% детей группы night-peaker по вопросникам сна были жалобы на храп.

Храп у детей чаще наблюдается при назальной обструкции, вызванной патологией ЛОР-органов. Ранее было отмечено, что у детей с простым храпом дневное систолическое и диастолическое АД значимо выше [232, 274]. При СОАГС на фоне патологии ЛОР-органов отмечено повышение систолического и диастолического АД [126, 128, 135, 180, 184], а после оперативной коррекции назальной обструкции отмечено снижение уровня АД, чаще - диастолического [76, 109, 299]. В нашем исследовании по результатам заполнения вопросников сна в группах «Гипотензия» и «Гипертензия» процент храпящих был одинаковым, но в группе «Гипо-гипертензия» хроническая патология ЛОР-органов была у 93% детей и часто сопровождалась жалобами на храп. Нами получена значимая связь хронической патологии ЛОР-органов с гипотензией ($p=0,049$, точный критерий Фишера). При наличии храпа с апноэ (по вопросникам сна) было получено значимое снижение дневного диастолического АД по сравнению с детьми без этих нарушений ($p=0,022$, критерий Манна-Уитни).

Таким образом, у детей в выборке с широко представленной хронической патологией ЛОР-органов, с нарушением дыхания во время сна выявлены начальные признаки гемодинамических нарушений в виде снижения дневного диастолического АД.

В последних рекомендациях по артериальной гипертензии от 2013 г., разработанных ESH и ESC указано, что возможными причинами отсутствия ночного снижения АД могут явиться нарушения сна, обструктивное апноэ сна, ожирение, большое потребление соли сользависимыми пациентами, ортостатическая гипотония, вегетативная дисфункция, хроническая болезнь почек (ХБП), диабетическая нейропатия и старческий возраст [215] . Установлено, что для взрослых с СОАГС характерно отсутствие физиологического снижения уровня АД во сне (non-dipper) [189], более того, наблюдаются подъемы АД в ночные и ранние утренние часы (night-peaker) вследствие активации симпатической вегетативной нервной системы [365, 406]. Был отмечен также высокий процент встречаемости синдрома

апноэ/гипопноэ сна у детей при недостаточном снижении АД ночью, но эта проблема изучена недостаточно [76, 135, 184, 262, 346].

Важность и целесообразность привлечения внимания к изучению суточной динамики АД обусловлена представленными в литературе данными о влиянии ее изменений на риск сердечно-сосудистых событий: уменьшение степени ночного снижения АД на 5% увеличивало риск смерти на 20% даже при нормальном среднесуточном АД [348]. Нами было показано, что % ночного снижения АД преобладал в группе «Гипотензия» и «СВД», и был менее выражен в группе «Гипертензия» как для систолического, так и для диастолического АД ($p<0,001$). Общая медиана снижения систолического АД в ночное время составляла 8,7%, ДАД – 14,7%. Таким образом, диастолическое АД значимо сильнее снижается ночью, чем САД во всех группах АД, что согласуется с наблюдениями других исследователей [272, 301, 403].

Практически все дети с типом суточной динамики night-peaker были представлены в группе «Гипертензия» (55%) и «Гипо-гипертения» (36%). Эта особенность объединяет эти группы и свидетельствует, по-видимому, о «Гипо-гипертензии», как о разновидности маскированной (ночной) гипертензии с гипотензией в дневное время [215].

При более детальном анализе степени снижения САД и ДАД в группах с различной суточной динамикой мы показали, что тип non-dipper определялся недостаточным снижением в ночное время САД, при этом суточная динамика ДАД была в норме. Тип over-dipper определялся избыточным снижением только диастолического АД, а динамика САД была в норме; а night-peaker - значимым повышением ночью систолического АД и, одновременно, недостаточным снижением диастолического АД. Доверительные интервалы процента ночного снижения САД или ДАД между группами практически не перекрываются, поэтому мы можем утверждать, что различия между группами значимые.

Интересно, что различия между группами суточной динамики оказались значимы именно по уровню ночного ДАД ($p<0,001$): с более высоким показателем в группе night-peaker и более низким в группе over-dipper. Диастолическое АД сильнее, чем систолическое снижается ночью во всех группах АД (критерий Вилкоксона, $p<0,001$) и, таким образом, имеет гемодинамическое значение на ранних этапах развития сердечно-сосудистых болезней у детей, что уже было отражено в ранее проведенных исследованиях [301, 403]. Диастолическое АД наряду с систолическим, участвует в формировании пульсового АД.

Принято, что неинвазивными методами надежно можно измерить только САД [215]. Однако, при анализе воспроизводимости с интервалом исследования 6 месяцев именно у пульсового среднесуточного АД (в отличие от систолического и диастолического АД, а также суточной динамики АД) нами была выявлена отличная воспроизводимость. Коэффициент корреляции как показатель надежности измерения ПАД высокий - 0,845, интервал 95% разностей между измерениями составляет от -8,4 до 9,9 мм рт.ст., в среднем абсолютная разность между измерениями составляет 8,2% от среднего уровня ПАД по двум исследованиям. Это еще раз показывает диагностическую значимость ПАД как раннего маркера сердечно-сосудистых болезней. Еще лучше была воспроизводимость у ночного ПАД.

Нами показано, что медиана среднесуточного пульсового давления у детей с суточной динамикой non-dipper и night-peaker превосходит медианы в группах dipper и over-dipper (критерий Краскала-Уоллиса, $p=0,046$). Интересно, что при анализе ночного пульсового АД эти зависимости оказываются сильнее выражены (критерий Краскала-Уоллиса, $p=0,036$): наибольшая медиана получена у night-peaker (54 мм рт.ст.), а наименьшая - у dipper (39 мм рт.ст.), $p<0,001$. Таким образом, группы с различной суточной динамикой АД дифференцируются не только по ночному диастолическому, но и по ночному пульсовому АД, что дополнительно выделяет эти

показатели как гемодинамически значимые на ранних этапах развития сердечно-сосудистых болезней у детей.

Именно по уровню ночного пульсового АД выявлены также различия между группами АД (статистика Краскала-Уоллеса, $p<0,001$). Так, ночное пульсовое АД в группе «Гипертензия» значимо выше, чем в группе «Гипотензия» ($p=0,004$) . Интересно, что самая высокая медиана пульсового АД получена у 6% ($n=12$) детей из общей выборки, которые не вошли в классификацию по группам АД вследствие комбинированных нарушений систолического и диастолического АД: среднесуточная – 54 мм рт.ст., ночная – 57 мм рт.ст.. Это может свидетельствовать о пульсовом АД, как маркере более сложных гемодинамических нарушений у детей, особенно в ночное время, и требует дальнейших исследований.

Таким образом, группы с различной суточной динамикой АД дифференцируются не только по ночному диастолическому, но и по пульсовому АД, особенно ночному, что выделяет эти показатели как гемодинамически значимые при формировании сердечно-сосудистых болезней у детей.

Для выявления ранних признаков развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей мы провели анализ параметров мониторирования по критерию ИМТ, поскольку ожирение является доказанным предиктором сердечно-сосудистых болезней [19, 20, 23, 24, 142], а также показано, что метаболический синдром в детском возрасте является предиктором сердечно-сосудистых болезней у взрослых [164, 334]. В группе «Гипертензия» преобладали дети с избыточной массой тела и ожирением (50%). В группе «Гипотензия» акцент был смещен на нормальную (61%) и избыточную массу тела (27%). В группе «Гипо-гипертензия» отмечено наименьшее количество детей с ожирением (7%), что послужило поводом к поиску дополнительных факторов развития сердечно-сосудистых болезней у этой группы детей.

При анализе показателей СМАД в зависимости от индекса массы тела уровни медиан систолического, диастолического и пульсового АД (днем и

ночью) у детей с избыточной массой тела не отличались от группы детей с нормальным ИМТ. В то же время, у детей с ожирением выявлены значимо более высокие показатели систолического АД, а также суточного и, особенно, ночного пульсового АД (различия между группами на уровне p=0,011, непараметрический критерийКраскала-Уоллиса). Таким образом, особенности ночной гемодинамики отмечены и при ожирении.

Комбинированное суточное мониторирование АД и ЭКГ делает результат исследования более содержательным, дает возможность сопоставления нарушений ритма, проводимости сердца и реполяризации миокарда желудочков с показателями АД днем и ночью [84, 109, 115].

У взрослых на фоне нарушения дыхания во сне при падении сатурации на 4% (при отсутствии нарушения проводимости сердца в дневное время) было отмечено появление нарушений ритма сердца: брадикардии вследствие атриовентрикулярной блокады и синдрома слабости синусового узла [147, 216, 223, 245, 296]. Мы проанализировали признаки нарушения ритма и проводимости сердца в течение суток у детей в зависимости от ИМТ и выявили некоторые различия по большинству показателей ЭКГ, но значимая связь с ИМТ зарегистрирована только для атриовентрикулярной блокады 1-2 степени (p=0,024): эпизоды АВ блокады 1-2 степени, преимущественно в ночной период, регистрировались в 3 раза чаще у детей с повышенным ИМТ.

В нашем исследовании у 62% детей регистрировалось непостоянное удлинение электрической систолы желудочков (QT) на 0,06-0,16 сек преимущественно в период ночного сна. Ранее клиническими исследованиями было показано, что у детей ночные эпизоды гипогликемии могут сопровождаться удлинением интервала QT [65, 106, 108, 109], что может вызвать развитие жизнеугрожающих аритмий [174]. В нашем исследовании удлинение QT было выявлено во всех группах АД, однако, преобладали дети с гипотензией, и типом суточной динамики non-dipper. В общей выборке группы «Гипотензия» и «Гипо-гипертензия» выделяются удлиненным QT (критерий Краскала-Уоллиса, p=0,027). Так, практически

все показатели АД: САД дневное (p=0,030), ДАД дневное (p=0,003), ДАД ночное (p=0,014) (приведены уровни значимости по результатам проверки Манна-Уитни) оказались значимо ниже при удлинении QT.

В зависимости от типа суточной динамики мы выявили разный уровень снижения ЧСС в ночное время (p=0,022, критерий Краскала-Уоллиса): более низкие медианные проценты у non-dipper и night-peaker. При попарных сравнениях значимо более выраженное ночное снижение ЧСС отмечено у over-dipper по сравнению с non-dipper (p=0,042). Выявленную нами наиболее низкую степень снижения ЧСС в ночное время у non-dipper и night-peaker можно интерпретировать как признак более высокой активности катехоламинергических структур у этих групп пациентов [336, 442, 443].

Снижение вариабельность ритма сердца (ВРС,SDNN) рядом специалистов предлагается использовать как индикатор низкого качества сна [317]. При стабильных изменениях АД при гипертензии нами получена ВРС ниже, чем при гипотензии (медианы 82 и 126 мс, соответственно, p=0,026). В тоже время выявлены значимые различия суточной (p<0,05) и, особенно, утренней (p=0,016) ВРС между группами АД. При попарных сравнениях при синдроме вегетативной дисфункции суточная ВРС оказалась значимо ниже, чем при «Гипотензии» и «Гипертензии», а утренняя – ниже при СВД, чем у детей с гипотензией (p<0,05). Это свидетельствует о наличии у детей групп риска признаков электрической нестабильности миокарда на самых ранних этапах развития сердечно-сосудистых болезней. Ранее исследователями было показано, что снижение качества сна влияет на повышение ЧСС и снижение вариабельности ритма сердца [429].

По аналогии с хорошо известным термином "сердечно-сосудистый континуум", который подразумевает непрерывность процесса развития сердечно-сосудистых болезней от факторов риска до формирования тяжелой хронической патологии, сегодня появились основания говорить о кардиометаболическом континууме [86, 90, 327]. Поскольку высокий рост все чаще связывают с инсулинорезистентностью, исследователями

дискутируется вопрос о связи высокорослости с риском развития сердечно-сосудистых болезней в более старшем возрасте [357]. Ранее было показано, что нарушение обмена глюкозы неблагоприятно воздействует на ночное АД [183, 448, 465], хотя роль суточного профиля АД в органных поражениях у детей остается пока неизвестной.

В нашей работе в общей выборке (n=232) детей ростом ≥85-го перцентиля половозрастной нормы было 87 (38%): при повышенном ИМТ в 1,6 раза больше (p=0,040, критерий независимости хи-квадрат).

Показатели АД практически не различались между высокими и детьми среднего роста при нормальном индексе массы тела. Однако, при одновременном разделении детей по ИМТ и росту в группе высоких детей обнаруживается интересный эффект. При избыточной массе тела появляются признаки сниженного уровня АД в группе высоких. При повышенном ИМТ лабильная диастолическая гипотензия в 5 раз чаще регистрировалась у детей ростом ≥85-го перцентиля. И эти признаки еще более усиливаются в группе с ожирением. Причем, если для дневного диастолического АД связь с высоким ростом была пограничная (p=0,055), то для ночного ДАД – значимая (p<0,001, критерий независимости $\chi 2$). По систолическому и пульсовому АД уровни значимости критерия Манна-Уитни пограничные (от p=0,057 до p=0,093).

Мы отметили более высокий процент встречаемости суточной динамики non-dipper среди высоких детей по сравнению с детьми среднего роста (24 и 16%, соответственно). В группе высоких детей с ожирением дети с нормальной суточной динамикой АД вообще отсутствовали (у детей среднего роста с ожирением таких было 28%). Треть высоких детей с ожирением попала в группу over-dipper, а у детей среднего роста с ожирением - только 7% (точный критерий Фишера, p=0,044).

При избыточной массе тела именно у высоких детей получен признак периодов значимо более удлиненного QT (p=0,023). Таким образом, выявленные особенности гемодинамики указывают на рост ≥85-го

перцентиля нормы, как на дополнительный фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Поскольку изменения ряда изученных показателей СМАД и Холтер ЭКГ преобладали в ночное время у детей и подростков с часто встречаемой хронической патологией ЛОР-органов, мы провели более подробный анализ ночного сна, применив ***метод полисомнографии*** на другой независимой выборке (n=120). Для выявления маркеров раннего развития сердечно-сосудистых болезней нами был проведен сравнительный анализ параметров ночного сна у практически здоровых детей, детей с повышенным ИМТ, с хронической патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией, а также у детей с болезнями нервной системы и с бронхиальной астмой.

Нарушение регуляции АД, функции сердца, эндотелиальной функции, углеводного обмена при синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) у взрослых изучены лучше, чем у детей [95, 97, 98, 162, 239, 245, 348]. При этом, исследователи неоднократно указывали, что экстраполировать патогенез «взрослого» СОАГС на детский организм скорее всего некорректно, а исследований у детей в этой области до сих пор недостаточно [184, 198, 210, 212, 292, 320, 329, 346, 347, 377]. В то же время было показано, что дети с СОАГС имеют значимо более высокое АД и необходимо развивать это направление исследований для выработки алгоритма выявления и профилактики развития сердечно-сосудистых болезней у детей [255, 288].

Исследование нарушений сна имеет объективные (затратность и сложность исследований, необходимость наличия специалиста высокой квалификации), а также субъективные сложности. Так, например, пониженное внимание родителей к этому периоду жизни детей отмечают многие специалисты [27, 201, 208 209, 299, 330, 331, 440]. В нашем исследовании лишь единичные родители на первичном приеме активно предъявляли жалобы на нарушение сна у ребенка, несмотря на то, что при последующем заполнении разработанных нами анкет-вопросников сна

(Приложение 2) [1, 2] они указывали на эти проблемы у 85% детей. Проблема сниженного внимания родителей к качеству сна у ребенка также была подтверждена при обследовании другой случайной выборки методом суточного мониторирования АД и ЭКГ. При сопоставлении первичных жалоб на приеме у врача с результатами применения анкет вопросников-сна и последующей полисомнографии нами было отмечено, что родители детей, у которых были выявлены объективные признаки нарушения дыхания во время ночного сна и храп, при предварительном заполнении анкет-вопросников указали на это только у 46% и 41% детей, соответственно. Таким образом, почти две трети детей живут с незамеченными родителями проблемами сна.

Сравнительная оценка субъективных жалоб по группам детей с патологиями показала, что нарушение дыхания во сне, храп и дневная сонливость преобладали у детей с хронической патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией и у детей с избыточной массой тела и ожирением. У детей с болезнями нервной системы основные жалобы были связаны с нарушением сна, а не с дыхательными нарушениями во время сна. У детей с бронхиальной астмой были субъективные жалобы на нарушение ночного сна практически у всех детей, но жалобы на дневную сонливость и нарушение дыхания во сне встречались значимо реже, чем при патологии ЛОР-органов с назальной обструкцией ($p=0,016$) или при повышении ИМТ ($p=0,006$).

В группе с бронхиальной астмой, по результатам полисомнографии, были выявлены 2 детей с недиагностированной сопутствующей патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией, которая явилась причиной СОАГС обструктивного типа легкой степени. Средний уровень ИАГ в этой группе не отличался значимо от группы сравнения (0,7 с/час и 0,3 с/час, соответственно $p=0,227$), хотя храп был выявлен у 29% детей. Для выявления причины назальной обструкции у этих 2 детей с хронической патологией ЛОР-органов понадобилось проведение эндоскопического исследования, что еще раз

показало, что рутинное обследование ЛОР-врача не всегда информативно [105, 427].

По данным литературы распространенность СОАГС составляет от 2 до 3% в детской популяции [300], но эта статистика не надежна, так как далеко не все пациенты предъявляют активно жалобы, способствующие диагностированию заболевания [261, 262, 304]. Мы показали, что анкеты вопросники-сна позволяют врачу на первичном этапе более эффективно выявлять детей с подозрением на СОАГС для дальнейшего его подтверждения или исключения методом полисомнографии. По результату заполнения анкет вопросников-сна наиболее частыми жалобами были нарушение дыхания во сне (57%), повышенная дневная сонливость (47%) и храп (42%). Таким образом, по результатам нашего исследовани нарушение дыхания во сне, храп и дневная сонливость преобладали у детей с патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией, а также при повышенном ИМТ, что согласуется с данными других исследователей [76, 110, 299, 300, 410, 411].

В соответствии с современными представлениями о патологии сна у взрослых уже только изменение структуры сна может способствовать нарушению функции сердечно-сосудистой системы, метаболизма (развитию ожирения, диабета), нарушению регуляции вегетативной, иммунной систем, системному воспалению, ремоделированию сосудов [137, 144, 162, 167, 201, 254, 263, 303, 306, 317, 320, 339, 359, 428, 452, 460]. Необходимо указать, что структура сна была нарушена во всех группах патологий в виде сокращения REM-сна, сокращения фазы медленного сна (дельта-сон, S3-S4) или увеличения поверхностных стадий сна (S1S2). Таким образом, своевременное лечение этих патологий (болезней нервной системы, хронической патологии ЛОР-органов с назальной обструкцией, бронхиальной астмы, избыточной массы тела и ожирения) является мерой по профилактике развития сердечно-сосудистых болезней.

Однако основное различие между группами показал индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), который был значимо повышен при хронической

патологии ЛОР-органов с назальной обструкцией, и у детей с повышенным ИМТ. Снижение сатурации кислорода (SPO2) в этих группах соответствовало повышенным показателям ИАГ: у детей с патологией ЛОР-органов она была снижена значимо (p=0,009).

В общей выборке (n=120) при повышенном ИМТ храп был обнаружен у 56% детей, что значимо чаще, чем при нормальном ИМТ (35%) (p=0,012). Ранее было показано, что у детей с избыточной массой тела и ожирением повышен уровень инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), которому свойственно стимулировать разрастание лимфоидной ткани в носоглоточной области [166, 308]. В нашем исследовании показатель индекса апноэ/гипопноэ, указывающий на тяжелые формы апноэ/гипопноэ (более 10 с/час), был выявлен у 7 пациентов, имеющих и хроническую патологию ЛОР-органов с назальной обструкцией и избыточную массу тела. Патология ЛОР-органов описывается как основная причина СОАГС у детей [1, 2, 22, 184, 198, 427], приводящая к гипоксемии в период ночного сна [394, 405, 409, 423]. Аденотонзиллярная гипертрофия является наиболее частой находкой в возрасте от 2 до 8 лет, одновременно, по данным литературы, первый пик встречаемости СОАГС приходится на этот же возраст [330, 441]. В то же время замечено, что появление жалоб на избыточную массу тела у ребенка часто приходится на возраст 2-10 лет [96, 175]. Таким образом, ожирение, хроническая патология ЛОР-органов с назальной обструкцией и СОАГС могут быть патогенетически связаны [339, 340, 341].

Помимо индекса апноэ/гипопноэ, мы показали, что ЧСС была значимо выше при патологии ЛОР-органов с назальной обструкцией и у детей с повышенным ИМТ (критерий Краскала-Уоллеса, p=0,002), что является признаком активации катехоламинергических структур на фоне повышения ИАГ у этих детей [317, 398, 406, 424]. Непостоянная гипоксемия, ацидоз, повышенное АД, симпатическая вазоконстрикция, одновременно с повышенным внутригрудным и трансмуральным внутрисердечным

давлением - все эти нарушения сопровождают СОАГС у взрослых и являются потенциальным триггером для ишемии сердца [221, 358, 409].

Ранее было установлено, что для детского СОАГС так же, как и у взрослых характерно развитие прерывистой гипоксемии с нарушением нормальной вегетативной и гемодинамической реакции организма на сон [320, 346, 347]. Исследования, которые проводились последние 10 лет у детей, указывают на то, что повышение уровня АД у детей при СОАГС есть, но его уровень редко превосходит 95-й перцентиль, а так называемое «высокое нормальное» давление редко приковывает внимание врачей [202, 320]. При исследовании у взрослых в работе Framingham Heart Study показана низкая вариабельность ритма сердца как предиктор развития артериальной гипертензии [194, 398].

Вариабельность ритма сердца (ВРС), наиболее широко применяемая для оценки вегетативного статуса у детей [274, 398, 406, 424], предложена также в качестве маркера качества сна [196,429]. Сложность выявления и интепретации ранних патологических влияний СОАГС на сердечно-сосудистую систему ребенка заключается в повышенных компенсаторных возможностях детского организма. В нашем исследовании ВРС у детей по группам патологий изменялась в широком диапазоне, и была отмечена только тенденция к ее снижению у детей в группе с патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией. Нами также установлено, что сатурация кислорода (SPO2) в группах патологий соответствовал показателям индекса апноэ/гипопноэ, однако только в группе с патологией ЛОР-органов сатурация кислорода была снижена значимо ($p=0,009$).

Для уточнения характера изменений мы проанализировали частоту сердечных сокращений и вариабельность ритма сердца подробнее. Мы провели анализ параметров вариабельности ритма сердца и ЧСС в зависимости от ИМТ в общей обследуемой выборке ($n=120$). В результате анализа была получена отрицательная связь ВРС с ЧСС ($r=-0,405$; $p<0,001$), как признак активации катехоламинергических структур [275, 398, 406, 424].

Получена отрицательная связь ВРС с ИМТ (r =-0,143; p=0,013), что согласуется с результатами других исследований [142, 164, 188]. Таким образом, с повышением индекса массы тела ЧСС повышается, а вариабельность ритма сердца снижается. Следует отметить, что храп у детей с повышенным ИМТ нами был выявлен в 1,6 раза чаще, чем у детей с нормальным ИМТ (p=0,012), и, как признак назальной обструкции, мог быть причиной снижения ВРС у этой группы [336].

При детальном анализе этих показателей при СОАГС легкой и средней степени тяжести мы не обнаружили зависимость вариабельности ритма сердца от индекса апноэ/гипопноэ. Однако, у небольшой группы детей (n=7) с тяжелым СОАГС, ВРС имела сильную значимую положительную связь с ИАГ (r=0,860; p=0,014), что указывает на повышение вариабельности ритма сердца на фоне тяжелого СОАГС и, таким образом, на развитие более сложного симпатико-парасимпатического дисбаланса у этой группы пациентов [317]. Ранее уже было показано, что длительные апноэ и гипоксемия могут вызвать наряду с активацией симпатической системы, и вагусную активацию [215], что, вероятно, отражает динамику патологического процесса. Эти несколько детей с хронической патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией имели и избыточную массу тела.

Ранее было отмечено, что 60% детей с ожирением в возрасте 5-10 лет уже имеют один из факторов развития сердечно-сосудистых болезней – артериальную гипертензию, гиперлипидемию или гиперинсулинемию [110]. В последнее время при ожирении активно исследуются нарушения сна (храп и СОАГС), как возможные факторы развития сахарного диабета [129, 130, 181, 343, 371, 416, 439, 446, 464]. Показан результат влияния гипоксических эпизодов при СОАГС с усилением секреции инсулина [343, 446], нарушением ритма гликемии и функции бета-клеток, а также связь этих нарушений у детей с гиперкинетическим типом гемодинамики [183, 279, 390, 392, 414, 465]. Именно ночная гипогликемия связывается с риском внезапной смерти при нарушениях углеводного обмена [203, 390, 391, 392]. С

повышением уровня инсулиноподобного фактора роста связывают высокорослость у детей при избыточной массе тела и ожирении [270].

В нашей выборке, обследованной методом ПСГ, 24% детей оказались ростом ≥85-го перцентиля половозрастной нормы: 44% в группе с ожирением, 11% в группе с избыточной массой тела, 24 % в группе с нормальным ИМТ. При повышенном ИМТ высокими были только мальчики, что наряду с результатами исследований в предыдущих выборках дополнительно свидетельствует о гендер-ассоциированном факторе риска развития сердечно-сосудистых болезней.

Для исследований при диабете 1 и 2 типа с недавнего времени используется система непрерывного мониторирования уровня глюкозы (СНМУГ), которая валидирована по гипогликемии [134, 155, 171, 174, 230, 258]. Для поиска дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых болезней у детей мы применили СНМУГ у 16 детей с СОАГС. В результате исследования у 10 (63%) детей были выявлены эпизоды снижения гликемии в ночной период менее принятого низконормального порога (3,3 ммоль/л) до 2,33-2,22 ммоль/л (у СНМУГ нижняя граница гликемии - 2,2 ммоль/л). 9 (90%) из этих 10 детей имели рост ≥85-го перцентиля половозрастной нормы. Еще у одного высокого ребенка регистрировались периоды гликемии низконормального уровня – 3,3 ммоль/л. Корреляционный анализ индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) и минимального уровня гликемии показал в нашем исследовании значимую обратную связь ($r=-0,772$, $p<0,001$). При большем ИАГ мы наблюдали также максимальную продолжительность и максимальное число эпизодов гипогликемии. Ранее уже была отмечена возможность развития опасных для жизни сердечных аритмий как при гипергликемии выше 19 ммоль/л, так и при гипогликемии ниже 3 ммоль/л [64, 65, 109]. Немногочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что гипогликемические состояния в ночное время могут провоцировать появление электрической нестабильности миокарда (удлинение электрической систолы желудочков –

QT), нарушение ритма сердца, резкую брадикардию, экстрасистолию и желудочковую аритмию, т.е. обладать проатримогенным действием, и даже быть причиной внезапной смерти [106, 107, 134].

Впервые выявленные нами эпизоды снижения уровня гликемии во время ночного сна у детей с повышенным ИМТ и ростом ≥85-го перцентиля, имеющих нарушения дыхания во время сна, указывают на них как на дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых болезней у таких детей.

Мы не нашли в литературе освещения проблемы гипогликемии в ночное время у детей с СОАГС. Повышенная дневная сонливость, которая часто сопутствует СОАГС у детей [138, 209, 320], у взрослых с СОАГС при диабете трактуется как предиктор ночной гипогликемии и жизнеугрожающих состояний [240]. Возможно, особое время сердечно-сосудистой уязвимости у взрослых при СОАГС (между 22-00 и 6-00) является следствием развития ночных гипогликемических состояний [273].

Работа Moebus Sr. показала, что у детей, в отличие от взрослых, при нарушении жирового обмена чаще присутствует дислипопротеидемия, а уровень глюкозы в венозной крови при рутинном исследовании не показателен [327]. Уровень глюкозы в сыворотке крови у обследованных нами детей был в норме или на верхней границе нормы. Фактически, ночные гипогликемические эпизоды у наших детей были «находкой» благодаря возможностям применения системы непрерывного мониторирования уровня глюкозы. У взрослых обструктивное апноэ сна чаще связывают с ожирением, при котором обычно рекомендуют диету и активные утренние физические нагрузки. В связи с полученными результатами уровня гликемии в ночное время у высоких детей с повышенным ИМТ и СОАГС необходим индивидуализированный мультидисциплинарный подход к коррекции массы тела для профилактики развития сердечно-сосудистых болезней, в том числе персонализация физических упражнений и времени их выполнения.

Резюмируя вышеизложенное необходимо подчеркнуть, что недооценка родителями и врачами нарушения дыхания во время сна может иметь серьезные последствия для здоровья ребенка [198, 208, 209, 262, 265, 320]. Метод полисомнографии (ПСГ) является «золотым стандартом» для выявления наличия и оценки степени тяжести СОАГС [27, 208]. В то же время до сих пор в педиатрическом сообществе не получен консенсус по отбору пациентов, подлежащих обследованию методом ПСГ, и решение о его проведении зачастую принимается спонтанно [320, 441]. В результате накопленных научных знаний уже поднимается вопрос о создании стандартов проведения ПСГ у взрослых при резистентной артериальной гипертензии, при фибрилляции предсердий и ночной стенокардии [22, 145]. На важность научного поиска в этом направлении указывает положительный опыт стран с низким уровнем смертности от сердечно-сосудистых болезней, свидетельствующий о том, что профилактические меры среди здоровых лиц спасают больше жизней, чем лечение пациентов с развившейся инвалидизирующей патологией [76, 184, 186]. Необходимо развивать это направление исследований в детском возрасте. При невозможности применения полисомнографии допустимо использование более доступного метода - кардиореспираторного мониторирования, которое хотя и не позволяет получить широкий спектр параметров ночного сна (например, проанализировать фазы сна), однако, позволяет выявить и оценить степень СОАГС, не требует применения дорогостоящего оборудования, менее трудоемкое и легче переносится детьми.

Изменения ночной гемодинамики даже при отсутствии указаний по вопроснику сна на нарушение ночного дыхания и выявленной назальной обструкции на приеме у ЛОР-врача должны являться поводом для исключения СОАГС, что послужит его раннему выявлению и проведению коррекции его причин, а в конечном итоге профилактике риска развития сердечно-сосудистых болезней. Для совершенствования ранней диагностики

и персонализированной программы профилактики этой патологии у детей предложен следующий алгоритм обследования (рис. 5.21).

Таким образом, основываясь на литературных данных и объеме собственных исследований, следует констатировать мультидисциплинарность проблемы выявления ранних маркеров развития сердечно-сосудистых болезней у детей. Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют изменение функции крупных артерий, центральной и периферической гемодинамики, параметров суточной гемодинамики и ночного сна на раннем, в том числе и субклиническом этапе формирования сердечно-сосудистых болезней у детей. Хроническая патология ЛОР-органов и избыточный вес и ожирение, широко распространенные в популяции и являющиеся основной причиной нарушения дыхания во сне, и, как следствие, нарушения функции регулирования сердечно-сосудистой системы, требуют повышенного внимания педиатров.

ВЫВОДЫ

1. В первом российском популяционном исследовании изучена функция крупных артерий, центральная и периферическая гемодинамика методом неинвазивной осциллометрической артериографии у практически здоровых детей 3-17 лет и созданы центильные таблицы, где описана индивидуальная изменчивость каждого показателя в зависимости от возраста, роста и пола ребенка.

2. Констатированная у здоровых детей изменчивость показателей неинвазивной осциллометрической артериографии (функции крупных артерий, центральной и периферической гемодинамики) выражается в нелинейном увеличении скорости распространения пульсовой волны, пульсового и центрального АД и снижении индекса аугментации в зависимости от возраста, роста и пола. Более ранние и значимые изменения у скорости распространения пульсовой волны, центрального и пульсового АД отмечены в группе здоровых девочек и преимущественно к возрасту наступления препубертата (9-11лет); у мальчиков, чей физиологический пубертат стартует позднее и отмечается его вариативное начало, эта динамика четко не прослеживается; при повышенном индексе массы тела различия стираются.

3. При сравнении результата исследования российской популяции с международным данными половозрастные особенности уровня и динамики повышения скорости распространения пульсовой волны у детей, достигших препубертата, совпали. Однако отмечена и «российская специфика» - у 11 % считавшихся здоровыми детей, преимущественно в возрасте 9-11 лет, выявлена скорость распространения пульсовой волны выше 97-го перцентиля европейской нормы, а также отмечено более раннее снижение индекса аугментации, что свидетельствует о наличии в нашей стране дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых болезней и необходимости начала

профилактических мер по их предотвращению уже в младшем школьном возрасте.

4. Значимое увеличение скорости распространения пульсовой волны у детей с повышенным индексом массы тела при росте ≥150 см, а также разрушение связи скорости распространения пульсовой волны с индексом массы тела при исключении фактора роста (r=0,003, p=0,949) свидетельствует о показателе роста, превышающем 85-й перцентиль половозрастной нормы, как о новом факторе риска развития сердечно-сосудистых болезней у детей. Более низкий уровень индекса аугментации и липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови у высоких детей с повышенным индексом массы тела (а в этой группе высокие дети встречались в 2 раза чаще) подтверждает наличие у них дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых болезней.

5. По данным суточного мониторирования АД, артериальная гипотензия при углубленном обследовании выявлялась в 3,8 раза чаще, чем на амбулаторном приеме, и имела циркадианную особенность с преобладанием индекса времени днем, в отличие от гипертензии. У 21% детей с дневной гипотензией на фоне максимальной представленности хронической патологии ЛОР-органов с жалобами на храп и/или апноэ (p=0,049) выявлена ночная системная артериальная гипертензия, что свидетельствует о хронической патологии ЛОР-органов, как о дополнительном факторе риска развития сердечно-сосудистых болезней у детей.

6. Данные суточного мониторирования АД в группах детей с гипотензией, гипертензией, синдромом вегетативной дисфункции и с гипотензией днем и гипертензией ночью продемонстрировали максимальные различия таких показателей как уровень суточного и ночного пульсового (p<0,001 и p=0,036, соответственно) и диастолического АД (p<0,001), что дает основания использовать эти

гемодинамические параметры как ранние маркеры развития сердечно-сосудистых болезней у детей.

7. По данным комбинированного суточного мониторирования АД и ЭКГ 62% детей всей выборки имели признаки непостоянного удлинения электрической систолы желудочков (QT) на 0,06-0,16с ночью, значимо чаще при гипотензии, а также у пациентов с гипотензией днем и гипертензией ночью (p=0,027), которая была ассоциирована с хронической патологией ЛОР-органов. При гипотензии, гипертензии, синдроме вегетативной дисфункции, а также при гипотензии днем и гипертензии ночью получены различия по суточной (p<0,05) и утренней вариабельности ритма сердца (p=0,016) с более низким показателем при синдроме вегетативной дисфункции, что является маркерами электрической нестабильности миокарда у детей групп риска на ранних этапах развития сердечно-сосудистых болезней.

8. При исследовании методом суточного мониторирования АД и ЭКГ, так же, как при неинвазивной осциллометрической артериографии, в группе с повышенным индексом массы тела в 1,6 раза чаще выявлялись дети ростом ≥85-го перцентиля нормы (p=0,040), у которых ночная диастолическая гипотензия регистрировалась в 5 раз чаще, p<0,001. Отсутствие нормальной суточной динамики АД у высоких детей при ожирении и значимо более выраженное непостоянное удлинение электрической систолы желудочков (QT) у высоких при избыточной массе тела (p=0,023) также указывают на рост ≥85-го перцентиля нормы, как на дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых болезней.

9. Повышение по результатам полисомнографии индекса апноэ/гипопноэ (p<0,001), снижение сатурации кислорода (p=0,009) и повышение ЧСС в ночной период (p=0,002), а также появление сильной положительной связи вариабельности ритма сердца (r=0,860; p=0,014) с индексом апноэ/гипопноэ на фоне тяжелой формы синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна подтверждают факт о том, что

хроническая патология ЛОР-органов с назальной обструкцией, особенно в сочетании с повышенным индексом массы тела, являются дополнительными факторами риска развития сердечно-сосудистых болезней у детей.

10. Исследование гликемического профиля системой непрерывного мониторирования уровня глюкозы у пациентов с синдромом апноэ-гипопноэ сна легкой и средней степени тяжести выявило у 63% детей эпизоды снижения уровня гликемии в ночной период <3,3 ммоль/л, причем 90% из этих детей имели рост ≥85-го перцентиля нормы. Корреляционный анализ показал, что при большем индексе апноэ/гипопноэ была максимальная продолжительность и максимальное число эпизодов гипогликемии. Это указывает на наличие ночной гипогликемии как на дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых болезней у высоких детей с повышенным индексом массы тела при наличии нарушения ночного дыхания.

11. Показана мультидисциплинарность проблемы раннего выявления и профилактики развития сердечно-сосудистых болезней у детей, а для ее решения - необходимость применения доступных в настоящее время, в том числе в амбулаторной практике, новых технологий с обязательной оценкой гемодинамики в период ночного сна. По результатам работы научно обоснован алгоритм персонализированного подхода к выявлению факторов риска развития и оценки ранних маркеров нарушения функции крупных артерий и гемодинамики у практически здоровых детей и детей групп риска (с повышенным индексом массы тела, в том числе ростом ≥85-го перцентиля нормы, и/или с хронической патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанный способ комплексной оценки показателей неинвазивной осциллометрической артериографии (скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации, центрального и периферического АД) с использованием созданных центильных таблиц рекомендуется применять для выявления ранних (доклинических) и сформировавшихся нарушений функции крупных артерий и гемодинамики, оценки эффективности индивидуальных программ профилактики сердечно-сосудистых болезней у детей 3-17 лет во время диспансеризации и при проведении осмотров.

2. В связи с выявленными особенностями показателей функции крупных артерий, центральной и периферической гемодинамики у здоровых и у детей с повышенным индексом массы тела (в т.ч. у детей с ростом ≥85-го перцентиля половозрастной нормы и у пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна) активные профилактические мероприятия в отношении сердечно-сосудистых болезней следует начинать уже в младшем школьном возрасте (в 9-11 лет), а также у детей ростом ≥150 см.

3. Снижение индекса аугментации менее 10-го перцентиля нормы при исследовании методом неинвазивной осциллометрической артериографии следует использовать как ранний маркер нарушения функции крупных артерий как у практически здоровых, так и у детей с избыточной массой тела, а повышение показателей скорости распространения пульсовой волны и центрального АД более 90-го перцентиля нормы - как маркеры ранних нарушений функции крупных артерий и центральной гемодинамики у детей с ожирением и как предикторы развития жирового гепатоза.

4. Пульсовое АД более 90-го перцентиля, полученное не только методом неинвазивной осциллометрической артериографии, но и при рутинном измерении АД (методом Короткова), рекомендуется использовать как ранний маркер нарушения функции крупных артерий и гемодинамики у детей.

5. Рекомендуется уже на амбулаторном этапе у детей в возрасте 3-17 лет исследовать ночную гемодинамику (методом суточного мониторирования АД и ЭКГ) для правильной постановки диагноза артериальной гипотензии, гипертензии, особенно для исключения такой формы нарушения артериального давления, как маскированная (или ночная) гипертензия, что необходимо для создания корректных персонализированных программ профилактики сердечно-сосудистых болезней.

6. Дети с хронической патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией и/или повышенным индексом массы тела, особенно при их сочетании, должны иметь персонализированные программы профилактики сердечно-сосудистых болезней с исключением синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна.

7. Разработанный скрининг-вопросник сна (Приложение 1) следует применять для выявления детей с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (фактором риска развития сердечно-сосудистых болезней). Нарушения ночной гемодинамики по результатам СМАД и ЭКГ, несмотря на отсутствие жалоб на нарушение сна, должны являться поводом для назначения полисомнографии (или кардиореспираторного мониторирования) с целью исключения синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна.

8. Разработанный алгоритм персонализированного выявления факторов риска развития сердечно-сосудистых болезней и оценки ранних маркеров нарушения функции крупных артерий, центральной, периферической и суточной гемодинамики у практически

здоровых детей и детей групп риска по развитию сердечно-сосудистых болезней (дети с повышенным индексом массы тела, в том числе ростом ≥85-го перцентиля половозрастной нормы, и/или с хронической патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией) должен быть широко внедрен в педиатрическую практику.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абашидзе Э.А. Оценка качества и структуры сна у детей с патологией ЛОР-органов, бронхиальной астмой и наиболее распространенными болезнями нервной системы / Абашидзе Э.А., Намазова-Баранова Л.С., Кожевникова О.В., Алтунин В.В., Геворкян А.К. // Педиатрическая фармакология. 2013. Т.2. №10. С.87-91.
2. Абашидзе Э.А. Оценка качества сна у детей с соматической патологией и болезнями нервной системы. Автореф. дис. …канд. мед. наук. Москва. 2012. 23С.
3. Абрамович С.Г. Биологический возраст человека, сердечно-сосудистая система и скорость ее старения / С.Г. Абрамович, Михалевич И.М. // Клиническая медицина. 2001. №5. С.30–32.
4. Аверьянов А.П. Диагностика ожирения у школьников: значение определения массы жировой ткани / А.П. Аверьянов, Н.В. Болотова, Е.Г. Дронова // Педиатрия. 2003. №5. С. 66-69.
5. Аверьянов А.П. Ожирение у детей и подростков: клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений. Автореф. дис. … докт. мед. наук. Саратов. 2009. 53С.
6. Александров А.А. Повышенное артериальное давление в детском и подростковом возрасте (ювенильная артериальная гипертония) / Александров А.А. // Российский медицинский журнал. 1997. №9. С.559-565.
7. Александров А.А. Предпосылки ранней первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / Александров А.А.,Розанов В.Б. // «Детская кардиология-2000». Тезисы докладов конгресса. Москва. 2000. С.21

8. Аллергические болезни у детей: жалобы, клинические проявления, лечение // Аллергия у детей: от теории - к практике. Под редакцией Л.С. Намазовой-Барановой. 2010-2011. С.268-474.

9. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. Москва. МИА. 2009. 496 С.

10. Атаханов Ш.Э. Ортостатическая гипотония и вегетативная недостаточность (механизмы и классификации) / Атаханов Ш.Э., Робертсон Д. // Кардиология. М. 1995. №3. С.41-50.

11. Ахмедова Р.М. Ожирение и метаболический синдром в детском возрасте: современный взгляд на проблему / Р.М. Ахмедова, Л.В. Софронова // Вопросы диагностики в педиатрии. 2012. №4(1). С.13–19.

12. Ахметжанова Х. М. Характеристика вариантов первичной артериальной гипотензии у детей и ее значение как фактора риска ишемической болезни сердца // Автореферат. Дисс. канд. мед. наук. М. 1988. С.26.

13. Бадалян Л.О. Головные боли у детей и подростков / Бадалян Л.О. Берестов А.И., Дворников А.В.. Москва, 1991. 60 С.

14. Балабанов А.С. Представление результатов статистического анализа в медицинских публикациях / Балабанов А.С., Маянский Н.А. // Вопросы диагностики в педиатрии. 2012. №4(1). С. 5-12.

15. Балаболкин М.И. Генетические аспекты сахарного диабета / Балаболкин М.И., Дедов И.И. // Сахарный диабет. 2000. №1. С.2-10.

16. Баранов А.А. Научные и практические проблемы российской педиатрии на современном этапе / Баранов А.А. // Педиатрия. 2005. №3. С.4-7.

17. Баранов А.А. Профилактика расстройств сна у детей и подростков / Баранов А.А.,Л.С. Намазова, Р.К. Игнатьева, В.И. Каграманов / Научно-практическая Программа Союза педиатров России. 2006. 103 С.

18. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации / Баранов А.А. // Педиатрия. 2012.Т. 91. №3. С.9-14.

19. Барановский Ю.А. Ожирение / Ю.А. Барановский, Н.А. Беляков, В.И. Мазуров. СПб. СПбМАПО. 2003. 520 С.

20. Беленков Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. 2002. Т.3. № 1. С. 7.

21. Белозеров Ю.М. Нейроциркуляторная дистония / В кн. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Клиническая кардиология. М. 2004. С.170–172.

22. Бердина О.Н. Применение полисомнографического исследования для диагностики нарушений сна у подростков с артериальной гипертензией / Бердина О.Н., Мадаева И.М., Долгих В.В., Колесникова Л.И // Вестник ВСНЦ СО РАМН. 2011. №3(1)

23. Бессесен Д.Г. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика, лечение / Д.Г. Бессесен, Р. Кушнер.М.: БИНОМ. 2004. 240 С.

24. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии/ Бойцов С.А. // Болезни сердца и сосудов. (Архив 2006-2011). 2006. №1 (3).

25. Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей в 4 томах, под ред. Чазова Е.И.. М.: Медицина. 1992. Т.2. 509 С.

26. Болотова С.Л. Индивидуально-типологические особенности вегетативной реактивности у лиц молодого возраста с различным

сомнологическим статусом / Автореф. дисс. …канд. мед. наук. Волгоград. 2006.

27. Бузунов Р.В. Практическое руководство для врачей. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей / Бузунов Р.В., Легейда И.В., Царева Е.В., 2012 г., 124 с.

28. Булатов В.П. Артериальная гипертензия у детей и подростков / Булатов В.П.,Макарова Т.П.,Садыкова Д.И.,Фархутдинова Г.М.,Ганиева Р.Т. // Казанский медицинский журнал. 2006. Т.87. №4. С.300-303.

29. Бутрова С.А. Ожирение. Болезни органов эндокринной системы / Бутрова С.А., под ред. И.И. Дедова. М.: Медицина. 2000. С. 543-557.

30. Варонецкас Г. А. Сердечный ритм и центральная гемодинамика в различных циклах сна / Г. Варонецкас // Физиология человека. 1994. Т.20. №1. С. 76.

31. Вейн А.М. Нарушения сна и бодрствования / А.М. Вейн — М.: Медицина, 1974. 275С.

32. Вейн А.М. Синдром апноэ во сне / Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. - М.:Эйдос-Медиа. 2002. С.312.

33. Винокурова И.Г. Оценка структуры и функции сосудистой стенки и влияние ни них основных факторов риска у лиц с нормальным давлением и больных артериальной гипертензией молодого возраста. Автореф.дисс…канд.мед. наук. Хабаровск. 2014. С.

34. Витебская А. В. Диагностика инсулинорезистентности у детей и подростков / Витебская А. В.,Васюкова О.В. // Проблемы эндокринологии. 2006. №6. С.39–41.

35. Воротникова С.Ю. Метаболические эффекты гормона роста / Воротникова С.Ю.,Пигарова Е.А.,Дзеранова Л.К. // Ожирение и метаболизм. 2011. №4, С.55-59

36. Всемирная организация здравоохранения. Глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью. Избыточный вес и ожирение среди детей. [Электронный ресурс]. Доступ: www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/ru.].

37. Гуртовая М. Н. Показатели центральной гемодинамики у мальчиков периода второго детства, страдающих аллергическим ринитом, во время обострения заболевания / М. Н. Гуртовая // Молодой ученый. 2013. №4. С.641-643.

38. Дедов И.И. Ожирение / Дедов И.И., Мельниченко Г.А..М.: МИА. 2006. 456С.

39. Дедов И.И. Сахарный диабет 2 типа у детей и подростков / И.И. Дедов, В.А. Петеркова, О.В. Ремизов // Сахарный диабет. 2001. №4. С. 26–31.

40. Дзяк Т.В. Центральное аортальное давление на фоне длительной комбинированной антигипертензивной терапии / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Э.Л. Колесник // [Электронный ресурс]. – Доступ http://www.vidal.by/netcat_files/File/CAOD_Kolesnik.pdf, 4 (90). 2012.

41. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации ВНОК (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008.Т.7 (Прил. 2). С.31.

42. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (Второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. №8(4). Приложение 1

43. Дорохов В.Б. Применение компьютерных сомнологических полиграфов для психофизиологических и клинических исследований / В.Б.Дорохов // Физиология человека. 2002. Т.28. №2. С.105-112

44. Жданов В.С. Воспалительно-иммунологическая клеточная реакция в интиме аорты и легочной артерии и развитие атеросклероза/ В.С. Жданов, П.В. Чумаченко, И.П. Дробкова // Кардиология. 2004. № 2. С.40-44.

45. Запруднов А.М. Ожирение. Детские болезни / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев, Л.А. Харитонова. - М.: ГЭОТАР. МЕД. 2004. Т.2. С. 253–265.

46. Звездина И.В. Артериальное давление в старшем подростковом возрасте / Звездина И.В. // Российский педиатрический журнал. 1998. №6. С.16-19.

47. Иванов С.Ю., Киреенков И.С. Комбинированное суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давление: методические возможности и клинические преимущества / С-ПБ, изд-во ЗАО “Институт кардиологической техники”. 2006. 126 С.

48. Информационный бюллетень ВОЗ N°317. 2015г. Электронный ресурс, Доступ – [http://who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/].

49. Калинкин А.Л. Синдром обструктивного апноэ сна фактор риска артериальной гипертонии / А.Л.Калинкин // Артериальная гипертензия. 2003. №2. С.37-41.

50. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации ВНОК // приложение 2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. №10(6).

51. Кельмансон И.А. Нарушения сна у детей раннего возраста / И.А. Кельмансон, Е.И. Адулас // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2004. №4. С.30-37.

52. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия у детей и подростков:Диагностика и лечение / Кисляк О.А. // Лечебное дело. 2006. №1. С.32-37.

53. Кисляк О.А., Стародубова А.В. Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией. 2009. ConsiliumMedicum.11(10) [Электронный ресурс] Доступ http://www.consilium-medicum. com/article/18501.

54. Кобалава Ж.Д. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В - М. 1999. С. 234.

55. Кобалава Ж.Д. Современные проблемы артериальной гипертонии. Метаболический синдром; современные представления [электронный ресурс - Доступ - /http://www.cardiosite.info/articles/article.aspx/articleid=1379]

56. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертония и атеросклероз: обзор результатов исследования ELSA / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская // Сердце. 2002. Т.1, № 3. С.144–150.

57. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла сон-бодрствование / В.М. Ковальзон / Москва. БИНОМ. Лаборатория знаний. 2012. С.239.

58. Кожевникова О.В. Гормональный профиль и артериальная гипертензия у детей в пубертатном периоде / Автореф….дисс. канд. мед наук. Москва. 1991. 25С.

59. Кожевникова О.В. Скорость пульсовой волны и центральное давление ваорте у детей с ожирением по результатам неинвазивной артериографии / Кожевникова О.В.,Намазова-Баранова Л.С., Логачева О.С., Маргиева Т.В., Широкова И.В., Рахимова А.Н., Балабанов А.С. // Педиатрическая фармакология. 2013. Т.10. №5. С.59-66.

60. Козлова Л.В. Артериальная гипертензия детского возраста:распространенность и оценка знаний врачей по диагностике в смоленском регионе / Козлова Л.В.,Жаркова Л.П., Сухорукова О.В.,Гурьева Ю.Ю.,Иголкина М.В. // Педиатрия. 2007. Т.86. № 4.С.

61. Колобова О.Л. О гетерогенности маркеров риска развития первичной артериальной гипертензии у детей и подростков. Автореф. дис….канд. мед. наук. Москва. 2006. 24С.

62. Коровина Н.А. Вегетативная дистония у детей (диагностика и лечение) / Н.А Коровина, Т.В. Творогова, Л.П. Гаврюшова, И.Н. Захарова // Русский медицинский журнал. 2006. Т.14. №19. С.1356-1357.

63. Критерии оценки физического развития детей. Рекомендации ВОЗ. [Электронный ресурс]. Доступ: http://www.who.int/growthref/who2007_weight_for_age/en/index.html

64. Лаптев Д.Н. Аритмогенное действие гипогликемии, регистрируемое при длительном мониторировании ЭКГ у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / Лаптев Д.Н., Рябыкина Г.В. // Кардиология. Сахарный диабет. 2013. №4. С.66-71.

65. Лаптев Д.Н. Связь гликемии и длительности интервала QT с двигательной активностью у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа / Лаптев ДН, Рябыкина ГВ, Соболев АВ, Кириллов КК, Сеид-Гусейнов АА. // Проблемы эндокринологии. 2010. №56(6). С.24–31.

66. Латаш Л.П. Вегетативная нервная система и сон / Л.П. Латаш //Физиология вегетативной нервной системы: Руководство по физиологии.- Л.: Наука. 1981. С.618-667.

67. Лебедев Н.А. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Методические

указания / Н.А. Лебедев, Л.И. Калакутский, А.П. Горлов. Самара. 2004. 18 С.

68. Леонтьева И.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда как педиатрические проблемы / И.В. Леонтьева. М.. Издательство «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии».1997. 60 С.

69. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста. - М: ИД Медпрактика.М. 2005. С.536.

70. Леонтьева И.В. Маркеры риска развития гипо- и гипертонической болезни у детей с артериальной гипотонией / Леонтьева И.В., Белоконь Н.А. // Вопросы охраны материнства и детства. 1999. №3. С. 23-28.

71. Леонтьева И.В. Оценка суточного ритма артериального давления у подростков. Пособие для врачей / Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Агапитов Л.И. // МЗ РФ. Московский НИИ педиатрии и детской хирургии.-СПб.Инкарт. 2000. С. 15.

72. Леонтьева И.В. Проблема артериальной гипертензии у детей и подростков / И.В.Леонтьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006. №5. С.7-18

73. Леонтьева И.В. Современное состояние проблем диагностики, лечения и профилактики первичной артериальной гипертонии у детей и подростков / Леонтьева И.В. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2002. №1. С.38-39.

74. Логачева О.С. Современные методы раннего выявления предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей / Логачева О.С., О.В. Кожевникова, А.Е. Пальцева, Л.С. Намазова-Баранова, А.К. Геворкян // Педиатрическая фармакология. 2013. Т.10. №2. С.117-120.

75. Лопатин Ю.М. Влияние фиксированной комбинации периндоприла и индапамида на ремоделирование сердца и сосудов у пациентов с артериальной гипертонией / Ю.М. Лопатин, Капланов Т.Д., Иваненко В.В. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. № 4. С.20-26.

76. Мадаева И.М. Артериальная гипертензия и нарушения дыхания во время сна в педиатрии: результаты пилотного исследования / И.М. Мадаева, О.Н. Шавырталова, В.В. Долгих // Педиатрия. 2009. №3. Приложение Consilium medicum.

77. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование (3-е издание) Медпрактика-М. Москва. 2008. 456 С.

78. Мартынов А.И. Особенности изменения растяжимости аорты у пожилых больных на фоне длительной терапии различными классами гипотензивных средств (по данным магнитно-резонансной томографии / Мартынов А.И., Синицын В.Е.,Терновой С.К., Пустовитова Т.Ц.,Остроумова О.Д.,Шаркова Н.Е, Гедгафова С.Ю. // Кардиология. 2002. №5. С.19-22.

79. Метаболический синдром у детей и подростков / под ред. Л.В.Козловой (серия «Актуальные вопросы медицины»). М.:ГЭОТАР. Медиа. 2008. 96 С.

80. Милягин В.А., Милягина И.В., Абраменкова Н.Ю. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов. Смоленск. 2012. 224С.

81. Моисеева С.Л. Состояние сосудистого тонуса (индекс аугментации) у подростков с хронической почечной недостаточностью до и после трансплантации почек/Моисеева С.А., Мюллер-Виефель Д.Е. // Педиатрия. 2010. Т.89. №6. С.17-20

82. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина. 1965. 515С.

83. Оганов Р.Г. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Оганов Р. Г., Концевая А. В., Калинина А. М. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. №10 (4). С.4–9.

84. Оганов Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России / Оганов Р.Г. // Кардиоваскулярная терапия и проф. 2002. Т.1. №3. С. 4-8.

85. Ощепкова Е.В. О Федеральной целевой программе «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» / Е.В.Ощепкова // Кардиология. 2002. Т.42. №6. С.58-59

86. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте / Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: Медицинское информационное агентство. 2004. С. 312–329.

87. Петров В.И. Оценка суточного ритма артериального давления у детей / В.И.Петров, М.Я.Ледяев // Волгоград. Н.Новгород. 2006. 73С.

88. Петров В.И. Суточное мониторирование артериального давления у подростков / Петров В.И., Ледяев М.Я. // Вестник аритмологии. 1999. №11. С.11-13.

89. Плотникова И.В. Закономерности и факторы риска формирования эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте. Автореф. дис. … Докт. мед. наук. Томск. 2009. 45С.

90. Полуэктов М.Г. Ожирение и сон. В кн. Ожирение / Под ред. И.И. Дедов и Г.А. Мельниченко. М.. Мед. информ. агенство. 2004. С.312-329.

91. Прессман Л.П. Клиническая сфигмография / Л.П. Прессман. М.: Медицина, 1974. 128С.

92. Рабочая группа Европейского общества гипертензии. Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертензии: документ рабочей группы Европейского общества гипертензии // Артериальная гипертензия. 2010. 1(9). С.9–28.

93. Ребров А.П. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у больных ревматоидным артритом / А.П. Ребров, Н.М. Никитина // Клиническая медицина. 2008. Т. 86. № 2. С.56–59.

94. Рекомендации ВНОК. Уровни САД и ДАД у мальчиков и девочек в возрасте от 1 до 17 лет в зависимости от процентильного распределения роста
[Электронныйресурс] Доступ:http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/diagnostika_lechenie_i_profilaktika_ag_u_detey_i_podrostkov.pdf].

95. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. 2001. №7 (1) (приложение). С.4–16.

96. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. – М.: Практика, 2015. – 136 С.

97. Рогоза А. Н. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. (Методические вопросы) / Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др., Ред. Арабидзе Г.Г., Атьков О.Ю.-М.РКНПК МЗ РФ. С. 45.

98. Рогоза А.Н. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертонией / Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М. и др. - Москва. 2008. 72 С.

99. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления / Сердце. 2002. №1(5). С.240-243.

100. Розанов В.Б. Уровень, динамика и прогностическое значение артериального давления в подростковом возрасте / В.Б.Розанов // Рос.вестн.перинатологии и педиатрии. 2006. №3. С.37-40.

101. Розанов В.Б. Эпидемиология артериальной гипертензии в подростковой популяции / Розанов В.Б. // Качество жизни. Медицина. Болезни подростков.М. 2008. №1(24). С. 8-13.

102. Ройтберг Г.Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. Глава 4. Атеросклероз. [Электронный ресурс]. –Доступ-http://03book.ru/upload/iblock/801/801e7ee357c1eddd5467b8ecea88e2c8.pdf

103. Ротенберг В.С. Адаптивная функция сна, причина и проявления ее нарушений / В.С. Ротенберг. М.: Наука. 1982. 251С.

104. Руководство пользователя и программное обеспечение атериографа TensioClinic Type: TL1. - 35 С. [Электронный ресурс]. - Доступ http://www.tensiomed.com/index.php/ru/2014-09-19-07-19-26/tensiomed

105. Русецкий Ю.Ю. 10-летний опыт эндоскопической органосохраняющей аденотомии / Русецкий Ю.Ю., Черниченко И.О., Седых Т.К. // Российская ринология. 2012. №3. С.4-7.

106. Рябыкина Г.В. Изменение длительности интервала QT у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа. /Рябыкина ГВ, Лаптев ДН, Сеид-Гуссейнов АА. // Кардиология. 2007. №12. С. 35–39.

107. Рябыкина Г.В. Исследование интервала QT у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа, при холтеровском мониторировании

ЭКГ / Рябыкина ГВ, Лаптев ДН, Соболев АВ, Сеид-Гуссейнов АА, Волков ИЭ. // Сахарный диабет. 2007. №2. С.19–23.

108. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. Москва: Медпрактика-М; 2005. 224 С.

109. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления / М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». 2010. 320 С.

110. Струева Н.В. Ожирение и сон / Н.В. Струева, М.Г. Полуэктов, Л.В. Савельева, Г.А. Мельниченко // Ожирение и метаболизм. 013.№3. С.11-18

111. Теренс М. Артериальное давление и артериальная ригидность в 21-м веке. В кн.: А.И. Мартынов (ред.) Новые возможности оценки артериальной ригидности — раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний (материалы симпозиума) / Теренс М.. Русский врач. Москва. 2007. 48 С.

112. Трушкина И.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с ожирением и артериальной гипертензией / Трушкина И.В., Леонтьева И.В. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. №4. С.47–55.

113. Фадеева М.И. Синдром обструктивного апноэ сна в практике врача-эндокринолога. / Фадеева М.И., Савельева Л.В., Фадеев В.В. // Метаболизм и ожирение. 2010. №1. С.3–10.

114. Федоренко В.Н. Закономерности структурной организации ночного сна здоровых людей и ее изменения под влиянием внешних факторов: Дисс.канд.биол.наук.-М.. 1987. 180С.

115. Фрисман А.Е. Структура периодических колебаний артериального давления в течение суток при нормотензии и артериальной гипертензии. Дисс….канд. мед. наук, 2010, Владивосток. С.186.

116. Харченко В.И. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России / Харченко В.И., Какорина Е.П., Каорякин М.В., Вирин М.М., Ундрицов В.М., Смирнова Н.Л., Онищенко П.И., Потиевский Б.Г., Михайлова Р.Ю. // Российский кардиологический журнал. 2005. №1. С.5-15.

117. Хидвеги Е. Референтные значения скорости распространения пульсовой волны по аорте у здоровых детей в возрасте от 3 до 18 лет / Е. Хидвеги, М. Ийеш, Б. Бенцур, Р. М. Бочке, Л. Радгебер, Ж. Леккеи, Ф. Т. Молнар, А. Цираки // Педиатрическая фармакология. 2013.10(2). С.64–71.

118. Чазов Е.И., Чазова И.Е. Руководство по артериальной гипертонии. Москва-Медиа Медика. 2005. С.725-734.

119. Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертензия / И.Е.Чазова, А.Ю.Литвин // Системные гипертензии. 2006. Т.7. №1. С.27-34.

120. Шальнова С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах российской федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шляхто Е.В.,Бойцов С.А.. // Российский кардиологический журнал. 2012. №5 (97). С. 6-11.

121. Шальнова С.А. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в российской популяции / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. № 4. С. 4-9.

122. Школьникова М.А. Детская кардиология на рубеже столетий / Школьникова М.А. // Вестн. аритмологии. 2000. № 18. С.15-19.

123. Эфендиева К.Е. Влияние различных методов лечения на качество жизни детей, страдающих бронхиальной астмой. Автореф. дис. … канд. мед. наук, Москва. 2005. С.5.

124. Abad V.C. Sleep and psychiatry / Abad V.C., Guilleminaut // Dialogues in clinical neuroscience. 2005. V. 7. №4. P. 291–303.

125. Action plan for the global strategy for prevention and control of noncommunicable diseases (2008-2013). WHO, 2009. [Электронный ресурс]. — Доступ: http://www.who.int/nmh/publications/9789241597418/en/

126. Agabiti-Rosei E. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document / Agabiti-Rosei E., Mancia G., O'Rourke M.F., M. J. Roman,M.E.Safar,H. Smulyan, J.G. Wang, I. B. Wilkinson, B. Williams, C. Vlachopoulos // Hypertension. 2007. №50 (1). P.154–160.

127. 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.

128. Alan H. Gradman Sleep-time blood pressure / Alan H. // JACC. 2011. V.58. iss. 11. P.1174-1175.

129. Al-Delaimy W.K. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study / Al-Delaimy W.K., Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J., Hu F.B. // Am J Epidemiol. 2002. V.155. P.387-393.

130. Al-Delaimy W.K. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study / Al-Delaimy W.K., Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J., Hu F.B. // Am J Epidemiol. 2002. V.155: P.387-393.

131. American Academy of Pediatrics. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric populations // Circulation. 2006. V.114. P. 2710-2738

132. American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 2012. Version 2.0 электронный ресурс – Доступ: http://www.aasmnet.org/scoringmanual/default.aspx

133. Amin R. Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing / Amin R., Somers V.K., McConnell K., Willging P., Myer C., Sherman M., McPhail G., Morgenthal A., Fenchel M., Bean J., Kimball T., Daniels S. // Hypertension. 2008. V.51. P.84-91.

134. Amin R. Hypoglycemia Prevalence in Prepubertal Children With Type 1Diabetes on Standard Insulin Regimen: Use of Continuous Glucose Monitoring System / Amin R., Ross K., Acerini CL., Edge JA., Warner J., Dunger DB. // Diabetes Care. 2003. №26 (3). P.662–667.

135. Amin R. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing / Amin R.S., Carroll J.L., Jeffries J.L., Grone C., Bean J.A., Chini B., Bokulic R., Daniels S.R. // Am J Respir Crit Care Med.2004. V.169. P.950-956.

136. Ancoli-Israel S. The relationship between congestive heart failure, sleep apnea, and mortality in older men / Ancoli-Israel S., DuHamel E.R., Stepnowsky C., Engler R., Cohen-Zion M., Marler M. // Chest. 2003. V.124. P.1400-1405.

137. Archbold KH. Symptoms of sleep disturbances among children at two general pediatrics clinics / Archbold KH, Pituch KJ, Panahi P, Chervin RD. // J Pediatr. 2002. V.140. P.97– 102.

138. Arzt M. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea / Arzt M., Young T., Finn L., Skatrud J.B., Ryan C.M., Newton G.E., Mak S., Parker J.D., Floras J.S., Bradley T.D. // Arch Intern Med. 2006. V.166. P.1716-1722.

139. Asmar R. Arterial stiffness and pulse wave velocity / Clinical applications. Paris. Elsevier. 1999. 167 P.

140. Asmar R. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. Complior study / R. Asmar, R. Asmara, J. Topouchiana, B. Panniera, A. Benetosa, M. Safarb // Journal of Hypertension. 2001. V.19. P. 813–818.

141. Atabek M.E. Arterial wall thickening and stiffening in children and adolescents with type 1 diabetes / Atabek ME, Kurtoglu S, Pirgon O, Baykara M. // Diabetes Res Clin Pract. 2006. V.74. P.33.

142. Baker J.L. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood / Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. // N Engl J Med. 2007.V. 357. P.2329.

143. Bank A.J. Direct effects of smooth muscle relaxation and contraction on in vivo human brachial artery elastic properties / J. Bank, R. F. Wilson, S. H. Kubo, J. E. Holte, T.J. Dresing, H. Wang // Circ. Res. 2001. V.77. P.100 - 1006.

144. Barthlen G.M. Dyssomnias, parasomnias, and sleep disorders associated with medical and psychiatric diseases. Mt Sinai / Barthlen GM., Stacy C. // J Med.1994. №61 (2). P.139– 159.

145. Basner R.C. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea / Basner R.C. // N Engl J Med. 2007. V.356. P.1751-1758.

146. Battelino T. Clinical use of real-time continuous glucose monitoring / Battelino T., Bolinder J. // Curr.Diabetes Res. 2008. №4 (3). P.218-222.

147. Becker H. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure / Becker H., Brandenburg U., Peter J.H., Von Wichert P. // Crit Care Med. 1995. V.151. P.215-218.

148. Ben-Dov I.Z. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep / Ben-Dov I.Z., Kark J.D., Ben-Ishay D., Mekler J., Ben-Arie L., Bursztyn M. // Hypertension. 2007. V.49. P.1235-1241.

149. Benetos A. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications / A. Benetos, Waeber B, Izzo J, Mitchell G., Resnick L., Asmar R., Safar M. // Am. J. Hypertens. 2002. V.15. P.1101-1108.

150. Benetos A. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects / A.Benetos, A.Rudnichi, M.Safar, L.Guize // Hypertension. 1998. V.32. P.560-564.

151. Berenson G.S. Ambulatory blood pressure measurements in children and young adults selected by high and low casual blood pressure levels and parental history of hypertension: the Bogalusa Heart Study / Berenson GS., Dalferes Jr E., Savage D., Webber LS., Bao W. // Am J Med Sci. 1993. V.305. P.374-82.

152. Bhattacharjee R. Endotelial dysfunction in non-hypertensive children:potential contribution of obesity and obstructive sleep apnea / Bhattacharjee R., Kim J., Alotaibi W. , Kheirandish-Gozal L., Capdevila OS,Gozal D. // Chest. 2011. V.141. P.682-791.

153. Blacher J. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients / J. Blacher, J.A. Staessen, X. Girerd // Arch. Intern. Med. 2000. V.160. P.1085-1089.

154. Bloetzer C. Performance of parental history for the targeted screening of hypertension in children / Bloetzer C, Paccaud F, Burnier M, Bovet P, Chiolero A. // J Hypertens. 2015. V.33 (6). P.1167-73.

155. Bode B.W. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosy lated hemoglobin: a pilot study / Bode B.W., Gross T.M., Thornton K.R., Mastrotorato J.J. // Diabetes Res.Clin.Pract.1999. V.46 (3). P.183-190.

156. Bonithon-Kopp C. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The vascular aging (EVA) study / C. Bonithon-Kopp, P-J. Touboul, C. Berr, C. Leroux,F. Mainard, D. Courbon, P. Ducimetière // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999. V.16. P.310–316.

157. Borzekowski D.L. International Reach of tobacco marketing among young children / D.L.G. Borzekowski, J.E. Cohen // Pediatrics. 2013. V.7. P.e825-e831.

158. Boutouyrie P. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling / P. Boutouyrie, Bussy C., Lacolley P., Girerd X., Laloux B., Laurent S. // Circulation. 1999. V.100. P.1387–1393.

159. Boutouyrie P. Measurement of arterial stiffness. In: Laurent S., Cockroft / Boutouyrie P., Pannier B. // J. Central aortic blood pressure. 2008. P.41-47.

160. Boutouyrie P. New techniques for assessing arterial stiffness / Boutouyrie P. //Diabetes & Metabolism. 2008. V.34. P.21-26.

161. Brett S.E. Estimating central systolic blood pressure during oscillometric determination of blood pressure: proof of concept and validation by comparison with intra-aortic pressure recording and arterial tonometry / Brett SE., Guilcher A., Clapp B., Chowienczyk P. // Blood Press Monit. 2012. V.17 (3). P.132-6.

162. Briançon-Marjollet A. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms / Briançon-Marjollet A, Weiszenstein M., Henri M., Thomas A., Godin-Ribuot D., Polak J. // Diabetol Metab Syndr. 2015. V.24. P.7-25

163. Brooks D. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model / Brooks D., Horner R.L., Kozar L.F., Render-Teixeira C.L., Phillipson E.A. // J Clin Invest. 1997. V.99. P.106-109.

164. Bruce K.D. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder / K.D. Bruce, C.D. Byrne // Postgrad Med J. 2009. V.85. P.614-621.

165. Busino R.S. The impact of adenotonsillectomy on asthma in children / Busino R.S., Quraishi H.A., Aguila H.A., Montalvo E., Connelly P. // Laringoscope. 2010. V.120 Suppl 4. P.S221.

166. Cabrol S. Evolution of IGF-1 in children born small for gestational age andwith growth retardation, treated by growth hormone adapted to IGF-1 levels after 1 year. / Cabrol S., Perin L., Colle M., Coutant R., Jesuran-Perelroizen M.,Le Bouc Y., Czernichow P. // Hormon Res Paediat 2011. V. 76(6). P. 419-427.

167. Capuccio F. Meta-Analysis of Short Sleep Duration and Obesity in Children and Adults./ Capuccio F., Taggart F., Kandala N., Currie A., Peile E., Strangers S., Miller A. // UK Sleep. 2008. V.31 (5). P. 619-626.

168. Cecelja M. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease / Cecelja M., Chowienczyk Ph. // J. R. Soc. Med. Cardiovasc. Dis. 2012. V.1 (4). P.11.

169. Cesa C.C. Effectiveness of physical exercise to reduce cardiovascular risk factors in youths: a randomized clinical trial / Cesa CC, Barbiero SM, Petkowicz Rde O, Martins C.C. Marques Rd, Andreolla AA, Pellanda LC. // J Clin Med Res. 2015. V.7 (5). P.348-55.

170. Cheng H.M. Measurement accuracy of non-invasively obtained central blood pressure by applanation tonometry: a systematic review and meta-analysis / Cheng HM, Lang D, Tufanaru C, Pearson A. // Int J Cardiol. 2013. V.167 (5). P.1867-76.

171. Cheyne E.H. Performance of continuous glucose monitoring system during controlled hypoglycaemia in healthy volunteers / Cheyne E.H.,Cavan D.A.,Kerr D. // Diabetes Technol.Ther. 2002. V.4 (5). P.607-613.

172. Cohn J.N. Techniques for studying arterial elastic properties / J. N. Cohn // Hypertension. 2001. V. 37. P.15–22.

173. Cornford AS. Rapid suppression of growth hormone concentration by overeating: potential mediation by hyperinsulinemia / Cornford AS, Barkan AL, Horowitz JF // J Clin Endocrinol Metab. 2001. V.96. P.824-830.

174. Cryer PE. Death during intensive glycaemic therapy of diabetes: mechanisms and implications // American Journal of Medicine. 2011. V.124 (11). P.993–996.

175. Cunninghum S.A. Incidence of childhood obesity in the United States. / Cunninghum, M.R.Kramer, K.M.V. Narayan // New England Journal of Medicine. 2014. V.370 (5). P.403-411.

176. Danchin N. ESCAPP Investigators.Aortic pulse pressure is related to the presence and extent of coronary artery disease in men undergoing diagnostic coronary angiography: a multicenter study / Danchin N., Benetos A., Lopez-Sublet M., Demicheli T., Safar M., Mourad JJ. // Am. J. Hypertens. 2004. V.17 (2). P.129–133.

177. Davies J.I. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses / Davies JI, Struthers AD. // J Hypertens. 2003. V.21 (3). P.463-72.

178. Dawson JD. Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: the Muscatine Offspring Study / Dawson JD., Sonka M., Blecha MB., Lin W., Davis PH. // J Am Coll Cardiol. 2009. V.53. P.2273.

179. Degaute JP. Twenty-four-hour blood pressure and heart rate profiles in humans. A twin study / Degaute JP., Van Cauter E., Van de Borne P., P.Linkowski // J. Hypertension. 1994. V.23. P.244-253.

180. Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association // SLEEP. 1992. V15. P.173-184.

181. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea / Punjabi N.M., Polotsky V.Y. // J Appl Physiol. 2005. V.99. P.1998-2007.

182. Drager L.F. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling / Drager L.F., Bortolotto L.A., Figueiredo A.C., Silva B.C., Krieger E.M., Lorenzi-Filho G. // Chest.2007. V.131. P.1379-1386.

183. Eckel RH. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association / Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. // Circulation. 2006. V.113 (25). P.2943-6.

184. Enright P.L. Children's Assessment of Sleep Apnea study. Blood pressure elevation associated with sleep-related breathing disorder in a community sample of white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study / Enright P.L., Goodwin J.L., Sherrill D.L., Quan J.R., Quan S.F. // Arch Pediatr Adolesc Med. 2003. V.157. P.901-904.

185. Erman A. Human growth hormone receptor (GHR) expression in obesity: II.Regulation of the human GHR gene by obesity-related factors / Erman A., Wabitsch M., Goodyer C.G. // Int J Obes (Lond.) 2001. №8.[Epub ahead of print]

186. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk

reduction in children and adolescents: summary report // Pediatrics 2011. V.128. Suppl 5. P.S213.

187. Falkner B. Summary of the Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents / Falkner B., S. R. Daniels // Hypertension. 2004. V.44. P.387-388.

188. Fall T. Age- and sex-specific causal effects of adiposity on cardiovascular risk factors / Fall T., Hägg S., Ploner A., Mägi R., Fischer K., Draisma HH., Sarin AP., Benyamin B., Ladenvall C., Akerlund M., Kals M., Esko T., Nelson CP., Kaakinen M., Huikari V., Mangino M., Meirhaeghe A., Kobl M., Grallert H., Strauch K., Peters A., Gieger C., Ingelsson., E. on behalf of the ENGAGE Consortium. // Diabetes. 2015. V. 64 (5). P.1841-52.

189. Ferreira D.L. Associations of Central and Peripheral Blood Pressure With Cardiac Structure and Function in an Adolescent Birth Cohort: The Avon Longitudinal Study of Parents and Children / Ferreira DL, Fraser A, Howe LD, Jones S, Davey Smith G. et al. // J Am Coll Cardiol. 2015. V.65(18). P.2048-50.

190. Ferriol C. Are there height-dependent differences in subclinical vascular disease in hypertensive patients? / Ferriol C., Tremols S.,Jimenes C.,Tura A.,Sanmartin M., Pages N.,Rodrigues-Poncelas A., et al. // J Clin Hypert.(Greenwich). 2014. V.16. № 1. P.70-76.

191. Filipovsky J. Predictive value of central blood pressure and arterial stiffness for cardiovascular events / Laurent S., Cockroft J. // J. Central aortic blood pressure. 2008. P.61-67.

192. Fletcher E.C. Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia / Fletcher E.C., Lesske J., Culman J., Miller C.C., Unger T. // Hypertension.1992. V.20. P.612-619.

193. Ford E.S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care / Ford E. S., Capewell S. // Annu Rev Public Health. 2011. V.21 (32). P.5–22.

194. Franklin S.S. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Yeart Study / Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasan RS, Levy D. // Circulation. 2009. V.119. P.243-250.

195. Franssen R. Obesity and dyslipidemia / Franssen R., Monajemi H., Stroes E.S., Kastelein J.J. // Med Clin North Am. 2011. V.95 (5). P.893–902.

196. Frattola A. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability / Frattola A., Parati G., Cuspidi C., Albini F., Mancia G. // J Hypertens.1993. V.11. P.1133-1137.

197. Friedemann C. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-anakysis / Friedemann C, Heneghan C., Mahnani K. // BMJ. 2012. V.345. P.e4759

198. Friedman B.C. Adenotonsillectomy improves neurocognitive function in children with obstructive sleep apnea syndrome / Friedman BC, Hendeles-Amitai A, Kozminsky E, et al. // Sleep. 2003. V.26. P.999– 1005.

199. Fung J.W. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction / Fung J.W., Li T.S., Choy D.K., Yip G.W., Ko F.W., Sanderson J.E., Hui D.S. // Chest. 2002. V.121. P.422-429.

200. Gami A.S. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation / Gami A.S., Hodge D.O., Herges R.M., Olson E.J., Nykodym J., Kara T., Somers V.K. // J Am Coll Cardiol. 2007. V.49. P.565-571.

201. Garcia-Garcia F. Endogenous and exogenous factors on sleep-wake cycle regulation / F. Garcia-Garcia, R. Drucker-Colin // Prog. Neurobiol. 1999. V.23 (4). P.297-314.

202. Gellerman J. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring in young children / Gellerman J., Kraft S., Ehrich J.H. // Pediatr Nephrol. 1997. V.11 (6). P.707-710.

203. Gill G. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited / Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. // Diabetologia. 2009. V.52 (1). P.42–45.

204. Gishti O. Early origins of ethnic disparities in cardiovascular risk factors. /Gishti O., Gaillard R., Felix JF., Bouthoorn S., Steegers E., Raat H. et al. // Prev Med. 2015. V.76 (1). P.84-91.

205. Gjorup P.H. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease / Gjorup P.H., Sadauskiene L., Wessels J., Nyvad O., Strunge B., Pedersen E.B. // Am J Hypertens. 2007. V.20. P.44-52.

206. Glynn R.J. Pulse pressure and mortality in older people / R.J. Glynn, C.U. Chae, J.M. Guralnik // Arch. Intern. Med. 2000. V.160. P. 2765-2772.

207. Gökler M.E. Adolescent obesity and associated cardiovascular risk factors of rural and urban life (Eskisehir, Turkey) / Gökler ME, Buğrul N, Metintaş S, Kalyoncu C. // Cent Eur J Public Health. 2015. V.23 (1). P.20-5.

208. Goodwin J.L. Feasibility of using unattended polysomnography in children for research--report of the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA) / Goodwin JL, Enright P.L., Kaemingk K.L., Rosen G.M., Morgan W.J., Fregosi R.F. // Sleep. 2001. V.24 (8). P.937–944.

209. Gottlieb DJ. Symptoms of sleep-disordered breathing in 5-year-old children are associated with sleepiness and problem behaviors / Gottlieb D.J., Vezina R.M., Chase C. // Pediatrics. 2003. V. 112 . P.870– 877.

210. Gozal D. Snoring during early childhood and academic performance at ages 13–14 years / Gozal D., Pope D.W. // Pediatrics. 2001.V.107. P.1394–1399.

211. Gozal D. Metabolic alternations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children / Gozal D., Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L.// Am.J.Respir, Crit Care Med. 2008. V.177. P.1142-9.

212. Gozal D. Apolipoprotein E ε4 allele, neurocognitive dysfunction, and obstructive sleep apnea in school-aged children / Gozal D, SansCapdevila O, Kheirandish-Gozal L, McLaughlin Crabtree V // Neurology. 2007. V.69 (3). P.243–249.

213. Grandner M.A. Sleep duration, cardiovascular disease, and proinflammatory biomarkers / Grandner MA1, Sands-Lincoln MR, Pak VM, Garland SN. // Nat Sci Sleep. 2013. V.5. P.93-107.

214. Groner J.A. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents / Groner JA, Joshi M, Bauer JA. // Pediatrics. 2006. V.118. P.1683.

215. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. 2013. 31(7). P.1281–1357.

216. Guilleminault C. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome / Guilleminault C., Connolly S.J., Winkle R.A. // Am J Cardiol.1983. V.52. P.490-494.

217. Gutiérrez Hervás A.I. Systolic pressure, abdominal obesity and body fat, metabolic syndrome predictors in spanish preschoolers / Gutiérrez Hervás AI, Rizo Baeza MM, Martínez Amorós N, Cortés Castell E. // Nutr Hosp. 2015. V.31 (5). P.2109-14.

218. Haas D.C. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study / Haas D.C., Foster G.L., Nieto F.J., Redline S., Resnick H.E., Robbins J.A., Young T., Pickering T.G. // Circulation. 2005. V.111. P.614-621.

219. Halberg F. Noninvasive methods in cardiology 2012 / Halberg F.,Kenner T.,Siegelova J.,Dovsak P. / published by Masaryk University, Brno, 2012, P.179

220. Halpern A. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2diabetes in youth: from diagnosis to treatment / Halpern A., Mancini M.C., Magalhaes M.E. et al. // Diabetol Metab Syndr. 2010. V.2. P.55.

221. Hanly P. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea / Hanly P., Sasson Z., Zuberi N., Lunn K. // Am J Cardiol.1993. V.71. P.1341-1345.

222. Hannonen R. Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia / Hannonen R, Tupola S, Ahonen T, Riikonen R. // Developmental Medicine and Child Neurology. 2003. V.45(4). P.262–268.

223. Harbison J. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy / Harbison J., O'Reilly P., McNicholas W.T. // Chest. 2000. V.118. P.591-595.

224. Harsch I.A. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes / Harsch I.A., Schahin S.P., Brückner K., Radespiel-Tröger M., Fuchs F.S., Hahn E.G., Konturek P.C., Lohmann T., Ficker J.H. // Respiration. 2004. V.71. P.252-259.

225. Hayward C.S. Arterial pulse wave velocity and heart rate / Hayward CS, Avolio AP, O`Rourke M.F. // Hypertension. 2002. V.40. P. 8-9.

226. Hidvégi E.V. Influence of body height on aortic systolic pressure augmentation and wave reflection in childhood / E.V. Hidvégi , M. Illyés , F.T. Molnár and A. Cziráki // Journal of Human Hypertensionn (advance online publication). 2014. P. 1–7.

227. Hla K.M. Sleep apnea and hypertension: a population-based study / Hla K.M., Young T.B., Bidwell T., Palta M., Skatrud J.B., Dempsey J. // Ann Intern Med. 1994. V.120. P.382-388.

228. Hlaing W.M. Prevalence of increased arterial pulse pressure among children and adolescents / W.M.Hlaing, R.J. Prineas, Robert R. // Annals of epidemiology. 2004. V.14. iss.8. P.602-603.

229. Hoffstein V. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea / Hoffstein V., Mateika S. / /Chest. 1994. V.106. P.466-471.

230. Høi-Hansen T. Reproducibility and reliability of hypoglycaemic episodes recorded with Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in daily life / Høi-Hansen T, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. // Diabet Med. 2005. V.22 (7). P.858-862.

231. Hollis K. Hypertension in children and adolescents / Hollis K. // Adv Nurse Pract. 2009. V.17 (6). P.52–4.

232. Horne R.S. Elevated blood pressure during sleep and wake in children with sleep-disordered breathing / Horne RS., Yang JS., Walter LM., Richardson HL., O`Driscoll DM., Foster AM. et al. // Pediatrics. 2011. V.128 (1). P.e85-92.

233. Hornsby J.L. "White coat" hypertension in children / Hornsby J.L., Mongan P.F., Taylor A.T., Treiber F.A. // J Fam Pract 1991. V.33. №6. P.617-623.

234. Horvath I.G. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity / Horvath IG, Nemeth A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, et al. // J Hypertens. 2010. V.28. P.2068-2075.

235. Hoshide S. Associations between non-dipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community- dwelling normotensives / Hoshide S, Kario K, Hoshide Y et al. // Am J Hypertens. 2003. V.16 (6). P.434-438.

236. Hu F.B. Prospective study of snoring and risk of hypertension in women / Hu F.B., Willett W.C., Colditz G.A., Ascherio A., Speizer F.E., Rosner B., Hennekens C.H., Stampfer M.J. // Am J Epidemiol.1999. V.150. P.806-816.

237. Hu F.B. Snoring and risk of cardiovascular disease in women / Hu F.B., Willett W.C., Manson J.E., Colditz G.A., Rimm E.B., Speizer F.E., Hennekens C.H., Stampfer M.J. // J Am Coll Cardiol. 2000. V.35. P.308-313.

238. Iber C., Chesson AL, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events:rules, terminology and technical specifications Westchester,IL: American Academy of Sleep Medicine. 2007.

239. Imai Y. Circadian blood pressure variations under different pathophysiological conditions / Imai Y, Abe K, Munakata M et al. // J Hypertens.1990. V.8 (Suppl 7). P.125-132.

240. Inkster B. Association between excessive daytime sleepiness and severe hypoglycemia in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study / Inkster B., Riha R.L., Van Look L., Williamson R., McLachlan S., Frier B.M., Strachan M.W., Price J.F., Reynolds R.M. // Diabetes Care. 2013. V.36 (12). P.4157–4159.

241. International classification of sleep disorders, revised; Diagnostic and coding manual, Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association, 1997.

242. Ip M.S. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment / Ip M.S., Tse H.F., Lam B., Tsang K.W., Lam W.K. // Am J Respir Crit Care Med. 2004. V.169. P.348-353.

243. Izzo J.L. Importance of systolic blood pressure in older Americans / J.L. Izzo, D. Levy, H.R. Black // Hypertension. 2000. V. 35. P. 1021–1024.

244. Jankowski P. Fractional diastolic and systolic pressure in the ascending aorta are related to the extent of coronary artery disease / Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K., Bryniarski L. et al. // Am. J. Hypertens. 2004. V.17 (8). P.641–646.

245. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure / Javaheri S. // Circulation. 2000. V.101. P.392-397.

246. Javaheri S. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations / Javaheri S., Parker T.J., Liming J.D., Corbett W.S., Nishiyama H., Wexler L., Roselle G.A. // Circulation. 1998. V.97. P.2154-2159.

247. Jiang B. Progression of central pulse pressure over 1 decade of aging and its reversal by nitroglycerin a twin study / Jiang B., Spector T.D., Chowienczyk P // J. Am. Coll. Cardiol., 2012. V.59 (5). P.475–483.

248. Jiang X. Hyperdynamic circulation and cardiovascular risk in children and adolescent: The Bogalusa heart study / X.Jiang, S.R. Srinivasan, E.Urbina, G.S.Berenson. // Circulation. 1995. V.91. P.1101-1106.

249. Juhola J. Tracking of serum lipid levels, blood pressure, and body mass index from childhood to adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study / Juhola J., Magnussen CG, Viikari JS. // J Pediatr 2011. V.159. P.584.

250. Juonala M. Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular

Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium / Juonala M, Magnussen CG, Venn A. // Circulation. 2010. V.122. P.2514.

251. Juonala M. Life-time risk factors and progression of carotid atherosclerosis in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns study / Juonala M., Viikari JS, Kähönen M. // Eur Heart J 2010. V.31. P.1745.

252. Juonala M. Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction: the cardiovascular risk in young Finns study / Juonala M, Viikari JS, Rönnemaa T. // Hypertension. 2006. V.48. P.424.

253. Kaess B.M. Aortic stiffness,blood pressure progression,and incident hypertension / Kaess B.M. , Rong J, Larson MG, Yamburg NM, Vita JA, Levy D,Benjamin EJ, Vasan RS, Mitchel GF // JAMA.2012. V.308. P.875-881.

254. Kales A. Sleep studies in asthmatic adults: relationship of attacks to sleep stage and time of night / Kales A, Beal GN, Bajor GF, Jacobson A, Kales JD. // J Allergy.1968. №41. P.164-73.

255. Kales A. Sleep apnoea in a hypertensive population / Kales A., Bixler E.O., Cadieux R.J., Schneck D.W., Shaw L.C. 3rd, Locke T.W., Vela-Bueno A., Soldatos C.R. // Lancet.1984. №2. P.1005-1008.

256. Kapa S. Sleep apnea and hypertension: interactions and implications for management / Kapa S., Sert Kuniyoshi F.H., Somers V.K. // Hypertension.2008. V.51. P.605-608.

257. Kapur V. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities / Kapur V., Strohl K.P., Redline S., Iber C., O'Connor G., Nieto J. // Sleep Breath. 2002. V.6. P.49-54.

258. Keenan D.B. Accuracy of a new real-time continuous glucose monitoring algorithm / Keenan D.B., Cartaya R., Mastrototaro J.J. // J.Diabetes Sci.Thechnol. 2010. V.4 (1). P.111-118.

259. Kelly R. Effect of reduced aortic compliance on left ventricular contractile function and energetics in vivo / Kelly R., Tunin R., Kass D. // Circ Res. 1992. V.71. P.490-502.

260. Kelly A. Childhood obesity, inflammation, and apnea: what is the future for our children? / Kelly A., Marcus C.L. // Am J Respir Crit Care Med. 2005. V.171. P.202-203.

261. Kheirandish-Gozal L. Intranasal Budesonide Treatment for Children With Mild Obstructive Sleep Apnea Syndrome / L Kheirandish-Gozal, David Gozal // PEDIATRICS 2008. V.122. № 1. P. e149-e155

262. Kheirandish-Gozal L. Sleep disordered breathing in children / A comprehensive clinical guide to evaluation and treatment/ Kheirandish-Gozal L., D. Gozal / «Humana Press». 2012. 593P.

263. Killick R. Implications of sleep restriction and recovery on metabolic outcomes / Killick R, Banks S, Liu PY // J Clin Endocrinol Metab. 2012. V.97 (11). P.3876–90.

264. Kim N.H. Obstructive sleep apnea and abnormal glucose metabolism / Kim NH. // Diabetes Metab J. 2012. V.36 (4). P.268–72.

265. Kirk V. Hypertension and obstructive sleep apnea in Caucasian children / Kirk V, Midgley J, Giuffre M, Ronksley P, Nettel-Aguirre A, Al-Shamrani A. // World J Cardiol. 2010. V.2 (8). P.251-6.

266. Klink M. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways disease / Klink M, Quan SF. // Chest. 1987. V.91. P.540-546.

267. Kloner R.A., Y.Birnbaum. Le Jacq. Cardivascular Trials Review. Tenth Edition. Editors: 2005.

268. Kohler M. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial / Kohler M, Stoewhas AC, Ayers L, Senn O, Bloch KE, Russi EW, Stradling JR. // Am J Respir Crit Care Med. 2011. V.184. P.1192–1129.

269. Kohyama J. Blood pressure in sleep disordered breathing / Kohyama J., Ohinata J.S., Hasegawa T. // Arch Dis Child.2003. V.88. P.139-142.

270. Kokkoris P. Obesity and endocrine disease / Kokkoris P., Pi-Sunier F.X. // Tndocrinol Metabol Clin North Am. 2003. V.32(4). P.895-914.

271. Koskinen J. Conventional cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in predicting carotid intima-media thickness progression in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study / Koskinen J., Kähönen M, Viikari JS, et al. // Circulation 2009. V.120. P.229.

272. Krull F. Twenty-four hour blood pressure monitoring in healthy children / Krull F, Buck T, Offner G, et al. // Eur J Pediatr. 1993. V.152. №7. P.555-8.

273. Kuniyoshi F.H.S. Day-Night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea / F.H.S. Kuiyoshi, A. Garsia-Touchard, A.S. Gami, A. Romero-Corral, C. Walt, S. Pusalavidyasagar, T. Kara, S.M. Caples, G.S. Pressman, E.C. Vasquez, F. Lopes-Jimenez, V.K. Somers // JACC. 2008. V.52, Issue 5, P.343-346.

274. Kwork K.L. BP and arterial distensibility in children with primary snoring / Kwok K.L., Ng D.K., Cheung Y.F. // Chest. 2003. V.123. P.1561-1566.

275. La Rovere M.T. Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients / La Rovere MT., Pinna GD., Maestri R., Mortara A., Capomolla S., Febo O. et al. // Circulation. 2003. V.107 (4). P.565–570.

276. Lacolley P. Basic principles and molecular determinants of arterial stiffness. In: Laurent S., Cockroft / Lacolley P., Regnault V. J. // Central aortic blood pressure. 2008. P.27-34.

277. Lakatta E.G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I: Aging arteries: a “Set Up” for vascular disease / E.G. Lakatta, D. Levy // Circulation.2003. V.107. P.139–146.

278. Lakatta E.G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises.III.Cellular and molecular clues to heart and arterial aging // Circulation. 2003. V.107. P.490-497.

279. Lam B. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance / Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2002. V.165 (5). P.670–676.

280. Lantelme P. An important confounder of pulse wave velocity assessment / P. Lantelme.C. Mestre, M.Lievre, A.Gressard, H.Milon // Hypertension. 2002. V.39. P. 1083–1095.

281. Larkin E.K. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration / Larkin E.K., Rosen C.L., Kirchner H.L., Storfer-Isser A., Emancipator J.L., Johnson N.L., Zambito A.M., Tracy R.P., Jenny N.S., Redline S. // Circulation. 2005. V.111. P.1978-1984.

282. Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar // Hypertension. 2001. V. 37. P.1236–1241.

283. Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension / S. Laurent, Katsahian S., Fassot C., Tropeano AI., Gautier I., Laloux B., Boutouyrie P. // Stroke. 2003. V.34. P.1203-1206.

284. Laurent S. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. // Eur. Heart J. 2006. V.27(21). P. 2588– 2605.

285. Lavie P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age / Lavie P., Lavie L., Herer P. // Eur Respir J. 2005. V.25. P.514-520.

286. Lavie P. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension / Lavie P., Ben-Yosef R., Rubin A.E. // Am Heart J. 1984. V.108. P.373-376.

287. Lavie L. Obstructive sleep apnoae syndrome: an oxidative stress disorder / Lavie L. // Sleep Med Rev. 2003. V.7. P.35-51.

288. Lavigne J.V. Sleep and behaviour problems among preschoolers / J Dev Behav Lavigne JV, Arend R, Rosenbaum D, Smith A. // Pediatr 1999. V.20. P.164–169.

289. Lesske J. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia: influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system / Lesske J., Fletcher E.C., Bao G., Unger T. // J Hypertens. 1997. V.15. P.1593-1603.

290. Leung L.C. Twenty-four-hour ambulatory BP in snoring children with obstructive sleep apnea syndrome / Leung L.C., Ng D.K., Lau M.W., Chan

C.H., Kwok K.L., Chow P.Y., Cheung J.M. // Chest. 2006. V.130. P.1009-1017.

291. Leung R.S. Sleep apnea and cardiovascular disease / Leung R.S., Bradley T.D. // Am J Respir Crit Care Med. 2001. V164. P.2147-2165.

292. Lewin D.S. Preliminary evidence of behavioral and cognitive sequelae of obstructive sleep apnea in children / Lewin DS, Rosen RC, England SJ, Dahl RE. // Sleep Med. 2002. V.3 (1). P.5– 13.

293. Li H. Total peripheral vascular resistance, cardiac output, and plasma C-type natriuretic Peptide level in children with postural tachycardia syndrome / Li H, Han Z, Chen S, Liao Y, Wang Y, Liu P et al. // J Pediatr. 2015. V.166(6). P.1385-1389.

294. Li S. Childhood blood pressure as a predictor of arterial stiffness in young adults: the Bogalusa Heart 26. Study / S. Li, Chen W., Srinivasan SR., Berenson GS. // Hypertension. 2004. V.43. P.541–546.

295. Liang Yu-Lu. Effects of blood pressure, smoking, and their interaction on carotid artery structure and function / Yu-Lu Liang, L. M. Shiel, H. Teede, D. Kotsopoulos, J. McNeil, J. D. Cameron, B. P. McGrath // Hypertension. 2001. V. 37. P.6 -10.

296. Liston R. Role of respiratory sleep disorders in the pathogenesis of nocturnal angina and arrhythmias / Liston R., Deegan P.C., McCreery C., McNicholas W.T. // Postgrad Med J.1994. V.70. P.275-280.

297. London G.M. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure / G.M. London, J. Blacher, B. Pannier // Hypertension. 2001. V. 38. P.434-438.

298. Lopez-Jimenez F. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease: part II: contemporary reviews in sleep medicine / Lopez-

Jimenez F., Sert Kuniyoshi F.H.S., Gami A., Somers V.K. // Chest. 2008. V.133. P.793-804.

299. Lumeng J.C. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea / Lumeng JC, Chervin RD. // Proc Am Thorac Soc. 2008. V.5 (2). P.242–252.

300. Lurbe E. Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents / Lurbe E, Torro I, Aguilar F, Alvarez J, Alcon J, Pascual JM, et al. // Hypertension. 2008. V.51 (3). P.635-41.

301. Lurbe R. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive children / Lurbe R., Redon J., Liao Y. et al. // J Hypertens 1994. V.12. №12. P.1417-1423.

302. Magnussen C.G. The association of pediatric low- and high-density lipoprotein cholesterol dyslipidemia classifications and change in dyslipidemia status with carotid intima-media thickness in adulthood evidence from the cardiovascular risk in Young Finns study, the Bogalusa Heart study, and the CDAH (Childhood Determinants of Adult Health) study / Magnussen CG, Venn A, Thomson R, et al. // J Am Coll Cardiol 2009. V.53. P.860.

303. Majde J.A. Links between the innate immune system and sleep / Majde JA, Krueger JM. // J Allergy Clin Immunol.2005. V.116 (6). P.1188– 1198.

304. Marcus C.L. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea / Marcus C.L., Greene M.G., Carroll J.L. // Am J Respir Crit Care Med. 1998. V.157. P.1098-1103.

305. Marcus C.L. Normal polysomnographic values for children and adolescents / Marcus CL, Omlin KJ, Basinski DJ, et al. // Am Rev Respir Dis. 1992. V.156. P. 1235– 1239.

306. Martinez-Gomez D. Sleep duration and emerging cardiometabolic risk markers in adolescents. The AFINOS study / Martinez-Gomez D, Eisenmann

JC, Gomez-Martinez S, Hill EE, Zapatera B, Veiga OL, Marcos A; AFINOS Study Group. // Sleep Med. 2011. V.12 (10). P.997-1002.

307. Mattace-Raso F.U. Arterial stiffness and risk of corornary heart disease and stroke: the Rotterdam Study / Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A., et al. // Circulation. 2006. V.113. P.657-663.

308. McCandless S.E. Clinical report—health supervision for Children with Prader-Willi Syndrome, the Committee on Genetics / McCandless S.E. // Pediatrics. 2011. V.127(1). P.195—204.

309. McEniery C.M. Age, hypertension and arterial function. Clin. Exp. Pharmacol. / McEniery C.M., Wilkinson I.B., Avolio A.P. // Physiol. 2007. V34 (7). P.665–671.

310. McEniery C.M. Normal vascular aging: Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) / C.M. McEniery,Yasmin P, I. R. Hall, A. Qasem,I. B. Wilkinson, J. R. Cockcroft // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. V.7. P. 37–39.

311. McEniery C.M. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study / McEniery CM, Spratt M, Munnery M, Yarnell J, Lowe GD, Rumley A, Gallacher J, Ben-Shlomo Y, Cockcroft JR, Wilkinson IB. // Hypertension. 2010. V.56. P.36-43.

312. McEniery C.M. Pathogenesis of cardiovascular events in response to high central blood pressure. In: Laurent S., Cockroft / McEniery CM., Cockcroft JR. / J. Central aortic blood pressure / Ed. by S. Laurent, J. Cockroft. — France: Elsevier, 2008. P.55-60.

313. McMahan C.A. Comparison of coronary heart disease risk factors in autopried young adults from the PDAY Study with living young adults from the CARDIA study / McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, et al. // Cardiovasc Pathol 2007. V.16. P.151.

314. McMahan C.A. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis / McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, et al. // Pediatrics 2006. V.118. P.1447.

315. McNicholas W.T. Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoae as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities / McNicholas W.T., Bonsigore M.R. // Eur Respir J. 2007. V.29. P.156-178.

316. Melendres M.C. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleepdisordered breathing / Melendres MC., Lutz JM., Rubin ED., Marcus CL. // Pediatrics 2004. V.114. P.768-75.

317. Michels N. Children's sleep and autonomic function low sleep quality has an impact on heart rate variability / Michels N., Buyzere V., Vanaelst B., De Henauw S., Sioen I // Sleep. 2013. V36 (12). P.1939-46

318. Millar J.A. Pulse pressure as a risk factors for cardiovascular events in the MRS Mild Hypertension Trial / J.A. Millar, A.F. Lever, V. Burke // Hypertension. 1999. V.17. P.1065–1072.

319. Milne L. Central aortic blood pressure from ultrasound wall-tracking of the carotid artery in children: comparison with invasive measurements and radial tonometry / Milne L, Keehn L, Guilcher A, Reidy JF, Karunanithy N, Rosenthal E. et al. // Hypertension. 2015. V.65 (5). P.1141-6.

320. Mindell J.A. Pediatric sleep.Diagnosis and management of sleep problems, second edition / J.A.Mindell, J.A. Owens. 2010. 232P.

321. Minoguchi K. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea / Minoguchi K., Yokoe T., Tazaki T., Minoguchi H., Oda N., Tanaka A., Yamamoto M., Ohta S., O'Donnell C.P., Adachi M. // Am J Respir Crit Care Med. 2007. V.175. P.612-617.

322. Mirhafez S.R. Relationship between serum cytokine and growth factor concentrations and coronary artery disease / Mirhafez SR., Zarifian A., Ebrahimi M., Ali RF., Avan A., Tajfard M. et al. // Clin Biochem. 2015. V.48 (9). P.575-80.

323. Mitchell G.F. Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension: the role of proximal aortic diameter and the aortic pressure-flow relationship / Mitchell G.F., Lacourcière Y., Ouellet J.P. et al. // Circulation. 2003. V.108 (13). P.1592–1598.

324. Mitchell G.F. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function / G.F. Mitchell, LA. Moyé, E Braunwald, JL Rouleau, V. Bernstein, EM. Geltman, GC. Flaker, MA. Pfeffer // Circulation. 1997. Vol. 96. P. 254–260.

325. Mitchell G.F. Arterial stiffness and cardiovascular events: the FraminghamHeart Study / Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S. et al. // Circulation. 2010. V.121 (4). P. 505–511.

326. Miyachi M. Greater age-related reduction in central arterial compliance in resistance-trained men / M.Miyachi, A.J. Donato, K.Yamamoto, K. Takahashi, P.E. Gates,K.L. Moreau, H.Tanaka // Hypertension. 2003. V.41. P. 130-135.

327. Moebus S. Age- and sex-specific prevalence and ten-year risk cardiovascular disease of all 16 risk factor combination of the metabolic syndrome - A cross-sectional study / Moebus S., C.Balijepalli, C.Losch, L.Gores, B.Stritzky, P.Bramlage, J.Wasem, K-H.Jockel // Cardiovascular Diabetology. 2010. V.9 (34). P.12

328. Montgomery-Downs H. Snoring in preschoolers: associations with sleepiness, ethnicity, and learning / Montgomery-Downs HE, Jones VF, Molfese VJ, Gozal D. // Clin Pediatr (Phila). 2003. V.42. P.719– 726.

329. Montgomery-Downs H.E. Cognition, sleep and respiration in at-risk children treated for obstructive sleep apnoea / Montgomery-Downs HE, Crabtree VM, Gozal D. // Eur Respir J. 2005. V.25. P.336– 342.

330. Montgomery-Downs H.E. Polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children / Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Gulliver TE, Gozal D. // Pediatrics. 2006. V.117 (3). P.741–753.

331. Montgomery-Downs H.E. Snoring and sleep-disordered breathing in young children: subjective and objective correlates / Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Holbrook R, Gozal D. // Sleep. 2004. V.27. P.87– 94.

332. Morgan T.O. Is non-dipping status a predictor on cardiac morbidity? / Morgan TO. // J Hypertens. 2002. V.20 (8). P.1469-1471.

333. Morgenthaler T.I. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders: an American Academy of Sleep Medicine report. / Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, et al. // Sleep. 2007. V.30 (11). P.1445– 1459.

334. Morrison J.A. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study / Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. // Pediatrics. 2007. V.120. P.340.

335. Mourato F.A. Comparison of different screening methods for blood pressure disorders in children and adolescents / Mourato FA, Lima Filho JL, Mattos Sda S. // J Pediatr (Rio J). 2015. V.91 (3). P.278-83.

336. Muzumdar H.V. Changes in heart rate variability after adenotonsillectomy in children with obstructive sleepapnea / Muzumdar H.V.,

Sin S., Nikova M., Gates G., Kim D., Arens R. // Chest. 2011. V.139 (5). P.1050–1059.

337. Myhill P.C. Effect of continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnea / Myhill PC, Davis WA, Peters KE, Chubb SA, Hillman D, Davis TM // J Clin Endocrinol Metab. 2012. V.97 (11). P.4212–8.

338. Narkiewicz K. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea / Narkiewicz K., Montano N., Cogliati C., van de Borne P.J., Dyken M.E., Somers V.K. // Circulation. 1998. V.98. P.1071-1077.

339. Narkiewicz K. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea / Narkiewicz K., van de Borne P.J., Cooley R.L., Dyken M.E., Somers V.K. // Circulation. 1998. V.98. P.772-776.

340. Ng D.K. Advances in pediatric sleep medicine ambulatory blood pressure before and after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea / Ng DK., Wong JC., Chan CH., Leung CK., Leung S. // Sleep Med. 2010. V.11. Iss7. P.721-725

341. Ng D.K. Obstructive sleep apnoea syndrome and obesity in children / Ng DK, Lam YY, Kwok KL, Chow PY // Hong Kong Med J. 2004. V.10. P.44-8.

342. Nichols W. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state / W.Nichols, B.Singh // Curr.Opin.Cardiol.2002.V.17. P.543–551.

343. Niger J. Association between sleep duration and diabetes mellitus: Isfahan Healthy Heart Program / Najafian J1, Mohamadifard N, Siadat ZD, Sadri G, Rahmati MR. // Clin Pract. 2013. V.16 (1). P.59-62.

344. Niida M. Study on blood pressure standard in children using the automatic sphygmomanometer / Niida M. Hataya H, Honda M. // Nihon Jinzo Gakkai Shi. 2015. V.57 (1). P. 262-9.

345. Nurnberger J. Augmentation index is associated with cardiovascular risk / J. Nurnberger, A. Keflioglu-Scheiber, A.M. Opazo Saez // J. Hypertens. 2002. V.20. P. 2407–2414.

346. O`Driscoll D.M. Increased sympathetic activity in children with obstructive sleep apnea: Cardiovascular implications / O`Driscoll DM, Horne RS,Davey MJ,Hope SA,Anderson V,Trinder J.et al. // Sleep Med. 2011. V.12 (5). P.483-8

347. O'Brien L.M. Autonomic dysfunction in children with sleep-disordered breathing / O'Brien L.M., Gozal D. // Sleep. 2005. V.28 (6). P.747–752.

348. Ohkubo T. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama study / Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. // Am J Hypertens.1997. V.10. P.1201-1207.

349. O'Rourke M.E. Mechanical principles in arterial disease / M.E. O'Rourke // Hypertension.1995. V.26 (1). P. 2–9.

350. Ostchega Y. Blood pressure randomized methodology study comparing automatic oscillometric and mercury sphygmomanometer devices: National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-2010 / Ostchega Y, Zhang G, Sorlie P, Hughes JP, Reed-Gillette DS, Nwankwo T, Yoon S. / Natl Health Stat Report. 2012. V.59 (1). P.1-15.

351. Palomaki H. Risk factors for cervical atherosclerosis in patients with transient ischemic attacks or minor ischemic stroke / H. Palomaki, M. Kaste, R. Raininko.Stroke.1993. V.24. P.970–975.

352. Pannier B. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans / Pannier B., Alberto P. Avolio, A. Hoeks,G. Mancia, K. Takazawa // Am J Hypertens. 2002. V.15. P.743-53.

353. Park J.B. Cardiovascular risk factors do not alter the hemodynamic patterns of normal vascular aging the Korean arterial aging study (KAAS) /

Park J.B., K.S. Kim, J.Young, B.H. Oh, N. Chung, J.H. Bae, C.G. Park, M.Y. Rhee, S.Y. Choi // Intern J. Cardiol. 2009. V.137 (1). P.S98-99

354. Parragh S. Determinants and covariates of central pressures and wave reflections in systolic heart failure / Parragh S, Hametner B, Bachler M, Kellermair J, Eber B, Wassertheurer S, Weber T. // Int J Cardiol. 2015. V.190 (2). P.308-14.

355. Patalini P. Too much of a good thing? A critique of overemphasis on the use of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice / Patalini P. // J Hypertens.2002.V.20. P.1917-1923.

356. Pauca A.L. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? / Pauca A.L., Wallenhaupt S.L., Kon N.D., Tucker W.Y. // Chest.1992. V.102 (4). P.1193–1198.

357. Pearce M.S. The relationship between birth weight and pulse pressure in children:cross-sectional study / Pearce MS., Sullivan JO. // J of Human Hypertenrion. 2006. V.20. P.207-211

358. Peled N. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment / Peled N., Abinader E.G., Pillar G., Sharif D., Lavie P. // J Am Coll Cardiol. 34 1999. V.34. P.1744-1749.

359. Penev P.D. Sleep deprivation and energy metabolism: to sleep, perchance to eat? / Penev PD. // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2007. V.14. P.374–381.

360. Peppard P.E. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension / Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J. // N Engl J Med. 2000. V.342. P.1378-1384.

361. Phillips A.A. The association between arterial properties and blood pressure in children / Phillips AA., Chirico D., Coverdale NS., Fitzgibbon

LK., Shoemaker JK., Wade TJ. et al. // Appl Physiol Nutr Metab. 2015. V.40 (1). P.72-8.

362. Phillips B.G. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure / Phillips B.G., Narkiewicz K., Pesek C.A., Haynes W.G., Dyken M.E., Somers V.K. // J Hypertens. 1999. V.17. P.61-66.

363. Pieruzzi F. The role of blood pressure, body weight and fat distribution on left ventricular mass, diastolic function and cardiac geometry in children / Pieruzzi F., Antolini L., Salerno FR., Giussani M., Brambilla P., Galbiati S. et al. // J Hypertens. 2015. V.33 (6). P.1182-92.

364. Polderman J. Blood pressure and BMI in adolescents in Aracaju, Brazil / Polderman J., Gurgel R.Q., Barreto-Filho J.A. // Public Health Nutr. 2011. V.14 (6). P. 1064–70.

365. Portaluppi F. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension / Portaluppi F., Provini F., Cortelli P., Plazzi G., Bertozzi N., Manfredini R., Fersini C., Lugaresi E. // J Hypertens. 1997. V.15. P.1227-1233.

366. Portney L.G. Watkins MP Foundations of clinical research Applications to practice. Prentice Hall Inc. / Portney LG, Watkins MP // ISBN. 2000. P. 560-567.

367. Prabhakar N.R. Sleep apneas: an oxidative stress? / Prabhakar N.R // Am J Respir Crit Care Med. 2002. P.165. P.859-860.

368. Practice parameters for the use of polysomnography in the evaluation of insomnia. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association // Sleep. 1995. V.18 (1). P.55-7.

369. Punjabi N.M. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity / Punjabi N.M., Beamer B.A. // Sleep. 2007. V.30. P.29-34.

370. Punjabi N.M. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance / Punjabi N.M., Ahmed M.M., Polotsky V.Y., Beamer B.A., O'Donnell C.P. // Respir Physiol Neurobiol. 2003. V.136. P.167-178.

371. Punjabi N.M. Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study / Punjabi N.M., Shahar E., Redline S., Gottlieb D.J., Givelber R., Resnick H.E. // Am J Epidemiol. 2004. V.160. P.521-530.

372. Quan S.F. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future: report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute. / Quan S.F., Gersh B.J. // Circulation. 2004. V.109. P.951-957.

373. Randazo D.N. Obstructive sleep apnea-induced supraventricular tachycardia / Randazo D.N., Winters S.L., Schweitzer P. // J Electrocardiol.1996. V.29. P.65-67.

374. Reaven G.M. Insulin Resistance. The Metabolic Syndrom X. HUMANA PRESS, 1999; 373. 15.1998 Clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada / Reaven G.M., Laws A // CMAJ. 1998. V.159 (suppl.8). Sl-S29.

375. Rechtshaffen A. Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Criteria for the Scoring of Stages of Sleep and Wakefullness of Human Subjects / Rechtshaffen A., Kales A. / Washington, DC: US Government Printing Office, 1968. — NIH publication №204.

376. Redline S. The scoring of respiratory events in sleep: reliability and validity. / Redline S., Budhiraja R., Kapur V., Marcus CL., Mateika JH., Mehra R., Parthasarthy S., Somers VK., Strohl KP., Sulit LG., Gozal D., Wise MS., Quan SF. // J Clin Sleep Med. 2007. V.3. P.169–200.

377. Reuveni H. Health care services utilization in children with obstructive sleep apnea syndrome / Reuveni H, Simon T, Tal A, Elhayany A, Tarasiuk A. // Pediatrics. 2002. V.110. P.68– 72.

378. Rietzschel E. Local arterial distensibility and the global vasculare augmentation index / E. Rietzschel, M. Buyzere, T. De Backer // Am. J. Hypertens. 2000. V.13. P.189–191.

379. Rietzschel E.R. Bypassing complex aortic wave morphology: a simple and direct assessment of aortic augmentation index based on aortic-radial parallelism / E.R. Rietzschel, M.L. De Buyzere, D.A Duprez // Am. J. Hypertens. 2001. V.14. P.124–125.

380. Riggio S. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. / Riggio S., Mandraffino G., Sardo MA., Iudicello R., Camarda N., Imbalzano E. // Eur J Clin Invest. 2010. V.40. P.250-257.

381. Riley W.A. Variation of common carotid artery elasticity with intimal-medial thickness: the ARIC Study: Atherosclerisis Risk in Communities / W.A. Riley, Barnes R.W., Evans G.W.,Burke G.L. // Ultrasound Med. Biol. 1997. V.23 (2). P.157-164.

382. Ritchie S.K. Universal versus targeted blood cholesterol screening among youth: The CARDIAC project / Ritchie SK., Murphy EC, Ice C, et al. // Pediatrics 2010. V.126. P.260.

383. Roman M.J. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure / Roman M.J., Ganau A., Saba P.S. et al. // Hypertension. 2000. V.36 (4). P.489–494.

384. Roman M.J. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study / Roman M.J., Okin P.M., Kizer J.R. et al. //J. Hypertens. 2010. V.28 (2). P.384– 388.

385. Safar M.E. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases / M.E. Safar, B.I. Levy, H. Struijker-Boudier // Circulation. 2003. V. 107. P.2864–2869.

386. Safar M.E. Pulse pressure and arterial stiffness in rats: comparison with humans / M.E. Safar, P. Laurent // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2003. V. 285. P.1363–1369.

387. Safar M.E. Atherosclerosis, large arteries, and cardiovascular risk / Michel E. Safar, Edward D. Frohlich. // Advances in cardiology. 2010. V.44. P.359

388. Salonen J.T. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression / J.T. Salonen, R. Salonen // Circulation. 1993. V. 87. P. 56-65.

389. Salvador J. The obstructive sleep apnea syndrome in obesity: A conspirator in the shadow / Salvador J, Iriarte J, Silva C, Gomez AJ, Diez CA, Fruhbeck G. // Rev Med Univ Navarra. 2004. V.48. P.55–62.

390. Saydah S. Cardiometabolic risk factors among US adolescents and young adults and risk of early mortality / Saydah S,Bullard KM,Imperatore G et al // Pediatrics. 2013. V.131. P.e679.

391. Schwartz M.S. Type 2 diabetes mellitus in childhood:obesity and insulin resistance / Schwartz M.S., Chadha A. // J Am Osteopath Assoc. 2008. V.108 (9). P.518–24.

392. Seaquist E.R. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society / Seaquist ER., Anderson J., Childs B., Cryer P., Dagogo-Jack S., Fish L., et al. // Diabetes Care. 2013. V.36 (5). P.1384–1395.

393. Sesso H.D. Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in men /

Sesso HD, Rosner MJ, Hennekens CH et al // Hypertension 2000. V.36. P.801–7.

394. Shahar E. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study / Shahar E., Whitney C.W., Redline S., Lee E.T., Newman A.B., Javier Nieto F., O'Connor G.T., Boland L.L., Schwartz J.E., Samet J.M. // Am J Respir Crit Care Med. 2001. V.163. P.19-25.

395. Shirai K. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter: cardio-ankle vascular index (CAVI) / Shirai K., Utino J., Otsuka K., Masanobu Takata // J Atheroscler Thromb. 2006. V.13. P.101-107.

396. Shokawa T. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study / Shokawa T., Imazu M., Yamamoto M., Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, Yamane K, Kohno N. // Circ. J. 2005. V.69. P.259-264.

397. Siebenhofer A. The reproducibility of contral aortic blood pressure measurcurents in subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography / A. Siebenhofer, Kemp C., Williams B. // J. Hum. Hypertens. 2000. V.13. P. 625–629.

398. Singh J.P. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study / Singh J.P., Larson M.G., Tsuji H., Evans J.C., O'Donnell C.J., Levy D. // Hypertension.1998. V.32. P.293-297.

399. Sjödin A. Physical activity, sleep duration and metabolic health in children fluctuate with the lunar cycle: science behind the myth / Sjödin A, Hjorth MF, Damsgaard CT, Ritz C, Astrup A, Michaelsen KF. // Clin Obes. 2015. V.5 (2). P. 60-6.

400. Skilton M.R. Fetal growth and preterm birth influence cardiovascular risk factors and arterial health in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study / Skilton MR. Viikari JS, Juonala M, et al. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011. V.31. P.2975.

401. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research / The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep. 1999. V.22. P.667–689.

402. Smaldone A. Sleepless in America: inadequatesleep and relationships to health and well-being of our nation'schildren / Smaldone A, Honig JC, Byrne MW. // Pediatrics. 2007. V.119 (suppl 1). PS29– S37.

403. Soergel M. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescent: A multicenter trial including 1141 subjects / Soergel M., Kirschstein M., Busch C. et al. // J. Pediatr. 1997. V.130. P.178-184.

404. Solh A.A. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. / Solh A.A., Akinnusi M.E., Baddoura F.H., Mankowski C.R. // Am J Respir Crit Care Med. 2007. V.175. P.1186-1191.

405. Somers V. 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 / Somers V.,White D.,Amin R. et al. // J Am Coll.Cardiol. 2008. V.52. P.686-717

406. Somers V.K. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea / Somers V.K., Dyken M.E., Clary M.P., Abboud F.M. // J Clin Invest. 1995. V.96. P.1897-1904.

407. Somers V.K. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects / Somers V.K., Dyken M.E., Mark A.L., Abboud F.M. // N Engl J Med. 1993. V.328. P.303-307.

408. Sookoian S. Obstructive sleep apnea is associated with fatty liver and abnormal liver enzymes: a meta-analysis / Sookoian S, Pirola CJ. // Obes Surg. 2013. V.23 (11). P.1815-25.

409. Sorajja D. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. /Sorajja D., Gami A.S., Somers V.K., Behrenbeck T.R., Garcia-Touchard A., Lopez-Jimenez F. //Chest. 2008. V.133. P.927-933.

410. Sorof J.M. Isolated systolic hypertension,obesity,and hyperkinetic hemodynamic states in children / Sorof J.M., Poffenbarger T., Franco K., Bernard L., Portman R.J. // J Pediatr .2002. V.140. P.660-666.

411. Sorof J.M. Overweight, Ethnicity, and the Prevalence of Hypertension in School-Aged Children / Sorof J.M., Lai D., Turner J., Poffenbarger T., Portman R.J. // Pediatrics 2004. V.113. №3. P.475-482.

412. Soukhova-O`Hare G.K. Impaired control of renal sympathetic nerve activity following neonatal intermittent hypoxia in rats / Soukhova-O`Hare GK, Roberts AM, Gozal D // Neurosci Lett. 2006. V.399 (3). P.181-5

413. Sousa J.M. Evaluation of systolic, diasnolic, and pulse pressure as risk factors for severe coronary arteriosclerotic disease in women with unstable angina non-ST-elevation acute myocardial infarction / Sousa J.M.,Hermann J.L.,Guimaraes J.B., Menezes P.P.,Carvalho A.C. / Arq.Bras.Cardiol. 2004. V.82 №.5. P.430-433.

414. Soydan N. Reduced capacity of heart rate regulation in response to mild hypoglycemia induced by glibenclamide and physical exercise in type 2diabetes. Soydan / N, Bretzel RG, Fischer B, Wagenlehner F, Pilatz A, Linn T. // Metabolism. 2013. V.62 (5). P.717–724.

415. Spaak J. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea / Spaak J., Egri Z.J., Kubo T., Yu E., Ando S., Kaneko Y., Usui K., Bradley T.D., Floras J.S. // Hypertension. 2005. V.46. P.1327-1332.

416. Spiegel K. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes / Spiegel K., Knutson K., Leproult R., Tasali E., Van Cauter E. // J Appl Physiol. 2005. V.99. P.2008-2019.

417. Stabouli S. Hypertension screening during healthcare pediatric visits / Stabouli S, Sideras L, Vareta G, Eustratiadou M, Printza N, Dotis J. et al. // J Hypertens. 2015. V.33 (5). P.1064-8.

418. Staessen J.A. An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian population study. / Staessen JA., Bieniaszevski L., O'Brien ET., et al. // Blood pressure monitoring. 1996. V.1. P.13-26.

419. Staessen J.A. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. / Staessen JA., Gasowski J., Wang JG., Thijs L., Den Hond E., Boissel JP., Coope J., Ekbom T., Gueyffier F., Liu L., Kerlikowske K., Pocock S., Fagard RH. // Lancet. 2000. V.355. P.865-872.

420. Stamatakis E. Sedentary time in late childhood and cardiometabolic risk in adolescence. / Stamatakis E., Coombs N., Tiling K., Mattocks C., Cooper A., Hardy LL., Lawlor DA. // Pediatrics. 2015. V.135 (6). P.1432-41.

421. Steinberger J. Daniels SR, Eckel RH, et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation 2009. V.119. P.628.

422. Sundaram S.S. Obstructive sleep apnea and hypoxemia are associated with advanced liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / Sundaram SS., Sokol RJ., Capocelli KE., Pan Z., Sullivan JS., Robbins K., Halbower AC. // J Pediatr. 2014. V.164 (4). P.699-706.

423. Suzuki Y.J. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. / Suzuki Y.J., Jain V., Park A.M., Day R.M. // Free Radic Biol Med. 2006. V.40. P.1683-1692.

424. Syutkina E. Vascular variability anomalies (VVAs) in children / Syutkina E., Kozhevnikova O., Namazova-Baranova L., Smirnov I.,Masalov A., Cornelissen G., Schwartzkopff O., Mitish M.,Gumarova L.,Halberg F. // Journal of Applied Biomedicine. 2014. V.2 (4). P.148-153.

425. Takahashi K. Impact of menopause on the augmentation of arterial stiffness with aging / K. Takahashi Miura S., Mori-Abe, Kawagoe J., Takata K., Ohmichi M., Kurachi H. // Gynecol. Obstet. Invest. 2005. V.60 (3). P.162–166.

426. Tam C.S. Inflammatory measures in children with obstructive sleep apnoea / Tam C.S., Wong M., McBain R., Bailey S., Waters K.A. // J Paediatr Child Health. 2006. P.42. P.277-282.

427. Tarasiuk A. Adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea syndrome reduces health care utilization. / Tarasiuk A., Simon T., Tal A., Reuveni H. // Pediatrics. 2004. V.113. P.351– 356.

428. Tasali E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. / Tasali E., Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008. V.105 (3). P.1044–1049.

429. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability:

standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. // Circulation. 1996. V.93. P.1043-1065.

430. Tatchum-Talom R. Influence of estrogen on aortic stiffness and endothelial function in female rat / R. Tatchum-Talom, C.A. Mattel // Am. J. Physiol. 2002. V.28. P.491-498.

431. Tauman R. Hypoxemia and obesity modulate plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in sleep-disordered breathing / Tauman R., O'Brien L.M., Gozal D. // Sleep Breath. 2007. V.11. P.77-84.

432. The Demographic Yearbook of Russia. Federal State Statistical Service (Rosstat).Moscow, 2010. (Демографический ежегодник России, 2010). [Электронный ресурс]. — Доступ: http://www.gks.ru/doc_2010/demo.pdf

433. Thompson J.A. In utero origins of adult insulin resistance and vascular dysfunction / Thompson JA., Regnault TR. // Semin Reprod Med 2011. V.29. P.211.

434. Tsuchikura S. Brachial-ankle pulse wave velocity as an index of central arterial stiffness. / Tsuchikura S., Shoji T., Kimoto E.et al // J. Atheroscler. Thromb. 2010. V.17 (6). P.658–665.

435. Uliel S. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents / Uliel S, Tauman R., Greenfeld M., Sivan Y. // Chest. 2004. V.125. P.872– 878.

436. Urbina E.M. Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity related type 2 diabetes mellitus / Urbina EM., Kimball TR., Khoury PR., Daniels SR., Dolan LM. // J Hypertens. 2010. V.28. P.1692-1698

437. Urschitz M.S. Reference values for nocturnal home pulse oximetry during sleep in primary school children/Urschitz MS., Wolff J., Von Einem V., Urschitz-Duprat PM., Schlaud M.,Poets C.F. // Chest. 2003. V.123. P.96– 101.

438. Van Dam R.M. The relationship between overweight in adolescence and premature death in women / van Dam RM., Willett WC, Manson JE, Hu FB. // Ann Intern Med. 2006. V.145. P.91.

439. Van Leeuwen W.M. Prolonged sleep restriction affects glucose metabolism in healthy young men / van Leeuwen WM, Hublin C, Sallinen M, Härmä M, Hirvonen A, Porkka-Heiskanen T. // Int J Endocrinol. 2010. Epub 2010 Apr 19.

440. Verhulst S.L. OSA syndrome in children / S.L. Verhulst, W. De Backer // Eur Respir Mon. 2010. V.50. P.104-120.

441. Verhulst S.L. Reference values for sleep-related respiratory variables in asymptomatic European children and adolescents. / Verhulst S.L., Schrauwen N., Haentjens D., Van Gaal L., De Backer W.A., Desager K.N. // Pediatr Pulmonol. 2007. V.42. P.159–167.

442. Vlachopoulos C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis / Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. // Eur Heart J 2010; 31:1865–1871.

443. Wang H. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. / Wang H., Parker J.D., Newton G.E., Floras J.S., Mak S., Chiu K.L., Ruttanaumpawan P., Tomlinson G., Bradley T.D. // J Am Coll Cardiol. 2007. V.49. P.1625-1631.

444. Wang J. Linchuang junyi zazhi / Wang J., G. Gao // Clin. J. Med. Offic. 2005. V.33 (3). P. 348-349.

445. Wang K.L. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? / Wang K.L., Cheng H.M., Chuang S.Y. et al. // J. Hypertens. 2009. V.27 (3). P.461–467.

446. Wang N. Impairment of pancreatic β-cell function by chronic intermittent hypoxia / Wang N, Khan SA, Prabhakar NR, Nanduri J. // J Physiol. 2008. V.586 (3). P.899-911.

447. Watanabe T. Circadian rhythm of blood pressure in children with reference to normal and diseased children. / Watanabe T., Nagashima M., Hojo Y. // Acta Paediatr Jpn 1994. V.36 (6). P.683-689.

448. Watts G.F. Why, when and how should hypertriglyceridemia be treated in the high-risk cardiovascular patient? / Watts G.F., Karpe F. // Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011. V.9 (8). P.987–97.

449. Weber T. Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck und Augmentationsindex — «neue» Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie / T. Weber , B. Eber , R. Zweiker , S. Horn , S. Sock , P. Grüner , M. Pichler , G. Mayer , G. Eisserer , D. Magometschnigg , M. Illyés // J. Hyperton. 2008.V.12(1). V.7–13.

450. Wells J.C.K. Height, adiposity and hormonal cardiovascular risk markers in childhood: how to partition the association? / Wells JCK, T J Cole // Int.J of Obesity, accepted article preview online. 2014. 10. 1038/ijio. 2014. 24.

451. White D. P. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease An American Heart Association V. K. Somers; / D. P. White; R. Amin; W. T. Abraham; F. Costa; A. Culebras; S.Daniels; J. S. Floras; C. E. Hunt; L. J. Olson; T. G. Pickering; R. Russell; M. Woo; T. Young // J Am Coll Cardiol. 2008. V.52 (8). P.686-717.

452. Wiggs L. Sleep problems in children with severe intellectual disabilities: what help is being provided / Wiggs L, Stores G. // Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities 1996. V.9. P.160–5.

453. Wilkinson I.B. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis / I.B. Wilkinson, S.A. Fuchs, I.M. Jansen // J. Hypertens. 2001. V.16. P.2079–2084.

454. Wilkinson I.B. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. Wilkinson I.B., MacCallum H., Flint L. et al. // J. Physiol. 2000. V.525 Pt 1. P.263–270.

455. Wilkinson I.B. Pulse-wave analysis: clinical evaluation of a non-invasive, widely applicable method for assessing endothelial function / I.B. Wilkinson, I.R. Hall, H. MacCallum // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002. V.22. P.147–152.

456. Wilkinson I.B. Arterial stiffness, endothelial function and novel pharmacological approaches / Wilkinson IB, McEniery CM. // Clinical and experimental pharmacology and physiology. 2004. V.31 (11). P.795–799.

457. Williams M.R. Variation in endothelial function and arterial compliance during the menstrual cycle / M.R. Williams, Westerman PA , Kingwell BA , Paige J , Blombery PA , Sudhir K , Komesaroff PA // J. Clin. Endocrinol. 2003. V. 86(11). P.5389–5395.

458. Wilson P.W.F. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories / Wilson P.W.F., D'Agostino R., Levy D. et al. // Circulation. 1998. V.97. P.1837-1847.

459. Wohlfahrt P. Comparison of noninvasive assessments of central blood pressure using general transfer function and late systolic shoulder of the radial pressure wave. / Wohlfahrt P., Krajcoviechová A., Seidlerová J., Mayer O., Filipovsky J., Cífková R. //Am J Hypertens. 2014. V.27 (2). P.162-8.

460. Wolk R. Sleep and the metabolic syndrome / Wolk R., Somers V.K. // Exp Physiol. 2007. V.92. P.67-78.

461. Wolk R. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease / Wolk R., Kara T., Somers V.K. // Circulation. 2003. V.108. P.9-12.

462. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group.Incidence of diabetes in youth in the United States // JAMA. 2007. V.297 (24). P.2716–24.

463. Würtz P. Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts / Würtz P., Havulinna AS., Soininen P., Tynkkynen T., Prieto-Merino D., Tillin T. et al. // Circulation. 2015. V.131 (9). P.774-85.

464. Yokoe T. Intermittent hypoxia reverses the diurnal glucose rhythm and causes pancreatic beta-cell replication in mice / Yokoe T1., Alonso LC., Romano LC., Rosa TC., O'Doherty RM., Garcia-Ocana A., Minoguchi K., O'Donnell CP. // Exp Physiol. 2013. V.98 (9). P.1376-85.

465. Young L.A. Nocturnal blood pressure in young patients with insulin–dependent diabetes mellitus: correlation with cardiac function. / Young LA/, Kimball TR/, Daniels SR/, et al. // J Pediatr. 1998. V.133 (1). P.46-50.

466. Zachariah J.P. Temporal Trends in Pulse Pressupe and Mean Arterial Pressure During the Rise of Pediatric Obesity in US Children / Zachariah J P., J.P. Zachariah, D.A. Graham, S.D. de Ferranti, R.S. Vasan, J.W. Newburger, G.F. Mitchell. // J Am Heart Assoc. 2014. 3. e000725 originally.

467. Zebekakis P.E. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescente until old age / Zebekakis PE., Newrot T., Thijs L., Balkestein E.J., Heijen S., Bortel M., Struijer-Boudier HA., Safar ME., Staessen JA. // JHypertens. 2005. V.23. P.1839-1846

468. Zieman S.J. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness / S.J. Zieman, V. Melenovsky, D.A. Kass // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005. V. 25. P.932–943.

469. Zureik M. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques / M. Zureik, Ducimetière P., Touboul P.J., Courbon D., Bonithon-Копп C., Berr C., Magne C. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000. V.20. P.1622 -1626.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Мед. карта №

Скрининг-вопросник сна

ФИО ребенка	**Пол ребенка**		
Возраст (дата рождения)	☐ **Жен**		
Рост Вес	☐ **Муж**		
Факторы, способствующие нарушению сна	**Да**	**Нет**	**Затрудняюсь ответить**
ЛОР-заболевания (гипертрофия аденоидов и/или миндалин, поллиноз (сезонный или персистирующий), аллергический ринит, искривление носовой перегородки)			
Избыточный вес, ожирение			
Эндокринные заболевания			
Табакокурение (активное, пассивное)			
Признаки нарушения дыхания во сне			
Храп во сне			
Затрудненное дыхание во сне			
Остановки дыхания во сне			
Дневная сонливость			
Плохая успеваемость в школе			
Энурез			
Утренняя сухость во рту (жажда)			
Утренняя головная боль			
При наличии положительных ответов рекомендуется консультация специалиста для выявления причин нарушения дыхания во сне			
Симптомы, наблюдаемые во сне			
Трудно ли засыпает			
Беспокойно спит			
Потеет во время сна			
Ночные кошмары			
Снохождение (сомнамбулизм)			
Сноговорение			
Кричит во время сна			
Ритмичные движения во время сна			
Ночные пробуждения			
Трудности засыпания после ночных пробуждений			
Скрежет зубами во время сна			
При наличии положительных ответов рекомендуется консультация специалиста для выявлений причин нарушений сна			

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

мед.карта №

Анкета-вопросник сна

Указания:

Пожалуйста, ответьте на каждый вопрос, вписывая ответ в отведенные для этого места, выбирая наиболее подходящий ответ из представленных градаций отметив его «галочкой» (v). Это поможет нам больше узнать о Вашем ребенке.

Расписание сна в будние дни
Впишите количество времени, которое спит ребенок в течение суток, (объедините время ночного и дневного сна) _____ _____ Ребенок обычно ложится спать вечером в будние дни в _____ _____ Ребенок обычно встает по утрам в будние дни в _____ _____
Расписание сна в выходные дни, включая каникулы
Впишите количество времени, которое спит ребенок в течение суток в выходные дни, (объедините время ночного и дневного сна) _____ _____ Ребенок обычно ложится спать вечером в выходные дни в _____ _____ Ребенок обычно встает по утрам в выходные дни в _____ _____

Если ребенок спит днем 1 раз: с час_____ мин_____ до час_____ мин_____ напишите обычное время сна для каждого раза (в течение суток): 2-й раз: с час_____ мин_____ до час _____мин_____ 3-й раз: с час_____мин_____ до час_____мин_____
Общий сон
Ребенок имеет отрегулированный порядок подготовки ко сну? Да ☐ Нет ☐ Ребенок имеет свою собственную спальню? Да ☐ Нет ☐
Присутствуют ли при засыпании родители Да ☐ Нет ☐
Впишите, сколько времени ребенок находится в своей спальне, перед тем как ложиться спать: час_____ мин_____

Информация о ребенке	
Фамилия и имя ребенка	Пол ребенка: муж ☐ жен ☐
Дата рождения ☐☐☐☐☐☐☐☐	Возраст (полных лет)

Что Вас больше всего беспокоит относительно сна Вашего ребенка?

1	Нарушения дыхания	Да	Нет
2	Храпит	Да	Нет
3	Беспокойно спит	Да	Нет
4	Снохождение (сомнамбулизм)	Да	Нет
5	Разговаривает во время сна	Да	Нет
6	Ночные пробуждения	Да	Нет
7	Сопротивляется ложиться спать вечером	Да	Нет
8	Скрежет зубами во время сна	Да	Нет

Симптомы, наблюдаемые в утреннее и дневное время.

1	Беспокоен по утрам	Да	Нет
2	Сонливый днем	Да	Нет