

О.В. Кожевникова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Э.А. Абашидзе¹, В.В. Алтунин¹, В.В. Лебедев¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

О развитии сердечно-сосудистых заболеваний при нарушениях сна у детей

Контактная информация:

Кожевникова Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, заведующая отделением инструментальной и лабораторной диагностики КДЦ НЦЗД

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

Статья поступила: 12.10.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — одна из главных причин высокой смертности во всех странах мира. В последние годы значимость сосудистых поражений сердца и головного мозга в структуре причин смерти подростков возросла. Основным фактором риска фатальных исходов и тяжелых жизнеугрожающих осложнений ССЗ является избыточный вес и, в частности, ожирение. За последние 20 лет распространенность этого фактора риска среди детей в возрасте 6–11 лет увеличилась вдвое, среди подростков 12–19 лет — в 3 раза. Ожидается, что актуальность проблемы в будущем только увеличится. На протяжении последних 40 лет активно изучали связь ожирения с нарушением дыхания во время сна. При этом синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна рассматривают как одну из основных причин развития сердечно-сосудистых катастроф у взрослых. В настоящем обзоре представлены результаты анализа проблемы развития ССЗ при нарушениях сна с оценкой педиатрического аспекта этой проблемы.

Ключевые слова: дети, подростки, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения сна, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ, полисомнография.

(Для цитирования: Кожевникова О. В., Намазова-Баранова Л. С., Абашидзе Э. А., Алтунин В. В., Лебедев В. В. О развитии сердечно-сосудистых заболеваний при нарушениях сна у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (6): 638–644. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1471)

ВВЕДЕНИЕ

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 [1]. Показано, что проблема нарушений сна у детей недостаточно изучена и привлекает внимание как врачей, так и родителей [2]. В современном мире число факторов, приводящих к нарушениям сна, вызывающих сокращение его продолжительности, а также разного рода метаболические нарушения, велико. В настоящем обзоре литературы представлены результаты анализа проблемы развития ССЗ при нарушениях сна с акцентом на педиатрический аспект этой проблемы.

СОН И МЕТОД ЕГО АНАЛИЗА — ПОЛИСОМНОГРАФИЯ

Сон ребенка любого возраста является одним из важнейших критериев состояния его здоровья [3–5]. Существует множество определений сна, часть из которых представляет только исторический интерес. В. М. Ковальзон предлагает следующее определение: «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» [5].

«Золотым стандартом» в исследовании нарушений сна и дыхания во время сна признан метод полисомнографии (ПСГ) [6, 7]. Это объективный полифункциональ-

O.V. Kozhevnikova¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, E.A. Abashidze¹, V.V. Altunin¹, V.V. Lebedev¹¹ Scientific Center of Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

On the Development of Cardiovascular Diseases in Children with Sleep Disorders

Cardiovascular disease (CVD) is one of the main reasons for the high mortality rate in the world. In recent years, the importance of vascular lesions of the heart and brain in the structure of causes of death among adolescents has increased. The main risk factor for deaths and serious life-threatening complications of CVD is overweight and, in particular, obesity. Over the past 20 years the prevalence of this risk factor among children aged 6–11 years has doubled, and among teens aged 12–19 years — tripled. It is expected that the urgency of the problem will increase in the future. Over the past 40 years the association of obesity with sleep-disordered breathing has been actively studied. Therewith, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome is considered as one of the main causes of the development of cardiovascular accidents in adults. This review presents the results of analysis of the problem of CVD development in children with sleep disorders assessing the pediatric aspect of this problem.

Key words: children, adolescents, cardiovascular diseases, sleep disorders, obstructive sleep apnea/hypopnea, polysomnography.

(For citation: Kozhevnikova O.V., Namazova-Baranova L.S., Abashidze E.A., Altunin V.V., Lebedev V.V. On the Development of Cardiovascular Diseases in Children with Sleep Disorders. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (6): 638–644. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1471)

ный метод исследования, включающий одновременную с видеомониторированием регистрацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электроокулограммы, мышечных потенциалов, электрокардиограммы, дыхательных движений грудной клетки и брюшной стенки, ороназального потока воздуха, насыщения крови кислородом, температуры тела, синхронного видеомониторирования. Анализ ПСГ и определение стадий сна осуществляют в соответствии с критериями, предложенными A. Rechtshaffen и A. Kales [8].

Физиология сна

Архитектура сна основывается на выделении 2 его фаз: медленного и быстрого сна. Эти фазы определяются по различающимся ПСГ-характеристикам электроэнцефалограммы, движениям глаз и мышечному тону. Фаза медленного сна — период относительно низкой активности мозга, во время которой активно выполняется регуляторная функция мозга, и движения тела сохранены. Фазу медленного сна подразделяют на следующие стадии:

- **стадия I (S_1)** — переход от бодрствования ко сну, часто характеризуется как «поверхностный сон»; сопровождается появлением фрагментарных зрительных образов или гипногагических галлюцинаций; могут иметь место короткие непроизвольные сокращения мышц; в большинстве случаев все эти феномены являются вариантами нормы;
- **стадия II (S_2)** сна характеризуется высокочастотной ритмической ЭЭГ-активностью, называемой «сонные веретена», и высокоамплитудными медленноволновыми зубцами, называемыми К-комплексами и вертекс-потенциалами;
- **стадии III и IV (S_3 и S_4)** иначе известны как «глубокий», «медленноволновой» или «дельта» сон; для них характерны снижение частоты дыхательных движений и высокий порог пробуждения.

Фаза быстрого сна характеризуется полным отсутствием мышечного тонуса (исключая дыхательную мускулатуру и эректильные ткани), высоким уровнем кортикальной активности (низкий вольтаж, смешанные частоты), что сочетается со сновидениями и эпизодическими периодами быстрого движения глаз. Фазы медленного и быстрого сна чередуются в течение ночи циклически [6, 8].

Нарушения сна

Диапазон расстройств сна по своей природе широк и разнообразен. В практической деятельности также используют упрощенную классификацию, основанную на клинической симптоматике. Выделяют пре- (трудности засыпания), интра- (частые ночные пробуждения) и постсомнические (беспокойность по утрам, дневная сонливость, эмоциональная неустойчивость) расстройства и их сочетания [9–11].

Как качество сна, так и его продолжительность оказывают значительное влияние на развитие нервной системы ребенка. Существование проблем со сном в детском возрасте обостряет фактически все соматические, психиатрические, психосоциальные проблемы развития детей [12–14]. Безусловно, нарушение сна влияет и на физическое развитие ребенка. Так, серьезное нарушение структуры сна приводит к замедлению роста [14].

Значимость нарушений сна у ребенка высока, т.к. данная проблема может трансформироваться в нарушения сна у взрослых. К сожалению, это направление недостаточно подробно описано в учебниках и руководствах, и врачи склонны недооценивать влияние нарушенного сна на здоровье ребенка и формирование отдаленных последствий [2, 4].

Австралийские, немецкие и шведские педиатры отметили, что из 32–37% родителей детей, у которых объек-

тивно были подтверждены дыхательные ночные нарушения, только 15–18% 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. Постулат, что нарушения сна в детском возрасте встречаются реже, чем во взрослом, часто подвергают сомнению [15–17].

ПСГ-корреляты расстройств сна — это увеличение процента представленности от общего времени сна неглубоких, поверхностных, стадий сна (S_1 и S_2 -стадии фазы медленного сна), частые и/или длительные периоды бодрствования внутри сна, редукция глубокого медленного сна (S_3 , S_4), увеличение эпизодов движения тела и конечностей [2, 6].

СИНДРОМ АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Наибольшее внимания среди нарушений сна заслуживают нарушения ночного дыхания в виде эпизодов прекращения и/или ослабления дыхания (апноэ/гипопноэ ночного сна).

Впервые обструктивное апноэ сна у детей в литературе было описано С. Guilleminault в 1975 г. как состояние, потенциально угрожающее жизни пациента вследствие нарушения газообмена (гипоксемии, гиперкапнии), гемодинамических расстройств и нестабильности сердечной деятельности на фоне фрагментации ночного сна и, как следствие, развития дневной сонливости. Апноэ сна часто сочетается с периодами гипопноэ, вызванными периодическим нарушением проходимости дыхательных путей, вследствие чего принято рассматривать эти состояния в рамках одного синдрома — синдрома обструктивных апноэ/гипопноэ сна (СОАГС). Гипопноэ характеризуется частичным снижением ороназального воздушного потока, уменьшением его амплитуды более чем на 50%, падением насыщения крови кислородом на 3–4%, длительностью события не менее 10 с [18].

Различают 3 вида апноэ в зависимости от его этиологии: центральное, обструктивное и смешанное. При нарушениях центральных механизмов регуляции дыхания на фоне анатомических повреждений центральной нервной системы и проводящих путей формируется центральный, а при присоединении признаков обструкции дыхательных путей — смешанный тип апноэ [6, 18]. Известно, однако, что большинство (до 90%) всех эпизодов апноэ/гипопноэ во время сна являются следствием обструкции верхних дыхательных путей (продолжительной частичной или преходящей полной) [16, 18].

Распространенность СОАГС в детской популяции оценивается в пределах 2–3% [6, 19]. Однако далеко не все дети и подростки, страдающие этой патологией, и их родители могут привести адекватные жалобы, способствующие диагностике этого синдрома, вследствие чего его распространенность среди детского населения может быть оценена только приблизительно, поскольку существует ряд прямых и косвенных признаков нарушения дыхания во сне. Более широкая трактовка дыхательных нарушений во сне приводит к повышению уровня распространенности этих состояний в детской популяции до 5% [17]. Более того, учет храпа как одного из часто встречающихся симптомов дыхательных нарушений во время сна приводит к увеличению значений распространенности СОАГС до 7–15% [6, 15].

Пик встречаемости СОАГС приходится на возраст 2–8 лет, в котором аденотонзиллярная гипертрофия также является наиболее частой находкой. У детей, в отличие от взрослых (чаще подвержены СОАГС мужчины), отмечается примерно одинаковая распространенность этого синдрома среди мальчиков и девочек [19].

Обструкция верхних дыхательных путей разной степени выраженности, сопровождающаяся храпом, наблюдается у детей всех возрастов, включая младенцев. У 1615 детей в возрасте от 6 до 13 лет, обследованных в Италии, в 7,3% случаев частый храп был обусловлен повышенным индексом массы тела (ИМТ), но при наличии у детей ринита храп выявлялся вдвое чаще. Наиболее общими причинами нарушений дыхания у детей и подростков были хроническая патология ЛОР-органов, пассивное курение [20].

Степень выраженности дыхательных нарушений может меняться от легкого первичного храпа до тяжелых остановок дыхания во сне. В настоящее время в качестве критериев степени тяжести дыхательных расстройств используют индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), который предусматривает количественную оценку эпизодов апноэ и гипопноэ за 1 ч сна. Для детей диагностическим критерием СОАГС считается ИАГ больше 1 события/ч от общего времени сна (по Montgomery–Downs [16, 21]) или больше 2 событий/ч со снижением оксигенации менее 92% (по A. Rechtschaffen и A. Kales [8]). В настоящее время принято считать ИАГ 1–5 событий/ч признаком СОАГС легкой, 5–10 событий/ч — СОАГС средней степени тяжести, более 10 событий/ч — тяжелым СОАГС. Частота, выраженность и продолжительность эпизодов десатурации, а также степень нарушений структуры сна влияют на тяжесть СОАГС. ИАГ более 5 событий/ч со снижением оксигенации считается показанием для проведения адентонзиллэктомии [22] или ее модификаций [23].

Любые анатомические врожденные и приобретенные, явные или скрытые нарушения ротоглотки, приводящие к повышенному сопротивлению в области носа, тоже могут служить 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). Сюда же относятся аллергические болезни верхних и нижних дыхательных путей с отеком носоглотки и гортани, синуситы, артериальная гипотония, ожирение и др. [12, 13].

СОАГС тяжелой степени сопровождается частыми пробуждениями вследствие изменений электрической активности мозга, вызванных выраженной гипоксией, гиперкапнией. Этому могут сопутствовать храп, раздражительность, утренняя головная боль, снижение аппетита, ночной энурез, снохождение, изменение некоторых черт личности и снижение интеллекта, задержка роста, повышенная возбудимость в течение дня, нарушение внимания и плохая успеваемость [2, 16, 21]. Следует отметить, что ведущим «дневным» признаком синдрома у детей является повышенная дневная сонливость [2, 11, 24].

СОАГС И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ У ВЗРОСЛЫХ

СОАГС наиболее изучен у взрослых, поэтому большая часть представленного материала показывает результаты исследований в контексте формирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [25, 26]. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что СОАГС в 2–3 раза чаще встречается среди больных с ССЗ [25–27]. Это позволяет рассматривать синдром в качестве самостоятельного фактора риска развития ССЗ и, в частности, нарушений ритма сердца, инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, наступления внезапной смерти во время сна [27–29]. Известно также, что храп —

маркер обструктивного апноэ сна — является предиктором гипертонии, заболеваний сердца и сосудов, сахарного диабета 2-го типа [30–32]. Патофизиологический механизм такой связи может быть обусловлен повышением симпатической активности, возникающей на фоне ночной гипоксемии и/или вследствие депривации жизненно важных стадий сна [33, 34]. Более того, при СОАГС повышение симпатической активности отмечается и во время спокойного бодрствования [35]. Механизм повышения этой активности до конца не ясен. Однако вдыхание 100% кислорода в период спокойного бодрствования пациентами с СОАГС значительно снижает уровень артериального давления, частоты сердечных сокращений, уровень симпатической активности [32, 34].

Показано, что гормональные изменения, возникающие у пациентов с СОАГС на фоне симпатической активации, вносят определенный вклад в развитие инсулинорезистентности независимо от ИМТ [33, 35]. В эпидемиологических исследованиях показано, что распространенность артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, заболеваний сердца и инсульта была выше у пациентов с апноэ [28, 36, 37]. Повышение содержания катехоламинов, депривация сна, а также другие патофизиологические характеристики СОАГС могут быть связаны с инсулинорезистентностью [38–40]. Ряд исследователей демонстрирует связь СОАГС и нарушения толерантности к глюкозе независимо от ИМТ [41–43]. В настоящее время появились основания говорить о кардиометаболическом континууме. Сосудистые и другие неблагоприятные последствия резистентности к инсулину могут способствовать развитию ССЗ при апноэ [44–46].

Результаты недавнего исследования показали, что молодые взрослые с сахарным диабетом 2-го типа и СОАГС, набравшие высокие баллы по шкале сонливости Эпворта, имели тяжелую ночную гипогликемию значительно чаще, чем пациенты без СОАГС. На основании регрессионного анализа, включавшего такие переменные, как возраст, пол, длительность диабета, уровень гликированного гемоглобина, ИМТ и особенности лечения, повышенная дневная сонливость была показана как значимый предиктор риска внезапной смерти у этой группы пациентов [47].

В некоторых работах установлено, что коррекция апноэ сна методом СИПАП-терапии¹ может снизить резистентность к инсулину [48], однако противоречивые результаты клинических исследований позволяют считать вопрос эффективности метода открытым.

У значительной части взрослых пациентов с артериальной гипертензией, различными нарушениями сердечно-сосудистой деятельности, в т.ч. при инфарктах, инсультах и фибрилляции предсердий, выявляется СОАГС [19, 37, 47]. Остается до конца не ясным вопрос о первичности ССЗ или апноэ сна, о степени их взаимного влияния, и хотя проделана большая экспериментальная и клиническая работа по изучению этих состояний, все же существует необходимость в расширении накопленных знаний и получении доказательств в пользу той или иной гипотезы [37, 42].

Факторы риска для синдрома апноэ/гипопноэ при наличии или отсутствии ССЗ могут отличаться. Показано, что при ССЗ для мужчин фактором риска апноэ является ожирение, а для женщин — возраст. Кроме того, повышенная дневная сонливость не была выявлена у пациентов с СОАГС на фоне сердечной недостаточности [47]. Изменения нормального профиля артериального давления (АД) во время ночного сна с периодами его значительных подъемов у взрослых происходят вследствие

¹ От англ. CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) — способ искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением.

повышенного отрицательного внутригрудного давления, активации катехоламинергических структур, нарушения биоэлектрической активности мозга, изменения архитектуры сна [34, 40, 48]. Эпизоды избыточного повышения уровня АД у взрослых наблюдаются как в фазу REM, так и в фазу медленного сна, при этом в фазе REM-сна подъемы АД регистрируют значимо чаще. Установлена связь между степенью повышения уровня АД и продолжительностью периодов снижения насыщения гемоглобина кислородом [49–51].

При ожирении пациенты с СОАГС имеют меньшую вариабельность ритма сердца (BPC) ночью и повышенные BPC и артериальное давление в период спокойного бодрствования [52, 53]. У пациентов при ССЗ и без апноэ снижение BPC было менее выражено [37]. В Фремингемском исследовании (Framingham Heart Study) показали низкую BPC как предиктор развития артериальной гипертензии, а повышенную вариабельность АД — как предиктор поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии [54].

СОАГС может быть причастен к запуску окислительных механизмов стресса [55, 56]. Периодические гипоксемические стрессы вызывают повышение содержания 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 [57]. Более поздние данные подтверждают значение эндотелина в повышении АД у пациентов с апноэ [48]. Системное воспаление, активация симпатической нервной системы, волны пульсового давления, окислительный стресс могут способствовать развитию эндотелиальной дисфункции [37]. Однако доказательства того, что эндотелиальная дисфункция есть следствие СОАГС, 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 СИПАП-терапии [36].

Еще в одном исследовании продемонстрирована независимая ассоциация между ночным диастолическим АД и частотой ночной десатурации [58]. Ночная десатурация кислорода — независимый предиктор нарушения релаксации миокарда в период диастолы [55, 59]. Было предложено, что гипертрофия левого желудочка более тесно связана с гипертензией в период сна, чем во время бодрствования [28, 60].

У взрослых СОАГС предложен как независимый фактор риска артериальной гипертензии, т.к. может предшествовать и предсказывать ее развитие [37]. Повторяющиеся колебания гемодинамики, вызванные частыми эпизодами апноэ, приводят к нейрогуморальным и сосудистым изменениям, обуславливающим повышение АД в период бодрствования, и развитию артериальной гипертензии, а также затрудняют возврат АД к исходному уровню [37, 50, 60]. До 50% пациентов с СОАГС имеют артериальную гипертензию, тогда как 30% пациентов с артериальной гипертензией страдают от СОАГС, который врачи часто пропускают [36]. Исследователи в штате Висконсин (США) обнаружили линейную зависимость между ИАГ и уровнем среднесуточного АД, которая не коррелировала с ИМТ. Показано, что СОАГС вызывает повышение преимущественно систолического АД и преимущественно у более молодых пациентов [28]. Пациенты с суточной динамикой non-dipper значимо чаще имели сопутствующий СОАГС. По результатам исследования методом суточного мониторинга АД установлено, что для взрослых с СОАГС характерно не только отсутствие физиологического снижения АД во сне (тип суточной

динамики non-dipper), но также регистрируются подъемы АД в ночные часы (тип суточной динамики night-peaker). Ночная активация симпатической нервной системы может ослаблять физиологические ночные понижения АД [33, 38]. В последних исследованиях среди 4000 пациентов показали повышение смертности от ССЗ при отсутствии снижения АД в ночное время суток [39].

Сердечная аритмия, как сообщается в ряде исследований, чаще наблюдается у пациентов с СОАГС и увеличивается по мере нарастания тяжести апноэ, сопутствующей гипоксемии [43, 61, 62]. Ночные аритмии обнаруживают более чем у 50% пациентов с СОАГС. Наиболее частые — это желудочковая тахикардия, блокада синусового узла, АВ-блокада 2-й степени, частые преждевременные желудочковые сокращения [63, 64]. Облегчение дыхания у этих пациентов вызывало уменьшение проявлений аритмии, кроме преждевременных желудочковых сокращений [64].

Длительные апноэ и гипоксемия, наряду с активацией симпатической системы, могут вызвать и вагусную активацию, хотя это наблюдали у небольшого числа пациентов (менее 10%). При этом зафиксировано появление брадикардии вследствие АВ-блокады и синдрома слабости синусового узла даже при отсутствии нарушения проводимости. Это наблюдалось во время сна и чаще — при падении сатурации на 4% [55]. Электрофизиологические характеристики синусового узла и проводящей системы сердца во время бодрствования были нормальными, применение СИПАП-терапии приводило к исчезновению ночных аритмий, что помогло сделать вывод об их причинах [65].

Непостоянная гипоксемия, ацидоз, эндотелиальная дисфункция, повышенное АД, симпатическая вазоконстрикция одновременно с повышением внутригрудного и трансмурального внутрисердечного давления — все эти нарушения сопровождают СОАГС и являются потенциальными триггерами для ишемии сердца [56, 66, 67].

В то же время установить причинно-следственную роль для изучения СОАГС как первопричины ССЗ сложно, поскольку не хватает пациентов с доклиническими и бессимптомными проявлениями ССЗ. Исследователи подчеркивают, что существует большой процент невыявленных апноэ у пациентов с ССЗ [37]. Особое значение это приобретает вследствие полученных результатов исследования, согласно которым более молодые пациенты (младше 50 лет) с апноэ чаще подвержены риску развития ССЗ, таких как артериальная гипертензия [29] и фибрилляция предсердий, в большей степени страдают от смертности при ССЗ. Это может склонить к более «агрессивному» подходу при диагностике и лечении СОАГС у молодых пациентов и больных среднего возраста.

Число работ, в которых продемонстрирована независимость СОАГС и ССЗ, ограничено. Недавно в длительном исследовании было показано, что если временное окно как традиционное время сердечно-сосудистой уязвимости у пациентов, страдающих ССЗ без СОАГС, с 6 до 11 утра, то для пациентов с СОАГС и ССЗ это окно смещено на ночные часы (между 22 ночи и 6 утра). Таким образом, СОАГС изменяет время внезапной смерти [30, 68]. Лечение СОАГС у пациентов с ССЗ может иметь особое значение, и алгоритм ведения должен быть тщательно продуман. В настоящее время специалистами поднимается вопрос, который скорее всего будет решен положительно — о необходимости проведения ПСГ всем взрослым пациентам при артериальной гипертензии, в особенности резистентной к терапии, при фибрилляции предсердий и ночной стенокардии, в частности, если эти состояния сопровождаются апноэ сна (чему есть свидетели), выраженным храпом, а также при ожирении, повышенной дневной сонливости [30, 61, 63].

СОАГС И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Для патогенеза детского СОАГС характерно развитие прерывистой гипоксемии, нередко сочетающейся с ночной гиперкапнией, с нарушением вегетативной и гемодинамической реакции организма на сон [16, 37]. Схема патогенеза детского СОАГС в контексте развития ССЗ, принятая в настоящее время, признается специалистами не совсем корректной, т.к. частично заимствована у взрослых [6].

В то же время, как и у взрослых, у детей проведены исследования, демонстрирующие увеличение содержания маркеров системного воспаления при СОАГС [67]. Будут ли эти посредники предсказывать риск развития ССЗ у детей и подростков, до сих пор не ясно. Так, в одном из исследований у 30 детей в возрасте $9,5 \pm 2,8$ года с первичным храпом скорость распространения пульсовой волны с предплечья была выше по сравнению с контрольной группой ($9,7 \pm 1,6$ против $7,9 \pm 2,0$ м/с). При этом множественный регрессионный анализ определил только храп как значимый фактор повышения скорости распространения пульсовой волны [68]. Исследование СОАГС у детей имеет объективные и субъективные сложности. Большой процент пациентов в центрах нарушения сна и дыхания составляют дети с генетической патологией, нарушениями центральной регуляции дыхания, патологией дыхательной мускулатуры, поэтому зачастую в отчетах описывают связь ССЗ и нарушения дыхания на фоне сопутствующей патологии, что не позволяет оценить риск ССЗ при СОАГС [68–70].

По результатам исследования S. Redline и соавт., 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. У детей с простым храпом по сравнению с контрольной группой без храпа дневное систолическое и диастолическое АД оказалось выше [71]. Дети с сердечной недостаточностью при апноэ и артериальной гипертензии показали улучшение АД на фоне СИПАП-терапии. Более высокое диастолическое АД днем и ночью отмечено у детей с СОАГС по сравнению с первичным храпом. Возможно, различия в распространенности систолической артериальной гипертензии между двумя выборками не было выявлено из-за размера выборки [72–74].

Изучение 23 японских детей показало, что уровень апноэ/гипопноэ влиял на индексы артериальной гипертензии: при более высоком ИАГ оказалось выше систолическое и диастолическое АД. Правда, при этом не был учтен фактор ИМТ [29].

Суточное мониторирование АД показало повышение вариабельности АД у детей с СОАГС в отличие от детей с обычным храпом, а также недостаточное снижение уровня АД ночью [51, 52, 74]. Общим наблюдением среди всех перекрестных исследований, которые были опубликованы за последние 10 лет, является тот факт, что уровень АД при СОАГС у детей повышается, но при этом редко превосходит 95-й перцентиль. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства того, что установленная артериальная гипертензия является общим осложнением СОАГС у детей и подростков, однако тяжелая гипертония была описана на поздних стадиях СОАГС. Кроме того, в недавнем исследовании амбулаторно изучали АД у 140 детей в возрасте 7–13 лет с ночным храпом и тонзиллярной гипертрофией. При повышении ИАГ более 5 событий/ч у них отмечалось повышение утреннего АД, индекса времени АД (превышающего 95-перцентиль) и среднего уровня суточного АД [63, 75, 76].

В исследованиях на животных (крысы и собаки) установлены возможные механизмы, с помощью которых

СОАГС приводит к прогрессированию артериальной гипертензии: прерывистая гипоксия, хеморецепторная стимуляция, симпатическая активация и участие ренин-ангиотензиновой системы [77]. Повторные ночные акустические раздражения для прерывания сна, но без окклюзии дыхательных путей, не вызывали повышения дневного АД, что указало на важность именно гипоксемического стресса. В эксперименте на крысах продемонстрирована триггерная роль происходящих гипоксических эпизодов, возникающих в определенные возрастные периоды, для развития резистентной формы артериальной гипертензии в последующем [77].

Маловероятно, что умеренный СОАГС может привести к значительной сердечной дисфункции в педиатрическом возрастном диапазоне. Также все еще остается неясным, предрасполагает ли мягкий СОАГС в раннем детстве к сосудистым повреждениям и/или нарушениям регуляции АД в подростковом возрасте и взрослой жизни [16, 17], и является ли СОАГС независимым фактором риска для системной гипертензии у детей. В литературе недостаточно информации о формировании АГ у детей и подростков вследствие нарушения дыхания во время сна, а имеющиеся данные противоречивые. Американские исследователи СОАГС 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 поэтому состоят в группе риска по возникновению СОАГС [17, 37].

Синдром апноэ/гипопноэ у детей часто связывают с патологией ЛОР-органов в связи с сужением дыхательных путей, и при этом отводят скромную роль ожирению. Эпидемия ожирения, наблюдаемая в последнее время в детском возрасте, может изменить в ближайшее время и картину эпидемиологии СОАГС у детей [34].

Гипогликемия наиболее активно изучается у детей и подростков, больных сахарным диабетом, и часто недооценивается в широкой практике, хотя и не является редким явлением. Наиболее важная проблема у детей — эпизоды скрытых ночных гипогликемий [39, 48]. При исследовании детей, больных сахарным диабетом, по данным R. Amin и соавт., установлена частота ночной гипогликемии у детей в возрасте до 12 лет, равная 78%. При этом необходимо подчеркнуть, что в 91% случаев она протекает бессимптомно [45, 46, 50]. Помимо возможных травм и случаев смерти, эпизоды гипогликемии могут оказывать проаритмогенное действие [78], вызывая удлинение электрической систолы желудочков — интервала Q–T [32, 49, 79], что может быть связано с развитием жизнеугрожающих аритмий [35]. Удлинение скорректированного интервала Q–T (Q–Tc), снижение BPC, регистрируемое при гипогликемии, и механизмы, приводящие к этому, подробно описаны ранее [79]. Установлены эпизоды ночной гипогликемии при СОАГС у детей с повышенным ИМТ и ростом выше 85-го перцентиля по результатам применения системы непрерывного мониторирования глюкозы [16].

На необходимость проведения полного исследования в период ночного сна методом ПСГ для уточнения диагноза указано в Клинических рекомендациях по диагностике и лечению СОАГС у детей Американской академии педиатрии. ПСГ дает необходимую информацию врачу для определения тактики лечения и оценки его эффективности [7, 19].

Отсутствие специализированных возможностей для обследования и недостатки стандартизации при анализе и интерпретации данных затрудняют эффективное выявление и лечение СОАГС у детей и подростков, а также выбор и прогноз того или иного способа его лечения [69]. В педиатрическом сообществе до сих пор отсутствует кон-

сенсус по поводу пациентов, которые подлежат обследованию методом ПСГ, и решения порой принимаются спонтанно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования, проведенные у взрослых, свидетельствуют об ассоциации СОАГС с развитием инсульта, арит-

мии, коронарной болезни сердца, ишемии миокарда, инфаркта. Подобные исследования нарушений сна у детей и подростков крайне необходимы. Они позволят изучить причины и ранние признаки развития ССЗ, определить мероприятия по первичной профилактике. Существуют основания считать, что это приведет к снижению риска развития сердечно-сосудистых катастроф в последующем.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Torres-Alba F, Gemma D, Armada-Romero E, Rey-Blas JR, Lopez-de-Sa E, Lopez-Sendon JL. Obstructive Sleep Apnea and Coronary Artery Disease: From Pathophysiology to Clinical Implications. *Pulm Med*. 2013;2013:768064.
2. Абашидзе ЭА, Намазова-Баранова ЛС, Кожевникова ОВ, Алтунин ВВ, Геворкян АК. Оценка качества и структуры сна у детей с патологией ЛОР-органов, бронхиальной астмой и наиболее распространенными болезнями нервной системы. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(2):87–91.
3. Аллергия у детей: от теории — к практике. Под ред. ЛС Намазовой-Барановой. М. 2011. С. 268–474.
4. Баранов АА. Профилактика расстройств сна у детей и подростков. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М. 2006. 103 с.
5. Ковальзон ВМ. Нейрохимия сна и сновидений. *Нейрохимия*. 1999;16(1):157–160.
6. Mindell JA, Owens J. Pediatric sleep. Diagnosis and management of sleep problems. NY. 2010. 232 p.
7. Anders TF, Sadeh A, Appareddy V. Normal sleep in neonates and children. In: Ferber R, Kryger M. Principles and practice of sleep medicine in the child. *Philadelphia: WB Saunders*. 1995. P. 7–18.
8. Rechtschaffen A, Kales A. Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Criteria for the Scoring of Stages of Sleep and Wakefulness of Human Subjects. *Washington: Government Printing Office*. 1968. № 204.
9. Stein M, Mendelsohn J, Obermeyer W, Benca R. Sleep and behavior problems in school aged children. *Pediatrics*. 2001;107(4):60.
10. Abad VC, Guilleminault C. Sleep and psychiatry. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2005;7(4):291–303.
11. Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep disordered breathing. *Pediatrics*. 2004;114:768–775.
12. Струева НВ, Полуэктов МГ, Савельева ЛА, Мельниченко ГА. Ожирение и сон. URL: <http://dx.doi.org/10.14341/2071-8713-3860> (дата обращения: 16.07.2015).
13. Capuccio F, Taggart F, Kandala N, Urrie A, Peile E, Strangers S, Miller A. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 2008;31(5):619–626.
14. Gronfier C, Luthringer R, Follenius MA. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with delayed growth. A quantitative evaluation of the relationship between growth hormone secretion and delta wave electroencephalographic activity during normal sleep and after enrichment in delta waves. *Sleep*. 1996;19:817–824.
15. Gozal D, Pope DW. Snoring during early childhood and academic performance at ages 13–14 years. *Pediatrics*. 2001;107:1394–1399.
16. Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Holbrook R, Gozal D. Snoring and sleep disordered breathing in young children: subjective and objective correlates. *Sleep*. 2004;27:87–94.
17. American academy of sleep Medicine. Task force sleep related breathing disorder in adult. *Sleep*. 1999;22(5):667–689.
18. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Am Rev Med*. 1976;27:465–484.
19. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):242–252.
20. Corbo G, Fuciarelli F, Foresi A, Benedetto AF. Snoring in children: association with respiratory symptoms and passive smoking. *BMJ*. 1989;299:1491–1494.
21. Montgomery-Downs HE, Thoman EB. Biological and behavioral correlates of quiet sleep respiration rates in infants. *Physiology and Behavior*. 1998;64(5):637–643.
22. Hendele-Amitai A., Kozminsky E. Adenotonsillectomy improves neurocognitive function in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2003;26:999–1005.
23. Русецкий ЮЮ, Черниченко ИЮ, Седых ТК. 10-летний опыт эндоскопической органосохраняющей аденотомии. *Российская ринология*. 2012;3:4–7.
24. Бабак СЛ, Чучалин АГ. Нарушения сна. *Русский медицинский журнал*. 2006;14:16.
25. Klink M, Quan SF. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways disease. *Chest*. 1987;91:540–546.
26. Ancoli-Israel S, DuHamel ER, Stepnowsky C, Engler R, Cohen-Zion M, Marler M. The relationship between congestive heart failure, sleep apnea, and mortality in older men. *Chest*. 2003;124:1400–1405.
27. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:2147–2165.
28. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Young T, Pickering TG. 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. *Circulation*. 2005;111:614–621.
29. Kohyama J, Ohinata JS, Hasegawa T. Blood pressure in sleep disordered breathing. *Arch Dis Child*. 2003;88:139–142.
30. Lopez-Jimenez F, Sert Kuniyoshi FHS, Gami A, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Chest*. 2008;133:793–804.
31. Kapa S, Sert Kuniyoshi FH, Somers VK. Sleep apnea and hypertension: interactions and implications for management. *Hypertension*. 2008;51:605–608.
32. Kim NH. Obstructive sleep apnea and abnormal glucose metabolism. *Diabet Metab J*. 2012;36(4):268–272.
33. O'Driscoll DM, Horne RS, Davey MJ, Hope SA, Anderson V, Trinder J. Increased sympathetic activity in children with obstructive sleep apnea: Cardiovascular implications. *Sleep Med*. 2011;12(5):483–488.
34. Kelly A, Marcus CL. Childhood obesity, inflammation, and apnea: what is the future for our children? *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:202–203.
35. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Somers VK, Dyken ME. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98:772–776.
36. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1744–1749.
37. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R,

- Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686–717.
38. NSpiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *Appl Physiol*. 2005;99:2008–2019.
39. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004;25:735–741.
40. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J*. 1984;108:373–376.
41. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160:521–530.
42. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983;52:490–494.
43. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):670–676.
44. Al-Delaimy WK, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am J Epidemiol*. 2002;155:387–393.
45. Inkster B, Riha RL, Van Look L, Williamson R, McLachlan S, Frier BM, Strachan MW, Price JF, Reynolds RM. Association between excessive daytime sleepiness and severe hypoglycemia in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4157–4159.
46. Harsch IA, Schahin SP, Bruckner K, Radespiel-Troger M, Fuchs FS, Hahn EG, Konturek PC, Lohmann T, Ficker JH. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration*. 2004;71:252–259.
47. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, Mak S, Parker JD, Floras JS, Bradley TD. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2006;166:1716–1722.
48. Bhattacharjee R, Kim J, Alotaibi W. Endothelial dysfunction in non-hypertensive children: potential contribution of obesity and obstructive sleep apnea. *Chest*. 2011;141:682–791.
49. Ip MS, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:348–353.
50. Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, Grone C, Bean JA, Chini B, Bokulic R, Daniels SR. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in children with sleep disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:950–956.
51. Leung LC, Ng DK, Lau MW, Chan CH, Kwok KL, Chow PY, Cheung JM. Twenty-four hour ambulatory BP in snoring children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2006;130:1009–1017.
52. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98:1071–1077.
53. Кожевникова ОВ, Намазова-Баранова ЛС, Абашидзе ЗА, Алтуниин ВВ, Балабанов АС, Широкова ИВ, Кондрахина ИИ, Полунина ТА, Маргиева ТВ. Синдром обструктивного апноэ сна у детей как риск развития сердечно-сосудистой патологии. *Вестник РАМН*. 2015;1:32–40.
54. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042–1046.
55. Lesske J, Fletcher EC, Bao G, Unger T. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia: influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *J Hypertens*. 1997;15:1593–1603.
56. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*. 2003;7:35–38.
57. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens*. 1999;17:61–66.
58. Fung JW, Li TS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE, Hui DS. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest*. 2002;121:422–429.
59. Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Bertozzi N, Manfredini R, Fersini C, Lugaresi E. Undiagnosed sleep disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens*. 1997;15:1227–1233.
60. Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens*. 2007;20:44–52.
61. Randazo DN, Winters SL, Schweitzer P. Obstructive sleep apnea-induced supraventricular tachycardia. *J Electrocardiol*. 1996;29:65–67.
62. Liston R, Deegan PC, McCreery C, McNicholas WT. Role of respiratory sleep disorders in the pathogenesis of nocturnal angina and arrhythmias. *Postgrad Med J*. 1994;70:275–280.
63. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension*. 2007;49:1235–1241.
64. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients 67 with heart failure. *Circulation*. 2000;101:392–397.
65. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest*. 2008;133:927–933.
66. Goodwin JL, Enright PL, Kaemingk KL, Rosen GM, Morgan WJ, Fregosi RF. Feasibility of using unattended polysomnography in children for research report of the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA). *Sleep*. 2001;24(8):937–944.
67. Tam CS, Wong M, McBain R, Bailey S, Waters KA. Inflammatory measures in children with obstructive sleep apnoea. *Child Health*. 2006;42:277–282.
68. Kwork KL, Ng DK, Cheung YF. BP and arterial distensibility in children with primary snoring. *Chest*. 2003;123:1561–1566.
69. Kirk V, Midgley J, Giuffre M, Ronksley P, Nettel-Aguirre A, Al-Shamrani A. Hypertension and obstructive sleep apnea in Caucasian children. *World J Cardiol*. 2010;2(8):251–256.
70. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Oda N, Tanaka A, Yamamoto M, Ohta S, O'Donnell CP, Adachi M. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:612–617.
71. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):269–277. Doi: 10.1164/rccm.200911-1746OC.
72. Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1098–1103.
73. Мадаева ИМ, Шавырталова ОН, Долгих ВВ. Артериальная гипертензия и нарушения дыхания во время сна в педиатрии: результаты пилотного исследования. *Педиатрия. Consilium medicum*. 2009;3.
74. Amin R, Somers VK, McConnell K, Willging P, Myer C, Sherman M, McPhail G, Morgenthal A, Fenchel M, Bean J, Kimball T, Daniels S. Activity adjusted 24 hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing. *Hypertension*. 2008;51:84–91.
75. Archbold KH, Pituch KJ, Panahi P, Chervin RD. Symptoms of sleep disturbances among children at two general pediatrics clinics. *J Pediatr*. 2002;140:97–102.
76. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342:1378–1384.
77. Soukhova O'Hare G.K., Roberts A.M., Gozal D. Impaired control of renal sympathetic nerve activity following neonatal intermittent hypoxia in rats. *Neurosci Lett*. 2006;399(3):181–185.
78. Лаптев ДН, Шмушкович ИА. Аритмогенный эффект гипогликемии. *Сахарный диабет*. 2012;1:25–30.
79. Рябыкина ГВ, Лаптев ДН, Соболев АВ, Сеид-Гуссейнов АА, Волков ИЭ. Исследование интервала Q–T у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа, при холтеровском мониторинге ЭКГ. *Сахарный диабет*. 2007;2:19–23.