РОССИЙСКИЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ им. И.М. СЕЧЕНОВА 2020, том 106, № 1, с. 31–43

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ У ЛЮДЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

© 2020 г. А. Ю. Соломаха[1], Н. А. Лисовская[1], М. В. Бочкарев[1], Л. С. Коростовцева[1], Н. А. Петрова[1], Г. И. Образцова[1], Ю. В. Свиряев[1, 2, *]

[1]*Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия*

[2]*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия*

**E-mail: yusvyr@yandex.ru*

Поступила в редакцию 04.07.2019 г.
После доработки 14.10.2019 г.
Принята к публикации 14.10.2019 г.

Синдром обструктивного апноэ (СОАС) является наиболее часто встречающимся нарушением дыхания во сне у взрослых и детей. Неизвестно, являются ли СОАС у детей и взрослых разными синдромами или это одно заболевание, начало которого было положено в грудном возрасте. В статье рассмотрены факторы риска и особенности апноэ обструктивного генеза в разных возрастных категориях: детей грудного возраста, родившихся недоношенными и страдающих бронхолегочной дисплазией, подростков с избыточной массой тела и взрослых 25–64 лет. В ходе исследования было определено, что во всех группах при нарушении дыхания во сне показатели сатурации ниже, чем в контрольных группах без этих нарушений. При наличии легочной гипертензии у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией наблюдается больше эпизодов десатурации, чем при отсутствии легочной гипертензии. Среди подростков с избыточной массой тела и ожирением наличие СОАС приводит к более высоким значениям артериального давления и липидного и углеводного обмена. У взрослых СОАС ассоциируется с более высокими значениями показателей липидного обмена и креатинина.

Ключевые слова: апноэ во сне, недоношенные дети, подростки, взрослые, бронхолегочная дисплазия

DOI: 10.31857/S0869813920010100

Нарушения дыхания во сне широко распространены в популяции. Наиболее часто встречающимся из них является синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС), характеризующийся периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью. В медицинской литературе впервые он был описан 50 лет назад у взрослых [1] и впоследствии был выявлен также в детской популяции [2, 3]. До сих пор ведутся споры, являются ли СОАС у детей и взрослых разными синдромами или это одно заболевание, начало которого было положено еще в грудном возрасте. Некоторые исследователи высказывали предположения, что патофизиология, критерии диагностики и терапия СОАС в детской популяции отличаются от таковых у взрослых [4–7]. Другие исследователи обнаружили общие

факторы риска, клинических проявлений и последствий СОАС у пациентов разных возрастных категорий [8–11]. И хотя существуют многочисленные параллели между нарушениями дыхания во сне у взрослых и детей, данный диагноз сложнее в постановке у детей и может иметь более серьезные последствия в отношении физического и психического развития [12].

Особую группу составляют дети, родившиеся недоношенными, из-за структурно-функциональной незрелости органов и систем. Рождение на ранних сроках гестации приводит к развитию ряда патологических состояний, требующих терапевтической коррекции. Часто у недоношенных детей регистрируется хроническое заболевание легких (в частности, бронхолегочная дисплазия (БЛД)), вносящая свой вклад в формирование апноэ обструктивного генеза. У 4% детей с легкой формой и 33% детей со средней и тяжелой формой БЛД заболевание осложняется развитием легочной гипертензией, что сопровождается более длительной персистенцией апноэ (центрального генеза) и снижением сатурации кислорода крови [13]. Это способствует повышению отдаленной летальности [14], оказывает отрицательное влияние на неврологический статус [15] и способствует увеличению частоты заболеваний нижних респираторных путей [16]. В настоящее время клинические характеристики СОАС у детей младше 2 лет, в особенности у недоношенных детей, страдающих БЛД, четко не определены.

По мере роста ребенка на смену бронхолегочной патологии как причины СОАС на первый план выходят ожирение, наличие патологии ЛОР-органов (аденотонзиллярная гипертрофия, искривление носовой перегородки) или челюстно-лицевых аномалий. В настоящее время отмечается увеличение количества подростков с СОАС. Игнорирование этих факторов и неоказание соответствующей медицинской помощи в молодом возрасте приводит к сохранению и прогрессированию заболевания в старшем возрасте. Так, распространенность храпа в возрасте 2–6 лет составляет 10–14% [17], а апноэ во сне – до 3% [18], к 13 годам наблюдается увеличение частоты нарушений дыхания во сне до 35% [19]. Среди взрослых россиян храп отмечают 58% мужчин и 52% женщин [20].

СОАС диагностируется у 24–49% мужчин и 9–23% женщин среднего возраста в зависимости от популяции и критериев диагностики. У лиц старше 65 лет этот показатель может достигать 60% [21, 22]. Исследования с инструментальным подтверждением показали распространенность апноэ во сне 24–83.8% у мужчин и 9–60.8% у женщин в зависимости от популяции и критериев диагностики [21, 22].

Известно, что СОАС сочетается с развитием сердечно-сосудистой патологии. Лица, страдающие данным заболеванием, имеют значительно более высокую частоту фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий по сравнению с лицами без нарушений дыхания во время сна. СОАС во взрослой популяции является независимым фактором риска артериальной гипертензии и предиктором ишемической болезни сердца [23].

В этой статье будут рассмотрены факторы риска и особенности обструктивного апноэ во сне в разных возрастных категориях.

Цель исследования – определить факторы риска и особенности апноэ обструктивного генеза во сне у людей разных возрастных групп.

МЕТОДИКА

В период с 2009 по 2017 гг. на базе сомнологической лаборатории и Перинатального центра ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России была проведена инструментальная оценка нарушений дыхания во сне у лиц трех возрастных категорий: 59 детей грудного возраста, родившихся недоношенными, 80 подростков с избыточной массой тела (12–18 лет) и 104 взрослых 25–64 лет из выборки эпидемиологиче-

ского исследования ЭССЕ-РФ в Санкт-Петербурге. Пациенты или их законные представители дали информированное согласие на проведение исследования. Исследования были одобрены этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России.

В первую группу исследования были включены дети, родившиеся преждевременно на 23 0/7–32 0/7 неделях гестации и с массой тела при рождении менее 1700 г. У сорока трех недоношенных детей была диагностирована БЛД в соответствии с определением A. Jobe и E. Bancalari [25] и Федеральных клинических рекомендаций [26]. У 19 детей БЛД была осложнена легочной гипертензией по данным эхокардиографии (систолическое давление в легочной артерии составило ≥35 мм рт. ст. и среднее давление в легочной артерии ≥25 мм рт. ст. с признаками гемодинамической перегрузки правого желудочка [26]) и клинической картины заболевания. У 16 детей БЛД не диагностирована. В исследование не включались дети с наличием пороков развития верхних и нижних дыхательных путей, гемодинамически значимых врожденных пороков сердца (за исключением данных об открытом артериальном протоке в анамнезе), диафрагмальной грыжи, фенотипических признаков хромосомных аномалий.

Полиграфическое исследование недоношенных детей проводилось перед выпиской из стационара в 35–44 недель постменструального возраста с помощью аппарата Embletta (Natus, США), включающего регистрацию назального потока воздуха, пульсоксиметрию, одно отведение электрокардиографии, движения грудной клетки и брюшной стенки. Дети находились без кислородной поддержки более 5 дней и рутинного мониторирования средней сатурации проводился с помощью программы “RemLogic” в автоматическом режиме с последующей проверкой специалистом. Эхокардиография была выполнена на аппарате Philips (Нидерланды). Во время эхокардиографии рассчитывалось среднее давление легочной артерии (СрДЛА) на основании скорости трикуспидальной регургитации (V) и давления в правом предсердии (ДПП) по уравнению Бернулли (СрДЛА = $4V^2$ + ДПП). Апноэ определялись, согласно критериям Американской академии медицины сна, разработанным для подсчета случаев нарушения дыхания во сне для детей вне зависимости от возраста (редакция 2012 г.) [27], как задержки дыхания продолжительностью два и более пропущенных вдоха, сопровождающихся снижением SpO_2 на 3% и более или пробуждением, за исключением эпизодов, регистрируемых после вздоха. Центральное апноэ – одновременное прекращение дыхательных движений и потока воздуха в дыхательных путях; обструктивное апноэ - отсутствие потока воздуха в дыхательных путях при сохраненных дыхательных движениях; смешанное апноэ – нарушение потока воздуха в дыхательных путях в сочетании с периодами наличия и отсутствия дыхательных движений.

Во вторую группу исследования вошли подростки с повышенным индексом массы тела, соответствующим значениям пятого (85–97% – избыточная масса тела) и шестого (более 97% – ожирение) центильных коридоров для соответствующего пола и возраста [28], а также пациенты с экзогенно-конституциональным характером избыточной массы или ожирения, наблюдающиеся у эндокринолога, которые согласились на инструментальную диагностику СОАС. Критериями исключения являлись тяжелые соматические заболевания в стадии обострения, заболевания нервной системы, ассоциированные с когнитивными нарушениями, наличие ЛОР-патологии, способствующей развитию вторичных форм СОАС по заключению отоларинголога, семейные формы гиперхолестеринемий, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, вторичные формы ожирения.

Оценка нарушений дыхания во сне среди подростков проводилось с помощью системы “Кардиотехника-04" (Инкарт, Россия) и включало регистрацию назального потока воздуха, пульсоксиметрию, 12 отведений электрокардиографии, дви-

жений грудной клетки методом реопневмографии. Анализ результатов проводился с помощью программы “KTResult3” в автоматическом режиме с последующим просмотром всех записей врачом-специалистом. Также этой группе пациентов было выполнено суточное мониторирование АД (аппаратом BPlab, ООО “Петр Телегин”, Россия) осциллометрическим методом с измерением давления с интервалом 15 мин в дневное время (8:00–22:00 ч.) и 30 мин в ночное время. При анализе оценивались следующие параметры: средние показатели АДс и АДд днем и ночью, максимальные уровни АДс и АДс. Антропометрические измерения подростков включали оценку окружности талии, роста, массы тела с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кеттле – масса тела (кг)/рост^2 (м). Продолжительность сна оценивалась в течение последнего месяца по данным опроса.

В третью группу вошли 1600 жителей Санкт-Петербурга обоих полов в возрасте от 25 до 64 лет, участники эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [29], им было проведено анкетирование, измерение офисного АД и забор крови для лабораторных анализов. Из них 104 человека согласились на полисомнографическое исследование в условиях стационара (ПСГ, Embla N7000, Natus, США), при котором регистрировались следующие параметры: электроэнцефалограмма (отведения C3, C4, O1, O2), электроокулограмма, электромиограмма, электрокардиограмма, дыхательный поток, движения грудной клетки и брюшной стенки, пульсоксиметрия, движения нижних конечностей. Для сравнительного анализа были включены следующие составляющие ПСГ: эффективность сна, латентность ко сну, количество пробуждений, время бодрствования после засыпания (wake after sleep onset WASO), среднее значение индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ – число эпизодов апноэ/гипопноэ в час сна) с указанием медианы, разброса значений минимума и максимума. Анализ результатов проводился с помощью программы “RemLogic” в автоматическом режиме с последующим просмотром всех записей врачом-специалистом. При расшифровке записей исследования применялись критерии Американской академии медицины сна редакции 2012 г., разработанные для детей и для взрослых [27].

Также проводилось взятие крови у взрослых и подростков из локтевой вены натощак, после 12 ч голодания, у недоношенных детей из пятки. Сыворотку крови получали путем низкоскоростного центрифугирования крови при 900 *g* в течение 20 мин при температуре 4°C. При проведении биохимического исследования крови оценивались следующие показатели (подростки и взрослые): общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), глюкоза и креатинин на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы Abbot Diagnostic (США).

Статистическая обработка данных осуществлялась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ SPSS (версия 16.0). Каждый показатель для всех групп проверялся на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова, в зависимости от результатов которого показатели представлялись либо в виде среднего значения и стандартного отклонения, либо медианы и минимального/максимального значения. Сравнительный анализ для количественных переменных проводился с использованием *t*-критерия Стьюдента, для категориальных переменных использовался точный критерий Фишера и χ^2. При множественных сравнениях использовался дисперсионный анализ. Для категориальных переменных сравнение групп проводилось с использованием частотного анализа (хи-квадрат, χ^2), для сравнения количественных переменных применялись критерии Манна–Уитни для независимых выборок и Вилкоксона для зависимых выборок. Для регрессионного анализа зависимая переменная – нарушения

дыхания во сне, независимая переменная – в зависимости от группы. Для недоношенных – пол, масса тела при рождении, длительность искусственной вентиляции легких, возраст в неделях, наличие легочной гипертензии, БЛД. Для подростков и взрослых – возраст, пол, индекс массы тела, ОТ, САД, ДАД, креатинин, глюкоза, ОХ, ЛПВП, ЛПНП. У взрослых в анализ также включали курение, а у подростков – отношение шансов (ОШ). Вычислялся непараметрический критерий для К-независимых выборок и проводился апостериорный анализ. Логистический регрессионный анализ проводился с включением количественных и категориальных переменных, результаты представлены только для значимых показателей. Результаты приведены в виде ОШ и 95%-ного доверительного интервала. Различия оценивались при уровне статистической значимости $p < 0.05$ при попарных сравнениях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Недоношенные дети.

В нашем исследовании группа детей, родившихся недоношенными, была разделена на 3 подгруппы: дети без БЛД, дети с БЛД, но без легочной гипертензии (группа БЛД – ЛГ) и дети с БЛД, осложненной легочной гипертензией (группа БЛД + ЛГ). Большую часть группы детей БЛД + ЛГ составили мальчики, и она характеризовалась меньшими гестационным возрастом ($p = 0.001$) и массой тела при рождении ($p = 0.003$), более длительными периодами искусственной вентиляции легких ($p < 0.001$) и кислородной поддержки ($p < 0.001$) по сравнению с группами детей без БЛД и БЛД – ЛГ (данные опубликованы ранее, [30]). Это обусловлено рождением детей в период каналикулярной фазы развития легких (17–26 недель гестации). По мере увеличения сроков гестации тяжесть БЛД уменьшается и реже диагностируется легочная гипертензия.

По результатам мониторирования группа детей БЛД + ЛГ характеризовалась более низким уровнем средней сатурации кислорода и более высоким индексом десатурации по сравнению с группами детей БЛД – ЛГ и без БЛД (табл. 1).

Мы не получили различий в значениях индекса апноэ/гипопноэ, количестве эпизодов центрального и обструктивного апноэ в час между этими группами. В то же время следует отметить тенденцию к выявлению обструктивного апноэ у детей группы БЛД + ЛГ. У 5 из 19 детей этой группы индекс обструктивного апноэ был больше 1 (диагностически значимое количество обструктивного апноэ), причем у троих наблюдались высокие значения данного показателя (2.5; 5.8 и 8.6/ч). В группе детей БЛД – ЛГ обструктивное апноэ >1/ч отмечено у троих из 24 детей. Лишь у одного ребенка без БЛД значения данного показателя был более 1. Различия в количестве детей с индексом обструктивного апноэ >1/ч достигли статистических отличий между сравниваемыми группами ($p < 0.05$). Также отмечается тенденция к снижению уровня креатинина в сыворотке крови у детей группы БЛД + ЛГ. Регрессионный анализ не показал значимых различий по факторам, возможно играющим роль в развитии нарушений дыхания во сне у новорожденных по всем рассмотренным переменным.

2. Подростковая группа.

В подростковой группе из 80 подростков 47 были мужского пола. Средний возраст обследованных составил 15 (12; 18) лет. У 38 (47.5%) было диагностировано ожирение, индекс массы тела составил 27.6 (22.9; 52.8) кг/м^2. Основная характеристика обследованных подростков представлена в опубликованной ранее статье [30].

На основании данных респираторного мониторирования СОАС был диагностирован у 41 подростка (среднее значение индекса апноэ/гипноэ составило 5 и более эпизодов/ч). Среди них отмечались более высокие значения артериального давления по данным суточного мониторирования АД и биохимических показателей (об-

Таблица 1. Респираторные показатели недоношенных перед выпиской из стационара в зависимости от наличия бронхиальной дисплазии (БЛД) и легочной гипертензии (ЛГ)
Table 1. Respiratory parameters in premature infants with bronchial dysplasia (BD) and pulmonary hypertension (PH) before discharge from hospital

Параметры Parameters	Без БЛД No BD (n = 16)	БЛД – ЛГ BD – PH (n = 24)	p*	БЛД + ЛГ BD + PH (n = 19)	p**
SpO_2 средняя, % Average SpO_2, %	97.5 (96.0–99.6)	97.2 (89.7–98.6)	0.05	93.7 (89.0–96.6)	0.02
ДИ, событий/ч Desaturation index, events per hour	20 (0–58.8)	24.6 (0.8–104.5)	0.2	42 (38.0–133.5)	0.04
ИАГ, событий/ч Apnea-hypopnea index, events per hour	5.2 (0–42.3)	8.2 (0–38.6)	0.4	12.5 (0–95.2)	0.1
ЦА, событий/ч Central apnea, events per hour	0.4 (0–4.3)	1.1 (0–18.3)	0.2	3.0 (0–95.2)	0.1
ОА, событий/ч Obstructive apnea, events per hour	0 (0–2)	0 (0–1.9)	0.9	0 (0–8.6)	0.6
Число детей с ОА >1/ч Number of children with obstructive apnea events >1/hour	1	3	<0.01	5	0.05
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	4.4 (3.3–5)	4.4 (3.2–6.3)	0.6	4.9 (3.5–8.5)	0.1
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	37 (19–63)	35 (14–76)	0.6	25 (14–55)	0.02

Примечание. В таблице приведена медиана и минимальные и максимальные значения. Значимость различий * – $p < 0.05$ при попарных сравнениях групп БЛД – ЛГ и без БЛД ** – $p < 0.05$ при сравнении группы БЛД + ЛГ с группами БЛД – ЛГ и без БЛ.
The table shows median, minimum and maximum values. Significance of differences * – $p < 0.05$ for pairwise comparisons of groups with BD – LH and without BD; ** – $p < 0.05$ pair-test of BD + LH group with BD – LH group, and without BL.

щего холестерина сыворотки крови и его фракций), основных показателей суточного мониторирования АД, более низкие значения средней сатурации кислорода, что свидетельствует в пользу возможного самостоятельного вклада СОАС в развитие факторов риска сердечно-сосудистой патологии (табл. 2). Результаты регрессионного анализа у подростков показали повышение отношения шансов встречаемости нарушений дыхания во сне для ОХ в 12 раз (95% доверительный интервал, 1.97; 25.0; $p = 0.003$). Несмотря на незначимо более высокий уровень гликемии при нарушениях сна во сне, регрессионный анализ показал снижение отношения шансов для глюкозы натощак до 0.12 (95%-ный доверительный интервал, 0.02–0.87; $p = 0.036$).

3. Взрослое население.

Средний возраст группы взрослых составил 51 (25; 64) лет, индекс массы тела 26.9 (15.5; 37.6) кг/м^2. СОАС был выявлен у 27% взрослых обследованных (табл. 3). Ожирение было у 22.3% лиц без СОАС и у 35.7% с СОАС ($\chi^2 = 1.2$; $p = 0.3$). Лица с СОАС характеризовались более высокими значениями некоторых биохимических показателей – ОХС, ЛПНП и креатинина. По данным полисомнографического исследования обследуемые с СОАС имели более низкую среднюю сатурацию ($p = 0.004$)

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей у подростков в зависимости от наличия обструктивного апноэ во сне
Table 2. Characteristics of adolescents with obstructive sleep apnea

Показатели Parameters	ИАГ ≤ 5 эпизодов в час сна Apnea-hypopnea index ≤ 5 events per hour *n* = 43 (54%)	ИАГ > 5 эпизодов в час сна Apnea-hypopnea index > 5 events per hour *n* = 37 (46%)	*p*
Возраст, лет Age, years	15 (12; 18)	16 (12; 18)	0.6
Пол, мальчики/девочки Gender, boys/girls	25/18	22/15	χ^2 = 0.01, 0.9
ИМТ, кг/м^2 BMI, kg/m^2	27.5 (23; 37)	28 (23; 48)	0.8
ОТ Waist circumference			
мальчики boys	87 (65; 125)	83 (66; 115)	0.9
девочки girls	75 (63; 110)	75 (71; 115)	0.5
АДс, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mm Hg	125 (105; 135)	130 (115; 130)	0.004
АДд, мм рт.ст. Diastolic blood pressure, mm Hg	75 (60; 90)	80 (60; 95)	0.008
Среднее дневное АДс, мм рт. ст. Mean daily systolic blood pressure, mm	125 (111; 148)	134 (119; 150)	0.002
Среднее дневное АДд, мм рт. ст. Mean daily diastolic blood pressure, mm Hg	78 (66; 91)	84 (64; 96)	0.005
Среднее ночное АДс, мм рт. ст. Mean night systolic blood pressure, mm Hg	110 (94; 139)	122 (103; 140)	<0.001
Среднее ночное АДд, мм рт. ст. Mean night diastolic blood pressure, mm Hg	67 (55; 88)	72 (45; 89)	0.008
Избыточная масса тела ожирение, *n* Overweight/obesity, *n*	20/23	22/15	χ^2 = 1.3, 0.3
Продолжительность сна, ч Sleep duration, hours	8.1 (3.9; 15)	8.3 (2;15)	0.7
Средняя SaO_2 за ночь, % Mean night SaO_2, %	96.5 (95; 98)	96 (92; 98)	0.02
ОХС, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	4.2 (3.1; 5.2)	5.2 (4.2; 6.6)	<0.001
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/L	2.8 (1.4; 5.9)	3.8 (2.8; 5.3)	<0.001

Таблица 2. Окончание

Показатели Parameters	ИАГ ≤ 5 эпизодов в час сна Apnea-hypopnea index ≤ 5 events per hour *n* = 43 (54%)	ИАГ > 5 эпизодов в час сна Apnea-hypopnea index > 5 events per hour *n* = 37 (46%)	*p*
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/L	1.2 (0.4; 1.6)	1.1 (0.5; 1.4)	0.003
ТГ, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	1 (0.4; 2.2)	1.4 (0.8; 2.2)	<0.001
Глюкоза, ммоль/л Glucose mmol/L	5 (3.4; 6.6)	5.3 (3.8; 6.1)	0.2
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	67 (53; 95)	72.5 (50; 98)	0.2

Примечание. В таблице приведена медиана и минимальные и максимальные значения
The table shows median, minimum and maximum values.

и не различались по остальным основным показателям. Регрессионный анализ показал значимое снижение отношения шансов только для креатинина – 0.83 (95%-ный доверительный интервал 0.69–0.98; $p = 0.032$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной работе мы оценили нарушения дыхания во сне в разных возрастных категориях и их связь в онтогенезе.

Дети до двухлетнего возраста, особенно родившиеся недоношенными, представляют собой уникальную группу с предрасположенностью к обструкции верхних дыхательных путей. Были предложены возможные объяснения более высокой частоты встречаемости обструктивных апноэ у таких детей [31]. Так, вытянутая форма головы (долихоцефалия) может привести к изменениям формы и роста верхних дыхательных путей, что способствует их сужению и может усугублять обструкцию во время сна. Также недоношенность связана с асимметрией лица, которая может повлиять на размеры головы. У детей дыхательные пути увеличиваются в размерах пропорционально мягким тканям, но неизвестно, как недоношенность влияет на рост и форму дыхательных путей или как длительное присутствие эндотрахеальной трубки в дыхательных путях может изменить их рост и форму неба. Показано, что дети, родившиеся недоношенными, чаще подвержены развитию мышечной гипотонии, которая также служит фактором, предрасполагающим к СОАС. Не исключено наличие хронических воспалительных процессов, ведущих к обструкции верхних дыхательных путей, у требовавших длительной интубации детей.

Согласно данным литературы развивающиеся во время апноэ гипоксемия, гиперкапния и ацидоз способствуют возникновению легочной гипертензии, нарушений сердечного ритма и правожелудочковой недостаточности [32]. Наиболее распространенной формой нарушения ритма сердца является синусовая брадикардия, которая для детей раннего возраста диагностируется на фоне не только обструктивных и смешанных апноэ, но и центральных апноэ [33].

В ходе исследования прослеживается четкая взаимосвязь сроков гестации при рождении, развитие БЛД, легочной гипертензии и увеличение числа детей с апноэ обструктивного генеза. Обращают на себя внимание более низкие показатели средней сатурации кислорода и большее число эпизодов десатурации у детей дан-

Таблица 3. Сравнительная характеристика группы взрослых в зависимости от наличия обструктивного апноэ во сне
Table 3. Characteristics of adults with obstructive sleep apnea

Показатели Parameters	ИАГ ≤ 5 эпизодов в ч сна Apnea-hypopnea index ≤ 5 events/hour *n* = 76 (73%)	ИАГ > 5 эпизодов в ч сна Apnea-hypopnea index > 5 events/hour *n* = 28 (27%)	*p*
Возраст, лет Age, years	51 (25; 64)	54.5 (43; 63)	0.4
Пол, мужчины/женщины Gender, men/women	24/52	14/14	χ^2 = 1.7, 0.2
ИМТ, кг/м^2 BMI, kg/m^2	25 (20; 37.5)	28.6 (19.3; 38)	0.08
ОТ Waist circumference			
мужчины men	102 (92; 120)	102 (91; 129)	0.8
женщины women	103 (82; 127)	104 (78; 118)	0.6
АДс, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mm Hg	137 (103; 205)	125.5 (103; 168)	0.3
АДд, мм рт. ст. Diastolic blood pressure, mm Hg	82.5 (51; 112)	82 (63; 106)	0.9
Ожирение, *n* Obesity, *n*	17	10	χ^2 = 1.2, 0.3
Латентность ко сну, мин Sleep latency, min	13.5 (1.5; 201)	7.1 (2.4; 167)	0.6
Время бодрствования после наступления сна, мин Wake after sleep onset, min	52.3 (6; 255)	85.5 (2; 278)	0.9
Пробуждения, *n* Awakenings, *n*	22 (4; 47)	28 (6; 48)	0.5
Средняя SaO_2 во время сна, % Mean sleep SpO_2, %	96.3 (90; 98)	94 (92; 97)	0.004
ОХС, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	5.1 (3.5; 7.8)	6.1 (3.9; 7.7)	0.03
ЛПНП, ммоль/л Low-density lipoproteins, mmol/L	3 (1.8; 5.1)	4.2 (2.1; 5.4)	0.03
ЛПВП, ммоль/л High-density lipoproteins, mmol/L	1.4 (1; 2)	1.3 (1; 2)	0.2
ТГ, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	1 (0.4; 2.8)	1.3 (0.6; 5.3)	0.2
Глюкоза, ммоль/л Glucose mmol/L	5.3 (3.9; 11.3)	5.2 (4.3; 12.7)	0.7
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	64 (48; 97)	68 (56; 84)	0.03

Примечание. Обозначения те же, что в табл. 2.
Signatures are the same as in the table 2.

ной подгруппы. По индексу апноэ/гипноэ подгруппы недоношенных детей не отличались друг от друга. Это позволяет предположить, что оценку степени риска эпизодов апноэ для данной группы требуется проводить на основании значений средней сатурации.

В подростковом возрасте на первый план в постановке диагноза СОАС выходит индекс апноэ/гипноэ, отражающий частоту патологических событий в час и играющий ключевую роль в решении вопроса о необходимости проведения патогенетической терапии. Индекс апноэ/гипноэ сохраняет свою актуальность и у взрослых, что отчетливо показало проведенное нами исследование. Гендерная принадлежность также не теряет свою актуальность в разных возрастных категориях. Как в случае с недоношенными детьми, так и у подростков, и у взрослых обструктивные апноэ чаще диагностировались у лиц мужского пола.

Высокие значения индекса массы тела у подростков вносят существенный вклад в раннее начало и развитие сердечно-сосудистой патологии, что впоследствии приобретает характер серьезных заболеваний. Ожирение тесно связано с риском развития СОАС. Эпидемиологические исследования показали, что прибавка веса на каждый 1% ассоциирована с повышением индекса апноэ/гипноэ на 3%. В нашем исследовании у подростков с СОАС отмечено значимое повышение показателей САД. Однако во взрослой популяции нами не были получены различия по данным показателям. Также более низкие показатели средней сатурации кислорода были отмечены как у подростков, так и у взрослых с СОАС. Изменения в биохимических показателях у подростков сходны с таковыми у взрослых, что позволяет сказать о сохранении и прогрессировании дисфункции с возрастом. Изменения липидного обмена отчетливо прослеживаются в подростковом периоде. У подростков с СОАС и избыточной массой тела и ожирением чаще, чем в группе сравнения, встречаются такие факторы риска сердечно-сосудистой патологии как нарушения липидного обмена и артериальная гипертензия. Однако регрессионный анализ показал повышение шанса встречаемости нарушений дыхания во сне в 12 раз только для общего холестерина. Выявленное снижение риска для нарушений дыхания во сне при гипергликемии требует дальнейшего изучения. В исследовании B. Bhushan & B. Ayub [34] среди подростков с ожирением выявлены повышение уровня триглицеридов, глюкозы, инсулина и индекса инсулинорезистентности, а регрессионный анализ показал противоположные нашим результаты, что гипергликемия и индекс инсулинорезистентности были предиктором тяжести нарушений дыхания во сне. Во взрослой популяции отклонения от нормы было отмечено лишь по нескольким показателям: ОХС, ЛПНП и креатинин, а при регрессионном анализе значение имело снижение содержания креатинина. Известно, что персистирующая гипоксемия индуцирует избыточную продукцию кислородных радикалов, провоспалительных цитокинов, циркулирующих воспалительных клеток, С-реактивного белка и адгезивных молекул, которые способствуют гиперлипидемии и вызывают генерализованное повреждение эндотелия и развитие атеросклероза [35]. Необходимо помнить, что НДС у подростков влияют не только на состояние сердечно-сосудистой системы, но и на когнитивные функции, что может влиять на эффективность обучения в школе [36].

Продолжительность сна не являлась основным оцениваемым показателем и не различалась при внутригрупповых сравнениях по индексу массы тела и индексу апноэ/гипноэ в группе взрослых. Обращает на себя внимание, что полисомнографическое исследование позволило оценить длительность бодрствования после засыпания, которая составила 2 ч 20 мин. Необходимо это учитывать при проведении исследований во время периода сна, таких как холтеровское мониторирование электрокардиограммы и суточного мониторирования АД и отмечать периоды ночных пробуждений [37]. Сравнение группы взрослых по наличию/отсутствию СОАС

не показало значительных различий характеристик сна, что может быть связано с критерием диагностики СОАС. При легкой степени СОАС (индекс апноэ/гипноэ 5–14.9/ч) не всегда нарушается качество сна и возникают сердечно-сосудистые осложнения. Некоторые исследователи используют в качестве порогового показателя индекса ≥10 или ≥15.

Ограничениями нашего исследования явились малая выборка среди недоношенных детей, оценка нарушений дыхания во сне разными приборами, а также невозможность длительного проспективного наблюдения. В исследование не включались доношенные младенцы, среди подростков и взрослого населения – те, кто не дал информированного согласия на участие в исследовании. Полиграфическое исследование проводилось недоношенным и подросткам, оно не позволяет оценить фазовую структуру сна и точно определить ночные пробуждения. А при полисомнографическом исследовании мы показали, что среди взрослых с ожирением длительность ночных пробуждений была значительно больше, чем у людей с нормальной массой тела. Проведенное нами ранее наблюдение за недоношенными детьми с БЛД через 9–10 мес. после выписки показало положительную динамику кардиореспираторных показателей [30]. Требуется проведение дальнейших исследований, позволяющих ответить на вопросы изменчивости нарушений дыхания во сне в онтогенезе.

ВЫВОДЫ

1. Наличие нарушений дыхания во сне ассоциируется во всех возрастных группах с более низкими значениями сатурации крови кислородом.

2. У недоношенных детей с БЛД и легочной гипертензией регистрируется большее количество эпизодов десатураций, по сравнению с детьми без БЛД.

3. В группе подростков с избыточной массой тела и ожирением показатели тяжести обструктивного апноэ выступают в качестве независимых предикторов повышения артериального давления и нарушений липидного и углеводного обмена.

3. У взрослых наличие СОАС негативно влияет на липидный обмен и уровень креатинина крови.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана государственным заданием АААА-А18-118012290372-0 “Нейрофизиологические механизмы регуляции функций и их эволюция”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Remmers J.E., DeGroot W.J., Sauerland E.K.* Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. J. Appl. Physiol. 44(6): 931–938. 1978.
2. *Brouillette R.T., Fernback S.K., Hunt C.E.* Obstructive sleep apnea in infants and children. J. Pediatr. 100(1): 31–40. 1982.
3. *Guilleminault C., Eldridge F., Simmons F.* Sleep apnea in eight children. Pediatrics. 58(1): 23–31. 1976.
4. *Rosen C.L., D'Andrea L., Haddad G.G.* Adult criteria for obstructive sleep apnea do not identify children with serious obstruction. Am. Rev. Respir. Dis. 146(5 Pt 1): 1231–1234. 1992.
5. *Carroll J.L., Loughlin G.M.* Diagnosis criteria for obstructive sleep apnea syndrome in children. Pediatr. Pulmonol. 14(2): 71–74. 1992.
6. *Marcus C.L., Omlin K.G., Basinki D.J.* Normal polysomnographic values for children and adolescents. Am Rev. Respir. Dis. 146: 1235–1239. 1992.
7. *American Thoracic Society*. Standards and indication for cardiopulmonary sleep studies in children. Am J. Respir. Crit. Care. Med. 153(2): 866–878. 1996.
8. *Guilleminault C., Heldt G., Powell N.* Small upper airway in near-miss sudden infant death syndrome infants and their families. Lancet. 327(8478): 402–407. 1986.
9. *Marcus C.L., Greene M.G., Carroll J.L.* Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. Am J. Respir. Crit. Care. Med. 157(4): 1098–1103. 1998.

10. *Kahn A., Groswasser J., Sottiaux M.* Clinical symptoms associated with brief obstructive sleep apnea in normal infants. Sleep. 16(5): 409–413. 1993.
11. *Strohl K.P., Redline S.* Recognition of obstructive sleep apnea. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 154(2): 279–89. 1996.
12. *Erler T., Paditz E.* Obstructive sleep apnea syndrome in children: a state-of-the-art review. Treat Respir. Med. 3(2): 107–122. 2004.
13. *Al-Ghanem G., Shah P., Thomas S.* Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: A meta-analysis. J. Perinatol. 37(4): 414–419. 2017.
14. *Hack M., Friedman H., Fanaroff A.* Outcomes of extremely low birth weight infants. Pediatrics. 98(5): 931 –937. 1996.
15. *Majnemer A., Riley P., Shevell M.* Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. Development Med. Child Neurol. 42(1): 53 –60. 2000.
16. *Cotten M., Oh W., McDonald S.* Prolonged hospital stay for extremely premature infants: risk factors, center differences, and the impact of mortality on selecting a best-performing center. Perinatology. 25(10): 650–655. 2005.
17. *Young T., Peppard P.E., Gottlieb D.J.* Epidemiology of obstructive sleep apnea: A Population Health Perspective. Am J. Resp. Crit. Care. Med. 165(9): 1217–1239. 2002.
18. *Новикова В.П., Эглит А.Э.* Ожирение и синдром обструктивного апноэ сна у детей. Вопр. детской диетологии. 2: 25–29. 2014. [*Novikova V.P., Eglit A.E.* Obesity and obstructive sleep apnoea syndrome in children. Vopr. Detskoi Dietologii. 2: 25–29. 2014. (In Russ)].
19. *Sohn H., Rosenfeld R.M.* Evaluation of sleep-disordered breathing in children. Otolaryngol. Head Neck. Surg. 128 (3): 344–352. 2003.
20. *Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А., Ротарь О.П., Свиряев Ю.В., Жернакова Ю.В., Шальнова С.А., Конради А.О., Чазова И.Е., Бойцов С.А., Шляхто Е.В.* Жалобы на нарушения дыхания во сне и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России: данные исследования ЭССЕ-РФ. Рос кардиол журн. 6: 152–158. 2018. [*Bochkarev M.V., Korostovtseva L.S., Filchenko I.A., Rotar O.P., Svirjaev Y.V., Zhernakova Y.V., Shalnova S.A., KonradiA.O., Chazova I.E., Boytsov S.A., Shlyakhto E.V.* Complaints on sleep breathing disorder and cardiovascular risk factors in Russian regions: data from ESSE-RF study. Russ. J. Cardiol. 6: 152–158. 2018. (In Russ)].
21. *Young T., Palta M., Dempsey J.* The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N. Engl. J. Med. 328(17): 1230–1235. 1993.
22. *Heinzer R., Vat S., Marques-Vidal P., Marti-Soler H., Marti-Soler H., Andries D, Tobback N., Mooser V., Preisig M., Malhotra A., Waeber G., Vollenweider P., Tafti M., Haba-Rubio J.* Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. The Lancet Resp. Med. 30 (4): 310–318. 2015.
23. *Lattimore J.D., Celermajer D.S., Wilcox I.* Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. J. Am. Coll. Cardiol. 4 (9): 1429-37. 2003.
24. *Jobe A., Bancalary E.* Bronchopulmonary dysplasia. NICHD-NHLBI-ORD Workshop. Am J. Respirat. Crit. Care. Med. 163(7):1723–1729. 2001.
25. *Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Н.Н. Володин Н.Н., ДавыдоваИ.В., Овсянников Д.Ю., Иванов Д.О., Бойцова Е.В., Яцык Г.В., Ионов О.В., Рындин А.Ю., Гребенников В.А., Чубарова А.И., Солдатова И.Г.* Ведение детей с бронхолегочной дисплазией. Клинические рекомендации. Педиатр. фармакол. 13(4): 319–333. 2016. [*Baranov A A, Namazova-Baranova L.S., Volodin N.N., Davydova I.V., Ovsyannikov D.U., Ivanov D.O., Boysova E.V., Yatsyk G.V., Ionov O.V., Ryndin A.Yu., Grebennikov V.A., Churbanova A.I., Soldatova I.G.* Managing children with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr. Farmakol. 13(4): 319–333. 2016 (In Russ)].
26. *Abman S.H., Hansmann G., Archer S.L.* Pediatric Pulmonary Hypertension. Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. 2015. Available from: http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIR.0000000000000329/-/DC1 (accessed 20.05.2017)
27. B*erry R.B., Budhiraja R., Gottlieb D.J., Gozal D., Iber C., Kapur V.K.* Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. 8(5): 597–619. 2012.
28. *Cole T.J., Freeman J.V., Preece M.A.* Body mass index reference curves for the UK. Arch. Dis. Child. 73(1): 25–29. 1995.
29. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилакт. мед. 16(6): 25–34. 2013. [Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Profilakt. Med. 16(6): 25–34. 2013.
30. *Соломаха А.Ю., Петрова Н.А., Иванов Д.О., Свиряев Ю.В.* Особенности апноэ у детей первого года жизни, родившихся недоношенными и страдающих бронхолегочной дисплазией и легочной гипертензией. Педиатрия. 9(3): 16–24. 2018. [*Solomakha A.Yu., Petrova N.A., Ivanov D.O., Sviryaev Yu.V.* Apnoe in first year of life infants, born premature with bronchopulmonary displasia and pulmonary hypertension. Pediatriya. 9(3): 16–24. 2018. (In Russ)].

31. *Montgomery-Downs H.E., Crabtree V.M., Sans Capdevila O., Gozal D.* Infant-feeding methods and childhood sleep-disordered breathing. Pediatrics. 120(5): 1030–1035. 2007.
32. *Guilleminault C., Tilkian A.G., Dement W.C.* Sleep and respiration in the syndrome "apnea during sleep" in the child. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 41(4): 367–78. 1976.
33. *Кельмансон И.А.* Эмоциональные расстройства и расстройства поведения у детей, связанные с нарушениями сна. Рос. вест. перинатологии и педиатрии. 59(4): 32–40. 2014. [*Kelmanson I.A.* Emotional and behavioral problems associated with sleep disorders in children. Ross Vestn Perinatol Pediatrii (Russ. Bull. Perinatol. Pediatr). 59(4): 32–40. 2014. (In Russ)].
34. *Bhushan B., Ayub B., Loghmanee D.A., Billings K.R.* Metabolic alterations in adolescents with obstructive sleep apnea. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 79(12): 2368–2373. 2015.
35. *Ryan S., Taylor C.T., McNicholas W.T.* Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. Circulation. 112 (17): 2660–2667. 2005.
36. Л*исовская Н. А., Дубинина Е. А., Антонова Т. Д., Коростовцева Л. С., Свиряев Ю. В., Образцова Г.И., Алехин А.Н.* Синдром обструктивного апноэ во сне у подростков с избыточной массой тела и ожирением: фокус на когнитивное функционирование. Артериальная гипертензия. 23(4): 303–312. 2017. [L*isovskaya N.A., Dubinina E.A., Antonova T.D., Korostovtseva L.S., Sviryaev Y.V., Obraztsova G.I., Alekhin A.N.* Obstructive sleep apnea syndrome in overweight and obese adolescents: focus on cognitive functioning. Arterial'naya Gipertenziya. 23(4): 303–312. 2017. (In Russ)].
37. *Tomskikh A. S., Bochkarev M. V., Yakushenko E. S., Gumennyi V. G., Korostovtseva L. S., Sviryaev Yu. V.* Actigraphy in Holter Monitoring for Assessment of Sleep Parameters and Periods. Biomed. Engineering. 51 (2): 128–132. 2017.

Sleep-Disordered Breathing in Different Age Categories

A. Yu. Solomakha[a], N. A. Lisovskaya[a], M. V. Bochkarev[a], L. S. Korostovtseva[a], N. A. Petrova[a], G. I. Obraztsova[a], and Yu. V. Sviryaev[a, b, *]

[a]*Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia*

[b]*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

**e-mail: yusvyr@yandex.ru*

Obstructive apnea syndrome (OSA) is the most common sleep-disordered breathing in adults and children. It is unknown whether the OSA in children and adults are different syndromes, or a single disease that begins in infancy. Here, we consider the risk factors and features of the obstructive sleep apnea in different age categories: infants born prematurely and suffering from bronchopulmonary dysplasia (BPD), overweight adolescents, and 25–64 years old adults. We demonstrate that the sleep-disordered breathing decreases the saturation in all groups. Premature infants with BPD and pulmonary hypertension (PH) had more desaturation episodes than the group without PH. Adolescents with excessive body weight and obesity had higher blood pressure, lipid and glucose levels. OSA was associated with higher lipid metabolism and creatinine levels in adults.

Keywords: sleep apnea, premature infants, adolescents, adults, bronchopulmonary dysplasia

ЦИТИРОВАТЬ:

Соломаха А.Ю., Лисовская Н.А., Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Петрова Н.А., Образцова Г.И., Свиряев Ю.В. Нарушения дыхания во сне у людей разных возрастных групп. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 106(1): 31–43.

DOI: 10.31857/S0869813920010100

TO CITE THIS ARTICLE:

Solomakha A.Yu., Lisovskaya N.A., Bochkarev M.V., Korostovtseva L.S., Petrova N.A., Obraztsova G.I., Sviryaev Yu.V. Sleep-Disordered Breathing in Different Age Categories. Russian Journal of Physiology. 106(1): 31–43.

DOI: 10.31857/S0869813920010100