

О.В. Кожевникова, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Маргиева,
Э.А. Абашидзе, А.С. Балабанов

Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Факторы риска и маркеры ночной гемодинамики для персонифицированной профилактики сердечно-сосудистых болезней у детей

Контактная информация:

Кожевникова Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая отделом инструментальной диагностики НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России

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

Статья поступила: 21.05.2017 г., принята к печати: 30.06.2017 г.

Обоснование. Статистика высокой смертности от сердечно-сосудистых болезней диктует необходимость поиска факторов риска и ранних маркеров нарушения функции сердечно-сосудистой системы у детей с хронической патологией. **Цель.** По результатам комбинированного суточного мониторирования артериального давления (АД), электрокардиографического исследования (ЭКГ) и вопросникам сна изучить факторы риска и ранние маркеры нарушения ночной гемодинамики с целью развития персонифицированной профилактики сердечно-сосудистых болезней у детей. **Методы.** Комбинированное суточное мониторирование АД и ЭКГ проведено 232 детям в возрасте 6–17 лет с различными нарушениями уровня АД с помощью прибора Astrocord HS E2bp (ЗАО «Медитек», Россия) в амбулаторных условиях. Перед исследованием родителями заполнялся оригинальный скрининг-вопросник сна. **Результаты.** Артериальная гипотензия по результатам суточного мониторирования АД выявляется в 3,8 раза чаще, чем гипертензия, но 21% детей с дневной гипотензией имеют ночную гипертензию на фоне максимальной представленности хронической патологии ЛОР-органов (93 против 61% при гипотензии; $p=0,049$). Максимальные различия между группами с различными нарушениями АД отмечены по ночным пульсовому ($p<0,001$) и диастолическому ($p<0,001$) АД. У 62% детей из представленной выборки удлинение интервала QT на 0,06–0,16 сек выявлено преимущественно ночью, и значимо чаще при гипотензии ($p=0,027$). При повышенном индексе массы тела в 1,6 раза чаще выявлялись дети ростом ≥ 85 -го перцентиля нормы ($p=0,040$). У высоких детей в 5 раз чаще регистрировалась ночная диастолическая гипотензия ($p<0,001$), при ожирении — отсутствовала нормальная суточная динамика АД, а при избыточной массе тела более выраженно удлинялся интервал QT ночью ($p=0,023$). **Заключение.** Факторы риска развития сердечно-сосудистых болезней — хроническая патология ЛОР-органов, а также рост ребенка ≥ 85 -го перцентиля половозрастной нормы, особенно при повышенном индексе массы тела. Для персонифицированной профилактики развития сердечно-сосудистых болезней у детей необходимо исследование ночной гемодинамики.

Ключевые слова: персонифицированная профилактика, сердечно-сосудистые болезни, ночная гемодинамика, нарушение сна, ожирение, хроническая ЛОР-патология, высокий рост, вопросник сна.

(Для цитирования: Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Абашидзе Э.А., Балабанов А.С. Факторы риска и маркеры ночной гемодинамики для персонифицированной профилактики сердечно-сосудистых болезней у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2017; 14 (3): 156–164. doi: 10.15690/pf.v14i3.1739)

ОБОСНОВАНИЕ

Очевидно, что формирование артериальной гипертензии начинается в детском возрасте, поэтому необходимо совершенствовать методологические подходы для ее раннего выявления [1–3]. Внедрение в практику метода длительных мониторингов артериального давления улучшило диагностику, но проблема раннего выявления и профилактики артериальной гипертензии, а также гипотензии у детей сохраняется [4–6].

Связь ожирения и сердечно-сосудистой патологии с нарушением дыхания во время сна [7–10], а также ассоциация ожирения и нарушения сна с различными фатальными и нефатальными кардиоваскулярными событиями с позиций доказательной медицины показана у взрослых [8–10]. У детей нарушения дыхания во время сна чаще ассоциируются с назальной обструкцией при хронической патологии ЛОР-органов [11]. Существуют объективные (дороговизна оборудо-

вания, отсутствие доступных центров и подготовленных специалистов по изучению сна и др.) и субъективные (низкая комплаентность пациентов и родителей, невнимательное отношение врачей и родителей к качеству сна ребенка, недостаточность знаний у специалистов в этой области) сложности в исследованиях влияния нарушения сна и дыхания во время сна у детей на развитие сердечно-сосудистых болезней [7, 11, 12]. Современный уровень диагностических возможностей позволяет совершенствовать методические подходы к диагностике и профилактике сердечно-сосудистых болезней у детей на ранних этапах их развития, используя высокотехнологичные и широко доступные в педиатрической практике методы исследования.

Целью настоящего исследования было изучить факторы риска и ранние маркеры нарушения ночной гемодинамики для развития персонифицированной профилактики сердечно-сосудистых болезней у детей.

МЕТОДЫ

План (дизайн) исследования

Проводилось проспективное сравнительное исследование с последовательным включением детей (рис. 1).

Критерии соответствия

Критерии включения: амбулаторно наблюдаемые дети с различными субъективными жалобами на фоне повышенного или пониженного уровня артериального давления (АД), первичным диагнозом кардиолога «Синдром вегетативной дисфункции», «Артериальная гипотензия» или «Артериальная гипертензия».

Критерии исключения: вторичный генез измененного уровня АД — гемодинамически значимые аритмии, пороки развития, органическая патология нервной системы, эндокринная форма ожирения, патология почек.

Условия проведения

Исследование проведено на базе отдела инструментальной диагностики НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование проводили в период с 2012 по 2014 г.

Методы исследования

Проводился анализ медицинской документации (амбулаторных карт) с целью изучения структуры первичных жалоб и первичного (перед направлением на суточное мониторирование артериального давления, СМАД) диагноза у кардиолога. Оценка массы тела и роста проводилась в соответствии с последними рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [13]. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался традиционно по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}.$$

Нормальные значения ИМТ оценивались при показателе ± 1 стандартное отклонение (SD) от медианы нормы в зависимости от возраста и пола; избыточная масса тела — при $1\text{SD} < \text{ИМТ} < 2\text{SD}$, ожирение — при $\text{ИМТ} > 2\text{SD}$; кроме того, пациенты при росте ≥ 85 -го перцентиля половозрастной нормы были объединены в отдельную группу детей для дополнительного исследования.

Комбинированное суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) и АД проводили с помощью аппарата Astrocad HS E2 bp (ЗАО «Медитек», Россия), который валидирован в соответствии с международным протоколом ESH 2001 [14]. Согласно методическим рекомендациям проведения СМАД у детей, использовался аппарат с осциллометрическим и аускультативным методами измерения АД [1, 14]. Программа экспертного анализа [Astrocad, Медитек, Россия] позволила нам провести оценку качества каждого измерения АД по графику зависимости амплитуды пульсовой волны от давления в манжете. Кроме этого, мы оценивали в автоматическом режиме индекс времени гипотензии, задавая нижнюю границу нормы (10-й перцентиль) в зависимости от пола и роста пациента. Измерения АД проводились с интервалом 30 мин двумя методами — осциллометрическим и аускультативным. В период мониторирования соблюдался домашний режим. Суточный мониторинг АД начинался в середине дня (медиана 12.30) и заканчивался в то же время следующего дня. Для анализа были выбраны следующие показатели мониторирования [14]:

- 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;

Olga V. Kozhevnikova, Leyla S. Namazova-Baranova, Tea V. Margieva, Eka A. Abashidze, Anton C. Balabanov

National Research and Practical Center of Children's Health of the Ministry of Health, Moscow, Russian Federation

Night Hemodynamic Disorder Risk Factors and Markers for Patient-Specific Approach to Cardiovascular Disease Prevention in Children

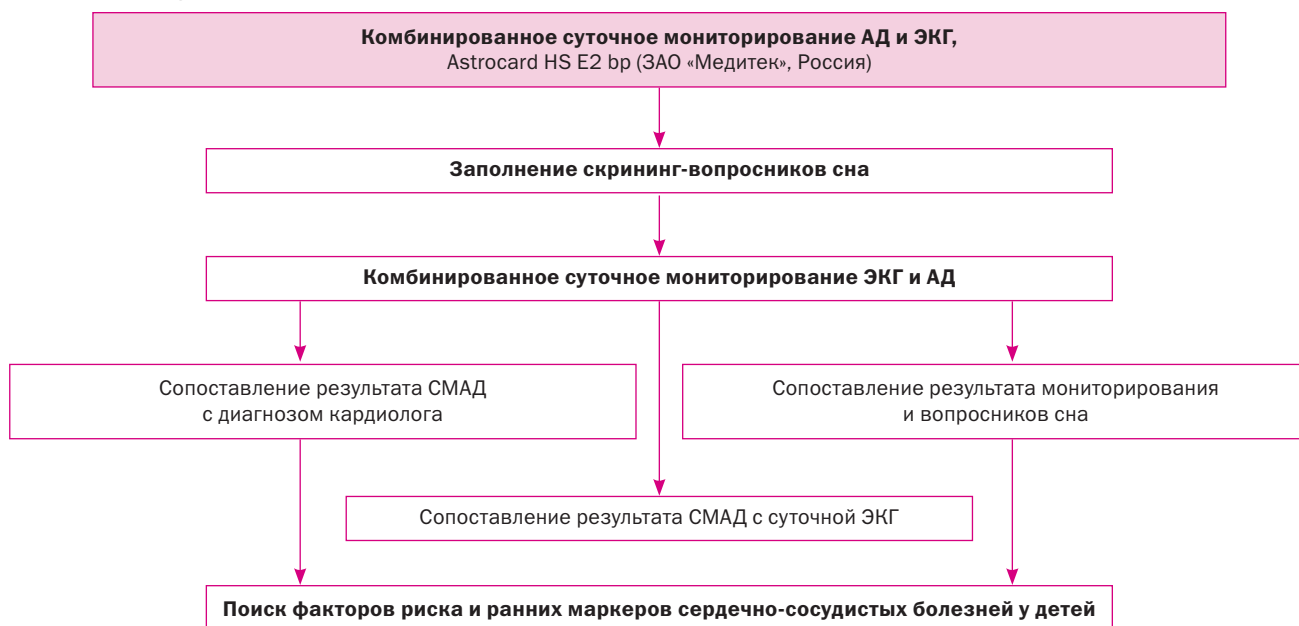
Background: High mortality rates of cardiovascular disease request research revealing risk factors and early markers of cardiovascular dysfunction in children with chronic pathology. **Objective:** to reveal the risk factors and early markers of night hemodynamic disorders for the development of personalized cardiovascular disease prevention in children based on the results of the combined daily monitoring of arterial pressure, ECG examination, and analysis of night sleep. **Patients and methods:** Parents filled screening-questionnaire of night sleep before the study onset. Combined monitoring and examination was performed in 232 children aged 6–17 with different blood pressure disorders using Astrocad HS E2bp (Russia) equipment in the outpatient setting. **Results:** 24-hour BP monitoring identified arterial hypotension 3.8 times more often than routine ambulance method. 21% of children or every fifth child with hypotension had night hypertension associated with maximum (93%) pathology of ENT organs with nasal obstruction. Differentiation of investigated groups by night PP and DBP show these marks of hemodynamics to be really important at the early period of pathology development in children. 62% of children had QT interval with bad adaptation to RR-interval at night. In the group with high BMI we found 1.6 times more often children with height more than 85th percentile of the norm. These children had night diastolic hypotension 5 times more often, children with obesity didn't have normal 24-hour BP dynamics, children with high BMI had longer QT-interval at night. **Conclusions:** We demonstrate the necessity of night sleep hemodynamics investigation in children for personalized cardiovascular disorder prevention. Children of early school age suffering from chronic ENT-pathology with nasal obstruction and/or high BMI, with high BMI, and with height ≥ 85 th percentile of gender-age norm have risk of development of cardiovascular diseases.

Key words: prevention, night hemodynamic, cardiovascular diseases, children, obesity, high height, ENT-pathology, sleep questionnaire.

(For citation): Olga V. Kozhevnikova, Leyla S. Namazova-Baranova, Tea V. Margieva, Eka A. Abashidze, Anton C. Balabanov. Night Hemodynamic Disorder Risk Factors and Markers for Patient-Specific Approach to Cardiovascular Disease Prevention in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2017; 14 (3): 156–164. doi: 10.15690/pf.v14i3.1739

Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design



Примечание. АД — артериальное давление, ЭКГ — электрокардиограмма, ИМТ — индекс массы тела, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

Note. АД — blood pressure, ЭКГ — electrocardiogram, ИМТ — body mass index, СМАД — 24-hour blood pressure monitoring.

- индексы времени гипотензии (ИВ, %) для систолического и диастолического АД ниже 10-го перцентиля для данного пола и роста;
- суточные индексы (СИ, %) для систолического и диастолического АД по формуле:
$$СИ = [(АД\ день - АД\ ночь) / АД\ день] \times 100\%$$

Индекс времени измененного АД оценивался по общепринятой схеме: менее 25% — синдром вегетативной дисфункции (СВД); от 25 до 50% — лабильные изменения АД, более 50% — стабильные изменения АД. Критерии формирования групп по суточной динамике АД были общепринятыми [14]:

- 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 показателей суточного ритма, проводимости и процесса реполяризации миокарда желудочков.

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» [15].

Статистический анализ

Расчет необходимого размера выборки на этапе планирования не проводился: статистический анализ проведен для всей базы пациентов, собранной к моменту завершения исследования.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS 21 (IBM, США). Для сравнения уровня количественных показателей в груп-

пах использовались в основном критерии Манна–Уитни (при сравнении двух групп) и Краскела–Уоллиса (при сравнении более чем двух групп). Численно связь двух количественных признаков оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона, а при наличии в распределениях выраженной асимметрии и выбросов — с помощью ранговой корреляции Спирмена. Проверка связи между категориальными показателями выполнялась с помощью таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат, χ^2 (а в случае разреженных таблиц сопряженности — точного критерия Фишера) [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Кардиологом обследованы 232 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст 13 лет), из них 90 (39%) девочек и 142 (61%) мальчика.

Дети также распределялись в группы по критерию ИМТ: 1-я группа — 140/232 (60%) детей с нормальным ИМТ; 2-я группа — 92/232 (40%) с повышенным ИМТ: с избыточной массой тела — 56/232 (25%), с ожирением — 36/232 (15%). Распределение возраста у мальчиков 2-й группы значимо ($p < 0,05$) смещено в сторону меньших значений по сравнению с показателями мальчиков 1-й группы (сравнение по строкам). По остальным показателям (за исключением ИМТ) показатели мальчиков (девочек) между группами значимо не различаются (табл. 1). Доля мальчиков (71%) во 2-й группе значимо выше, чем в 1-й (55%) ($p = 0,02$), z-критерий сравнения 2 долей в независимых выборках.

После экспертного анализа результата мониторинга АД и ЭКГ в дальнейший анализ было включено 211/232 детей (21 ребенок исключен из-за фактора «плохой ночи», нарушения режима дня).

Структура жалоб на приеме у кардиолога, выявленная при анализе медицинской документации (амбулаторных карт), отражена в табл. 2.

Повышенная дневная сонливость (38%) была второй по встречаемости жалобой после головной боли (51%).

Таблица 1. Параметры физического развития групп детей с нормальным и повышенным индексом массы тела, медианы (НК-ВК)
Table 1. The parameters of the physical development in groups including children with normal and elevated body mass index, medians (NK-BK)

Показатель	Мальчики (n=142)	Девочки (n=90)	p
1-я группа (n=140): ИМТ нормальный			
Возраст, лет*	15 (12–17)	13 (11–15)	0,002
Рост, см	172 (150–180)	154 (142–164)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	19 (17–21)	17 (16–19)	0,001
2-я группа (n=92): ИМТ повышен			
Возраст, лет*	13 (10–15)	13 (11–14)	0,512
Рост, см	169 (150–177)	159 (150–165)	0,047
ИМТ, кг/м ²	25 (22–27)	24 (21–26)	0,577

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

Note. НК — the lower quartile, ВК — the upper quartile. Significant levels (p) correspond to statistics of the Mann-Whitney criterion between the sexes within groups with normal and elevated body mass index (BMI): column comparison.

В связи с наличием единичных предъявляемых жалоб на качество ночного сна (3%) у детей мы применили разработанные нами скрининг-вопросники сна. Анализ на наличие хронической патологии ЛОР-органов как главной причины нарушения дыхания во сне [10] был проведен всем детям.

Хроническая патология ЛОР-органов в представленной выборке была выявлена у 72% девочек и 89% мальчиков. Постоянная назальная обструкция наблюдалась у 9% девочек и 3% мальчиков (искривления носовой перегородки, аденоиды 2–3-й степени, круглогодичный хронический аллергический ринит, полиноз в стадии обострения). Периодическое нарушение дыхания на фоне рецидивирующих носовых кровотечений, сезонных обострений ринита, хронического компенсированного тонзиллита, аденоидных вегетаций 1-й степени, искривления носовой перегородки после оперативной коррекции патологии ЛОР-органов (септопластика, аденотонзиллэктомия) было выявлено у 24% девочек и 54% мальчиков. При этом 39% девочек и 32% мальчиков ранее к врачу не обращались.

По результатам анализа вопросников сна преобладали жалобы на нарушение сна (79%) и на повышенную днев-

ную сонливость (78%). По сравнению с первичными жалобами отмечалось увеличение частоты жалоб на храп (девочки — 33%, мальчики — 57%; $p=0,047$) и апноэ (девочки — 7%, мальчики — 22%; $p=0,006$, критерий независимости χ^2). Необходимо подчеркнуть, что родители часто использовали графу «затрудняюсь ответить».

В общей выборке было выявлено 87 детей **ростом ≥ 85 -го перцентиля половозрастной нормы** (выше среднего роста и высокорослых, далее — высокие). Среди детей с нормальным ИМТ высоких было 42/87 (48,3%), с избыточной массой тела — 28/87 (32,2%), с ожирением — 17/87 (19,5%). Мальчиков высокого роста было в 1,5 раза больше, чем девочек.

Основные результаты исследования

Для классификации по индексу времени измененного АД (лабильная или стабильная гипотензия и гипертензия, СВД) были отобраны 199 детей: 12/199 (6%) детей не вошли в классификацию, т.к. у них были выявлены более сложные комбинированные (гипотензия и гипертензия) лабильные и/или стабильные изменения САД и ДАД в один и тот же период суток.

Таблица 2. Спектр субъективных жалоб у детей при первичном обращении к врачу (n=232)

Table 2. The spectrum of subjective complaints in children at initial referral to a doctor (n = 232)

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

Эти же 199 детей по результатам СМАД были классифицированы по группам АД следующим образом: 54/199 (27,1%) ребенка вошли в группу «гипертензия», 97/199 (48,7%) — в группу «гипотензия», 22/199 (11,1%) ребенка при индексе времени измененного АД <25% были отнесены в группу «СВД», 26/199 (13,1%) детей с гипотензией днем и гипертензией ночью составили группу «гипо-/гипертензия».

Артериальная гипотензия. Дети с гипотензией обращались к врачу в 1,8 раза чаще, чем с гипертензией. Только при гипотензии получены значимые связи с субъективными жалобами: у дневной ($p=0,027$) и ночной ($p=0,029$) САД-гипотензии — с повышенной дневной сонливостью, а у диастолической гипотензии — с жалобами на периодическую боль в левой половине грудной клетки ($p=0,045$).

При сравнении первичного диагноза кардиолога, сформированного на основании 3-кратного измерения АД методом Короткова, с результатами СМАД было выявлено, что ошибки чаще отмечались при гипотензии: 21% детей с гипотензией и 35% детей группы «гипо-/гипертензия» до проведения СМАД диагностировались как «гипертензия». Методом СМАД гипотензия выявлялась в 3,8 раза чаще, чем на амбулаторном приеме. При гипотензии отмечено преобладание ИВ измененного АД в дневное время (медиана днем 50%, ночью — 8%), причем отмечено, что циркадианные особенности ИВ гипотензии и гипертензии регистрировались, даже когда процент измененного АД в течение дня и ночи составлял менее 25% (рис. 2).

Артериальная гипертензия. При артериальной гипертензии у 65% детей заключение кардиолога совпало с результатом СМАД. Однако 31% детей с ночной гипертензией расценивались кардиологом как имеющие СВД, а 4% — даже как имеющие гипотензию. Выявлены циркадианные особенности гипертензии с преобладанием ИВ ночью (медиана днем и ночью — 7 и 24% соответственно) (см. рис. 2).

Артериальная гипертензия по результатам СМАД выявлена у 54/211 (26%) детей в исследуемой выборке. При этом отмечен повышенный индекс времени диастолической гипертензии у всех детей, а у 35% детей — в сочетании с систолической гипертензией, и в обоих случаях — преимущественно в ночное время.

Гипотензия днем и гипертензия ночью. У 100% детей с зарегистрированными лабильной или стабильной дневной гипотензией и ночной гипертензией было изменено диастолическое АД (из них у 50% детей в сочетании с систолическим АД). Обследование у ЛОР-врача и анализ вопросников сна показали максимальную представленность в этой группе хронической патологии ЛОР-органов (93%) и храпа (97%).

В общей выборке мы получили значимую связь артериальной гипотензии с хронической патологией ЛОР-органов ($p=0,049$, точный критерий Фишера), жалоб на храп и апноэ — с дневной диастолической гипотензией ($p=0,022$, критерий Манна–Уитни).

Суточная динамика АД. Как в группе с нормальными, так и с повышенными и пониженными средними уровнями АД отмечено нарушение суточной динамики АД в высоком проценте случаев (85; 97 и 79% соответственно), преобладание *dipper* в более младшем возрасте (6–8 лет) и появление *non-dipper* с 9–11 лет с максимальным уровнем встречаемости в более старших (15–17 лет) возрастных группах. Тип суточной динамики *non-dipper* встречался чаще всего (57%) и был выявлен как при гипотензии, так и при гипертензии. Тип *night-*

peaker преобладал при гипертензии (55%) и, ожидаемо, у детей с гипотензией днем и гипертензией ночью — 36% ($p<0,001$, критерий χ^2). Различия между группами суточной динамики оказались значимы только по уровню ночного диастолического АД ($p<0,001$): с более высоким его уровнем в группе *night-peaker* (медиана 66 против <60 мм рт.ст. в других группах) и более низким в группе *over-dipper* (медиана 53 мм рт.ст.).

Медиана среднесуточного пульсового АД у детей с суточной динамикой *non-dipper* и *night-peaker* превосходила медианы в группах *dipper* и *over-dipper* (медианы, соответственно, 47 и 48 против 41 и 45, критерий Краскела–Уоллиса; $p=0,046$) (рис. 3). Выявлены различия групп по пульсовому АД, а при анализе ночного пульсового АД они оказались сильнее выражены (критерий Краскела–Уоллиса; $p=0,036$): наибольшая медиана получена в группе *night-peaker*, а наименьшая — у *dipper* (54 и 45 соответственно; $p<0,001$).

Ночное пульсовое АД при гипертензии было значительно выше, чем при гипотензии, СВД и гипотензии днем в сочетании с гипертензией ночью (медианы 53, 43, 42, 44 соответственно; $p=0,004$). Важно отметить, что дети, не вошедшие в классификацию (с более сложными комбинированными нарушениями САД и ДАД), имели максимальный ночной уровень ПАД — 57 мм рт.ст.

Показатели СМАД в зависимости от индекса массы тела. У 50% детей с артериальной гипертензией был повышен ИМТ против 39% детей в группе с гипотензией, в которой преобладали дети с нормальным ИМТ (61%). Наименьшее количество детей с ожирением было среди детей с дневной гипотензией и ночной гипертензией (только 7%).

Все исследуемые показатели АД не были значимо изменены при избыточной массе тела по сравнению с нормальным ИМТ. Только при ожирении были выявлены значимо более высокие показатели систолического АД, а также суточного, но особенно ночного, пульсового АД по сравнению с детьми с нормальным ИМТ (различия между группами на уровне $p=0,011$, непараметрический критерий Краскела–Уоллиса).

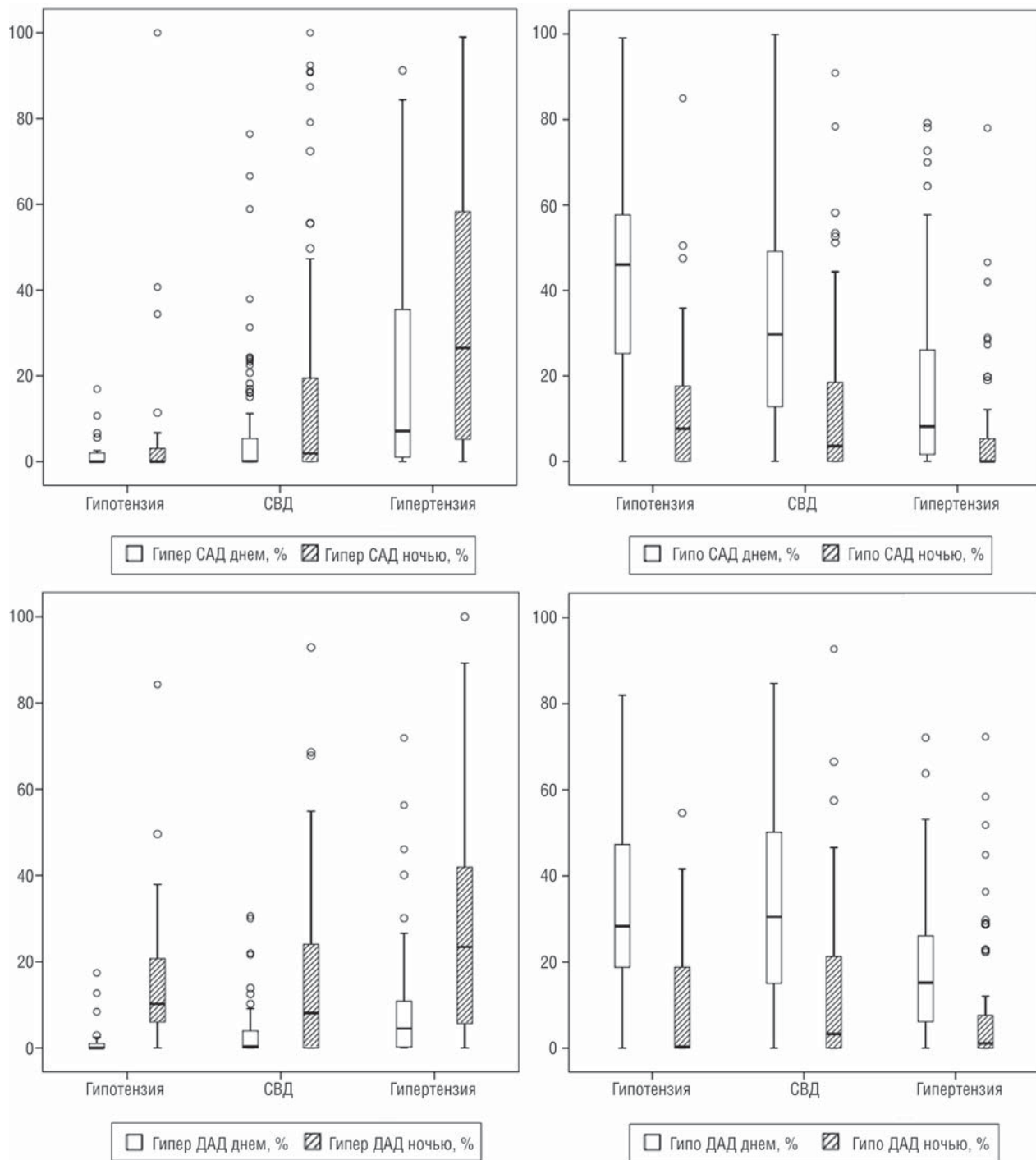
Комбинированное исследование суточного мониторинга АД одновременно с ЭКГ дает возможность сопоставить нарушения ритма и проводимости сердца с уровнем и характером измененного АД. У 62% детей (из 211) регистрировалось непостоянное удлинение электрической систолы желудочков (QT) на 0,06–0,16 сек преимущественно 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 интервалом QT (критерий Краскела–Уоллиса; $p=0,027$). Так, САД ($p=0,030$) и ДАД днем ($p=0,003$) / ночью ($p=0,014$) оказались значимо ниже при удлиненном интервале QT.

Анализ нарушения ритма и проводимости сердца у детей в зависимости от ИМТ показал значимую связь с повышенным ИМТ при атриовентрикулярной (АВ) блокаде 1-й и 2-й степени ($p=0,024$), которая регистрировалась преимущественно в ночные часы.

Дополнительные результаты исследования Показатели суточного мониторинга в зависимости от роста ребенка. Высоких детей при повышенном ИМТ оказалось в 1,6 раза больше ($p=0,040$; критерий независимости χ^2), чем при нормальном ИМТ. При нормальном ИМТ показатели СМАД практически не

Рис. 2. Сопоставление направляющих диагнозов (гипотензия, гипертензия, СВД) и результатов СМАД отдельно с учетом дневного и ночного периодов мониторинрования (индексы времени САД/ДАД при гипо- или гипертензии днем и ночью, %)

Fig. 2. Comparison of the directing diagnoses (hypotension, hypertension, СВД) and the results of СМАД separately taking into account the day-time and night-time monitoring periods (time indices of САД/ДАД of hypo- or hypertension at day-time and night-time,%)



Примечание. СВД — синдром вегетативной дисфункции, САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

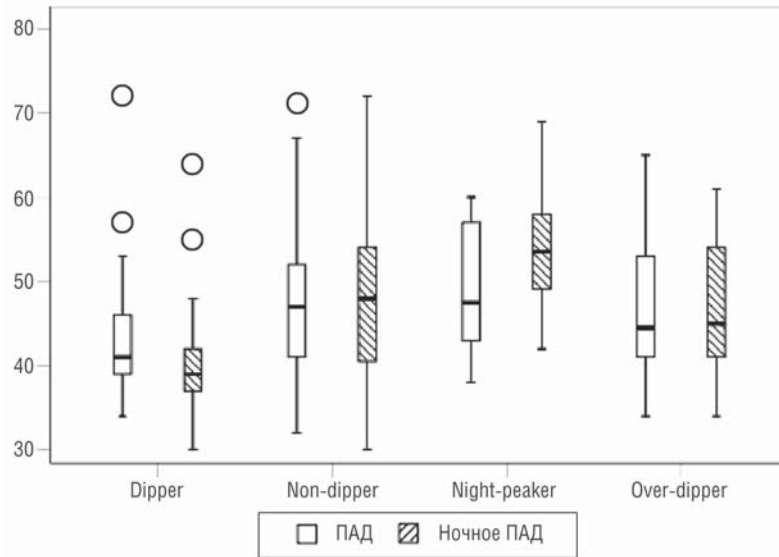
Note. СВД — syndrome of vegetative dysfunction, САД/ДАД — systolic / diastolic blood pressure, СМАД — 24-hour blood pressure monitoring.

различались между высокими и детьми среднего роста. Однако, при повышенном ИМТ лабильная диастолическая гипотензия в 5 раз чаще регистрировалась у детей ростом ≥ 85 -го перцентиля. При этом если для дневного диастолического АД связь с высоким ростом была пограничная ($p=0,055$), то для ночного — значимая ($p<0,001$, критерий независимости χ^2). Отмечен 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%). В группу *over-dipper* попала 1/3 высоких детей с ожирением, а из 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 QT ($p=0,023$).

Рис. 3. Диаграмма распределения уровня пульсового среднесуточного и средненочного артериального давления (ПАД, мм рт.ст.) по группам суточной динамики артериального давления

Fig. 3. The diagram of the level distribution of mean daily and mean night-time pulse pressure (PD, mmHg) by groups of 24-hour arterial pressure dynamics



Примечание. ПАД — пульсовое артериальное давление.

Note. ПАД — pulse pressure.

Нежелательные явления

Из исследования были исключены дети с фактором «плохого сна» в период мониторирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для практического здравоохранения остаются нерешенными вопросы выявления ранних этапов развития патологии, пока еще не разработаны единые критерии стратификации риска развития сердечно-сосудистых болезней у детей. Неоднократно отмечалось специалистами, что «скрытый дебют» артериальной гипертензии у детей, скорее всего, обусловлен недостатками методологии выявления ранних нарушений [1, 2, 6, 15, 17]. Подобная проблема существует не только среди детей с первичной сердечно-сосудистой патологией, но и у детей с другой хронической патологией, например при ожирении и почечной патологии. Крайне важна разработка методологии раннего выявления кардиоваскулярных изменений при хронической болезни почек. Известно, что артериальная гипертензия является независимым фактором прогрессирования почечного повреждения. Последнему способствуют и развивающиеся при этом ремоделирование сердца и сосудов, что было показано также в ранее проведенной нами работе [18]. Настоящее исследование позволяет унифицировать подходы к изучению состояния сердечно-сосудистой системы у детей с различной патологией. Для совершенствования профилактики сердечно-сосудистых болезней у детей мы провели анализ показателей суточного мониторирования АД и ЭКГ как наиболее хорошо изученной и широко применяемой технологии выявления начальных проявлений нарушения гемодинамики. Анализ гемодинамики выполнен на случайной выборке детей с различными нарушениями уровней АД, ИМТ, роста и с акцентом на ночном периоде исследования.

Показана связь ССЗ и фатальных осложнений с нарушениями дыхания во время сна у взрослых [2, 9, 10]. В структуре первичных жалоб в представленной выборке повышенная дневная сонливость, указываемая в качестве предиктора нарушения дыхания во время сна [7, 11], была второй по встречаемости (37%). В связи с наличием

единичных первичных жалоб на качество ночного сна, чтобы выявить прямые и косвенные его нарушения, мы применили разработанные нами скрининг-вопросники сна [15]. При их анализе получено значительное увеличение и преобладание жалоб на нарушение сна и повышенную дневную сонливость. Выявлены косвенные признаки нарушения дыхания во сне — повышенная утренняя жажда и утренняя головная боль [7, 11]. Несмотря на то, что графа «затрудняюсь ответить» часто использовалась родителями, значительно возросли жалобы на храп и апноэ. Храп — один из основных признаков синдрома апноэ/гипопноэ сна, изменяющего гемодинамику в период ночного сна [10]. Основной причиной нарушения дыхания во сне у детей является хроническая патология ЛОР-органов [8, 11], которая в изученной нами случайной выборке выявлялась у подавляющего большинства детей. Ранее уже была показана эффективность оперативного лечения хронической патологии ЛОР-органов с целью нормализации повышенного диастолического АД при нарушении ночного дыхания у детей и взрослых [4, 6–9].

Такие параметры СМАД, как средний уровень АД, индекс времени артериальной гипертензии, суточная динамика АД, уже заявлены предикторами риска фатальных сердечно-сосудистых исходов у взрослых [9, 10]. Нами выявлено, что у обследованных детей нарушение **суточной динамики АД** регистрируется в высоком проценте случаев (85; 97 и 79% соответственно). Подобная тенденция была выявлена и при исследовании параметров СМАД при нефропатиях с артериальной гипертензией [18]. В нашем исследовании показано появление нарушенной суточной динамики *non-dipper* в младшем школьном возрасте — с 9–11 лет (таргетный возраст для профилактики сердечно-сосудистых болезней) с максимальным процентом встречаемости в более старших (15–17 лет) возрастных группах. Интересно, что различия между группами суточной динамики оказались значимы именно по уровню ночного ДАД. Диастолическое АД наряду с систолическим АД участвует в формировании пульсового АД. Нами показаны также значимые различия между группами АД по

пульсовому АД. Причем при анализе ночного пульсового АД эти зависимости оказываются сильнее выражены. Таким образом, пульсовое и диастолическое артериальное давление выделяются как гемодинамически значимые на ранних этапах развития сердечно-сосудистых болезней у детей. У детей с ожирением выявлены значительно более высокие показатели систолического АД, а также суточного, но особенно ночного пульсового АД. В то же время СМАД, анализ ночной гемодинамики в российской клинической педиатрии, к сожалению, пока еще не стали обязательными при верификации изменений АД у детей.

Для ранней диагностики сердечно-сосудистых болезней, по мнению экспертов, необходимо уделять внимание детям, у которых среднесуточные уровни АД в норме, но повышен индекс времени измененного АД [1, 4, 6]. По результатам анализа СМАД, у 52% детей средние дневные и/или средние ночные уровни АД не были изменены, из них у 80% был повышен индекс времени измененного АД. В связи с этим для поиска ранних изменений гемодинамики основным критерием классификации групп был выбран индекс времени измененного АД.

Для поиска проблем, затрудняющих раннюю диагностику гипертензии и гипотензии, мы сравнили первичный диагноз кардиолога, сформированный по результатам осмотра и 3-кратного измерения АД методом Короткова, с результатами СМАД. Выявлено, что ошибки чаще отмечаются при гипотензии в виде гиподиагностики, скорее всего, вследствие фактора «белого халата». Методом СМАД гипотензия выявляется в 3,8 раза чаще, чем на амбулаторном приеме. Выявленные циркадианные особенности гипертензии с преобладанием ИВ ночью также способствовали принципиальным для персонифицированного подхода к профилактике ошибкам при ее первичной диагностике.

Артериальная гипотензия была выявлена по результатам СМАД у детей в 1,8 раза чаще, чем гипертензия. Циркадианные особенности гипотензии с преобладанием индекса времени в период бодрствования и большее количество субъективных жалоб (например, значимая связь сниженного систолического АД с повышенной дневной сонливостью, слабостью, а диастолического АД — с периодической болью в левой половине грудной клетки), по-видимому, способствуют более высокой обращаемости детей с гипотензией за консультацией к кардиологу.

При **артериальной гипертензии** у всех детей представленной выборки выявлен повышенный индекс времени диастолической гипертензии, даже при нормальных среднесуточных уровнях АД: у 35% детей — в сочетании с повышенным систолическим АД и доминированием изменений в ночное время. Это еще раз показывает важность анализа гемодинамики с проведением ночных исследований на ранних этапах развития сердечно-сосудистых болезней у детей. Это заключение подтверждает выявленная **замаскированная** артериальная гипертензия в ночной период, причем днем у этих же детей выявлялась лабильная или стабильная гипотензия. У всех детей было изменено диастолическое АД, а у 50% детей — в сочетании с систолическим АД. 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%. Мы получили значимую связь артериальной гипотензии с хронической патологией ЛОР-органов ($p=0,049$, точный критерий Фишера). Также при наличии жалоб на храп и апноэ у детей мы выявили значимое снижение диастолического

АД в дневное время ($p=0,022$, критерий Манна–Уитни). Таким образом, у детей из-за широкой представленности хронической патологии ЛОР-органов, особенно в младшем школьном возрасте, для персонифицированной профилактики обязательно надо исследовать ночную гемодинамику.

Комбинированное исследование суточного АД одновременно с ЭКГ расширяет возможности мониторинга показателей гемодинамики. Выявлена значимая связь с повышенным ИМТ при атриовентрикулярной блокаде 1-й и 2-й (тип Мобитц I) степени, которая регистрировалась преимущественно ночью.

У 62% детей признаки электрической нестабильности миокарда желудочков в виде непостоянного удлинения интервала QT на 0,06–0,16 сек также регистрировались преимущественно в период ночного сна. Эти изменения были выявлены во всех группах АД, однако дети с гипотензией выделяются в общей выборке ($p=0,027$). Систолическое, диастолическое дневное, а также диастолическое АД ночное оказались значимо ниже при наличии признака электрической нестабильности миокарда желудочков.

Высокорослость при повышенном ИМТ связывают все чаще с инсулинорезистентностью и повышением инсулиноподобного фактора роста [18]. В исследуемой выборке детей ростом ≥ 85 -го перцентиля нормы было в 1,6 раза больше ($p=0,040$) при повышенном ИМТ. У высоких детей с повышенным ИМТ лабильная диастолическая гипотензия регистрировалась в 5 раз чаще. При этом нами получена значимая связь с высоким ростом именно для ночного диастолического АД. Более выраженные изменения суточной динамики, признаки электрической нестабильности миокарда желудочков (удлинение QT ночью) также указывают на рост ≥ 85 -го перцентиля нормы как на дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых болезней.

Краткие практические рекомендации

Метод суточного мониторирования АД и ЭКГ рекомендуется нами для обязательного применения у детей групп риска (с хронической патологией, особенно лор-органов, повышенным ИМТ, ростом ≥ 85 -го перцентиля половозрастной нормы) для анализа ночной гемодинамики (индекса времени измененного АД, уровня пульсового, диастолического АД, длительности электрической систолы желудочков, нарушения ритма и проводимости), а также суточной динамики АД с целью выявления ранних нарушений для осуществления персонифицированного подхода к профилактике первичных сердечно-сосудистых болезней, а также кардиоваскулярных осложнений, отягчающих течение основной патологии и способствующих инвалидизации ребенка и ухудшению прогноза.

Ограничения исследования

Комбинированное мониторирование ЭКГ и АД лучше переносится детьми старше 6-летнего возраста. По вопросникам сна родители часто используют графу «затрудняюсь ответить».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у детей с хронической патологией, отсутствие эффекта от традиционных методов профилактики, применяемых у взрослых и часто механически экстраполируемых на детский возраст, показывают необходимость поиска новых факторов риска

и маркеров развития этой патологии у детей с обозначением целевых групп для персонализированного подхода к профилактике этой грозной патологии. В проведенном исследовании мы показываем, что в педиатрической клинической практике для этого крайне необходимо применение суточного мониторирования АД с особым вниманием на исследование гемодинамики в период ночного сна. Целевые группы для подобных обследований должны составлять дети, начиная с младшего школьного возраста, особенно с хронической патологией (почек, ЛОР-органов, повышенным ИМТ, ростом ≥ 85 -го перцентиля половозрастной нормы).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки о которой необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Леонтьева И.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда как педиатрические проблемы: лекция № 29. — М.: Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии, ДЭМИКОН; 1997. — 60 с. [Leont'eva IV. Ateroskleroz, ishemicheskaya bolezni' serdtsa, infarkt miokarda kak pediatricheskie problemy: leksiya № 29. Moscow: Moskovskii nauchno-issledovatel'skii institut pediatrii i detskoj khirurgii, DEMIKON; 1997. 60 p. (In Russ).]
2. Оганов Р.Г. Эпидемиология и профилактика основных сердечно-сосудистых заболеваний // *Архив патологии*. — 1992. — Т.54. — №4 — С. 13–15. [Oganov RG. Epidemiologiya i profilaktika osnovnykh serdechno-sosudistyx zabolevaniy. *Arkh Patol.* 1992;54(4):13–15. (In Russ).]
3. Баранов А.А. Научные и практические проблемы российской педиатрии на современном этапе // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2005. — Т.84. — №3 — С. 4–7. [Baranov AA. Scientific and practical problems of Russian pediatrics today. *Pediatr. 2005;84(3):4–7.* (In Russ).]
4. Мадаева И.М., Шавырталова О.Н., Долгих В.В. Артериальная гипертензия и нарушения дыхания во время сна в педиатрии: результаты пилотного исследования // *Педиатрия. Приложение Consilium Medicum*. — 2009. — №2 — С. 28–31. [Madaeva IM, Shavyrtalova ON, Dolgich VV. Arterial hypertension and sleep apnea in pediatrics: results of pilot trial. *Pediatr. Prilozhenie Consilium Medicum*. 2009;(2):28–31. (In Russ).]
5. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. Монография. 4-е изд. — М.: Медпрактика–М; 2017. — 504 с. [Makarov LM. *Holterovskoe monitorirovanie. Monografiya*. 4th ed. Moscow: Medpraktika–M; 2017. 504 p. (In Russ).]
6. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013 // *Российский кардиологический журнал*. — 2014. — №1 — С. 7–94. [Rekomendatsii po lecheniyu arterial'noi gipertonii. ESH/ESC 2013. *Russian journal of cardiology*. 2014;(1):7–94. (In Russ).]
7. Kheirandish-Gozal L, Gozal D, editors. *Sleep-disordered breathing in children. A comprehensive clinical guide to evaluation and treatment*. Humana Press; 2012. p. 593.
8. Kirk V, Midgley J, Giuffre M, et al. Hypertension and obstructive sleep apnea in Caucasian children. *World J Cardiol*. 2010;2(8):251–256. doi: 10.4330/wjc.v2.i8.251.
9. Alan H. Sleep-time blood pressure: a validated therapeutic target. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(11):1174–1175. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.040.
10. Somers VK, White DP, 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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Т.В. Маргиева — участие в клиническом исследовании компании «Бионорика».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

О.В. Кожевникова

<http://orcid.org/0000-0001-8562-6851>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Э.А. Абашидзе

<http://orcid.org/0000-0002-5366-894X>

Т.В. Маргиева

<http://orcid.org/0000-0002-2395-1322>

On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080–1111. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.

11. Mindell JA, Owens JA. *A clinical guide to pediatric sleep: diagnosis and management of sleep problems*. 2nd ed. LWW; 2010. p. 232.

12. Lurbe E, Torro I, Aguilar F, et al. Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents. *Hypertension*. 2008;51(3):635–641. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.099234.

13. who.int [интернет]. Всемирная организация здравоохранения. Глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью. Рост масштабов избыточного веса и ожирения среди детей [доступ от 21.03.2017]. [WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Childhood overweight and obesity. (In Russ).] Доступ по ссылке <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/ru>.

14. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления // *Сердце*. — 2002. — Т.1. — №5 — С. 240–243. [Rogoza AN. Sutochnoe monitorirovanie arterial'nogo davleniya. *Serdtsse*. 2002;1(5):240–243. (In Russ).]

15. Кожевникова О.В. *Факторы риска и маркеры ранней диагностики сердечно-сосудистых болезней у детей*: Автореф. ... дисс. докт. мед. наук. — М.; 2017. — 311 с. [Kozhevnikova OV. *Faktory riska i markery rannei diagnostiki serdechno-sosudistyx boleznei u detei*. [dissertation abstract] Moscow; 2017. 311 p. (In Russ).]

16. Балабанов А.С., Маянский Н.А. Представление результатов статистического анализа в медицинских публикациях // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2012. — Т.4. — №1 — С. 5–12. [Balabanov AS, Mayanskiy NA. Presentation of statistical analysis in the medical publications. *Pediatric diagnostics*. 2012;4(1):5–12. (In Russ).]

17. Кобалава Ж.Д. Современные проблемы артериальной гипертонии // *Артериальная гипертония*. — 2002. — Т.8. — №3 — С. 48. [Kobalava ZhD. Sovremennyye problemy arterial'noi gipertonii. *Arterial'naya gipertenziya*. 2002;8(3):48. (In Russ).]

18. Костюшина И.С., Комарова О.В., Мазо А.М., и др. Роль показателей центральной гемодинамики, толщины комплекса интима-медиа и эндотелиальной дисфункции у детей с ренальной артериальной гипертензией // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №3 — С. 32–37. [Kostyushina IS, Komarova OV, Mazo AM, et al. Role of central hemodynamic parameters, intimal medial thickness and endothelial dysfunction in children with renal arterial hypertension. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(3):32–37. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i3.695.

19. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1697–1699. doi: 10.2337/dc06-9911.