

## 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征: 血管系统结构和功能变化的超声诊断的先决条件和可能性

### © OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN CHILDREN: PREREQUISITES FOR FORMATION AND POSSIBILITIES OF ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE VASCULAR SYSTEM

© S.E. Bolshakova, I.M. Madaeva, O.N. Berdina, O.V. Bugun, L.V. Rychkova

Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, Irkutsk, Russia

*For citation:* Bolshakova SE, Madaeva IM, Berdina ON, Bugun OV, Rychkova LV. Obstructive sleep apnea syndrome in children: prerequisites for formation and possibilities of ultrasound diagnostics of structural and functional changes in the vascular system. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):65-72. <https://doi.org/10.17816/PED12265-72>

Received: 03.02.2021

Revised: 25.03.2021

Accepted: 23.04.2021

在一般人群中, 儿童睡眠期间呼吸系统疾病的患病率为1–5%。关于儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (OSAS) 及其与心血管病理学的联系的研究很少, 而且常常相互矛盾。本综述探讨了阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者心血管系统病理变化的发展机制, 描述了内皮功能障碍在儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征中作为血管损伤的主要标志的作用。还提供了超声方法来研究睡眠期间患有阻塞性呼吸障碍的儿童患者的血管系统。本文分析了在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征条件下, 利用经颅双工扫描大脑基底部血管的脑血流动力学研究及血管重构引起的脑血流动力学变化。讨论了在反应性充血试验中超声评价内皮依赖性肱动脉扩张作为诊断阻塞性睡眠呼吸暂停综合征儿童内皮功能障碍的功能方法的可能性。这些方法的使用将使及时识别血管的结构和功能变化成为可能, 这将允许确定早期预防的载体, 并从病理上证实从睡眠医学的角度治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征儿童的各种心血管疾病的创新方法。

**关键词:** 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 儿童; 经颅血管双工扫描; 反应性充血试验; 内皮功能障碍。

Obstructive sleep apnea (OSA) in children are relatively frequent sleep disorder, with a prevalence of 1–5%, in pediatrics population, as reported by different studies. The clinical consequences of OSA are daytime sleepiness, cognitive and behavioral disorders, and poor school performance. OSA has serious social implications given their correlations with cardiovascular diseases and obesity. The article reflects the mechanisms involved in the development of the pathologic changes in cardiovascular system in OSA patients, which remain completely unclear, which determines the need for further study of the problem. The role of endothelial dysfunction in children with OSA as the main marker of vascular damage is considered. The description of ultrasound methods for studying the vascular system in OSA pediatric patients is given. The work on the study of cerebral hemodynamics using transcranial duplex scanning of the vessels of the base of the brain and its changes caused by vascular remodeling in OSA are presented. This review discusses the possibility of ultrasound assessment of endothelium-dependent dilatation of the brachial artery in a test with reactive hyperemia as a functional method for diagnosing endothelial dysfunction in OSA children. The use of these methods will make it possible to timely identify the structural and functional changes in blood vessels, which will allow determining the vector of early prevention and pathogenetically substantiate innovative approaches to the treatment of various cardiovascular diseases in OSA children from the standpoint of sleep medicine.

**Keywords:** obstructive sleep apnea syndrome; children; transcranial duplex scanning of the vessels; test with reactive hyperemia; endothelial dysfunction.

## 绪论

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (OSAS) 于1973年首次被报道[18]。阻塞性睡眠呼

吸暂停综合征的特征是打鼾, 睡眠中呼吸的间歇性部分或完全停止, 持续时间足够长, 导致血氧水平下降, 睡眠严重碎

片和白天过度嗜睡。儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的诊断是在总睡眠时间中每小时发生1次以上或每小时发生2次以上(根据Montgomery-Downs [31])且氧合下降小于92%时确定的[33]。每小时睡眠呼吸暂停低通气综合征的总频率定义为呼吸暂停低通气指数(AHI)。如果呼吸暂停低通气指数为1-5次/小时,则阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的严重程度为轻度;呼吸暂停低通气指数为5-10次/小时—平均严重程度;呼吸暂停低通气指数指数 $\geq 10$ 次/小时—严重程度[39]。

## 研究现实性

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征研究的相关性是由于其广泛的患病率,以及成人患者严重并发症的高风险。根据现代数据,全世界有9%到41%的人患有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征[14]。在一般人群中,儿童睡眠期间呼吸系统疾病的患病率为1-5%,超重的患病率为13%-66%。同时,父母有时甚至不知道他们的孩子存在这个问题[36]。

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征发生在所有年龄组的儿童:从新生儿到青少年。儿童发生阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的重要因素包括:扁桃体或腺样体肥大、颌面异常导致上呼吸道狭窄、喉软化和/或气管软化、遗传病理、胃食管反流、变应性鼻炎、支气管哮喘、肥胖、甲状腺功能减退、肢端肥大、肌强直性营养不良等[8,16]。

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的主要临床表现为鼾声大、睡眠时呼吸停止、多次微觉醒、夜尿、早晨头痛、日间嗜睡过度、记忆力和注意力下降、表现明显下降等症状[5,6,36]。此外,儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征可伴有认知功能下降、

在校学习成绩差、行为障碍、注意力障碍和多动症、身心发育迟缓[30]。

目的是分析有关阻塞性睡眠呼吸暂停综合征儿童血管系统结构和功能变化的文献资料,以及超声诊断这些疾病的可能性。

目前已有大量研究表明,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征会增加成人患者发生心血管病理的风险[10,17,27]。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与心律失常传导障碍、脑卒中、心肌梗死、动脉高血压、动脉粥样硬化等疾病密切相关[23,40]。近年来,有关于儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者心血管病理发展的资料[4]。例如,台湾最近的一项全国性队列研究显示,经过15年的随访,严重不良心血管事件的发生率,包括心肌梗死、冠心病、患有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的儿童外周血管疾病和脑卒中高于无阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的对照组[41]。

在以往的一些研究中发现,不同年龄组的患者在睡眠过程中反复发生的气道阻塞以及随后的代偿性呼吸过度会对许多器官的功能产生不利影响,主要是对心血管系统[40]。这种不利后果包括:间歇性低氧血症的动脉血气体成分异常一再氧化和二氧化碳水平的波动;过度兴奋;副交感神经活动减少,自主神经系统交感神经分裂增加;胸腔内压力有明显波动,睡眠破碎症状[23]。这些病理变化共同导致氧化应激、全身性炎症和内皮功能障碍(ED)的发生。在临床上,这些病理过程表现为心血管疾病(CVD)的各种症状,如心率增加、血压升高、外周血管收缩等[20]。血管张力调节出现紊乱,导致血管内血流速度改变,对血管壁产生破坏作用,破坏内皮层的功能[10]。

因此,关于心血管疾病与儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征之间关系的研究较少,其发展机制尚不清楚,这决定了这一问题需要进一步研究。应该考虑到,血管变化可能在相当长的一段时间内形成,从儿童开始,心血管疾病的表现可能已经出现在成年[6]。这就需要密切关注儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者心血管系统的病理改变,以便采取有效的预防和治疗措施。

先前包括阻塞性睡眠呼吸暂停综合征成人患者的研究表明,间歇性夜间缺氧是血管壁损伤的主要因素,即去饱和和后快速复氧。同时,血管损伤的主要标志是内皮功能障碍,而内皮功能障碍早于血管病理的临床表现[17]。内皮功能异常的结果是血管收缩和血管扩张、血液促凝和抗凝活性、炎症因子的产生和血管增殖等过程之间的不平衡。所有这些过程最终导致血管壁重塑[2]。

许多儿童研究也描述了内皮功能障碍与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征之间的关系[24, 29, 37, 38]。同时,消除呼吸障碍的原因对这些患者的内皮功能有积极的影响。因此,中国科学家对335名3-11岁儿童的研究表明,患有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的儿童内皮功能障碍的风险增加。作者发现,间歇性缺氧和睡眠碎片是导致呼吸障碍儿童在睡眠期间内皮功能障碍的潜在危险因素[43]。L.Kheirandish-Gozal等人在2013年进行的一项研究也表明,与成人一样,儿童睡眠呼吸暂停也会导致内皮功能障碍。作者认为,儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与心血管并发症的相关性较低,可能是因为阻塞性睡眠呼吸暂停综合征持续时间较短[24]。

呼吸暂停结束时快速复氧导致自由基的产生和氧化应激的发展,氧化应激

在许多病理过程的启动和维持中起主导作用,包括内皮功能障碍[5, 15, 27]。这项研究包括26名患有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的儿童和30名患有原发性打鼾的儿童,研究揭示了阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与脂质过氧化增加的相关性,这取决于其严重程度。作者得出结论,儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征增加了心血管疾病的风险,这些疾病是基于动脉粥样硬化和内皮功能障碍[38]。L.Loffredo等人在2015年的研究中也描述了内皮功能障碍与儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征之间的联系,同时他们也认为氧化应激在其发展中起着主要作用。此外,还发现腺扁桃体切除术可降低氧化应激,从而改善内皮功能。此外,研究表明,与健康儿童相比,即使是有原发性打鼾的儿童也已经有内皮功能障碍的迹象[29]。

越来越多的证据表明,儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征伴有氧化应激诱导的全身炎症反应,这可能是血管内皮损伤及其功能破坏的机制之一[15]。氧自由基损伤包括炎症细胞因子和粘附分子的表达,中性粒细胞和单核细胞浸润到炎症细胞的血管壁,以及低一氧化氮生成[9]。一项研究表明,患有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的儿童的血浆C反应蛋白(炎症的主要生物标志物)水平升高[22]。此外,该蛋白还直接参与动脉粥样硬化发生过程[3, 36]。H.L.Tan等人[37]的研究证实,儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征伴有全身性炎症和内皮功能障碍的发展。

因此,将阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患儿内皮功能障碍的标志物作为血管病理发展的早期指标,将有助于及时启动旨在降低并发症风险的预防措施。

目前已经证实,不同年龄段的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者,血管内皮的病



理改变导致其功能活动异常,最终导致血管重构[2]。

颈动脉超声检查是评估阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血管壁结构变化的可能方法。在先前对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征成人患者的研究中,发现颈动脉内膜-中膜复合体(IMT)增厚。这让我们得出结论,患有呼吸系统疾病的成年患者在睡眠期间血管会发生动脉粥样硬化变化[3,23]。同时,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的严重程度与动脉粥样硬化损伤的严重程度直接相关[40]。

尽管在儿童人群中没有发现睡眠呼吸障碍与颈动脉内膜-中膜复合体厚度之间的联系。这可能是由于发生了一种微弱的炎症反应,这种反应不会引起颈动脉粥样硬化的明显迹象[22],但在患有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的儿童中发现了动脉粥样硬化血管变化的易感因素。脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)是心血管疾病和动脉粥样斑块活动的独立危险因素,在患有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的肥胖和非肥胖儿童以及健康患者中进行了评估。研究发现,与对照组相比,肥胖儿童和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征儿童血浆中Lp-PLA2活性水平显著升高。肥胖和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患儿的Lp-PLA2均伴有更大的活动。与此同时,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的治疗导致Lp-PLA2活性下降[25]。因此,儿童时期的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征可能是动脉粥样硬化发展的危险因素之一,如果不加以治疗,可能会导致成年患者的发展。

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者大脑循环问题的密切关注是由于该器官对整个身体的特殊重要性。人的精神、身体和内脏功能的本质取决于中枢神经系统的功能状态[1]。

大脑对缺氧非常敏感。此外,血压的急剧升高或降低会对大脑的状态产生极其负面的影响,因此脑循环系统的主要任务就是维持大脑在各种功能状态下的稳态[7]。

值得注意的是,大多数关于脑血流的现代研究都是在成人阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者中进行的。大脑血流动力学也出现异常,表现为脑基底部的血流速度加快,从而促进血管重构,并向血管重构减少的方向发展[17,44]。与此同时,据一些作者说,尽管呼吸障碍儿童的血管系统发生了变化,但他们在睡眠期间的脑血管血流状态的研究却很少受到关注[12,19,21]。

研究脑血流状态及其储备能力的最安全、最可靠的无创方法是经颅扫描脑血管。在缺氧条件下,人体对由高碳酸血症引起的脑血管舒张反应,是由介导的内皮依赖性一氧化氮(NO)释放引起的,并伴有脑血流速度的增加[7]。因此,在对呼吸障碍儿童进行的研究中也描述了脑血流速度增加的特点[19,34]。此外,在一项研究中,脑血流量的增加与神经心理缺陷有关[19]。此外,在对患有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的儿童进行腺扁桃体切除术后,发现大脑基底部的血流速度下降。该研究的作者认为,这可能表明呼吸模式恢复后,血气成分的正常化和内皮功能的改善[21,34]。

在阻塞性睡眠呼吸暂停的成人患者中,由于内皮损伤和内皮功能障碍,脑血管反应性降低,这可能导致脑血管病理的风险增加[32]。这些变化也在对睡眠中有呼吸障碍的儿童的检查中得到证实。据报道,与健康儿童相比,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征儿童对高碳酸血症的血管扩张剂反应减弱[12]。

因此,目前有大量的工作致力于对成人阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者脑血流的研究。同时,在儿童睡眠呼吸障碍方面的类似研究是孤立的,这决定了该问题在儿科实践中需要进一步研究。

近年来,越来越多的数据显示内皮功能障碍在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(包括儿童)心血管疾病发病机制中的作用[13,25,43]。内皮功能障碍被认为是血管疾病发展的早期指标[17]。诊断内皮功能障碍最常见和最重要的非侵入性功能方法是在反应性充血试验中超声评估内皮依赖性肱动脉扩张。该技术使能够评估动脉在血流相关充血5分钟后用血压袖带闭塞肱动脉后,对内皮NO释放的反应能力[1]。研究发现,无论传统的危险因素如何,在一项针对成人和儿童的反应性充血的试验中,血管扩张的减少都是心血管疾病发展的预后不利因素,而旨在降低心脏代谢风险的措施同时也改善了血管扩张[35]。

在对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患儿进行反应性充血试验时,有国外研究发现患儿在静息和试验过程中血流量增加,表明心血管和血流动力学功能发生改变。根据作者的说法,呼吸障碍儿童睡眠期间最大血管扩张发育时间的缩短可以被认为是周围血管反应的改变,表明血管弹性在充血应激反应中可能下降。这些血管变化在发育中的儿童的长期后果尚不清楚,需要进一步研究[28]。

在中国科学家的研究中,发现患有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的儿童在反应性充血测试中,与没有呼吸障碍的儿童相比,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征儿童的闭塞后血管扩张降低。同时,这些变化是可逆的治疗旨在恢复呼吸模式。根据作者的研究结果,证实了儿童阻塞性睡

眠呼吸暂停综合征与内皮功能障碍之间的关系[13]。类似的结果也在其他一些对儿童患者队列进行的研究中得到了证实[11,42]。

在进行的研究过程中获得的结果并不总是明确的。在进行反应性充血试验时,81例轻、中、重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患儿和26例健康儿童的血流量指标无显著组间差异。基于此,作者得出结论,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与内皮功能障碍无关,在早期不存在心血管风险[26]。

## 结论

由于不同作者得出的结果不一致,因此需要进一步使用反应性充血试验对患有呼吸障碍的儿童在睡眠期间内皮功能障碍的问题进行研究。目前对成人和儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征血管系统变化的病理生理机制尚未达成共识。利用超声方法研究不同年龄组儿童睡眠时阻塞性呼吸障碍患者的血管系统,可以及时发现血管可能的结构和功能变化,确定早期预防的媒介和病理证实的创新方法治疗各种心血管疾病。

## REFERENCES

1. Бабианц А.Я., Хананашвили Я.А. Мозговое кровообращение: физиологические аспекты и современные методы исследования // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2018. – № 3. – С. 46–54. [Babiyants AY, Khananashvili YA. Cerebral circulation: physiological aspects and modern research methods. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii*. 2018;(3):46-54. (In Russ.)]
2. Бабушкина И.В., Сергеева А.С., Пивоваров Ю.Н., и др. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия // Кардиология. – 2015. – Т. 55. – № 2. – С. 82–86. [Babushkina IV, Sergeeva AS, Pivovarov Yul. Structural and functional properties of vascular endothelium. *Kardiologiya*. 2015;55(2): 82-86. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18565/cardio.2015.2.82-86>

3. Билютин-Асланян Р.С., Васильев А.Г. Влияние С-реактивного белка на когнитивные функции больных с сочетанной и изолированными формами атеросклероза церебрального и коронарного бассейнов // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 6. – С. 80–85. [Biliutin-Aslanian RS, Vasilev AG. Influence of CRP on cognitive function of patients with combined and isolated forms of atherosclerosis of cerebral and coronary vascular pools. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(6):80-85 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED8680-85>
4. Кельмансон И.А. Обструктивное апноэ во время сна и риск кардиоваскулярной патологии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – № 4. – С. 37–42. [Kelmanson IA. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk in children. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2016;61(4):37-42. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-37-42>
5. Колесников С.И., Колесникова Л.И., Долгих В.В., и др. Функциональная активность мозга и процессы перекисного окисления липидов у детей при формировании психосоматических расстройств. – Новосибирск: Наука, 2008. [Kolesnikov SI, Kolesnikova LI, Dolgikh BB, et al. Funktsional'naya aktivnost' mozga i protsessy perekisnogo okisleniya lipidov u detei pri formirovaniy psikhosomaticheskikh rasstroistv. Novosibirsk: Nauka, 2008. (In Russ.)]
6. Мадаева И.М., Шевырталова О.Н., Долгих В.В. Артериальная гипертензия и нарушения дыхания во время сна в педиатрии: результаты пилотного исследования // Системные гипертензии. – 2009. – Т. 6. – № 2. – С. 28–31. [Madaeva IM, Shevyrtalova ON, Dolgikh VV. Arterial hypertension and sleep apnea in pediatrics: results of pilot trial. *Systemic Hypertension*. 2009;6(2):28-31. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/SG28848>
7. Москаленко Ю.Е., Кравченко Т.И. Физиологические и патофизиологические механизмы внутричерепной гемо- и ликвородинамики // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2017. – Т. 4. – С. 3–11. [Moskalenko YuE, Kravchenko TI. Physiological and pathophysiological mechanisms of intracranial hemo- and liquorodynamics. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii*. 2017;4:3-11. (In Russ.)]
8. Соломаха А.Ю., Петрова Н.А., Иванов Д.О., Свиричев Ю.В. Особенности апноэ у детей первого года жизни, родившихся недоношенными и страдающих бронхолегочной дисплазией и легочной гипертензией // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 16–23. [Solomakha AYU, Petrova NA, Ivanov DO, Sviryayev YUV. Apnoe in first year of life infants, born premature with bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):16-23. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED9316-23>
9. Borges YG, Cipriano L, Aires R, et al. Oxidative stress and inflammatory profiles in obstructive sleep apnea: Are short-term CPAP or aerobic exercise therapies effective? *Sleep Breath*. 2019;24:541-549. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01898-0>
10. Brooks DM, Kelly A, Sorkin JD, et al. The relationship between sleep-disordered breathing, blood pressure, and urinary cortisol and catecholamines in children. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(6):907-916. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8360>
11. Brunetti L, Francavilla R, Scicchitano P, et al. Impact of sleep respiratory disorders on endothelial function in children. *Sci World J*. 2013;7:19456. <https://doi.org/10.1155/2013/719456>
12. Busch DR, Lynch JM, Winters ME, et al. Cerebral blood flow response to hypercapnia in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2016;39(1):209-216. <https://doi.org/10.5665/sleep.5350>
13. Chan KCC, Au CT, Chook P, et al. Endothelial function in children with OSA and the effects of adenotonsillectomy. *Chest*. 2015;147(1):132-139. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1307>
14. Chang HP, Chen YF, Du JK. Obstructive sleep apnea treatment in adults. *Kaohsiung J Med Sci*. 2020;36(1):7-12. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12130>
15. Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikov SI, et al. Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity. *Free Radic Biol Med*. 2017;112:129-130. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.195>
16. Dehlink E, Tan HL. Update on paediatric obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*. 2016;8(2):224-235.
17. Farooqui FA, Sharma SK, Kumar A, et al. Endothelial function and carotid intima media thickness in obstructive sleep apnea without comorbidity. *Sleep Breath*. 2017;21(1):69-76. <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1371-7>
18. Guilleminault C, Eldridge F, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science*. 1973;181(4102):856-858. <https://doi.org/10.1126/science.181.4102.856>
19. Hill CM, Hogan AM, Onugha N, et al. Increased cerebral blood flow velocity in children with mild sleep-disordered breathing: a possible association with abnormal neuropsychological function. *Pediatrics*. 2006;118(4):1100-1118. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0092>
20. Hinkle J, Connolly HV, Adams HR, Lande MB. Severe obstructive sleep apnea in children with elevated



- blood pressure. *J Am Soc Hypertens.* 2018;12(3): 204-210. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.12.010>
21. Hogan AM, Hill CM, Harrison D, Kirkham FJ. Cerebral blood flow velocity and cognition in children before and after adenotonsillectomy. *Pediatrics.* 2008;122(1):75-82. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2540>
22. Iannuzzi A, Licenziati MR, De Michele F, et al. C-reactive protein and carotid intima-media thickness in children with sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(5):493-498. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2674>
23. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):841-858. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.069>
24. Kheirandish-Gozal L, Etzioni T, Bhattacharjee R, et al. Obstructive sleep apnea in children is associated with severity-dependent deterioration in overnight endothelial function. *Sleep Med.* 2013;14(6): 526-531. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.02.010>
25. Kheirandish-Gozal L, Philby MF, Qiao Z, et al. Endothelial Dysfunction in Children With Obstructive Sleep Apnea is Associated with Elevated Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Plasma Activity Levels. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2):004923. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004923>
26. Koçak HE, Acipayam AŞF, Acipayam H, et al. Does Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome Cause Systemic Microvascular Dysfunction? *J Craniofac Surg.* 2018;29(4):381-384. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000004388>
27. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, et al. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. *Bull Exper Biol Med.* 2013;154(6):731-733. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2041-4>
28. Kontos A, van den Heuvel C, Pamula Y, et al. Delayed brachial artery dilation response and increased resting blood flow velocity in young children with mild sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* 2015;16(12): 1451-1456. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.08.004>
29. Loffredo L, Zicari AM, Occasi F, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in children with sleep disordered breathing: role of NADPH oxidase. *Atherosclerosis.* 2015;240(1):222-227. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.024>
30. Madaeva I, Berdina O, Polyakov V, Kolesnikov S. Obstructive sleep apnea and hypertension in adolescents: effect on neurobehavioral and cognitive functioning. *Can Respir J.* 2016;4:1-6. <https://doi.org/10.1155/2016/3950914>
31. Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Holbrook R, Gozal D. Snoring and sleep disordered breathing in young children: subjective and objective correlates. *Sleep.* 2004;27(1):87-94. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.1.87>
32. Oz O, Tasdemir S, Akgun H, et al. Decreased cerebral vasomotor reactivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2017;30:88-92. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.09.020>
33. Rechtschaffen A, Kales A. Manual of standardized terminology, techniques, and criteria for the scoring of stages of sleep and wake fullness of human subjects. Washington: Government Printing Office, 1968. 204 p.
34. Santarelli G, DeShields SC, Ishman SL, et al. Changes in transcranial ultrasound velocities in children with sickle cell disease undergoing adenotonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;158(5):942-946. <https://doi.org/10.1177/0194599818756271>
35. Schwarz EI, Puhan MA, Schlatzer C, et al. Effect of CPAP therapy on endothelial function in obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2015;20(6):889-895. <https://doi.org/10.1111/resp.12573>
36. Smith DF, Amin RS. OSA and cardiovascular risk in pediatrics. *Chest.* 2019;156(2):402-413. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.011>
37. Tan HL, Gozal D, Samiei A, et al. T regulatory lymphocytes and endothelial function in pediatric obstructive sleep apnea. *PLoS One.* 2013;8(7):69710. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069710>
38. Tauman R, Lavie L, Greenfeld M, Sivan Y. Oxidative stress in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(6):677-681. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3800>
39. Thornton AT, Singh P, Ruehland WR, Rochford PD. AASM criteria for scoring respiratory events: interaction between apnea sensor and hypopnea definition. *Sleep.* 2012;35(3):425-432. <https://doi.org/10.5665/sleep.1710>
40. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, et al. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(1):010440. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010440>
41. Tzeng NS, Chung CH, Chang HA, et al. Obstructive Sleep Apnea in Children and Adolescents and the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events: A Nationwide Cohort Study in Taiwan. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(2):275-283. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7632>
42. Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDCFs. *Pflugers Arch.* 2010;459:

- 1015-1023. <https://doi.org/10.1007/s00424-009-0783-7>
43. Xu ZF, Zhang FJ, Ge WT, et al. Endothelial dysfunction in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58(1):13-18.
44. Yang D, Rundek T, Patel SR, et al. Cerebral Hemodynamics in Sleep Apnea and Actigraphy-Determined Sleep Duration in a Sample of the Hispanic Community Health Study / Study of Latinos. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(1):15-21. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7560>

*Information about the authors:*

Svetlana E. Bolshakova – MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Somnology and Neurophysiology. Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, Irkutsk, Russia. E-mail: sebol@bk.ru.

Irina M. Madaeva – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Project Leader, Laboratory of Somnology and Neurophysiology. Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, Irkutsk, Russia. E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru.

Olga N. Berdina – MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Leading Scientist, Laboratory of Somnology and Neurophysiology. Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, Irkutsk, Russia. E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru.

Olga V. Bugun – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director. Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, Irkutsk, Russia. E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru.

Lyubov V. Rychkova – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, director. Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, Irkutsk, Russia. E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru.