

*На правах рукописи*

**Кожевникова Ольга Викторовна**

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

14.01.08 – Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Научный центр здоровья детей» Минздрава России

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**

**Официальные оппоненты:** Заведующая кафедрой кардиологии и персонифицированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», доктор медицинских наук, профессор

**Котовская Юлия Викторовна**

Заведующий отделением восстановительного сна федерального государственного бюджетного учреждения «Клинический санаторий «Барвиха» Управления делами Президента РФ, доктор медицинских наук, профессор

**Бузунов Роман Вячеславович**

Руководитель Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков федерального медико-биологического агентства России на базе Центральной детской клинической больницы федерального медико-биологического агентства России, доктор медицинских наук, профессор

**Макаров Леонид Михайлович**

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Защита состоится «...» 2017 года в «\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при федеральном государственном автономном учреждении «Научный центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного автономного учреждения «Научный центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1 и на сайте <http://www.nczd.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор РАН

И.В.Винярская

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность

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 (Бойцов С.А., 2006; Оганов Р.Г., 2011; Шальнова С.А., 2012; ВОЗ, 2013). В последние годы возросла значимость сосудистых поражений сердца и головного мозга в структуре причин смерти уже и подростков (Баранов А.А., 2012).

Показано, что артериальная гипертензия вносит наибольший вклад в смертность населения РФ, и по данным популяционных исследований, у детей и подростков составляет 2-18% (Оганов Р.Г., 2011). Хотя 40-65% «ювенильных» артериальных гипертензий имеют прогрессирующее течение и формируют сердечно-сосудистые болезни у взрослых (Беленков Ю.И., 1987, Леонтьева И.В., 1995, Бойцов С.А., 2006), дебют заболевания часто остается незамеченным (Белозеров Ю.М., 2001; Баранов А.А., 2005, Леонтьева И.В., 2006, Sinha M.D., 2007).

Артериальная гипотензия является другой важной, но пока плохо изученной проблемой. Статистические данные последних лет свидетельствуют о тенденции к росту ее частоты и омоложению (Белозеров Ю.М., 2004, Леонтьева И.В., 2005, Александров А.А., 2011). Внедрение в практику длительных мониторингов ЭКГ и артериального давления улучшило диагностику, но проблема раннего выявления и профилактики этой патологии у детей сохраняется (Макаров Л.М., 2008, Мадаева И.М., 2009).

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). Новое направление, фокусирующее внимание клиницистов на эндотелии, получило импульс для развития благодаря созданию неинвазивных методов исследования. Была доказана связь ремоделирования сосудистой стенки с общей смертностью у взрослых (Lourent S., 2003, Бойцов С.А., 2006). 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 (Дзяк Т.В., 2012).

Уже нет сомнений, что сосудистые атерогенные повреждения имеют начало в детском возрасте, в котором и необходимо проведение первичной профилактики (Александров А.А., 2004, Автандилов А.Г., 2005, Оганов Р.Г., 2011), при этом не развита практика выявления начальных проявлений нарушения функции крупных артерий у детей.

Проблема атеросклероза неразрывно связана с другой проблемой, стоящей сегодня перед общественным здравоохранением всего мира, - ожирением, которое по мнению многих ученых, является основным фактором риска фатальных исходов и тяжелых жизнеугрожающих осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, приводит к 17 миллионам ежегодных смертельных исходов ([www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/ru](http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/ru), ВОЗ, 2002). 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 (Петеркова В.А., 2004, Дедов И.И., 2006, Розанов В.Б., 2008).

Обзор научных работ за 1970 - 2015 гг. освещает связь сердечно-сосудистых болезней, ожирения, а также патологии углеводного обмена с нарушением дыхания во время сна (Баранов А.А., 2006; Kheirandish-Gozal L. et al, 2012; Бузунов Р.В., 2012; Струева Н.В., Полуэктов М.Г., 2013; Inkster B.I., 2013). При этом синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) рассматривают как одну из основных причин развития сердечно-сосудистых катастроф у взрослых (Kuniyoshi F.H.S. et al, 2008). У детей изучение этой проблемы пока не получило достаточного развития, хотя детский СОАГС встречается в 1-13%, и есть основания полагать, что он часто остается незамеченным (Gozal D., 2007; Mindell J.A., Owens J.A., 2010; Verhulst S.L., 2010).

Таким образом, высокая смертность от сердечно-сосудистых болезней, сложившаяся концепция непрерывности их развития от факторов риска до развития хронической патологии, новые знания о сердечно-сосудистых заболеваниях 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  $\geq 85$ -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 значительно 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  $\geq 85$ -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  $\geq 85$ -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  $\geq 85$ -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  $\geq 85$  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 мониторинга 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 (ЕСО) (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.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**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 2015 гг. в соответствии с планом научно-исследовательских работ учреждения.

В исследование были включены 854 ребенка (рис.1): 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 в ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России.

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.). Лабораторные исследования, биохимический анализ крови (в том числе липидный спектр, уровень глюкозы) проводился на приборе Unicel DxС600, Beckman Coulter, USA в клинко-диагностической лаборатории НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» (заведующий - д.м.н. Маянский Н.А.). 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 - Ревуненков Г.В.).

Оценка массы тела и роста проводилась в соответствии с последними рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ([http://www.who.int/growthref/who2007\\_weight\\_for\\_age/en/index.html](http://www.who.int/growthref/who2007_weight_for_age/en/index.html)). ИМТ рассчитывался традиционно, по формуле: масса (кг) /рост (м)<sup>2</sup>. Нормальные значения ИМТ оценивались при показателе  $\pm 1$  стандартное отклонение (SD) от медианы нормы в зависимости от возраста и пола; избыточная масса тела - при  $1SD < \text{ИМТ} < 2SD$ , ожирение - при  $\text{ИМТ} > 2SD$ ; кроме того, пациенты при росте  $\geq 85$ -го перцентиля половозрастной нормы (выше среднего роста и высокорослые, далее называемые «высокими») были объединены в отдельную группу детей для дополнительного исследования.

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.

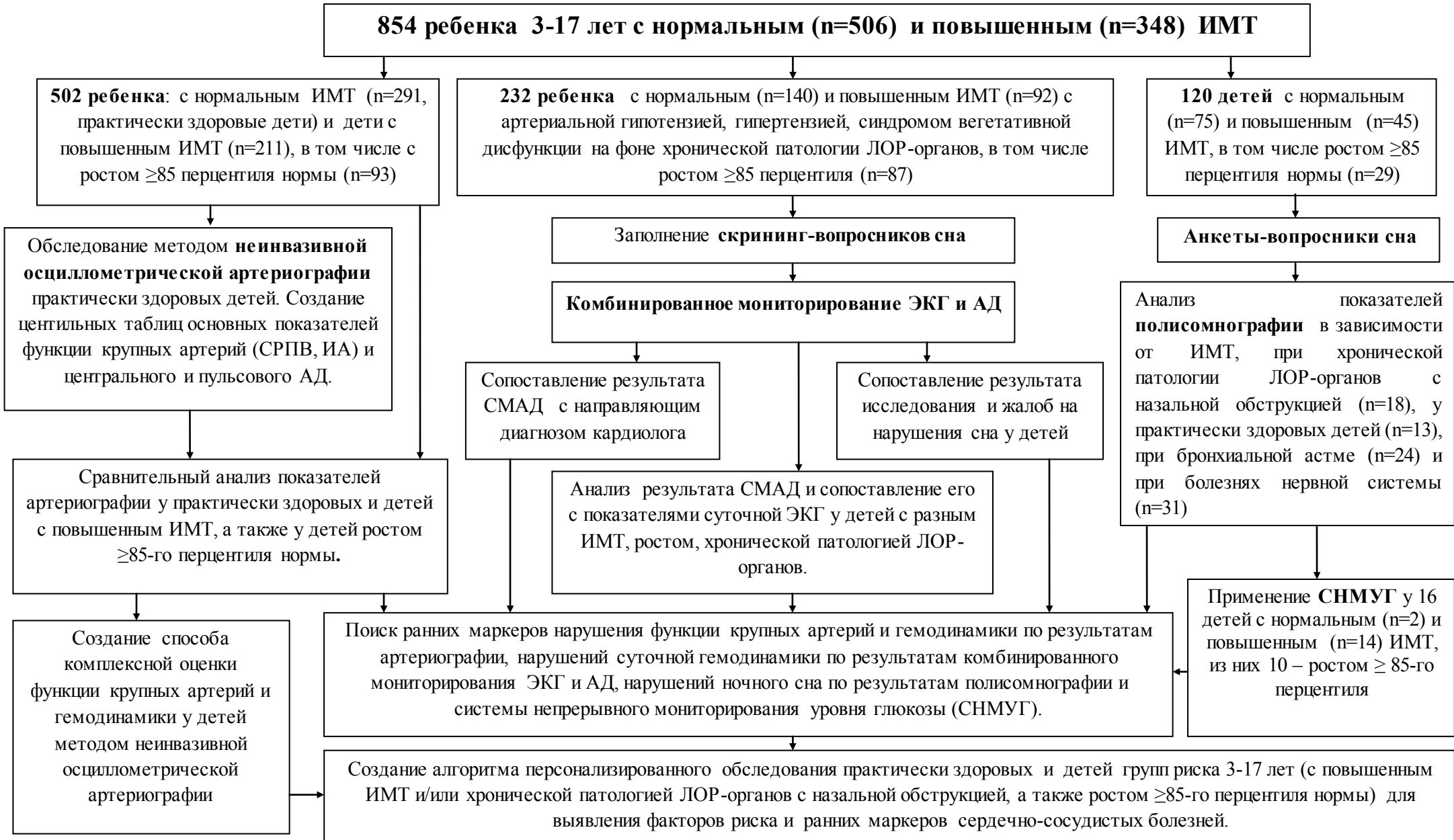
**Неинвазивная осциллометрическая артериография** проводилась на портативном артериографе – ArterioGraph, Венгрия (TensioMed Ltd). Прибор валидирован в соответствии с международным протоколом ESH 2002 и регистрирует колебания плечевой артерии и отраженную от бифуркации аорты пульсовую волну. Для получения объективных данных соблюдались меры стандартизации исследования: состояние спокойного бодрствования пациента, исключение перед исследованием плотной еды, тонизирующих напитков, активного и пассивного курения. Уровни систолического и диастолического артериального давления в момент регистрации параметров артериографии были менее 95-го перцентиля поло-ростовой нормы для исключения погрешностей измерения от случайных ситуационных факторов, например, фактора «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 и времени между появлениями двух волн (пульсовой и отраженной от бифуркации аорты и крупных артерий). Отражает нарушение функции и ремоделирование стенки крупных артерий. У детей показатель изучен недостаточно.

- *Индекс аугментации (ИА, %)* – показатель прироста давления, который определяется как разница амплитуд поздней (отраженной) (P2) и ранней систолической волны (P1), деленная на пульсовое АД (ПАД) по формуле:  $ИА = (P2 - P1 / ПАД) \times 100$ . Зависит от общего периферического сопротивления сосудов и эластического сопротивления сосудистой стенки. В норме имеет отрицательное значение, а при ремоделировании стенки крупных артерий повышается. У детей показатель изучен недостаточно.

- *Центральное давление в аорте (ЦАД, мм рт. ст.)* – вычисляется также автоматически, является наиболее интегративным расчетным параметром центральной гемодинамики на основании физиологической взаимосвязи с диастолическим, средним артериальным давлением, индексом аугментации (ИА). У детей ранее не изучалось.

- *Пульсовое артериальное давление (ПАД, мм рт. ст.)* на плечевой артерии – является разницей систолического и диастолического АД и результирующей величиной взаимодействия ударного объема сердца, общего периферического сопротивления сосудов, упругого напряжения аорты и крупных артерий. У детей изучен недостаточно.



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

Обследовано 502 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет (227 девочек и 275 мальчиков). 1-я группа - практически здоровые дети (n=291), 2-я группа – дети с повышенным индексом массы тела (n=211, из них с избыточной массой тела 104 и ожирением - 107).

1-я группа формировалась из практически здоровых детей при проведении профилактических осмотров, в том числе выездных, школьников (г. Москва) и детей из детских садов (Москва и Московская область). Просматривались медицинские карты, при необходимости проводились консультации специалистов, дополнительные исследования. Критерии включения в исследование: отсутствие острой и хронической соматической патологии, нормальный индекс массы тела по полу и возрасту.

2-я группа - 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. Критерием исключения были: пороки развития, в том числе сердца, гемодинамически значимые аритмии, органическая патология нервной системы, патология почек, эндокринная или генетически-обусловленная форма ожирения.

**Комбинированное суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления** проводили с помощью аппарата Astrocord HS E2 bp (Медитек, ЗАО, Россия), который валидирован в соответствии с международным протоколом ESH 2001. 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<sup>30</sup>) 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.
- Индексы времени гипертензии (ИВ, %) – для систолического и диастолического АД выше 95-го перцентиля для данного пола и роста (Soergel M.S. et al., 1997).

- *Индексы времени гипотензии (ИВ,%)* – для систолического и диастолического АД ниже 10-го перцентиля для данного пола и роста (Soergel M.S. et al., 1997).

- *Суточные индексы (СИ, %)* для систолического и диастолического АД по формуле:  $СИ = [(АД\text{ день} - АД\text{ ночь}) / АД\text{ день}] \times 100\%$  (Рогоза А.Н., 2005).

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. Критерии формирования групп по суточной динамике АД были общепринятые [Рогоза А.Н., 2005]:

- *non-dipper* - снижение САД и/или ДАД ночью менее 10%;
- *dipper* - снижение САД и/или ДАД ночью более 10%, но менее 20 %;
- *over-dipper* - снижение САД и/или ДАД ночью более 20%.
- *night-peaker* - повышение САД и/или ДАД ночью;

Одновременный мониторинг ЭКГ проводили по трем модифицированным отведениям с последующим качественным и количественным анализом: ЧСС днем и ночью; суточной, дневной, ночной и утренней вариабельности ритма сердца (ВРС, мс), анализом нарушений ритма сердца (блокады, паузы, экстрасистолия), а также электрической систолы желудочков (QT, с).

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 кардиологом с предварительным диагнозом после трехкратного измерения АД методом Короткова, которое фиксировалось в истории болезни.

Критерии включения в исследование – синдром вегетативной дисфункции, артериальная гипотензия или гипертензия, цефалгии на фоне нормального или избыточного индекса массы тела. Критерии исключения – гемодинамически значимые аритмии, пороки развития, органическая патология нервной системы, эндокринная форма ожирения, патология почек.

Перед исследованием 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».

**Полисомнография** проводилась на аппарате экспертного класса Embla S7000 (США). Проведен анализ процентной представленности стадий сна (S1, S2, S3, S4, REM) по отношению к общему времени сна; показателя общего времени бодрствования внутри сна (Awake,%); индекса апноэ/гипопноэ (событий/

час); средней частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин); variability ритма сердца (BPC, мс); уровня насыщения крови кислородом (SPO<sub>2</sub>,%). Период проведения полисомнографии определялось обычным временем отхода ко сну (21.30-22.30) и естественным пробуждением ребенка (8.00-9.00). Оценка параметров проводилась в соответствии с международными рекомендациями и критериями (Rechtschaffen A. и Kales A., 1968; Iber C., Ancoli-Israel S., Chesson A.L., Quan S.F., 2007).

Таблица 1.

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

Критерии соответствия	Группа сравнения	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
Критерии включения	ИМТ $\pm$ 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 назальной обструкцией в период обследования, ожирение.	Патология ЛОР-органов с назальной обструкцией.

Примечание - ИМТ – индекс массы тела.

Обследовано 120 детей в возрасте от 3 до 17 лет ( $9,9 \pm 3,9$  лет) – 41 девочка и 79 мальчиков. Дети были распределены: I-я группа – дети с болезнями нервной системы (n=31), II-я – с хронической патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией (n=18), III-я – с бронхиальной астмой (n=24), IV-я – с избыточной массой тела и ожирением (n=34) (табл.1)

На предварительном этапе обследования проводилось заполнение анкеты-вопросника сна (Абашидзе Э.А., 2012) совместно с пациентами и их родителями.

**Системой непрерывного мониторинга уровня глюкозы (СНМУГ)** в тканевой жидкости (прибор Guardian REAL-Time, Medtronic MiniMed, США) автоматически считывались показатели сенсора каждые 10 секунд в диапазоне

2,2–22,2 ммоль/л, затем данные обрабатывались с помощью программы. В течение исследования (72 часа) велся дневник с указанием времени приемов пищи, сна и физической активности. Концентрация глюкозы 3,3 ммоль/л была выбрана в качестве нижнего гликемического порога, а 6,1 ммоль/л — в качестве верхнего гликемического порога. Метод валидирован по гипогликемии (Cheyne E., 2002). Нами проведено обследование 16 детей в возрасте 8-17 лет, из них - 14 детей с избыточной массой тела или ожирением. Критерий включения – дети с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна по результатам полисомнографии.

*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 мониторинга глюкозы) квартильные оценки были заменены средним (M) и стандартным отклонением (SD), также приводились минимальные и максимальные значения. Оценки воспроизводимости результатов исследования 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 числового 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 эти 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 Т-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 статистических 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.

### **Результаты исследований и их обсуждение**

Для выявления начальных проявлений нарушения функции крупных артерий и периферической и центральной гемодинамики был применен *метод неинвазивной осциллометрической артериографии*, который доказал свою информативность у взрослых, но практически не применяется в педиатрии. В связи с отсутствием разработанных в педиатрии норм нами были изучены и впервые разработаны показатели артериографии у практически здоровых российских детей.

Показатели функции крупных артерий – скорость распространения пульсовой волны (коэффициент внутриклассовой корреляции - ICC-0,90) и индекс аугментации (ICC-0,81) проявили отличную воспроизводимость показателей. Центральное АД (ICC-0,65) и пульсовое АД (ICC-0,66) показали хорошую воспроизводимость у детей общей выборки. Поскольку в общей выборке у всех показателей выявлена значимая связь с ростом, в отличие от возраста, нами был проведен анализ изменчивости этих показателей в зависимости и от возраста, и роста детей.

При оценке медиан показателей функции крупных артерий, центральной и периферической гемодинамики у мальчиков и девочек значимые различия отмечены только для центрального АД (89 и 92 мм рт.ст., соответственно,  $p=0,014$ , по критериям Манна-Уитни).

Однако найденная нами статистическая значимость различий медиан показателей артериографии в группах по возрасту и росту подтверждает существование системных факторов, обуславливающих градацию этих уровней. С возрастом у детей имеет место увеличение скорости распространения пульсовой волны, пульсового и центрального АД и снижение индекса аугментации. Следует отметить, что наименьшая возрастная динамика отмечена для скорости распространения пульсовой волны.

Распределение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) – ключевого показателя артериографии - в выборке здоровых детей тяготеет к нормальному с существованием небольшого числа увеличенных значений. В

табл.2 представлены основные перцентили показателя в популяции по возрасту, росту и полу. Медиана СРПВ повышается значимо у девочек в период с 6-8 до 9-11 лет с 5,6 до 6,1 м/с ( $p < 0,001$ ) и в группе роста 140-149см ( $p < 0,001$ ), что, вероятно, является возрастной особенностью лиц женского пола, достигших препубертатного возраста. У мальчиков, чей физиологический пубертат стартует позднее и отмечается более вариативное его начало, эта динамика четко не прослеживается.

Таблица 2

**Перцентили скорости распространения пульсовой волны (СРПВ, м/с) у здоровых детей в зависимости от возраста (лет), пола и роста (см).**

	n	Min	Max	P10	Med	P90	P95
<b>Пол:</b>							
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
<b>Возраст: (девочки)</b>							
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	<b>6,1</b>	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
<b>Рост: (девочки)</b>							
≤ 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	<b>6,2</b>	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

*Примечание: Min – минимум, Max – максимум, Med – медиана; P10, P90, P95 - перцентили*

Далее нами проведено сравнение уровня СРПВ с результатами международного популяционного исследования (Hidvegi E.V. et al, 2013). 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. В то же время, 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, что является отражением повышенного риска развития сердечно-сосудистых болезней у российских детей этого возраста и может, в конечном итоге, определять катастрофически высокую смертность молодых россиян от сердечно-сосудистых болезней. Возможным объяснением этого окна может быть ранний возраст начала активного и пассивного табакокурения среди российских школьников (9 лет) (Баранов А.А., 2015, Шальнова С.А., 2012).

Второй ключевой показатель функции крупных артерий, индекс аугментации, имеет в выборке визуально нормальное распределение и различается между группами, как по росту ( $p < 0,001$ ), так и по возрасту ( $p = 0,009$ ) у мальчиков и у девочек. Заметна нелинейная динамика понижения показателя со значимым снижением у мальчиков и девочек в период между 6-8 и 9-11 годами, или при росте  $\geq 150$  см, а у мальчиков, дополнительно, в ростовой группе – 130-139 см (таблица 3).

**Таблица 3**  
**Перцентили индекса аугментации (ИА, %) у здоровых детей в зависимости от роста (см) и пола.**

Рост	n	Min	Max	P10	Med	P90	P95
<b>Девочки</b>							
≤ 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	<b>-58</b>	-47	-45
<b>Всего</b>	147	-79	-20	-66	-49	-36	-34
<b>Мальчики</b>							
≤ 129	42	-65	-24	-57	-47	-34	-34
130-139	40	-74	-31	-66	<b>-51</b>	-42	-34
140-149	41	-83	-26	-67	-50	-37	-33
≥ 150	21	-87	-41	-70	<b>-62</b>	-54	-47
<b>Всего</b>	144	-87	-24	-67	-51	-36	-34

*Примечание к таблице: Min – минимум, Max – максимум, Med – медиана; P10, P90, P95 – перцентили*

В целом индекс аугментации у мальчиков становится значимо ниже, чем у девочек, в «старшей» ростовой группе  $\geq 150$  см ( $p < 0,001$ ). Это согласуется с результатами исследований венгерских специалистов [Hidvegi E.V. et al, 2014]. При сравнении с международным популяционным исследованием вновь было выявлено более раннее значимое снижение и этого показателя 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 уже 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 между 6-8 и 9-11 годами ( $p = 0,026$ ), или группами роста 140-149 см и  $\geq 150$  см ( $p = 0,003$ ), что вновь приковывает внимание к этому возрасту (таблица 4), как ключевому для реализации профилактических программ.

**Таблица 4**

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

Рост	n	Min	Max	P10	Med	P90	P95
<b>Девочки</b>							
≤ 129	49	74	103	81	90	97	99
130-139	39	77	105	81	91	101	104
140-149	40	74	107	83	<b>94</b>	103	104
≥ 150	19	81	105	90	<b>97</b>	104	105
<b>Всего</b>	147	74	107	81	92	102	103
<b>Мальчики</b>							
≤ 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
<b>Всего</b>	144	69	113	80	89	103	104

*Примечание: Min – минимум, Max – максимум, Med – медиана; P10, P90, P95 - перцентили*

Пульсовое АД 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.

Распределение в выборке пульсового АД тяготеет к нормальному без половых различий с признаками асимметрии и с некоторым количеством увеличенных значений. Повышение уровня пульсового АД значимо только у девочек к 6-8 и с 9-11 к 12-14 годам ( $p = 0,036$ ), а по группам роста у девочек ( $p < 0,001$ ) с началом в более ранней ростовой группе (130-139 см), чем у мальчиков -  $\geq 150$  см ( $p = 0,004$ ), критерий Краскала-Уоллиса. В таблице 5 представлено распределение перцентилей пульсового АД в общей группе детей, отдельно по возрасту и росту. Выявленные у здоровых детей

положительные связи пульсового АД со скоростью распространения пульсовой волны ( $p=0,028$ ), систолическим ( $p<0,001$ ) 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.

**Таблица 5.**  
**Перцентили пульсового АД (ПАД, мм рт. ст.) у здоровых детей по возрасту (лет) и росту (см).**

<b>Возраст</b>	<b>n</b>	<b>P5</b>	<b>P10</b>	<b>P50</b>	<b>P90</b>	<b>P95</b>
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	<b>52</b>	62	62
15-17	10	35	40	52	67	72
<b>Рост</b>	<b>n</b>	<b>P5</b>	<b>P10</b>	<b>P50</b>	<b>P90</b>	<b>P95</b>
≤ 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	<b>52</b>	62	64

*Примечание: Min – минимум, Max – максимум, Med – медиана; P5, P10, P90, P95 – перцентили.*

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 здоровых детей. Уровни систолического и диастолического АД у всех детей были менее 95-го перцентиля по росту и полу, но медианы в группе с повышенным ИМТ значимо смещены в сторону больших значений по сравнению с группой здоровых детей (табл.6).

Различия показателей физического развития и АД по полу в обеих группах не были получены. Обращает 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: 22% в группе практически здоровых детей и 44% в группе с повышенным ИМТ. Фактор высокого роста мы исследовали дополнительно. Дети с

избыточной массой тела и ожирением различались между собой только по ИМТ и уровню систолического АД.

При повышенном ИМТ более выраженная изменчивость возрастной динамики показателей функции крупных артерии и гемодинамики отмечена у мальчиков, а не у девочек в отличие от нормы. 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 ( $p<0,001$ ).

Таблица 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
<b>Мальчики (n=275)</b>			
Возраст, лет	9(8-10)	10 (8-13)	$p>0,05$
Рост, см	137 (129-144)	149(138-165)	$p<0,001$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	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)	$p<0,05$
<b>Девочки (n=227)</b>			
Возраст, лет	9 (8-10)	10 (8-12)	$p>0,05$
Рост, см	135 (127-145)	146 (133-160)	$p<0,001$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	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)	$p<0,05$

*Примечание: НК — нижний квартиль, ВК — верхний квартиль. ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД. Между мальчиками и девочками в каждой группе по параметрам возраста, физического развития, САД и ДАД различий не получено.*

При повышенном ИМТ воспроизвелась аналогичная норме возрастная динамика скорости распространения пульсовой волны с более ранним повышением у девочек – в 9-11 лет ( $p=0,032$ ). Повышение этого показателя у мальчиков с 9-11 к 12-14 годам, в отличие от нормы, стало значимым ( $p<0,001$ ), что отражает усиление риска развития сердечно-сосудистых болезней. Отмечены различия этого показателя у групп с нормальной, избыточной массой тела и ожирением ( $p=0,042$ , критерий Краскала-Уоллиса). Появление значимой связи скорости распространения пульсовой волны с индексом массы тела ( $r=0,174$ ,  $p<0,001$ ) отмечено только при ожирении,

вследствие того, что у 11 детей (10%) были получены особенно высокие цифры этого параметра (более 10 м/с), свидетельствующего о уже имеющемся 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. Отсутствие 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.

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 ( $r = 0,003$ ,  $p = 0,949$ ). Отмечается появление значимого различия между группами с повышенным ИМТ и нормальным ИМТ по уровню СРПВ только в «старшей» ростовой группе  $\geq 150$  см ( $p = 0,006$ ). 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.

Второй ключевой показатель эндотелиальной функции – *индекс аугментации* (ИА) значимо снижается (отрицательное значение становится дальше от нуля) при переходе от нормальной к избыточной массе тела. 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 ( $p = 0,002$ ). Это позволяет охарактеризовать его как более ранний маркер, изменяющийся уже на этапе избыточной массы тела, до наступления ожирения.

Следует отметить, что при изучении корреляций показателей функции крупных артерий и гемодинамики с параметрами липидограммы крови положительная связь выявлена только для индекса аугментации с уровнем ЛПВП ( $r = 0,424$ ,  $p < 0,001$ ) и пульсового АД с триглицеридами ( $r = 0,534$ ,  $p < 0,001$ ).

Связь центрального АД с индексом массы тела 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 высокой интегративности этого параметра гемодинамики (Дзяк Т.В., 2012).

Что касается пульсового АД, то нами также отмечено его повышение при увеличенном ИМТ ( $p<0,001$ ). Значимое повышение ПАД у детей с повышенным ИМТ по сравнению с нормальным ИМТ регистрировалось так же, как и индекс аугментации в группе роста 140-149 см (что соответствует 9-11 годам).

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, периодов ускоренного роста, наличия наследственности по сердечно-сосудистой патологии, ожирению и сахарному диабету. Несмотря на отсутствие жалоб, других отклонений в состоянии здоровья на момент исследования, выявленные нарушения функции крупных артерий и гемодинамики позволили включить этих детей в группу риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний, а изменение показателей индекса аугментации и пульсового АД отнести к ранним маркерам развития сердечно-сосудистых болезней. Тем более, что в общей выборке ( $n=502$ ) повышение пульсового АД >90-го перцентиля у каждого третьего пациента сопровождалось повышением скорости распространения пульсовой волны ( $\chi^2=8,3$ ,  $df=1$ ,  $p=0,004$ ). Это означает также, что в отсутствии



других технических возможностей, определение пульсового АД является скрининговым для выявления детей группы риска по сердечно-сосудистым болезням.

По результатам УЗИ проявление метаболических нарушений в виде жирового гепатоза было выявлено у 44 детей (41%) при ожирении. При этом скорость распространения пульсовой волны и центральное АД проявили себя как маркеры жирового гепатоза (специфичность 60%, чувствительность 69%). Это согласуется с данными, полученными у взрослых зарубежными авторами (Ferreira D.L., 2015).

Далее мы проанализировали влияние на изменения функции крупных артерий и гемодинамики фактора роста, ранее в этом контексте не изученного. В группе детей с повышенным ИМТ в 2 раза чаще отмечен рост  $\geq 85$ -го перцентиля нормы. 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 (Милягин В.А., 2009). Кроме этого, у них значимо ниже был уровень ЛПВП в сыворотке крови ( $p = 0,012$ ). Это свидетельствует о высоком росте при повышенном индексе массы тела как о дополнительном факторе риска развития сердечно-сосудистых болезней.

*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.*

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 выявления особенностей начальных проявлений нарушения гемодинамики, в зависимости от индекса массы тела, роста, а также времени суток мониторирования у детей на другой случайной выборке (рис.1).

Структура жалоб у обследованных детей ( $n=232$ ) на приеме у кардиолога, была следующая: головокружения (27%); синкопе, пресинкопе (24%); сердцебиение (20%), одышка, нарушение дыхания (11%), плохой сон (3%). Повышенная дневная сонливость (37%) была второй по встречаемости жалобой после головной боли (51%). В контексте изучения нарушений сна у

детей и подростков повышенная дневная сонливость указывается как предиктор нарушения дыхания во время сна - синдрома апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) (Gottlieb D.J., 2003, Mindell J.A., 2009, Inkster B., 2013).

В связи с наличием единичных предъявляемых жалоб на качество ночного сна у детей и для получения дополнительной информации об этом периоде суток мы применили разработанные нами **скрининг-вопросники сна**. В результате этого спектр жалоб пациентов был существенно дополнен, хотя графа «затрудняюсь ответить» часто использовалась родителями, что отражает сниженное внимание родителей к качеству сна ребенка. В исследуемой выборке (n=232) 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). С одинаковой частотой у мальчиков и девочек отмечена 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 (Mindell J.A., 2009, Kheirandish-Gozal L. et al, 2012).

Основной причиной нарушения дыхания во время сна у детей является хроническая патология ЛОР-органов (Mindell J.A, 2009), которая в представленной выборке отмечалась у 72% девочек и 89% мальчиков. Постоянная назальная обструкция наблюдалась у 9% девочек и 3% мальчиков на фоне искривления носовой перегородки, аденоидов 2-3 степени, круглогодичного хронического аллергического ринита, поллиноза в стадии обострения. Периодическое нарушение дыхания на фоне рецидивирующих носовых кровотечений, сезонных обострений ринита, хронического компенсированного тонзиллита, аденоидных вегетаций 1 степени, искривления носовой перегородки, после оперативной коррекции патологии ЛОР-органов (септопластика, адено-тонзиллэктомия) было выявлено у 24% девочек и 54% мальчиков. При этом, 39% девочек и 32% мальчиков, и их родителей, имея выявленную хроническую патологию ЛОР-органов, не предъявляли субъективных жалоб на нарушение дыхания.

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 (В.И.Петров, 2006 г.).

После экспертного анализа проведенного мониторингования в исследование АД и ЭКГ было включено 211 детей (21 ребенок был исключен вследствие нарушения режима сна-бодрствования). По результатам анализа СМАД у 52%

детей 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 199 детей (из 211) были классифицированы по группам АД следующим образом: 54 (26%) ребенка вошли в группу «Гипертензия», 97 (46%) - в группу «Гипотензия», 22 ребенка (10%) при индексе времени <25% были отнесены в группу «СВД», 26 (12%) детей с гипотензией днем и гипертензией ночью составили группу «Гипо-гипертензия». 12 (6%) детей не прошли классификацию вследствие комбинированных нарушений систолического, диастолического АД и их суточной динамики.

Для поиска проблем, затрудняющих раннюю диагностику гипертензии и гипотензии, мы сравнили первичный диагноз кардиолога, сформированный по результатам осмотра и 3-х кратного измерения АД методом Короткова, с результатами СМАД. Ошибки при определении типа изменения АД на первичном приеме у кардиолога чаще отмечались при 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 данным СМАД артериальная гипотензия при углубленном обследовании выявлялась 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 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 может 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 детей в 1,8 раза чаще, чем гипертензия. Циркадианные особенности гипотензии с преобладанием индекса времени в дневное время, т.е. в период бодрствования (медиана ИВ днем - 50%, 8% ночью), по-видимому, способствуют большему количеству предъявляемых жалоб на приеме у врача при гипотензии, чем при гипертензии. 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 ( $p=0,045$ ). У 36 (37%) детей 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.

*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, в обоих случаях преимущественно в ночное время. Изолированной систолической гипертензии в нашей выборке не было. Это еще раз 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.

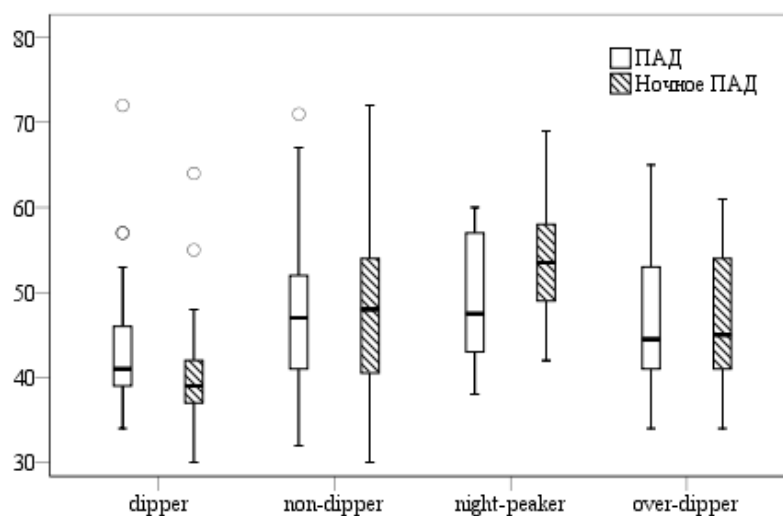
В группе «*Гипо-гипертензия*» у 26 детей (100%) было изменено диастолическое АД, а у 50% детей в сочетании с систолическим АД в виде гипотензии днем и гипертензии ночью. Почечный и нейроэндокринный характер изменений АД у этих детей был исключен, т.е. выявленные изменения имели системный характер. Дополнительное 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). 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). Храп – один из основных признаков синдрома апноэ/гипопноэ сна (СОАГС), изменяющего гемодинамику в период ночного сна у взрослых (Verhulst S.L., 2007). Таким образом, у детей в выборке с широко представленной хронической патологией ЛОР-органов и гипотензией днем необходимо также исследовать и ночную гемодинамику.

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). Важно подчеркнуть изменение суточной динамики АД с 9-11 лет с максимальной представленностью в возрасте 15-17 лет, что еще раз указывает на необходимость особого внимания к детям младшего школьного возраста, как целевой группе по началу развития

сердечно-сосудистых болезней. В нашем исследовании преобладали дети с типом суточной динамики non-dipper (57%), одинаково часто как при гипотензии, так и при гипертензии. Тип night-peaker в основном был представлен в группе «Гипертензия» и, ожидаемо, в группе «Гипогипертензия» ( $p < 0,001$ , критерий хи-квадрат), причем, практически все дети с этой суточной динамикой имели жалобу на храп.

Нами также отмечено, что суточная динамика у non-dipper характеризовалась недостаточным снижением ночью систолического АД, у over-dipper – избыточным снижением диастолического АД, а у night-peaker – повышением систолического и недостаточным снижением диастолического АД. 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,  $p < 0,001$ ), что уже было отражено в ранее проведенных исследованиях (Soergel M., 1997; Magnussen C.G. et al, 2009), и, наряду с систолическим АД, участвует в формировании пульсового АД.

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,  $p = 0,046$ ) (рис.2). 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), а наименьшая - у dipper (39),  $p < 0,001$ .



**Рис. 2.** Диаграмма распределения уровня пульсового среднесуточного и средненочного АД (ПАД, мм рт.ст.) по группам суточной динамики АД

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» ( $p = 0,004$ ).

В группе «Гипертензия» 50% детей были с повышенным ИМТ, в группе «Гипотензия» преобладали дети с нормальным ИМТ (61%) и с избыточной массой тела (27%), а наименьшее количество детей с ожирением было в группе «Гипо-гипертензия» (7%), хотя значимые различия между группами АД по ИМТ нами не были получены. 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 критерий Краскала-Уоллиса).

*Комбинированное исследование суточного мониторирования АД одновременно с ЭКГ* расширяет возможности исследования показателей гемодинамики. Мы проанализировали признаки нарушения ритма и проводимости сердца у детей в зависимости от ИМТ и выявили некоторые различия по большинству показателей суточной ЭКГ, но значимая связь с повышенным ИМТ зарегистрирована только для непостоянной, преимущественно в ночные часы, атриовентрикулярной (АВ) блокады 1-й и 2-й (Мобиц I) степени ( $p = 0,024$ ).

У 62% детей (из  $n = 211$ ) регистрировалось непостоянное удлинение электрической систолы желудочков (QT) на 0,06-0,16с преимущественно в период ночного сна. Эти изменения были выявлены во всех группах АД, однако, преобладали все же у детей с гипотензией, и типом суточной динамики non-dipper. Группы «Гипотензия» и «Гипо-гипертензия» выделяются в общей выборке 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.

При стабильной артериальной гипертензии зарегистрирована более низкая вариабельность ритма сердца по сравнению со стабильной гипотензией ( $p=0,026$ ). При сравнении групп «Гипертензия», «Гипотензия», «Гипо-гипертензия» и «СВД» выявлены различия по суточной ( $p<0,05$ ) и, особенно, утренней вариабельности ритма сердца (критерий Краскала-Уоллиса,  $p=0,016$ ) между группами. Более низкая ВРС при синдроме вегетативной дисфункции указывает на электрическую нестабильность миокарда у детей групп риска (с хронической патологией ЛОР-органов и/или повышенным ИМТ) на ранних этапах развития сердечно-сосудистых болезней.

В общей выборке *детей ростом  $\geq 85$ -го перцентиля нормы* было всего 87 (38%): при избыточной массе тела и ожирении 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. При повышенном ИМТ лабильная диастолическая гипотензия в 5 раз чаще регистрировалась у детей ростом  $\geq 85$ -го перцентиля. Причем, если для дневного диастолического АД связь с высоким ростом была пограничная ( $p=0,055$ ), то для ночного – значимая ( $p<0,001$ , критерий независимости  $\chi^2$ ).

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 получены эпизоды более выраженного удлинения электрической систолы желудочков - QT ( $p=0,023$ ). Выявленные особенности гемодинамики указывают на рост  $\geq 85$ -го перцентиля нормы, как на дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых болезней.

*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), вариабельности ритма сердца, наличия АВ блокад в ночной период у детей групп риска (с хронической патологией ЛОР-органов и/или с повышенным ИМТ, а также ростом  $\geq 85$ -го перцентиля нормы).*

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 (рис.1).

***Результаты полисомнографии (ПСГ) у детей в норме и при патологии.***

Лишь единичные родители на первичном приеме активно предъявляли жалобы на нарушение сна у ребенка, а при последующем заполнении разработанных нами анкет-вопросников сна они указывали на эти проблемы уже у 85% детей. При сопоставлении результата применения вопросников 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 сна указали на это только у 46% и 41% детей, соответственно, что вновь подтверждает недооценку проблемы. Сравнительная оценка субъективных жалоб (по анкетам-вопросникам сна) по группам детей с патологиями показала, что нарушение дыхания во сне, храп и дневная сонливость преобладали у детей II и IV групп. У детей I группы основные жалобы были связаны с нарушением сна, а не с дыхательными нарушениями во время сна. В III группе 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 ( $p=0,006$ ).

Сравнительный анализ показателей полисомнографии у групп патологий и группы сравнения (практически здоровые дети) представлен в табл.7. Необходимо указать, что структура сна была нарушена во всех группах патологий в виде сокращения REM-сна, сокращения фазы медленного сна (S3-S4 стадий) или увеличения поверхностных стадий сна (S1), что само по себе может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний и нарушению углеводного обмена (Briancon-Marjollet A.L., 2015). А соответственно своевременное лечение этих патологий является мерой по профилактике развития сердечно-сосудистых болезней. Однако основное различие между группами показал индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), который был значимо повышен во II и IV группах. Снижение сатурации кислорода ( $SpO_2$ ) в этих группах соответствовало повышенным показателям ИАГ: во II-й группе она была снижена значимо ( $p=0,009$ ). ЧСС была значимо выше во II и IV группах ( $p=0,002$ ), что свидетельствует об относительной активации катехоламинергических структур на фоне повышенного ИАГ в этих группах.



Таблица 7

## Показатели полисомнографии у обследованных детей по группам, Ме [Q1; Q3]

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

*Примечание. Значения p соответствуют критерию Краскела–Уоллиса при одновременном сравнении уровня распределений признаков одновременно в 5 группах. В дальнейшем анализе (парно между группами) использовали критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони на множественные сравнения.*

По результатам нашего исследования вариабельность ритма сердца (BPC), наиболее широко применяемая для оценки вегетативного статуса у детей (Макаров Л.М., 2008; Syutkina E. et al, 2014), по группам патологий изменялась в широком диапазоне, и была отмечена тенденция к ее снижению у детей II группы. Кроме этого, в общей выборке (n=120) были получены признаки отрицательной связи BPC с ЧСС ( $r=-0,422$ ;  $p<0,001$ ) со значимым ее усилением у детей с повышенным ИМТ ( $r=-0,518$ ). В общей выборке (n=120) при повышенном ИМТ храп был обнаружен у 56% детей, что значимо чаще, чем при нормальном ИМТ (35%) ( $p=0,012$ ). Мы не обнаружили связь вариабельности ритма сердца с индексом апноэ/гипопноэ при синдроме обструктивного апноэ сна легкой и средней степени тяжести, что является показателем хороших компенсаторных возможностей у детей (Michels N. et al, 2013). Однако, у небольшой группы детей (n=7) с тяжелым синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна BPC имела сильную значимую положительную связь с ИАГ ( $r=0,860$ ;  $p=0,014$ ), что указывает на наличие сложного симпатико-парасимпатического дисбаланса. 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.*

В этой выборке также выявлено больше высоких детей в группе с ожирением (44%), чем в группе с нормальным ИМТ (24%). Поскольку высокорослость связывают с нарушением жирового и углеводного обмена (Wells J.C., 2014), для поиска дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых болезней у 16 детей с разной степенью СОАГС мы применили систему *непрерывного мониторинга уровня глюкозы*. В результате исследования у 10 (63%) детей были выявлены эпизоды снижения гликемии в ночной период менее 3,3 ммоль/л с максимальным снижением до 2,33-2,22 ммоль/л, у которой было показано проаритмогенное действие (Лаптев Д.Н., 2013). 9 (90%) из 10 детей имели рост  $\geq 85$ -го перцентиля половозрастной нормы. Корреляционный анализ индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) и минимального уровня гликемии показал значимую обратную связь ( $r=-0,772$ ,  $p<0,001$ ). При большем ИАГ наблюдали также максимальную продолжительность и максимальное число эпизодов гипогликемии. Важно указать, что уровень глюкозы в сыворотке венозной крови в дневные часы у этих детей был в норме или на верхней границе нормы.

Впервые выявленные эпизоды снижения гликемии во время ночного сна у детей и подростков с повышенным ИМТ и ростом  $\geq 85$ -го перцентиля, имеющих нарушения дыхания во время сна, указывают на дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых болезней у детей, описанный ранее при сахарном диабете (Рябыкина Г.В., 2010, Cryer P.E., 2011).

*Таким образом, система непрерывного мониторинга уровня глюкозы позволяет выявлять дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых болезней – ночную гипогликемию, поэтому данное исследование рекомендуются нами для создания персонализированных программ профилактики сердечно-сосудистых болезней у детей с повышенным ИМТ и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна.*

Основываясь на литературных данных и объеме собственных исследований, следует констатировать мультидисциплинарность проблемы развития сердечно-сосудистых болезней у детей. Для совершенствования ранней диагностики и создания персонализированной программы профилактики этой патологии у детей предложен следующий алгоритм обследования (Рис. 3).



Рисунок 3. Алгоритм обследования детей для раннего выявления сердечно-сосудистых болезней.

## 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 (9-11 лет); 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 международными 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  $\geq 150$  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  $\geq 85$ -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  $\geq 85$ -

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 мониторингирования 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  $\geq 85$ -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  $\geq 85$ -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  $\geq 85$ -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  $\geq 150$  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 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 мониторинга) 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  $\geq 85$ -го перцентиля по возрастной норме, и/или с хронической патологией ЛОР-органов с назальной обструкцией) должен быть широко внедрен в педиатрическую практику.



**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Кожевникова О.В. Метод компьютерного анализа ритма сердца у детей по данным суточного мониторирования / Куприянова О.О., Нидеккер И.Г., Кожевникова О.В., Бродецкая Е.Е. // Физиология человека. 1995. Т.21. №2. С.161-165
2. Кожевникова О.В. Возможности суточного мониторирования ЭКГ при аритмии как причине синкопальных состояний / Куприянова О.О., Сербин В.И., Мамедова Т.Н., Кожевникова О.В., Белова Н.Р. // Педиатрия. 1996. №6. С.30-33
3. Кожевникова О.В. Гормональный спектр и артериальная гипертензия у детей в пубертатном периоде / Кожевникова О.В., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Домбровская И.А., Куприянова О.О., Иванов А.П. // Педиатрия. 1996. №6. С.25-29.
4. Кожевникова О.В. Гормональный профиль и артериальное давление у здоровых детей в пубертатном периоде / Кожевникова О.В., Кучеренко А.Г., Марков Х.М., Смирнов И.Е., Куприянова О.О. // Физиология человека. 1997. №2. т.23. С.155-58
5. Кожевникова О.В. Суточная вариабельность ритма сердечной деятельности у здоровых детей школьного возраста / Куприянова О.О., Нидеккер И.Г., Кожевникова О.В., Мещеряков Л.П. // Физиология человека. 1997. Т.23. №3. С.34-37.
6. Кожевникова О.В. Современные методы функциональной диагностики в педиатрии / Лукина О.Ф., Куприянова О.О., Кожевникова О.В. // Русский медицинский журнал, педиатрия. 1999. Т.7. №4. С.191- 196
7. Кожевникова О.В. Возможности Холтеровского мониторирования ЭКГ при исследовании ритма сердечной деятельности в педиатрии / Куприянова О.О., Нидеккер И.Г., Белова Н.Р., Кожевникова О.В. // Физиология человека. 1999. т. 25. №1. С.78-86.
8. Кожевникова О.В. Физиология развития нейроэндокринной системы / Сельверова Н.Б., Филиппова Е.А., Кожевникова О.В. глава в сборнике «Физиология роста и развития детей и подростков» (под ред. А.А.Баранова, Л.А.Щеплягиной). 2000. С. 29-72
9. Кожевникова О.В. К вопросу о патогенезе цефалгии напряжения у детей / И.П.Брызгунов, М.Д.Митиш, О.В.Кожевникова // Российский педиатрический журнал. 2004. №2. С.4-6
10. Кожевникова О.В. Артериальное давление у детей с цефалгиями / Рахимова А.Н., Пальцева А.Е., Кожевникова О.В., Сюткина Е.В. // Материалы IX Съезда педиатров России «Пути повышения эффективности медицинской помощи детям». М. 2005. С.442.
11. Кожевникова О.В. Суточное мониторирование АД в амбулаторной диагностике вегето-сосудистой дистонии у детей и подростков / Намазова Л.С., Пальцева А.Е., Рахимова А.Н., Мещерякова О.Д., Сюткина Е.В.,

Кожевникова О.В. // Актуальные вопросы педиатрии, Материалы X конгресса педиатров России. Москва. 2006. Т.5. №1. С.407

12. Кожевникова О.В. Значение суточного мониторирования артериального давления для коррекции тактики ведения детей с вегетососудистой дистонией в амбулаторных условиях / Пальцева А.Е., Намазова Л.С., Сюткина Е.В., Кожевникова О.В., Рахимова А. Н., Мещерякова О.Д. // Педиатрическая фармакология . 2006. Т.3. Приложение. С.96.

13. Кожевникова О.В. Суточное мониторирование артериального давления у детей с цефалгиями / Рахимова А.Н., Тамбовцева В.И., Пальцева А.Е., Мещерякова О.Д., Кожевникова О.В., Намазова Л.С. // Материалы 11-го конгресса педиатров России «Актуальные вопросы педиатрии». 2008. С.586.

**14. Кожевникова О.В. Нарушение сна у детей / Е.А. Абашидзе, Л.С. Намазова, О.В.Кожевникова, С.К.Аршба // Педиатрическая фармакология. 2008. Т.5. №5. С.69-73**

**15. Кожевникова О.В. Возможности и преимущества метода суточного мониторирования артериального давления у детей при амбулаторном обследовании/ Пальцева А.Е., Рахимова А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Сюткина Е.В., Кожевникова О.В., Мещерякова О.Д., Смирнов И.Е. // Педиатрическая фармакология. М. 2009. Т.6. №3. С.66-73**

**16. Кожевникова О.В. Новые технологии в профилактической педиатрии – ангиография / Логачева О.С., Кожевникова О.В., Намазова Л.С., Пальцева А.Е., Рыжкова Л.А., Широкова И.В. // Педиатрическая фармакология. 2009. Т.6. №5. С.38-41**

17. Кожевникова О.В. Особенности показателей артериального давления у детей по результатам суточного мониторирования в зависимости от массы тела / Сюткина Е.В., Пальцева А.Е., Намазова-Баранова Л.С., Кожевникова О.В. // Сборник материалов XVI Съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». Москва. 2009. С.389

18. Кожевникова О.В. Оптимизация длительности времени начала суточного мониторирования артериального давления у детей / Сюткина Е.В., Пальцева А.Е., Намазова-Баранова Л.С., Кожевникова О.В. // Материалы XVI Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». М. 2009. С.388

19.Кожевникова О.В. Определение артериальной ригидности и периферического сопротивления сосудов у детей в норме / Логачёва О.С., Кожевникова О.В., Намазова Л.С., Пальцева А.Е., Широкова И.В., Рыжкова Л.А. // Сборник материалов XVI Съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». Москва. 2009. С.226-227

20. Kozhevnikova O. Evaluation of artery stiffness and peripheral vascular resistance in healthy children / Logacheva O., Kozhevnikova O., Namazova L., Paltseva A., Shirokova I., Rizhkova L. // 4-th Europaediatrics. Moscow. 2009. P.167-168

**21. Кожевникова О.В. Перспективы использования полисомнографических исследований у детей с синкопальными состояниями неясной этиологии/ Алтунин В.В., Намазова-Баранова Л.С.,**

**Кожевникова О.В. // Вопросы диагностики в педиатрии. 2009. Т.1. №5. С.30-35**

22. Kozhevnikova O. Characteristics of daily monitoring blood pressure indices in children depending on weight of the body / Paltseva A., Namazova L., Sutkina E., Kozhevnikova O., Rakhimova A., Mescherykova O. // 4-th Europaediatrics. Moscow. 2009. P.483

23. Кожевникова О.В. Определение артериальной ригидности и периферического сопротивления сосудов у детей в норме и патологии / Логачева О.С., Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Широкова И.В., Рыжкова Л.А. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8. № 6 S1 . С.215-216

**24. Кожевникова О.В. Зависимость показателей суточного профиля артериального давления от массы тела у детей и подростков / Пальцева А.Е., Сюткина Е.В., Кожевникова О.В., Рахимова А.Н., Намазова-Баранова Л.С. // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2010. №3. С.45-46**

**25. Кожевникова О.В. Неинвазивная осциллометрическая ангиография – новый метод диагностики ранних атеросклеротических изменений сосудов у детей / Логачева О.С., Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Широкова И.В. // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2010. №3. С. 38-39.**

26. Кожевникова О.В. Определение скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации методом неинвазивной ангиографии у детей с конституционально-экзогенным ожирением / Логачева О.С., Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Широкова И.В. // Материалы XIV конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии». Москва. 2010. С.496

27. Кожевникова О.В. Бифункциональное мониторирование ЭКГ и АД у детей и подростков с дисфункцией синусового узла / Пальцева А.Е., Рахимова А.Н., Кожевникова О.В., Сюткина Е.В., Намазова-Баранова Л.С. // Материалы XIV конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии». Москва. 2010. С. 603.

28. Кожевникова О.В. Неинвазивная осциллометрическая ангиография – новый метод диагностики ранних атеросклеротических изменений сосудов у детей / Логачева О.С., Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Широкова И.В. // Материалы XIV конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии». Москва. 2010. С. 38-39.

**29. Кожевникова О.В. Международная Конференция «Excellence in Paediatrics» (Флоренция, Италия, декабрь 2009 г.) О.Е. Евграфова, О.В. Кожевникова, Т.В. Турти // Педиатрическая фармакология. 2010. №1. Т.7. С.96-99.**

**30. Кожевникова О.В. Эффективность дифференцированных схем лечения цефалгий у детей и подростков с артериальной гипертензией / Рахимова А.Н., Тамбовцева В.И., Пальцева А.Е., Васильченко В.В.,**

**Кожевникова О.В. // Педиатрическая фармакология. 2010. Т. 7. № 4. С.72-80.**

31. Kozhevnikova O. Parameters of arterial stiffness and lipid metabolism in children with obesity / Logachyeva O.S., Kozhevnikova O.V., Namazova-Baranova L.S. // 7<sup>th</sup> international symposium on arterial stiffness and the 5<sup>th</sup> congress of the Hungarian society of arterial stiffness. 2011. Depresen. Hungarian. P.25

32. Кожевникова О.В. Суточное мониторирование АД и ЭКГ у подростков / Кожевникова О.В., Пальцева А.Е., Рахимова А.Н., Сюткина Е.В. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Приложение 1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». М. 2011.10(6). С. 152.

33. Кожевникова О.В. Нарушения ритма сердца у детей раннего возраста по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ / Пальцева А.Е., Кожевникова О.В., Рахимова А.Н. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Приложение 1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». М. 2011.10(6). С.236.

34. Kozhevnikova O. Evaluation of arterial stiffness and lipid metabolism in children with obesity / Logachyeva O., Kozhevnikova O., Namazova-Baranova L. Shirokova I. // A Cochrane review journal, V.6, S.1 July. 2011. P.167

35. Кожевникова О.В. Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ у детей раннего возраста / Пальцева А.Е., Кожевникова О.В., Рахимова А.Н. // Материалы XV конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии». М. 2011. С.639.

36. Kozhevnikova O. Sleep disorders in children with nervous system pathology, adenotonsillar hypertrophy and bronchial asthma / E. Abashidze, L. Namazova-Baranova, O. Kozhevnikova, V. Altunin // Journal of Sleep Research. 2012. V.21. Spl. 1. P.232

37. Кожевникова О.В. Особенности вариабельности ритма сердца на коротких промежутках времени в III стадии медленноволнового сна у детей и подростков с ожирением / Алтунин В.В., Кожевникова О.В. // Материалы XVII конгресса союза педиатров России "Актуальные проблемы педиатрии". 2012. С.18

38. Кожевникова О.В. Результаты комбинированного суточного мониторирования ЭКГ и АД в амбулаторной практике у детей / Кожевникова О.В., Сюткина Е.В., Логачева О.С., Мещерякова О.Д., Геворкян А.К., Намазова-Баранова Л.С., Смирнов И.Е. // Материалы XVII съезда союза педиатров России "Актуальные проблемы педиатрии". 2013. С. 274

39. Кожевникова О.В. Особенности суточного артериального давления у детей с недостаточной и избыточной массой тела / Кожевникова О.В., Логачева О.С., Мещерякова О.Д., Сюткина Е.В., Вашакмадзе Н.Д., Геворкян А.К., Намазова-Баранова Л.С., Смирнов И.Е. // Материалы XVII съезда союза педиатров России "Актуальные проблемы педиатрии". 2013. С.275

40. Кожевникова О.В. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых болезней у детей с ожирением / Логачева О.С., Кожевникова О.В., Пальцева А.Е.,

Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К. // Материалы XVII съезда союза педиатров России "Актуальные проблемы педиатрии". 2013. С.350

41. Kozhevnikova O. Sleep-breathing disorders during the night in children with mucopolysaccharidosis / Altunin V., Namazova-Baranova L., Gevorkyan A., Kozhevnikova O., Vashakmadze N., Abashidze E. // Sleep and Breathing. 2013. T. 17. № 1. С. 33.

**42. Кожевникова О.В. Синдром обструктивного апноэ во сне у детей с мукополисахаридозом II типа (синдром Хантера) / Намазова-Баранова Л.С., Вашакмадзе Н.Д., Геворкян А.К., Алтунин В.В., Кузенкова Л.М., Чернавина Е.Г., Бабайкина М.А., Подклетнова Т.В., Кожевникова О.В. // Педиатрическая фармакология. 2013. Т. 10. № 6. С. 76-81.**

43. Kozhevnikova O. Clinical example of the children with obesity and severe sleep apnea / Kozhevnikova O.V., Altunin V.V., Abashidze E.A., Namazova-Baranova L.S., Gevorkyan A.K. // The European Journal of Obesity. V.6. S.1. 2013. P.205

44. Kozhevnikova O. Early diagnosis of cardiovascular disease in children with obesity / Logacheva O., Kozhevnikova O., Gevorkyan A., Namazova-Baranova L. // The European Journal of Obesity. V.6. S.1. 2013. P.78

45. Kozhevnikova O. Methods of early identification risk of cardiovascular diseases at children with a syndrome of vegetative dysfunction / Kozhevnikova O., Mescheryakova O., Logacheva O., Namazova-Baranova L., Gevorkyan A., Vashahmadze N., Sutkina E // 6th Europaediatrics. 2013. P.024

46. Kozhevnikova O. 24-hours blood pressure recording of breathing during night sleep of children with underweight or overweight // Kozhevnikova O., Mescheryakova O., Logacheva O., Namazova-Baranova L., Gevorkyan A., Vashahmadze N., Sutkina E // 6th Europaediatrics. 2013. P.017

47. Kozhevnikova O. Value of recording 24-hour ECG and blood pressure of the out-patient children / Kozhevnikova O., Mescheryakova O., Namazova-Baranova L., Gevorkyan A., Logacheva O., Syutkina E., Vashahmadze N. // International Congress of Pediatrics. 2013. P.1391

**48. Кожевникова О.В. 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.10. №2. С.87-91**

**49. Кожевникова О.В. Современные методы раннего выявления предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей / О.С. Логачева, О.В. Кожевникова, А.Е. Пальцева, Л.С. Намазова-Баранова, А.К. Геворкян // Педиатрическая фармакология. 2013. Т.10. №2. С.117-120**

**50. Кожевникова О.В. Скорость пульсовой волны и центральное давление в аорте 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**

51. Кожевникова О.В. Индикаторы доклинических сердечно-сосудистых нарушений у детей по результатам осциллометрической артериографии / Кожевникова О. В., Намазова-Баранова Л. С., Логачёва О. С., Маргиева Т. В., Костюшина И.С., Мещерякова О. Д., Рахимова А. Н., Геворкян А. К. // Материалы XVII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». М. 2014. С.149
52. Кожевникова О.В. Ночная гипогликемия у детей с ожирением и апноэ сна / Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л. С., Кожевникова О. В., Широкова И. В., Геворкян А. К., Алтунин В. В., Батырова А. Н., Кондрахина И. С. // Материалы XVII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». 2014. С.235
53. Kozhevnikova O. Vascular variability anomalies (VVAs) in children / Syutkina E.V., Kozhevnikova O.V., Namazova-Baranova L., Smirnov I., Masalov A., Cornelissen G., Schwartzkopff O., Mitish M., Gurmarova L., Halberg F. // Journal of Applied Biomedicine. 2014. №2. V.4. P.148-153
54. Kozhevnikova O. Characteristics of complains variety of children with overweight and obesity at the specialists / Kozhevnikova O., Namazova-Baranova L., Logacheva O., Abashidze E., Mescheryakova O., Gevorkyan A., Shirokova I. // J.Obesity Facts.V.7. S.2014. P.164
55. Kozhevnikova O. Disturbances of carbohydrate metabolism at night in children with obesity, different height and sleep apnea (pilotstudy) / O. Kozhevnikova, V. Altunin, L. Namazova-Baranova, A. Gevorkyan, Shirokova, A. Batirova, I. Kondrahina and E. Abashidze // Journal of Sleep Research. V.23. S1. 2014. P.319 (Special Issue).
56. Кожевникова О.В. Опыт применения системы непрерывного мониторинга глюкозы (СНМГ) для диагностики гипогликемии у детей с гликогеновой болезнью (ГБ) / Кондрахина И.И., Сурков А.Н., Батырова А.С., Сновская М.А., Кожевникова О.В. // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13. № 1. С. 155.
- 57. Кожевникова О.В. Пульсовое артериальное давление и показатели ремоделирования сосудов: поиск ранних признаков развития сердечно-сосудистой патологии у детей / Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Логачева О.С., Сюткина Е.В., Антонова Е.В., Абашидзе Э.А., Айсина В.А., Балабанов А.С., Вашакмадзе Н.Д., Геворкян А.К. // Вопросы современной педиатрии. 2015. Т.14. №1. С.119-123.**
- 58. Кожевникова О.В. Синдром обструктивного апноэ сна у детей как риск развития сердечно-сосудистой патологии / О.В. Кожевникова, Л.С. Намазова-Баранова, Э.А. Абашидзе, В.В. Алтунин, А.С. Балабанов, И.В. Широкова, И.И. Кондрахина, Т.А. Полунина, Т.В. Маргиева // Вестник РАМН. 2015г. №1. С.32-40.**
- 59. Кожевникова О.В. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у детей: свойства сосудов и атеросклероз / Кожевникова О.В., Смирнов И.Е. // Российский педиатрический журнал. 2015. № 18(4). С.36-42**

60. Kozhevnikova O.V. Disturbances of carbohydrate metabolism at night in children with obesity, different height and sleep apnea / Olga Kozhevnikova, Eka Abashidze, Viktor Altunin, Leila Namazova-Baranova, Anna Gevorkyan, Irina Shirokova, Anna Batirova / J.Merrick eds. Disability, Chronic Disease and Human Development. New York: Nova Science. 2015. P.88-89.

**61. Кожевникова О.В. О развитии сердечно-сосудистых заболеваний при нарушениях сна у детей / Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Абашидзе Э.А., Алтунин В.В., Лебедев В.В. // Вопросы современной педиатрии. 2015. Т.14. №6. С. 6-12**

**62. Кожевникова О.В. Комплексная диагностика и коррекция нарушений сна у детей/ Немкова С.А., Маслова О.И., Заваденко Н.Н., Ли Т., Володин Н.Н., Доровских В.А., Каркашадзе Г.А., Мамедьяров А.М., Алтунин В.В., Абашидзе Э.А., Кожевникова О.В., Нестеровский Ю.Е.// Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12. № 2. С. 180-189.**

**63. Кожевникова О.В. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.А., Котовская Ю.В., Милягин В.А., Олейников В.Э., Орлова Я.А., Сумин А.Н., Баранов А.А., Бойцов С.А., Галявич А.С., Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Новикова Д.С., Оганов Р.Г., Рогоза А.Н., Ротарь О.П., Сергацкая Н.В., Скибицкий В.В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. № 2. С.4-19**

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. Авторы - Баранов А.А, Намазова-Баранова Л.С., Кожевникова О.В., Геворкян А.К., Вашакмадзе Н.Д., Логачева О.С., Абашидзе Э.А., Балабанов А.С..

Разработан метод ранней диагностики эндотелиальной дисфункции по оценке пульсового артериального давления у детей для совершенствования профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (патент «Способ диагностики ранних признаков развития сердечно-сосудистой патологии у детей» № 2582014, от 29.03.2016 г.). Авторы - Баранов А.А, Намазова-Баранова Л.С., Кожевникова О.В., Антонова Е.В., Абашидзе Э.А..

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ	-	атрио-вентрикулярная (блокада)
АГ	-	артериальная гипертензия
АД	-	артериальное давление
ВРС	-	вариабельность ритма сердца
ДАД	-	диастолическое артериальное давление
ИМТ	-	индекс массы тела
ИАГ	-	индекс апноэ/гипопноэ
ИА	-	индекс аугментации
ИВ	-	индекс времени
ПАД	-	пульсовое артериальное давление
ПСГ	-	полисомнография
САД	-	систолическое артериальное давление
СВД	-	синдром вегетативной дисфункции
СМАД	-	суточное мониторирование артериального давления
ССЗ	-	сердечно-сосудистые заболевания
СНМУГ	-	система непрерывного мониторирования уровня глюкозы
СОАГС	-	синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна
СРПВ	-	скорость распространения пульсовой волны
СИ	-	суточный индекс
ЦАД	-	центральное артериальное давление
REM	-	фаза быстрого сна