

Обструктивное апноэ во время сна и риск сердечно-сосудистой патологии у детей

И.А. Кельмансон

Институт специальной педагогики и психологии Международного университета семьи и ребенка им. Рауля Валленберга, Санкт-Петербург

Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk in children

I.A. Kelmanson

Institute of Special Pedagogics and Psychology, Raoul Wallenberg International University for Family and Child, Saint Petersburg

Обструктивные нарушения дыхания во сне у детей представляют собой широкий спектр патологических состояний, из которых наиболее тяжелым является обструктивное апноэ сна. Приводятся данные о связи указанного нарушения с повышенным риском возникновения патологии сердечно-сосудистой системы в детском возрасте. Отмечается связь обструктивного апноэ сна с нарушением автономной регуляции, что проявляется гиперсимпатикотонией, определяемой по характеристикам ритма сердца, метаболическим показателям, уровню артериального давления. Выявляются нарушения электрической стабильности миокарда, что выражается в повышении дисперсии интервала $Q - T$ на ЭКГ. Отмеченные изменения повышают риск нарушений ритма сердца. Обструктивное апноэ сна у детей сопровождается повышением тонуса сосудов и нарастанием артериального давления, изменениями структуры эндотелия, активацией системной воспалительной реакции, что способствует процессам атерогенеза. Указанные нарушения могут иметь стойкий характер при отсутствии своевременного лечения. Диагностика и коррекция обструктивного апноэ сна у детей является составным компонентом профилактики сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: дети, обструктивное апноэ сна, вегетативные нарушения, сердечно-сосудистая патология, ритм сердца.

Obstructive sleep breathing disorders in children encompasses a wide range of pathological conditions, among which obstructive sleep apnea is the most severe disorder. The paper gives data on a relationship of the above disorder to the higher risk for childhood cardiovascular disease. It indicates the link of obstructive sleep apnea to impaired autonomic regulation, which manifests itself as hypersympathicotonia determined by cardiac rhythm characteristics, metabolic parameters, and blood pressure levels. Myocardial electrical instability is detected, which appears as increased QT interval dispersion on ECG. The observed changes raise the risk of cardiac arrhythmias. Obstructive sleep apnea in children is accompanied by increases in vascular tone and blood pressure, change in the endothelial structure, and activation of a systemic inflammatory response, which contributes to atherogenic processes. The above disorders can be persistent if timely treatment is absent. The diagnosis and correction of obstructive sleep apnea in children are constituents in the prevention of cardiovascular disease.

Keywords: children, obstructive sleep apnea, autonomic disorders, cardiovascular disease, cardiac rhythm.

Обструктивные нарушения дыхания во время сна представляют собой широкий спектр патологических состояний, характеризующихся респираторной дисфункцией во время сна. Одним из наиболее тяжелых проявлений этого вида патологии является обструктивное апноэ сна, которое характеризуется интермиттирующим частичным или полным прекращением потока воздуха через верхние дыхательные пути в связи с их обструкцией, что сопровождается различной степенью гипоксии, гиперкапнии и фрагментацией сна [1, 2].

Имеются сведения о связи обструктивного апноэ сна с повышенным риском сердечно-сосудистых нарушений у взрослых пациентов [3]. Проспективные исследования свидетельствуют о том, что клинически

значимые формы апноэ сна ассоциированы с увеличением в 3 раза риска смертности пациентов от различных причин, прежде всего от сердечно-сосудистых заболеваний [4]. У взрослых пациентов обструктивное апноэ сна ассоциировано с такими специфическими вариантами кардиореспираторной патологии, как артериальная гипертензия, ишемия миокарда, нарушения ритма сердца, инсульт. Показано также, что лечение апноэ сна при помощи создания постоянного положительного давления на выдохе (СРАР) способствует снижению артериального давления во время сна у взрослых, а некоторые исследования выявили снижение риска фатальных кардиальных осложнений на фоне проведения СРАР [5].

Меньше известно о связи сердечно-сосудистых нарушений с обструктивным апноэ сна у детей, хотя данный вопрос вызывает особый практический интерес в силу достаточной распространенности этого состояния в детском возрасте: по некоторым данным, его частота достигает 4% [6].

Нарушения дыхания во время сна могут сопровождаться расстройствами функции вегетативной (автономной) нервной системы. Показатели

© Кельмансон И.А., 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 4:37–42

DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-37-42

Адрес для корреспонденции: Кельмансон Игорь Александрович – д.м.н., проф. кафедры клинической психологии Института специальной педагогики и психологии Международного университета семьи и ребенка им. Рауля Валленберга, Санкт-Петербург.

194356 Санкт-Петербург, ул. Большая Озерная, д. 92.

автономной регуляции и автономного тонуса существенно изменяются и в норме во время сна. В фазе медленного сна снижается тонус симпатических и повышается тонус парасимпатических отделов автономной нервной системы, что сопровождается относительной стабильностью ее функционирования. Напротив, фаза быстрого сна характеризуется вариабельностью симпатической активации: в отдельные эпизоды фазы быстрого сна она может быть сопоставима с активностью в состоянии бодрствования или даже превышать ее. На этом фоне отмечаются физические повышения активности парасимпатической нервной системы, что приводит к отчетливым колебаниям частоты сердечных сокращений. Увеличения и снижения частоты сердечных сокращений и нерегулярный ритм дыхания характерны для фазы быстрого сна. При спектральном анализе ритма сердца во время сна отмечается снижение мощности низкочастотных компонентов частоты сердечных сокращений в стадиях 2–4-й фазы медленного сна. Напротив, в фазе быстрого сна усиливается выраженность этих компонентов, что связано с увеличением симпатических влияний. Противоположные закономерности наблюдаются при изучении высокочастотных составляющих частоты сердечных сокращений, отражающих преобладание парасимпатических влияний [7].

Ответ автономной нервной системы на апноэ представляет собой комплекс последовательных изменений, приводящих в целом к активации симпатической нервной системы [8]. В норме расширение легких на вдохе оказывает ингибирующее влияние на симпатическую активность, однако на фоне апноэ этот механизм не срабатывает, что приводит к выраженной симпатической активации и сопровождается повышением артериального давления и формированием нарушения ритма сердца по типу феномена бради/тахикардии [9]. Активация симпатической нервной системы наблюдается тогда, когда гипоксемия и гиперкапния достигают максимума в конце эпизода апноэ. Последующее раскрытие дыхательных путей сопровождается повышением артериального давления, что обусловлено сочетанным эффектом периферической вазоконстрикции, повышенным венозным возвратом крови и увеличением сердечного выброса. Повторные эпизоды обструкции верхних дыхательных путей, характерные для обструктивного апноэ сна, приводят к интермиттирующей гипоксии, гиперкапнии и выраженным колебаниям внутригрудного давления. Указанные факторы ведут к нарушениям нормальной автономной функции, которые сопровождаются повышением тонуса симпатической нервной системы, повышением симпатической реактивности и формированием дисбаланса активности симпатической и парасимпатической нервной систем. У взрослых пациентов выявлена связь между гипоксемией и повышением тонуса симпатической

нервной системы. При этом у пациентов с обструктивным апноэ сна наблюдается повышенный базальный тонус симпатической нервной системы, а также усиленная симпатикотоническая реакция в ответ на гипоксию [10]. У взрослых пациентов повышен базовый уровень плазменной концентрации норадреналина, а также содержание продуктов метаболизма катехоламинов в моче, показатели возвращаются к норме после эффективной терапии расстройств дыхания [11]. Изменения симпатического тонуса говорят о том, что нарушения нормальной структуры сна и газового состава крови на фоне обструктивного апноэ сна сопровождаются нарушениями регуляции сосудистого тонуса, что приводит к перемоделированию сосудов [12].

Исследования, посвященные изучению автономной функции у детей, страдающих обструктивным апноэ сна, относительно немногочисленны. Неинвазивные исследования симпатического тонуса у детей прежде всего основаны на анализе структуры сердечного ритма, в частности на основе его спектрального анализа. Метаанализ таких исследований у детей с апноэ сна свидетельствует о достоверном повышении индекса соотношения мощности низкочастотной и высокочастотной составляющих сердечного ритма [13]. Исследования ряда авторов позволяют говорить о том, что показатели анализа вариабельности сердечного ритма могут рассматриваться как диагностические критерии обструктивного апноэ сна у детей [14]. Показано также, что преобладание симпатического компонента вариабельности сердечного ритма, наблюдавшееся у обследованных детей, снижалось после проведения аденотонзилэктомии, позволившей ликвидировать обструктивное апноэ сна [15]. Признаки гиперсимпатикотонии у детей определялись по данным изучения частоты сердечных сокращений и тонометрии [16, 17].

Выявлены биохимические корреляты повышенного тонуса симпатической нервной системы у детей с обструктивным апноэ сна. Так, отмечено повышение содержания в моче катехоламинов, прежде всего норадреналина [18, 19]; снижение уровня калликреина-1 в моче — фермента, принимающего участие в образовании сосудорасширяющих пептидов, что подтверждает склонность к вазоспазму детей с апноэ сна [20].

Внимание уделяется и нарушениям электрической активности миокарда на фоне гиперсимпатикотонии. В частности, усиление симпатической иннервации сердца сопровождается повышением дисперсии интервала $Q-T$ — максимальной разницы продолжительности интервалов $Q-T$ в пределах 12 отведений ЭКГ. Повышенная дисперсия интервала $Q-T$, в свою очередь, может predispose к развитию нарушений ритма сердца [21]. Проведенный метаанализ публикаций позволил выявить, что у лиц с апноэ сна имелись статистически достоверно более

высокие значения дисперсии интервала $Q-T$, причем данная закономерность проявлялась как у детей, так и у взрослых [22].

Изменения автономной регуляции, вероятно, являясь одним из важнейших факторов, приводящих к стойкому повышению сосудистого тонуса у пациентов с обструктивным апноэ сна, что может predispose к формированию стойкой артериальной гипертензии [12]. Показано, что дети с апноэ сна имеют более высокие цифры артериального давления по сравнению с детьми, страдающими несложненным храпом, причем у детей двух сопоставляемых групп отсутствовали различия по индексу массы тела [23]. Показано также, что высокие цифры артериального давления у детей с обструктивным апноэ сна сохраняются во время всех стадий сна и в состоянии бодрствования [24]. Повышенные цифры артериального давления у таких детей выявляются в ходе суточного мониторинга, причем на фоне обструктивного апноэ сна определяется более выраженное колебание средних цифр давления в дневное и ночное время суток, более значительная разница ночных и дневных показателей систолического артериального давления и меньшая выраженность ночного снижения средних цифр артериального давления. Индекс апноэ-гипопноэ у этих детей является надежным предиктором дневных и ночных показателей систолического, диастолического и среднего артериального давления [25]. У таких детей после проведения адентонзилэктомии, которая приводила к устранению нарушений дыхания во время сна, отмечалось и снижение цифр диастолического давления [26]. Важнейшими механизмами, лежащими в основе повышения цифр артериального давления у детей с обструктивным апноэ сна, можно считать нарушения тонуса автономной нервной системы и изменение структуры сосудов. При этом модифицирующее влияние оказывает наличие у ребенка ожирения и генетической предрасположенности к развитию гипертензии.

Принципиально важным является вопрос о том, могут ли нарушения регуляции артериального давления, возникшие в детском возрасте на фоне обструктивного апноэ сна, иметь долгосрочные последствия и проявлять себя во взрослом состоянии. Окончательного ответа на этот вопрос нет. В экспериментальных исследованиях, проведенных на животных, выявлено, что интермиттирующая гипоксия на ранних этапах онтогенеза приводит к стойкому снижению чувствительности барорецепторов и нарушению почечной регуляции артериального давления [27, 28]. Как следствие, регуляция артериального давления и вариабельности частоты сердечных сокращений в ответ на стрессовые воздействия у взрослых животных необратимо нарушается, даже после устранения интермиттирующей гипоксии. Полученные данные позволяют говорить о том, что обструктивное апноэ

сна, возникшее в критическом периоде развития организма, может иметь необратимые отдаленные последствия. Интермиттирующая гипоксия способствует повышению содержания катехоламинов в каротидных тельцах [29] — структуре, которая играет важную роль в индукции гипертензии на фоне обструктивного апноэ сна [30]. Интермиттирующая гипоксия во время сна приводит к нарушению функции системы ренин-ангиотензин [31], а также нарушает экспрессию в таламической области ЦНС гена *c-fos*, который играет роль в обеспечении центральной регуляции артериального давления [32]. Артериальная гипертензия, в свою очередь, является доказанным механизмом, приводящим к перемоделированию миокарда левого желудочка сердца, его гипертрофии, утолщению межжелудочковой перегородки, изменению диаметра левого предсердия и конечных диастолических размеров левых отделов сердца.

Важно отметить, что обструктивное апноэ сна может не только усиливать эффект действия, которое артериальная гипертензия оказывает на процесс перемоделирования миокарда, но и непосредственно вызывать перемоделирование миокарда, независимо от наличия гипертензии [33]. У взрослых пациентов обструктивное апноэ сна приводит к систолической и диастолической дисфункции миокарда даже при отсутствии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и при отсутствии артериальной гипертензии [34]. Исследований, посвященных влиянию апноэ сна на функцию миокарда у детей, значительно меньше, однако приводятся данные, согласно которым у пациентов детского возраста, как и у взрослых, отмечается снижение диастолической функции миокарда левого желудочка, а после коррекции обструктивного апноэ сна выраженность этих нарушений уменьшается [35]. У таких детей выявлены признаки гипертрофии и нарушения геометрии миокарда левого желудочка [36]. Повторные эпизоды гипоксии и гиперкапнии, наблюдаемые на фоне обструктивного апноэ сна, способствуют повышению легочного сосудистого сопротивления, что приводит к формированию легочной гипертензии. Признаки легочной гипертензии нередко выявляются как у взрослых, так и у больных детей [37]. На фоне апноэ сна выявляется перемоделирование миокарда правого желудочка сердца с формированием систолической и диастолической дисфункции [38], что при отсутствии адекватного лечения приводит к формированию у детей клинической картины легочного сердца. Под действием лечения обструктивного апноэ сна при помощи CPAP снижается давление в артериях легких и уменьшается легочное сосудистое сопротивление [39]. Установлено, что у 37% детей, страдающих апноэ сна, имеются проявления дисфункции правого желудочка, сопоставимые с теми, которые возникают на фоне легочной гипертензии [40]. Однако в отличие от взрослых пациентов

нет убедительных данных о нормализации функции правого желудочка сердца и снижении легочной гипертензии на фоне лечения обструктивного апноэ сна. Более того, весьма вероятно, что воздействие на ребенка интеркуррентной гипоксии, связанной с апноэ сна, может модифицировать реактивность легочных сосудов в последующие возрастные периоды, делая взрослых более предрасположенными к формированию легочной гипертензии [41].

Исследования свидетельствуют о том, что обструктивное апноэ сна у детей сопровождается системной воспалительной реакцией [42]. Индуцирование системного воспаления, как полагают, связано с возникновением системного оксидативного стресса, являющегося последствием повторной гипоксии и эпизодов пробуждений во время сна, характерных для обструктивного апноэ. Выявлено, что у взрослых пациентов апноэ сна активирует воспалительные реакции с участием Т-лимфоцитов; повторные эпизоды гипоксемии индуцируют выработку специфических цитокинов, активность которых также характерна для атерогенеза. Эти воспалительные сдвиги уменьшались на фоне лечения при помощи CPAP [43]. Показано также, что уровень циркулирующего в крови фактора некроза опухоли (TNF- α) — одного из медиаторов воспаления — коррелирует с выраженностью гипоксии и дневной сонливости пациентов [44] и уровень этого медиатора снижается на фоне лечения обструктивного апноэ сна [45]. Сведения о повышении уровня TNF- α у пациентов детского возраста противоречивы, что отчасти связано с различиями методологических подходов к проведению исследований. По данным ряда авторов, утренний плазменный уровень TNF- α у больных детей повышен и положительно коррелирует с выраженностью фрагментации сна на фоне обструктивного апноэ [46].

Еще один маркер воспаления, вырабатываемый в печени при воздействии интерлейкина-6 (IL-6), — С-реактивный белок, являющийся предиктором повышенного риска патологии сердечнососудистой системы. Этот белок непосредственно принимает участие в процессах атерогенеза [47]. Повышение уровня С-реактивного белка на фоне обструктивного апноэ сна выявлено как у взрослых [48], так и у детей [49]. Снижение его уровня отмечено при эффективном лечении апноэ сна у детей [50]. Повышение показателя С-реактивного белка и иных медиаторов воспаления на фоне обструктивного апноэ сна у детей, как полагают, во многом модифицируется

влиянием генетических факторов [51]. Сам факт повышения уровня этого белка у обследованных детей является прогностически значимым для риска возникновения в школьном возрасте органических поражений и нейрокогнитивных нарушений [52], которые часто выявляются у детей с расстройствами сна [53].

Апноэ сна у детей также сопровождается повышенной экспрессией молекул адгезии на циркулирующих моноцитах, что свидетельствует об активации воспалительной реакции и способствует процессу атерогенеза [54]. Делается вывод, что индукция воспалительной реакции, вызванная как обструктивным апноэ сна, так и нередко сопутствующим ему ожирением, приводит к усиленному поражению эндотелия сосудов и отложению атерогенных липидов [55]. Выявлено также, что у больных детей отмечается повышение плазменного уровня миелоидсвязанного белка 8/14 (MRP 8/14) — биомаркера воспаления сосудов, играющего важную роль в атеросклеротическом поражении сосудов [56]. Риск поражения сосудов усугубляется и повышением коагуляционного потенциала сыворотки на фоне обструктивных нарушений дыхания во время сна у детей [57].

Нарушения автономной регуляции у детей с обструктивным апноэ сна, повышение тонуса сосудов в сочетании с активацией системного воспалительного процесса и атерогенеза могут способствовать формированию патологии эндотелия сосудов [58]. Подобные изменения были выявлены у детей, причем отмечалось улучшение функции эндотелия на фоне лечения апноэ сна [59]. Показано, что ожирение и наличие обструктивного апноэ сна в препубертатном возрасте оказывают сочетанное негативное воздействие на состояние эндотелия сосудов [60]. Примечательно, что уровень MRP 8/14 у детей с обструктивными нарушениями дыхания во время сна коррелирует с выраженностью дисфункции эндотелия [56].

Заключение

Приведенные данные свидетельствуют о том, что обструктивное апноэ сна в детском возрасте может выступать в качестве фактора риска ближайших и отдаленных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Своевременная диагностика нарушений дыхания во время сна у детей должна рассматриваться в качестве меры профилактики кардиоваскулярной патологии в детском возрасте и в последующие возрастные периоды.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Полужетов М.Г.* Синдром обструктивных апноэ во сне: современные представления и роль. Ожирение и метаболизм 2005; 1: 1–7. (Poluektov M.G. Obstructive sleep apnea syndrome: current understanding and role. *Ozhirenije i metabolism* 2005; 1: 1–7.)
2. *Кельмансон И.А.* Сон и дыхание детей раннего возраста. СПб: Элби-СПб 2006; 392. (Kelmanson I.A. *Sleep and breathing in young children*. SPb.:Elbi-SPb 2006; 392.)
3. *Somers V.K., White D.P., Amin R. et al.* Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American

- College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 8: 686–717.
4. Marshall N.S., Wong K.K., Liu P.Y. et al. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008; 31: 8: 1079–1085.
 5. Doherty L.S., Kiely J.L., Swan V., McNicholas W.T. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 6: 2076–2084.
 6. Lumeng J.C., Chervin R.D. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 2: 242–252.
 7. Verrier R.L., Harper R.M. Cardiovascular physiology: Central and autonomic regulation. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia, 2011; 215–225.
 8. Lanfranchi P.A., Somers V.K. Cardiovascular physiology: Autonomic control in health and in sleep disorders. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia, 2011; 226–236.
 9. Somers V.K., White D.P., Amin R. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 118: 10: 1080–1111.
 10. Imadojemu V.A., Mawji Z., Kunselman A. et al. Sympathetic chemoreflex responses in obstructive sleep apnea and effects of continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2007; 131: 5: 1406–1413.
 11. Ziegler M.G., Mills P.J., Loredi J.S. et al. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2001; 120: 3: 887–893.
 12. Imadojemu V.A., Gleeson K., Gray K.S. et al. Obstructive apnea during sleep is associated with peripheral vasoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1: 61–66.
 13. Kelmanson I.A. Signs of sympathetic dominance in sleep and wake based on spectral analysis of heart rate variability in children with obstructive sleep apnea. *Somnologie* 2014; 18: 3: 194–201.
 14. Penzel T., Glos M., Schobel C. et al. Estimating sleep disordered breathing based on heart rate analysis. Proceedings of the 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Osaka, 2013; 6571–6574.
 15. Muzumdar H.V., Sin S., Nikova M. et al. Changes in heart rate variability after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. *Chest* 2011; 139: 5: 1050–1059.
 16. O'Brien L.M., Gozal D. Autonomic dysfunction in children with sleep-disordered breathing. *Sleep* 2005; 28: 6: 747–752.
 17. Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Абашидзе Э.А. и др. Синдром обструктивного апноэ сна у детей как риск развития сердечно-сосудистой патологии. *Вестник РАМН* 2015; 1: 32–40. (Kozhevnikova O.V., Namazova-Baranova L.S., Abashidze E.A. et al. Obstructive sleep apnea syndrome in children as a risk of cardiovascular pathology development. *Vestnik RAMN* 2015; 1: 32–40.)
 18. Snow A.B., Khalyfa A., Serpero L.D. et al. Catecholamine alterations in pediatric obstructive sleep apnea: effect of obesity. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 6: 559–567.
 19. Kaditis A.G., Alexopoulos E.I., Damani E. et al. Urine levels of catecholamines in Greek children with obstructive sleep-disordered breathing. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 1: 38–45.
 20. Gozal D., Jortani S., Snow A.B. et al. Two-dimensional differential in-gel electrophoresis proteomic approaches reveal urine candidate biomarkers in pediatric obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 12: 1253–1261.
 21. Barta K., Szabo Z., Kun C. et al. The effect of sleep apnea on QT interval, QT dispersion, and arrhythmias. *Clin Cardiol* 2010; 33: 6: E35–39.
 22. Kelmanson I.A. Obstructive sleep apnea and increased QT dispersion. *Somnologie* 2015; 19: 3: 178–185.
 23. Kirk V., Midgley J., Giuffre M. et al. Hypertension and obstructive sleep apnea in Caucasian children. *World J Cardiol* 2010; 2: 8: 251–256.
 24. Horne R.S., Yang J.S., Walter L.M. et al. Elevated blood pressure during sleep and wake in children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2011; 128: 1: e85–92.
 25. Amin R., Somers V.K., McConnell K. et al. Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing. *Hypertension* 2008; 51: 1: 84–91.
 26. Ng D.K., Wong J.C., Chan C.H. et al. Ambulatory blood pressure before and after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2010; 11: 7: 721–725.
 27. Soukhova-O'Hare G.K., Cheng Z.J., Roberts A.M., Gozal D. Postnatal intermittent hypoxia alters baroreflex function in adult rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: 3: H1157–1164.
 28. Reeves S.R., Guo S.Z., Brittain K.R. et al. Anatomical changes in selected cardio-respiratory brainstem nuclei following early post-natal chronic intermittent hypoxia. *Neurosci Lett* 2006; 402: 3: 233–237.
 29. Hui A.S., Striet J.B., Gudelsky G. et al. Regulation of catecholamines by sustained and intermittent hypoxia in neuroendocrine cells and sympathetic neurons. *Hypertension* 2003; 42: 6: 1130–1136.
 30. Prabhakar N.R., Dick T.E., Nanduri J., Kumar G.K. Systemic, cellular and molecular analysis of chemoreflex-mediated sympathoexcitation by chronic intermittent hypoxia. *Exp Physiol* 2007; 92: 1: 39–44.
 31. Fletcher E.C., Bao G., Li R. Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. *Hypertension* 1999; 34: 2: 309–314.
 32. Sica A.L., Greenberg H.E., Scharf S.M., Ruggiero D.A. Chronic-intermittent hypoxia induces immediate early gene expression in the midline thalamus and epithalamus. *Brain Res* 2000; 883: 2: 224–228.
 33. Drager L.F., Bortolotto L.A., Figueiredo A.C. et al. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest* 2007; 131: 5: 1379–1386.
 34. Alchanatis M., Tourkohoriti G., Kosmas E.N. et al. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2002; 20: 5: 1239–1245.
 35. Amin R.S., Kimball T.R., Kalra M. et al. Left ventricular function in children with sleep-disordered breathing. *Am J Cardiol* 2005; 95: 6: 801–804.
 36. Amin R.S., Kimball T.R., Bean J.A. et al. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 10: 1395–1399.
 37. Amra B., Golshan M., Fietze I. et al. Correlation between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome in a general population in Iran. *J Res Med Sci* 2011; 16: 7: 885–889.
 38. Tavit Y., Kanbay A., Sen N. et al. Comparison of right ventricular functions by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnea syndrome with or without hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; 23: 4: 469–477.
 39. Arias M.A., Garcia-Rio F., Alonso-Fernandez A. et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J* 2006; 27: 9: 1106–1113.
 40. Sofer S., Weinhouse E., Tal A. et al. Cor pulmonale due to adenoidal or tonsillar hypertrophy or both in children. Noninvasive diagnosis and follow-up. *Chest* 1988; 93: 1: 119–122.
 41. Tang J.R., Le Cras T.D., Morris K.G., Abman S.H. Brief perinatal hypoxia increases severity of pulmonary hypertension after reexposure to hypoxia in infant rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278: 2: L356–364.

42. Gozal D., Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 4: 369–375.
43. Dyugovskaya L., Lavie P., Hirsh M., Lavie L. Activated CD8+ T-lymphocytes in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2005; 25: 5: 820–828.
44. Ryan S., Taylor C.T., McNicholas W.T. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 7: 824–830.
45. Kataoka T., Enomoto F., Kim R. et al. The effect of surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome on the plasma TNF-alpha levels. *Tohoku J Exp Med* 2004; 204: 4: 267–272.
46. Gozal D., Serpero L.D., Kheirandish-Gozal L. et al. Sleep measures and morning plasma TNF-alpha levels in children with sleep-disordered breathing. *Sleep* 2010; 33: 3: 319–325.
47. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 20: 1557–1565.
48. Punjabi N.M., Beamer B.A. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep* 2007; 30: 1: 29–34.
49. Larkin E.K., Rosen C.L., Kirchner H.L. et al. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation* 2005; 111: 15: 1978–1984.
50. Li A.M., Chan M.H., Yin J. et al. C-reactive protein in children with obstructive sleep apnea and the effects of treatment. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 1: 34–40.
51. Khalyfa A., Bhushan B., Hegazi M. et al. Fatty-acid binding protein 4 gene variants and childhood obesity: potential implications for insulin sensitivity and CRP levels. *Lipids Health Dis* 2010; 9: 18: 1–6.
52. Gozal D., Crabtree V.M., Sans Capdevila O. et al. C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 2: 188–193.
53. Кельмансон И.А. Эмоциональные расстройства и расстройства поведения у детей, связанные с нарушениями сна. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2014; 59: 4: 32–40. (Kelmanson I.A. Emotional disturbances and behavioural deviations in children related to sleep disturbances. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2014; 59: 4: 32–40.)
54. Kadtis A.G., Alexopoulos E.I., Kalampouka E. et al. Nocturnal change of circulating intercellular adhesion molecule 1 levels in children with snoring. *Sleep Breath* 2007; 11: 4: 267–274.
55. Gozal D., Capdevila O.S., Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 10: 1142–1149.
56. Kim J., Bhattacharjee R., Snow A.B. et al. Myeloid-related protein 8/14 levels in children with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2010; 35: 4: 843–850.
57. Kadtis A.G., Alexopoulos E.I., Kalampouka E. et al. Morning levels of fibrinogen in children with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2004; 24: 5: 790–797.
58. Kheirandish-Gozal L., Bhattacharjee R., Gozal D. Autonomic alterations and endothelial dysfunction in pediatric obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2010; 11: 7: 714–720.
59. Gozal D., Kheirandish-Gozal L., Serpero L.D. et al. Obstructive sleep apnea and endothelial function in school-aged nonobese children: effect of adenotonsillectomy. *Circulation* 2007; 116: 20: 2307–2314.
60. Bhattacharjee R., Kim J., Alotaibi W.H. et al. Endothelial dysfunction in children without hypertension: potential contributions of obesity and obstructive sleep apnea. *Chest* 2012; 141: 3: 682–691.

Поступила 12.04.16