



DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_1_84

К ВОПРОСУ О ГЕНЕЗЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ВО СНЕ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМАЛЬНЫМИ КРАНИОСИНОСТОЗАМИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ПОЛИГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И КОМПЬЮТЕРНОЙ МОРФОМЕТРИИ

Л. А. Сатанин¹, В. В. Алтунин², А. А. Евтеев³, В. В. Рогинский⁴

¹ ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, ул. 4-я Тверская-Ямская 16, Москва, Российская Федерация, 125047,

² КДЦ НИИ педиатрии ЦКБ РАН, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, 119333

³ МГУ имени М. В. Ломоносова, НИИ и Музей антропологии, ул. Моховая, д. 11, Москва, Российская Федерация, 125009

⁴ ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России, ул. Тимура Фрунзе 16, Москва, Российская Федерация, 119021

РЕЗЮМЕ. Синдромальные краниосиностозы (СКС) — это группа черепно-лицевых пороков развития, которая включает синдромы Крузона, Аперта, Пфайффера и др., которые сопровождаются преждевременным сращением черепных швов или другими черепно-лицевыми аномалиями, включающими гипоплазию верхней челюсти, расщелины губы или неба, стеноз или атрезию хоан, мальформацию Киари-1, гидроцефалию, трахеобронхиальные дисплазии.

ЦЕЛЮ данной работы являлось проведение сравнительного анализа результатов полисомнографического исследования и морфометрических данных пациентов с СКС для определения возможных морфологических предикторов выраженности дыхательных нарушений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Проведено ретроспективное исследование 43 пациентов (24 девочки (56 %) и 19 мальчиков (44 %) в возрасте 40,55±32,55 (3,6–135,9) мес. с различными формами СКС, которым проводилась инструментальная оценка дыхательной функции в период с 2013 по 2021 год. Все пациенты проходили обследования и лечение в условиях ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко». Синдромальные заболевания были представлены следующими формами: 16 набл. — синдром Крузона (23,2 %), синдром Апера — 11 (25,6 %), синдром Пфайффера — 10 (23,3 %), и неуточненные синдромы — 6 (13,9 %). Полисомнография (ПСГ) проведена 32 пациентам (74,4 %), в 18 набл. (41,7 %) — компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия (КМП), среди них в 7 набл. (16,3 %) проводились и ПСГ и КМП.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлена умеренная достоверная положительная корреляция ($r=0,4$ $p<0,01$) между значениями минимальной сатурации и шириной хоан, т.е. чем больше ширина хоан, тем выше уровень минимальной сатурации. Кроме того, наблюдалась отрицательная корреляция между степенью синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и высотой хоан ($r=0,4$ $p<0,01$). Выявлена отрицательная корреляция между минимальной сатурацией и степенью дистопии миндалин мозжечка ($r=0,6$), между степенью дистопии миндалин мозжечка и степенью СОАС ($r=0,6$). Для пациентов с СОАС средней и тяжелой степени тяжести характерна КТ картина «прерывания» воздушного столба на уровне хоан, выявляемого при 3D КТ реконструкции верхних дыхательных путей в 73 % набл. против 16 % набл. ($p<0,05$) у пациентов с СОАС легкой степени.

ВЫВОДЫ: 1. Для пациентов с синдромальными формами краниосиностозов характерны дыхательные нарушения, среди которых превалирует синдром обструктивного апноэ сна. 2. Компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия в течение ночного сна может служить методом скрининга дыхательных нарушений у пациентов с синдромальными краниосиностозами. При выявлении признаков дыхательных нарушений пациентам необходимо проведение полисомнографического исследования, которое позволяет оценить выраженность нарушений и также уточнить их характер. 3. Несмотря на очевидную взаимосвязь морфологических аномалий, выявляемых у пациентов с синдромальными краниосиностозами и нарушениями дыхания, выявлена лишь корреляция между уровнем минимальной сатурации и шириной хоан. Расстройства дыхания определяются суммацией многих факторов морфологических аномалий, выявляемых у данной группы детей. Для полноценной клинической оценки пациента необходимо помимо современной визуализационной диагностики проведение современного функционального обследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: краниосиностоз, апноэ, полисомнография, синдромальные краниосиностозы

Для цитирования: Сатанин Л. А., Алтунин В. В., Евтеев А. А., Рогинский В. В. К вопросу о генезе дыхательных нарушений во сне у детей с синдромальными краниосиностозами: сравнительный анализ данных полиграфического исследования и компьютерной морфометрии. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):84–94. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_1_84

**TO THE QUESTION OF THE GENESIS OF RESPIRATORY DISORDERS
IN SLEEP IN CHILDREN WITH SYNDROMIC CRANIOSYNOSTOSIS: A COMPARATIVE ANALYSIS
OF THE DATA OF POLYGRAPHIC RESEARCH AND COMPUTER MORPHOMETRY**

L. A. Satanin¹, V. V. Altunin², A. A. Evteev³, V. V. Roginsky⁴

¹ National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N. N. Burdenko,
4th Tverskaya-Yamskaya st. 16, Moscow, Russian Federation, 125047

² Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 10 Fotieva Street, 119333

³ Lomonosov Moscow State University, Research Institute and Museum of Anthropology,
Mokhovaya st., 11, Moscow, Russian Federation, 125009

⁴ Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery, Timur Frunze str. 16, Moscow, Russian Federation, 119021

SUMMARY. Respiratory disorders during sleep in children with syndromic craniosynostosis: a comparative analysis of polygraphic data and computer morphometry.

Syndromic craniosynostosis (SCS) is a group of craniofacial malformations that includes the Cruson, Apert, Pfeiffer syndromes, and others, which are accompanied by premature fusion of cranial sutures or other craniofacial anomalies, including hypoplasia of the maxilla, cleft lip or palate, stenosis or choanal atresia, Chiari-1 malformation, hydrocephalus, tracheobronchial dysplasia.

PURPOSE of this work was to carry out a comparative analysis of the results of polysomnographic studies and morphometric data of patients with SCS to determine possible morphological predictors of the severity of respiratory disorders.

MATERIAL AND METHODS. A retrospective study was carried out in 43 patients (24 girls (56 %) and 19 boys (44 %) aged 40.55 ± 32.55 (3.6–135.9) months with various forms of SCS, who underwent instrumental assessment of respiratory function in the period from 2013 to 2021. All patients underwent examination and treatment in the conditions of the Federal Institution “National Medical Research Center of Neurosurgery named after Academician N. N. Burdenko. Syndromic diseases were represented by the following forms: 16 cases — Crouzon syndrome (23.2 %), Apert’s syndrome — 11 (25.6 %), Pfeiffer syndrome — 10 (23.3 %), and unspecified syndromes — 6 (13.9 %). Polysomnography (PSG) was performed in 32 patients (74.4 %), in 18 cases. (41.7 %) — computer monitoring pulse oximetry (CMP), among them in 7 cases. (16.3 %) both PSG and CMP were performed.

RESULTS. A moderate significant positive correlation ($r = 0.4$ $p < 0.01$) was revealed between the values of the minimum saturation and the width of the choanas, i.e. the greater the choanal width, the higher the minimum saturation level. In addition, there was a negative correlation between the degree of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and choanal height ($r = 0.4$ $p < 0.01$). A negative correlation was found between the minimum saturation and the degree of dystopia of the cerebellar amygdala ($r = 0.6$), between the degree of dystopia of the cerebellar tonsils and the OSAS degree ($r = 0.6$). For patients with moderate and severe OSAS, a CT pattern of “interruption” of the air column at the choanal level is typical, as detected by 3D CT of reconstruction of the upper airways in 73 % cases, versus 16 % cases. ($p < 0.05$) in patients with mild OSAS.

CONCLUSION. 1. Patients with syndromic forms of craniosynostosis are characterized by respiratory disorders, among which obstructive sleep apnea syndrome prevails. 2. Computer monitoring pulse oximetry during night sleep can serve as a method for screening respiratory disorders in patients with syndromic craniosynostosis. If signs of respiratory disorders are detected, patients need to conduct a polysomnographic study, which allows assessing the severity of violations and also clarifying their nature. 3. Despite the obvious relationship of morphological abnormalities detected in patients with syndromic craniosynostosis and respiratory disorders, only a correlation was found between the level of minimal saturation and choanal width. Respiratory disorders are determined by the summation of many factors of morphological abnormalities detected in this group of children. For a full clinical assessment of a patient, it is necessary, in addition to modern imaging diagnostics, to conduct a modern functional examination.

KEY WORDS: craniosynostosis, apnea, polysomnography, syndromic craniosynostosis

For citation: Satanin L. A., Altunin V. V., Evteev A. A., Roginsky V. V. To the question of the genesis of respiratory disorders in sleep in children with syndromic craniosynostosis: a comparative analysis of the data of polygraphic research and computer morphometry. *Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova.* 2023;15(1):84–94. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_84

Список сокращений:

CPAP — Constant Positive Airway Pressure

ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ

ИМТ — индекс массы тела

ИЦА — индекс центральных апноэ

КМП — компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия

ОА — обструктивное апноэ

ПСГ — полисомнография

РДСС — расстройство дыхания, связанное со сном

СА — смешанные апноэ

САС — синдром апноэ сна

СКС — синдромальные краниосиностозы

СОАС — синдром обструктивного апноэ сна

ЦА — центральное апноэ

Введение

Синдромальные краниосиностозы (СКС) — это группа черепно-лицевых пороков развития, которая включает синдромы Крузона, Аперта, Пфайффера

или Сэтре-Чотцена и др. Эти синдромы сопровождаются преждевременным сращением черепных швов или другими черепно-лицевыми аномалиями, включающими гипоплазию верхней челюсти, расщелины губы или неба, стеноз или атрезию хоан, мальформацию Киари-1, гидроцефалию, трахеобронхиальные дисплазии [1]. Для них характерны генетическая этиология, вследствие мутации в генах рецепторов фактора роста фибробластов 1–3 типов; аутосомно-доминантный тип наследования [1, 2]. Синдромные краниосиностозы могут сочетаться с аномалиями ЦНС и дыхательных путей, сопровождаться ограничением роста головного мозга, зрительными нарушениями, повышенным внутричерепным давлением или обструкцией дыхательных путей.

Обструкция верхних дыхательных путей связана с деформацией и гипоплазией костей черепно-лицевой области, что приводит к сужению носо- и ротоглотки [3]. Эти аномалии проявляются в уменьшении размеров верхних дыхательных путей, относительно увеличении длины и толщины мягкого неба, уменьшении длины твердого неба, уменьшении основания черепа, стенозе или атрезии хоан, стенозе средней части носа, аномалиях трахеи, гипоплазии верхней челюсти и других аномалиях дыхательных путей [4]. Эти изменения могут выявляться с рождения и имеют тенденцию к нарастанию с ростом черепа и лица. Это проявляется увеличением толщины мягкого неба, уменьшением длины твердого неба, уменьшением высоты глотки, а также укорочением основания черепа с ростом ребенка [5].

Расстройства дыхания, связанные со сном (РДСС) — это группа респираторных нарушений, специфичных для сна или усугубляемых во сне [6]. Эти расстройства включают обструктивное апноэ во сне (ОА), центральное апноэ во сне (ЦА), периодическое дыхание и гиповентиляцию. Наиболее частым нарушением сна у детей является СОАС. СОАС — это нарушение дыхания во время сна, характеризующееся длительной частичной обструкцией верхних дыхательных путей (обструктивное гипопноэ) и / или периодической полной обструкцией (обструктивное апноэ), которое нарушает нормальную вентиляцию во сне [7]. Распространенность СОАС в общей популяции составляет 2–4 % [8–11]. Аденотонзиллярная гипертрофия — наиболее частая причина ОАС у здоровых детей без сопутствующих заболеваний; адено-тонзиллэктомия улучшает СОАС и связанные с ним симптомы [12, 13]. Однако, если не лечить СОАС, могут возникнуть серьезные осложнения, включая задержку развития, легочную гипертензию, сердечную дисфункцию, плохую дневную работоспособность и поведенческие проблемы [8, 14–18]. У детей с синдромальным краниосиностозом со значительной обструкцией верхних дыхательных путей был описан ряд осложнений, таких как повышение внутричерепного давления, внезапная остановка сердца и даже смерть [4, 19–22]. Центральное апноэ (ЦА), периодическое дыхание или центральная гиповенти-

ляция встречаются реже, чем СОАС. ЦА может быть первичным, как при врожденном синдроме центральной гиповентиляции, или вторичными вследствие травмы, инфекций или мальформации Арнольда-Киари [23].

СОАС у детей с краниосиностозом был описан в ряде клинических наблюдений и исследований [5] [4, 6, 19–22, 24–35]. Однако большинство этих исследований основывались на клинической оценке или анкетах родителей. Описанные варианты коррекции СОАС в этой популяции включают коррекцию хоан [4, 28], использование аппаратного постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) [28, 30, 36], носоглоточных воздухопроводов [34, 36], вмешательства на мягком небе [4], адено-тонзиллэктомии [6, 25, 30], выдвижение костей средней зоны лица [28, 32, 33, 37] или трахеостомии [4] [19, 38]. Эти методы лечения использовались в зависимости от индивидуальных клинических проявлений, поскольку в настоящее время не существует единого подхода к оценке и лечению пациентов с СКС, сочетающегося с СОАС.

Целью данной работы являлось проведение сравнительного анализа результатов полисомнографического исследования и морфометрических данных пациентов с СКС для определения возможных морфологических предикторов выраженности дыхательных нарушений.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование 43 пациентов (24 девочки (56 %) и 19 мальчиков (44 %) в возрасте 40,55±32,55 (3,6–135,9) мес. с различными формами синдромальных краниосиностозов, которым проводилась инструментальная оценка дыхательной функции в период с 2013 по 2021 год. Все пациенты проходили обследования и лечение в условиях ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко». Синдромальные заболевания были представлены следующими формами: 16 набл. — синдром Крузона (23,2 %), синдром Апера — 11 (25,6 %), синдром Пфайффера — 10 (23,3 %), и неуточненные синдромы — 6 (13,9 %). ПСГ проведена 32 пациентам (74,4 %), в 18 набл. (41,7 %) — КМП, среди них в 7 набл. (16,3 %) проводились и ПСГ и КМП. В одном наблюдении проведено ПСГ уже после проведенной трахеостомии, с целью выявления центральных апноэ. В дальнейшем пациент исключен из корреляционного анализа.

Функциональные исследования

Всем пациентам перед ПСГ проводилось анкетирование родителей, направленное на выявление жалоб, характерных для СОАС. Использовался «опросник для оценки сна» (CSHQ). В большинстве случаев (90 %) ночное ПСГ было проведено в условиях ФГАУ Национального медицинского исследовательского Центра здоровья детей МЗ РФ в амбулаторных условиях на платной основе. Результаты ПСГ для настоящего исследования предоставлены родителями пациентов. ПСГ проводилась с ис-

пользованием аппарата Embla N 7000, проводилось ночное мониторирование ЭЭГ, ЭОГ, ЭМГ, ЭКГ, регистрация дыхательного потока воздуха, движений грудной и брюшной стенок, насыщения крови кислородом, положения тела в постели с параллельным видеомониторированием, транскутанное измерение углекислого газа.

Анализ ПСГ проводился в соответствии с общепринятыми критериями [39]. Респираторное событие оценивалось как центральное апноэ, если вдох и абдоминальное усилие отсутствовали в течение периода ≥ 20 секунд или в течение 2 пропущенных исходных вдохов и были связаны с возбуждением, пробуждением или снижением насыщения кислородом $\geq 3\%$. Событие обструктивного апноэ оценивалось, когда поток воздуха в течение всего события снижался по крайней мере до 90 % от исходного уровня с активными движениями грудной клетки и / или живота, продолжительность которых составляла минимум 2 исходных вдоха. Тяжесть центрального апноэ во сне определялась в соответствии с ИЦА, то есть количеством центральных апноэ в час во время сна. ИЦА был оценен и классифицирован следующим образом: $<1,5$, нормальный; От 1,5 до <5 , легкая; От 5 до <10 , умеренный; и > 10 — тяжелая [39].

В условиях палаты 1 детского нейрохирургического отделения ФГАУ НМИЦ нейрохирургии применяли специальную оксиметрическую систему, состоящую из пульсоксиметра MIROxi (MEDICAL INTERNATIONAL RESEARCH, SRL, Italy) и прилагаемого программного обеспечения WinspiroPRO 2.6. Система предназначена для проведения мониторинга дыхания и пульса во время сна. Два показателя, пульс и сатурация, записывались в память прибора, а после завершения наблюдения посредством персонального компьютера, происходила расшифровка полученных данных. Производился автоматический анализ количества эпизодов и степень выраженности десатурации. Записывалась ЧСС с анализом периодичности и степени выраженности тахикардии и брадикардии.

Морфометрические исследования

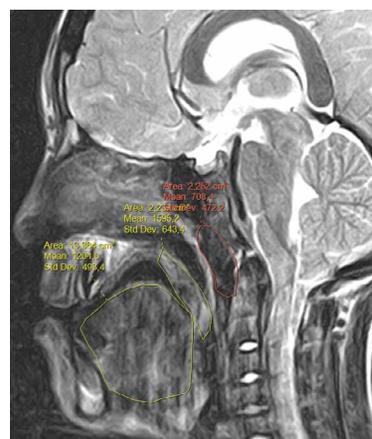
Выполнена оценка рентгенологических данных на основании результатов КТ и МРТ исследований, выполненных в сроки близкие к датам функциональных исследований. Проводилась оценка положения миндалин мозжечка, определялся уровень их дистопии. Оценка размеров желудочковой системы проводилась путем измерений индекса Эванса. Краниометрические измерения проводились в соответствии с описанными ранее методиками [40]. В силу больших различий возраста пациентов — как на индивидуальном уровне, так и между разными типами патологий — оценивались не абсолютные значения краниометрических признаков, а их отклонения от среднего значения в норме в соответствующем возрасте [9], выраженные в процентах. Для размеров мягкотканых органов носо- и ротоглотки, а также объемов дыхательных путей нормативные данные отсутствовали, поэтому для этих признаков подсчитывались частные корреляции с контролем по возрасту (в месяцах). Проводилась оценка степени гиперплазии аденоидов по стандартной классификации [6]. Также проводилась оценка мягких тканей носо- и ротоглотки в виде площади аденоидов, площади мягкого неба и площади языка, определяемых по данным МРТ исследования в срединной сагитальной проекции [41] (рис. 1).

Также проводилось 3D КТ построение верхних дыхательных путей, исключая придаточные пазухи носа. В дальнейшем проводилось их разделение на отделы — носоглотку и ротоглотку по условной линии, продолжающей твердое небо с измерением объемов полученных 3D объектов (рис. 2).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 7.0. Для сравнения количественных параметров использованы методы непараметрической статистики — метод Манна-Уитни и оценка корреляционных зависимостей с помощью метода Спирмена, а также метод частных корреляций. Для сравнения качественных параметров использовался критерий Хи-квадрат.



а



б

Рисунок 1. Метод измерения площадей языка (б), мягкого неба и аденоидов (а).

Figure 1. Method for measuring the areas of the tongue, soft palate and adenoids.

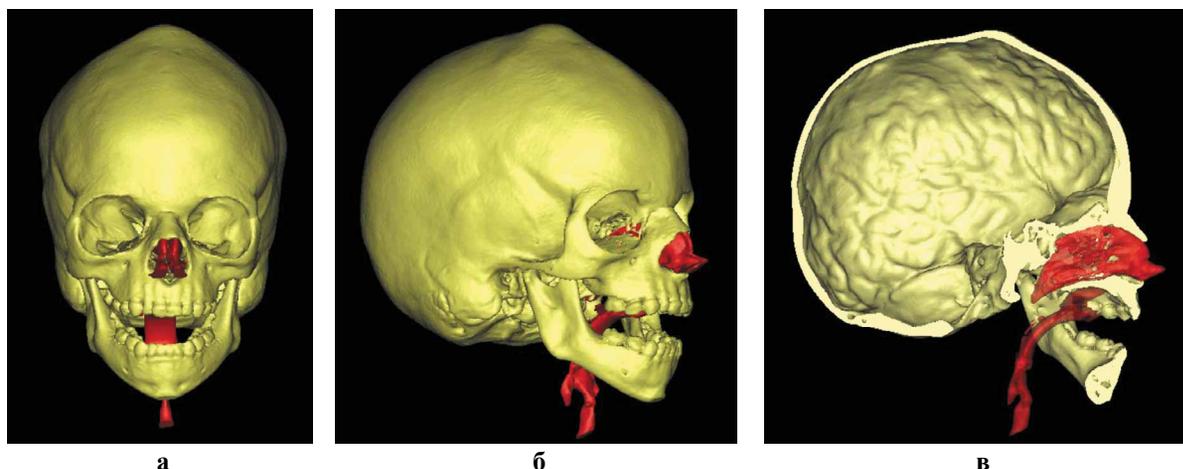


Рисунок 2. 3D КТ черепа с построением дыхательных путей: а — типичное для СОАС тяжелой степени явление «прерывания» верхних дыхательных путей. Figure 2. 3D CT of the skull with the construction of the airways: с — the phenomenon of «interruption» of the upper airways, typical for severe OSAS.

Результаты. Структура жалоб, изученных благодаря опросникам, которые заполняли родители пациентов перед проведением ПСГ исследования. Наиболее частой жалобой было наличие храпа во сне (89,7 %), затруднение дыхания во сне отмечено в 84,6 % набл., несколько более половины пациентов отмечались проблемы с остановками дыхания во сне (64,1 %), беспокойным сном (66,7 %), потливостью во сне (69,2 %). Жалобы на дневную сонливость отмечались в 43,6 % набл., снижение аппетита было выявлено в 12,8 % набл. Проведенный корреляционный анализ между частотой представленных жалоб и степенью СОАС выявил достоверную положительную корреляцию с частотой представленности жалобы на затрудненное дыхание ($r=0,6$).

Результаты ПСГ и КМП

У большинства пациентов (59 %) был выявлен СОАС тяжелой степени. Несмотря на наличие жалоб на затрудненное дыхание, храп и т.п. отсутствие признаков СОАС отмечено в 12,5 % набл. При этом выявлено, что величина ИАГ находилась в пределах от 12,7 до 91,1 (табл. 1).

Результаты ПСГ исследования представлены в соответствии с выявленными генетическими синдромами (табл. 2). Отмечено, что возраст пациентов с синдромом Пфайффера был достоверно ниже пациентов с другими синдромами ($p<0.01$), при этом ИМТ — был также снижен у них.

ИАГ в группах пациентов с синдромами Крузона и Пфайффера выше, но статистически недостоверно, вследствие малой численности групп. Для оценки различий пациентов, у которых отмечались только ОА и у которых были ЦА и смешанные, произведено условное подразделение на две группы. Различия в параметрах ПСГ, а также возможных факторов, влияющих на развитие ЦА и СА представлено в табл 3.

В группе пациентов с центральными и смешанными апноэ тяжелой степени тяжести достоверно чаще отмечались обструктивные апноэ ($p=0,01$), также был выше индекс десатурации, ИАГ. Не выявлено достоверных отличий по частоте встречаемости мальформации Киари-1, а также величины дистопии миндалин мозжечка.

Проведенные в 7 набл. практически одновременно ПСГ и КМП исследования у одних и тех же пациентов, выявило отсутствие статистически достоверных различий ($p=0,07$) между значениями минимальной сатурации, определенной при помощи этих двух методов. Отмечалась тенденция к занижению показателей минимальной сатурации при КМП (рис. 3).

Результаты морфометрических исследований

Морфометрические параметры представлены также в группах пациентов, разделенных по синдромам (табл. 4).

Таблица 1. Распределение пациентов по степени выраженности дыхательных нарушений.

Table 1. Distribution of patients according to the severity of respiratory disorders.

	Нет ОСАС	1 степень	2 степень	3 степень	Всего
Кол-во	4	5	4	19	32
%	12,5	15,625	12,5	59,375	100
ИАГ	0,45±0,37 (0,1–0,9)	3,78±1,03 (2,5–4,8)	10,29±7,49 (5,3–27)	43,03±28,37 (12,7–91,1)	

Таблица 2. Основные данные ПСГ в группах различных синдромальных заболеваний.

Table 2. Basic data of PSG in groups of various syndromic diseases.

	Синдром Крузона (16)	Синдром Апера (11)	Синдром Пфайффера (10)	Неуточненный синдром (6)	Всего
Возраст (мес)	58,9±36,34 (15,03–135,9)	30,51±23,79 (3,6–75,4)	25,78±21,24* (5,37–68,97)	42,77±39,19 (9,8–116,6)	43,31±33,39 (3,6–135,9)
ИМТ	14,83±2,82 (10,2–20,6)	14,23±2,97 (11,2–18,3)	13,97±1,37 (12,3–16)	15,75±0,07 (15,7–15,8)	14,61±2,43 (10,2–20,6)
Индекс апноэ-гипопноэ	33,03±29,89 (0,1–91,1)	18,25±14,43 (5,3–43,3)	25,02±24,29 (0,6–75)	5,9±6,32 (0,2–12,7)	26,82±26,31 (0,1–91,1)
Индекс десатурации	34,53±36,72 (0,3–104,9)	13,9±11,65 (4,3–44)	24,86±26,87 (1,3–91)	15,35±17,06 (0,2–43,9)	24,04±28,09 (0,2–104,9)
Минимальное насыщение кислородом во время сна	76,31±13,43 (50–94)	75,8±14,58 (47–90)	74,18±12,51 (48–89)	86,83±4,17 (80–93)	77,48±12,95 (47–94)
Частота дыханий во сне	21,31±4,44 (16–30)	20,5±5,8 (14–28)	19,33±3,5 (14–24)	15,5±2,12 (14–17)	20,24±4,42 (14–30)
Частота сердечных сокращений (средняя)	100,35±15,07 (75,5–127)	102±17,58 (87–129)	121,33±13,98 (93–129)	83±4,24* (80–86)	104,67±17,97 (75,5–129)
* — статистически достоверные различия					

Таблица 3. Характеристики групп пациентов со смешанными и центральными апноэ (гр.1) и пациентов с обструктивными апноэ (гр.2)

Table 3. Characteristics of groups of patients with mixed and central apnea (column 1) and patients with obstructive sleep apnea (column 2).

	Пациенты с центральными и смешанными апноэ (N=10)	Пациенты только с обструктивными апноэ (N=22)	P
ИМТ	16,3±2,09 (14,1–20,6)	14,09±2,33 (10,2–20,5)	<0,01
Количество обструктивных апноэ	130,33±122,54 (12–340)	51,23±81,76 (0–322)	0,01
Количество смешанных апноэ	43,22±49,22 (3–158)	4,96±8,32 (0–39)	<0,01
Индекс смешанных апноэ	5,09±4,94 (0,37–14,93)	0,49±0,45 (0,11–1,33)	<0,01
Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) на спине	59,78±39,24 (12,4–117)	29±28,03 (4,7–72,8)	0,03
Индекс десатурации	48,57±36,0 (11,8–91)	21,68±27,61 (0,2–104,9)	0,03
Мальформация Киари-1	7/10	10/22	0,2
Дистопия миндалин мозжечка (мм)	11,71±4,68 (5–19)	9±9,03 (4–25)	0,2

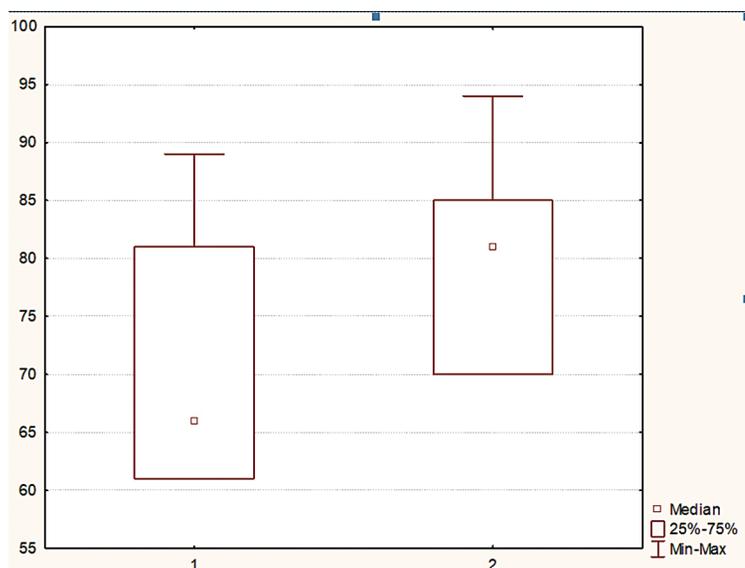


Рисунок 3. Минимальное насыщение кислородом во время ночного сна (7 наблюдений):

1 — группа компьютерной пульсоксиметрии и 2 — ПСГ ($p=0,7$).

Figure 3. Minimum oxygen saturation during night sleep (7 cases): 1 — computer pulse oximetry group and 2 — PSG ($p = 0.7$).

Таблица 4. Результаты морфометрических и морфологических измерений у пациентов с различными синдромами.

Table 4. Results of morphometric and morphological measurements in patients with various syndromes.

	Синдром Крузона (16)	Синдром Апера (11)	Синдром Пфайффера (10)	Неуточненный синдром (6)	Значения по всем группам
Высота носа (% отклонения от нормы)	$-15,35 \pm 10,38$ (-34,89–4,72)	$-16,61 \pm 12,58$ (-27,36–12,11)	$-7,91 \pm 11,99$ (-24,22–7,95)	$-11,05 \pm 23,46$ (-34,08–19,37)	$-14,31 \pm 13,19$ (-34,89–19,37)
Ширина носа (% отклонения от нормы)	$-1,86 \pm 10,61$ (-14,54–16,77)	$0,29 \pm 12,24$ (-18,91–19,71)	$0,99 \pm 9,43$ (-10,91–14,22)	$20,24 \pm 36,38$ (-4,35–83,74)	$1,41 \pm 17,18$ (-18,91–83,74)
Высота хоан (% отклонения от нормы)	$-47,83 \pm 7,78$ (-59,92 – -31,58)	$-52,19 \pm 7,43^*$ (-64,86 – -37,1)	$-54,73 \pm 16,56^*$ (-69,17–20,24)	$-33,83 \pm 7,71$ (-43,07– -21,65)	$-49,92 \pm 11,08$ (-69,17– -21,65)
Ширина хоан (% отклонения от нормы)	$-18,47 \pm 16,26$ (-49,68–10,76)	$-22,67 \pm 7,99$ (-29,94 – -6,07)	$-22,73 \pm 14,68$ (-56,79– -6,0)	$-12,17 \pm 9,04$ (-22,8–0,66)	$-20,11 \pm 13,59$ (-56,79–10,76)
Длина верхней челюсти (левая) (% отклонения от нормы)	$-18,60 \pm 7,25$ (-31,19 – -0,75)	$-19,63 \pm 13,03$ (-32,29 – -1,53)	$-19,22 \pm 20,68$ (-49,19–14,53)	$-2,06 \pm 12,95$ (-16,94–16,52)	$-18,75 \pm 13,29$ (-49,19–16,52)
Ширина нёба (% отклонения от нормы)	$7,11 \pm 12,45$ (-9,88–29,38)	$13,01 \pm 18,99$ (-10,21–48,02)	$15,44 \pm 26,71$ (-23,18–65,02)	$9,29 \pm 10,49$ (-0,66–26,35)	$10,04 \pm 17,98$ (-23,18–65,02)
Площадь языка (см кв.)	$10,21 \pm 3,31$ (6,2–17,4)	$9,8 \pm 1,49$ (7,7–11,7)	$7,88 \pm 1,65$ (5,9–9,9)	$7,95 \pm 3,74$ (5,4–13,4)	$9,39 \pm 2,78$ (5,4–17,4)
Площадь аденоидов (см кв.)	$2,01 \pm 0,74$ (1–3,7)	$1,86 \pm 1,04$ (0,7–4,2)	$1,95 \pm 1,19$ (0,6–4,9)	$1,78 \pm 0,61$ (0,9–2,5)	$1,94 \pm 0,92$ (0,6–4,9)
Площадь мягкого неба (см кв.)	$1,6 \pm 0,55$ (0,8–2,2)	$1,2 \pm 0,78$ (0,6–3,2)	$1,13 \pm 0,38$ (0,4–1,9)	$0,93 \pm 0,43$ (0,4–1,4)	$1,25 \pm 0,58$ (0,4–3,2)
Объем носоглотки	$6,73 \pm 2,29$ (2,82–10,23)	$4,19 \pm 2,29$ (0,3–7,05)	$5,29 \pm 2,47$ (2,5–8,89)	$6,68 \pm 2,09$ (4,01–9,1)	$5,67 \pm 2,47$ (0,3–10,23)
Объем ротоглотки (мл)	$6,35 \pm 3,25$ (2,1–12,63)	$7,65 \pm 3,96$ (2,34–13,7)	$15,11 \pm 9,49$ (6,44–26,58)	$12,64 \pm 0,55$ (12,25–13,03)	$8,72 \pm 5,59$ (2,1–26,58)
Индекс Эванса	$0,35 \pm 0,06$ (0,29–0,54)	$0,32 \pm 0,03$ (0,26–0,37)	$0,33 \pm 0,11$ (0,18–0,49)	$0,33 \pm 0,06$ (0,26–0,42)	$0,33 \pm 0,07$ (0,18–0,54)
Дистопия миндалин мозжечка (мм)	$10,1 \pm 5,45$ (4–19)	0	$12,67 \pm 7,94^*$ (4–25)	$6 \pm 2,65$ (3–8)	$6,86 \pm 6,91$ (0–25)

* — статистически достоверные различия

Высота хоан была достоверно ниже при синдроме Апера и Пфайффера, также как и длина верхней челюсти. Дистопия миндаликов мозжечка была достоверно выше у пациентов с синдромом Пфайффера. Достоверных отличий по другим признакам выявлено не было.

Морфо-функциональные корреляции

Выявлена умеренная достоверная положительная корреляция ($r=0,4$ $p<0,01$) между значениями минимальной сатурации и шириной хоан, т.е. чем больше ширина хоан, тем выше уровень минимальной сатурации. Кроме того, наблюдалась отрицательная корреляция между степенью СОАС и высотой хоан ($r=0,4$ $p<0,01$). Выявлена отрицательная корреляция между минимальной сатурацией и степенью дистопии миндаликов мозжечка ($r=0,6$), между степенью дистопии миндали мозжечка и степенью СОАС ($r=0,6$). Для пациентов с СОАС средней и тяжелой степени тяжести характерна КТ картина «прерывания» воздушного столба на уровне хоан, выявляемого при 3D КТ реконструкции верхних дыхательных путей в 73 % набл, против 16 % набл. ($p<0,05$) у пациентов с СОАС легкой степени (рис 2 в).

Дискуссия

Диагноз «СОАС» является широко распространенным при СКС и достигает 50–70 % набл. [42, 43]. Тем не менее, в клинической практике возникают сложности с его постановкой [44]. Зачастую, при бодрствовании ребенка, в течение амбулаторной консультации не удается его выявить. Клиницист может получить данные, позволяющие заподозрить СОАС, из жалоб родителей пациента и тщательного сбора анамнеза. Однако, зачастую эти источники могут быть малоинформативными. Поэтому для первичной диагностики применяются различные опросники, которые позволяют не только заподозрить СОАС, предварительно оценить его степень, а также использоваться в дальнейшем при наблюдении за пациентом [9]. В нашем исследовании использовался упрощенный опросник «опросник для оценки сна» (CSHQ), при помощи которого удалось выяснить, что основными жалобами родителей были — храп во сне (89,7 %) и затруднение дыхания во сне (84,6 %). Однако частота существующих жалоб не коррелировала с тяжестью СОАС, за исключением жалобы на затрудненное дыхание ($r=0,6$). Поэтому в нашей работе при наличии жалоб любого характера, свидетельствующих о расстройствах дыхания, было рекомендовано проведение ПСГ и КМП для первичной инструментальной диагностики СОАС.

Полисомнография является «золотым стандартом» и методом выбора в инструментальной диагностике СОАС [3, 26, 27]. Однако выполнение ПСГ связано со сложностью проведения исследования у детей, особенно младшего возраста. ПСГ — длительное исследование, проводимое во время ночного сна, в процессе которого на тело пациента фиксируется множество датчиков, на лицо одевается маска, что может вызывать дискомфорт, беспокойство паци-

ента, что затрудняет проведение исследования. Также ПСГ характеризуется высокой стоимостью [45]. Поэтому осуществляется постоянный поиск других методов, которые были бы более дешевыми и легко осуществимыми с сопоставимыми критериями информативности [46]. В нашем исследовании было показано, что применение ночного КМП может быть методом первичной инструментальной диагностики. Выявление признаков САС, а также его степени при КМП может служить основанием для дальнейшей более точной диагностики — ПСГ [47].

Определение степени СОАС представляет высокую клиническую значимость. Зачастую тактика ведения пациента с синдромальным краниосиностозом базируется на выявленной степени дыхательных расстройств [30]. Выявление СОАС может быть показанием для проведения ряда сложных и дорогостоящих диагностических мероприятий — фиброскопия дыхательных путей, КТ, МРТ для уточнения уровня обструкции, а также целого ряда терапевтических хирургических лечебных мероприятий, направленных на его коррекцию [30, 48]. Диагностика СОАС также может быть предиктором сложностей анестезиологического пособия и причиной послеоперационных дыхательных нарушений, что в ряде случаев для их предотвращения требует предоперационной установки трахеостомы [49].

Целями данной работы были описание дыхательных нарушений у пациентов с СКС, а также выявление морфологических аномалий, влияющих на степень выраженности дыхательных нарушений. Это стало возможным благодаря проведению пациентам детального мультимодального функционального исследования — ПСГ, которое позволило получить множество количественных критериев, отражающих дыхательные нарушения. С другой стороны, проведенные современные методы визуализации и морфометрические методики позволили количественно оценить степень аномалий развития, характерных для данной группы пациентов. Проведение корреляционного анализа позволило оценить влияние морфологического дефекта на дыхательные нарушения.

Среди представленных в работе исследований выявлены наблюдения, в которых ПСГ не отражало реальную картину дыхательных нарушений. Так у одного пациента с синдромом Пфайффера ПСГ была проведена для объективизации дыхательных нарушений с определением показаний к наложению трахеостомы. Отмечались грубые нарушения дыхания и в период бодрствования и во время сна, дыхание было возможным только в вынужденном положении лежа на животе и на боку. В положении на спине пациент давал продолжительные апноэ с развитием цианоза. Тем не менее, проведенное ПСГ исследование показало лишь СОАС легкой степени тяжести, что расходилось с клинической картиной заболевания. Пациенту была установлена трахеостома с последовавшей полной компенсацией дыхательных нарушений. Это наблюдение иллюстрирует относительность

результатов, полученных при ПСГ и неоднозначность критериев СОАС. Тем не менее, достоверность ПСГ, как «золотого стандарта» диагностики СОАС не должно подвергаться сомнению, но требует более детальной интерпретации получаемых результатов, которые должны оцениваться в сумме с морфологическими и клиническими особенностями пациента.

В тоже время существуют различия в методах определения тяжести выраженности СОАС [24, 30, 39]. В наших наблюдениях у пациентов с СОАС тяжелой степени отмечалась выраженная вариация ИАГ $43,03 \pm 28,37$ (12,7–91,1), который различался почти в 8 раз. Также в этой группе отмечалось различие в морфологических особенностях пациентов и полиморфная клиническая картина. Настоящее исследование выявило, что степень выраженности дыхательных нарушений у синдромальных пациентов достоверно связана с размерами хоан, но не размерами передней части лицевого черепа и области грушевидного отверстия. Корреляций с косвенно определенными размерами аденоидов, языка и мягкого неба также выявлено не было. Эта находка может объяснить неэффективность в ряде случаев проведения аденэктомии [13] и операций по выдвигению средней зоны лица у пациентов с СКС [49–51]. Возможно, полученные данные направят внимание клиницистов на морфологию задних отделов полости носа, что позволит внести изменения при планировании лечебных мероприятий.

Несомненно, дыхательные нарушения при СКС являются следствием множества морфологических дефектов, которые включают как известные аномалии развития костных структур, так и изменения мягких тканей и могут располагаться на различных уровнях дыхательных путей. В нашем исследовании мы предприняли попытку оценить не только костные структуры, но и мягкотканые образования уровня носового и ротоглотки. Отсутствие морфо-функциональных корреляций по многим из них не означает отсутствие их влияния на дыхательные нарушения. Вероятно, этого влияния не удалось проследить вследствие относительно небольшого количества наблюдений, разнородности наблюдений по синдромальному составу. Далеко не во всех исследованиях, направленных на поиск морфо-функциональных корреляций при СОАС удавалось выявить достоверные связи, даже у пациентов с более простой патологией [52].

В настоящем исследовании лишь у одного пациента зарегистрированы центральные апноэ легкой степени тяжести (ИЦА — 2,0), у остальных 9 пациентов были смешанные апноэ легкой и средней степени тяжести. Показательно наблюдение пациента с синдромом Пфайффера, которому ПСГ исследование проведено после установки трахеостомы в связи с жалобами на периодические задержки дыхания на фоне выраженной мальформации Киари-1. Целью ПСГ было исключение ЦА, которые не были выявлены в результате исследования.

Генез центральных апноэ у пациентов с СКС остается неуточненным до настоящего времени [44, 53].

Существует мнение о возможном кромпремирующем влиянии дистропированных миндалин мозжечка на дыхательный центр продолговатого мозга, а проведение декомпрессии ЗЧЯ может привести к уменьшению ЦА [44]. В нашем исследовании не выявлено влияния дистопии миндалин мозжечка на развитие центральных и смешанных апноэ. Показано, что количество ЦА достоверно больше у пациентов с обструктивными дыхательными нарушениями, с большим количеством ОА, более выраженными явлениями гипоксии в виде увеличенного индекса десатурации. Таким образом, можно предположить, что появление смешанных и центральных апноэ скорее связано с гипоксическим страданием головного мозга и вторичным вовлечением в патологический процесс дыхательного центра, нежели с первичным повреждением его дистропированными миндалинами мозжечка. Тем не менее, выявлена отрицательная корреляция между минимальной сатурацией и степенью дистопии миндалин мозжечка ($r=0,6$), а также между степенью дистопии и степенью СОАС ($r=0,6$). На основании полученных данных, сомнительно утверждать наличие влияния мальформации Киари-1 на развитие ОА. Возможно, дистопия миндалин является таким же проявлением выраженности аномалии развития, как изменение структуры верхних дыхательных путей, приводящих к дыхательным нарушениям. Т.е. однонаправленность изменений этих признаков, не свидетельствует об их патофизиологической взаимосвязи.

Одним из объяснений механизма ЦА могут быть аномалии морфологии основания черепа, сопровождающиеся механической деформацией ствола мозга, с воздействием на дыхательный центр и корешки нервов, иннервирующие мускулатуру верхних дыхательных путей [6]. Кроме того, внутричерепная гипертензия также может влиять на аномалии дыхательного контроля из-за повышенного давления на структуры ствола мозга [54]. Таким образом, можно предположить, что выраженный СОАС может вызывать повышение внутричерепного давления, которое в свою очередь повышает вероятность развития ЦА.

Учитывая сложный, мультифакторный патогенез СОАС при СКС требуется дальнейшее изучение предикторов его развития с последующей разработкой алгоритмов его эффективной коррекции.

Выводы.

1. Для пациентов с синдромальными формами краниосиностозов характерны дыхательные нарушения, среди которых превалирует синдром обструктивного апноэ сна.

2. Компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия в течение ночного сна может служить методом скрининга дыхательных нарушений у пациентов с синдромальными краниосиностозами. При выявлении признаков дыхательных нарушений пациентам необходимо проведение полисомнографического исследования, которое позволяет оценить выраженность нарушений и также уточнить их характер.

3. Несмотря на очевидную взаимосвязь морфологических аномалий, выявляемых у пациентов с синдромальными краниосиностазами и нарушениями дыхания, выявлена лишь корреляция между уровнем минимальной сатурации и шириной хоан. Расстройства дыхания определяются суммацией многих факторов морфологических аномалий, выявляемых у данной группы детей. Для полноценной клинической оценки пациента необходимо помимо современной визуализационной диагностики проведение современного функционального обследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики:

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study

ORCID авторов / ORCID of authors

Сатанин Леонид Александрович/
Satanin Leonid Alexandrovich
0000-0003-2051-1855

Алтунин Виктор Викторович/
Altunin Viktor Viktorovich
0000-0001-6492-2539

Евтеев Андрей Алексеевич/
Evteev Andrey Alexeevich
0000-0002-6254-1203

Рогинский Виталий Владиславович/
Roginsky Vitaliy Vladislavovich
0000-0003-0549-855X

Литература/References

1. K J. Smith's recognizable patterns of human malformation. Elsevier Saunders; 2006.
2. Kimonis V, Gold JA, Hoffman TL, Panchal J, Boyadjiev SA. Genetics of craniosynostosis. *Semin Pediatr Neurol.* Sep 2007;14(3):150–61. doi:10.1016/j.spen.2007.08.008
3. Al-Saleh S, Riekstins A, Forrest CR, Philips JH, Gibbons J, Narang I. Sleep-related disordered breathing in children with syndromic craniosynostosis. *J Craniomaxillofac Surg.* Apr 2011;39(3):153–7. doi:10.1016/j.jcms.2010.04.011
4. Mixer RC, David DJ, Perloff WH, Green CG, Pauli RM, Popic PM. Obstructive sleep apnea in Apert's and Pfeiffer's syndromes: more than a craniofacial abnormality. *Plast Reconstr Surg.* Sep 1990;86(3):457–63. doi:10.1097/00006534-199009000-00011
5. Peterson-Falzone SJ, Pruzansky S, Parris PJ, Laffer JL. Nasopharyngeal dysmorphism in the syndromes of Apert and Crouzon. *Cleft Palate J.* Oct 1981;18(4):237–50.
6. Amonoo-Kuofi K, Phillips SP, Randhawa PS, Lane R, Wyatt ME, Leighton SE. Adenotonsillectomy for sleep-disordered breathing in children with syndromic craniosynostosis. *J Craniofac Surg.* Nov 2009;20(6):1978–80. doi:10.1097/SCS.0b013e3181bd2c9a
7. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* Feb 1996;153(2):866–78. doi:10.1164/ajrccm.153.2.8564147
8. O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, et al. Neurobehavioral correlates of sleep-disordered breathing in children. *J Sleep Res.* Jun 2004;13(2):165–72. doi:10.1111/j.1365-2869.2004.00395.x
9. Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Holbrook CR, Gozal D. Snoring and sleep-disordered breathing in young children: subjective and objective correlates. *Sleep.* Feb 1 2004;27(1):87–94. doi:10.1093/sleep/27.1.87
10. Lofstrand-Tidestrom B, Hultcrantz E. The development of snoring and sleep related breathing distress from 4 to 6 years in a cohort of Swedish children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* Jul 2007;71(7):1025–33. doi:10.1016/j.ijporl.2007.03.005
11. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* Feb 15 2008;5(2):242–52. doi:10.1513/pats.200708-135MG
12. Stradling JR, Thomas G, Warley AR, Williams P, Freeland A. Effect of adenotonsillectomy on nocturnal hypoxaemia, sleep disturbance, and symptoms in snoring children. *Lancet.* Feb 3 1990;335(8684):249–53. doi:10.1016/0140-6736(90)90068-g
13. Suen JS, Arnold JE, Brooks LJ. Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* May 1995;121(5):525–30. doi:10.1001/archotol.1995.01890050023005
14. Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr.* Jan 1982;100(1):31–40. doi:10.1016/s0022-3476(82)80231-x
15. Tal A, Leiberman A, Margulis G, Sofer S. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr Pulmonol.* 1988;4(3):139–43. doi:10.1002/ppul.1950040304
16. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics.* Sep 1998;102(3 Pt 1):616–20. doi:10.1542/peds.102.3.616
17. Amin RS, Kimball TR, Bean JA, et al. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* May 15 2002;165(10):1395–9. doi:10.1164/rccm.2105118
18. Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, et al. Inattention, hyperactivity, and symptoms of sleep-disordered breathing. *Pediatrics.* Mar 2002;109(3):449–56. doi:10.1542/peds.109.3.449
19. Sirotnak J, Brodsky L, Pizzuto M. Airway obstruction in the Crouzon syndrome: case report and review of the literature. *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* Mar 1995;31(2–3):235–46. doi:10.1016/0165-5876(94)01090-k
20. Mitsukawa N, Satoh K, Hayashi T, Furukawa Y, Uemura T, Hosaka Y. A reflectable case of obstructive sleep apnea in an infant with Crouzon syndrome. *J Craniofac Surg.* Sep 2004;15(5):874–8; discussion 878–9. doi:10.1097/00001665-200409000-00035
21. Hayward R, Gonzalez S. How low can you go? Intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and respiratory obstruction in children with complex craniosynostosis. *J Neurosurg.* Jan 2005;102(1 Suppl):16–22. doi:10.3171/ped.2005.102.1.0016
22. Witherow H, Dunaway D, Ponniah A, Hayward R. Monobloc distraction in an infant, using the rigid external distractor: problems and solutions — a case report. *J Craniomaxillofac Surg.* Jan 2008;36(1):15–20. doi:10.1016/j.jcms.2007.07.007

23. Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med.* Jul 1 2001;164(1):16–30. doi:10.1164/ajrccm.164.1.2008171
24. Gonzalez S, Hayward R, Jones B, Lane R. Upper airway obstruction and raised intracranial pressure in children with craniosynostosis. *Eur Respir J.* Feb 1997;10(2):367–75. doi:10.1183/09031936.97.10020367
25. Lauritzen C, Sugawara Y, Kocabalkan O, Olsson R. Spring mediated dynamic craniofacial reshaping. Case report. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* Sep 1998;32(3):331–8. doi:10.1080/02844319850158697
26. Perkins JA, Sie KC, Milczuk H, Richardson MA. Airway management in children with craniofacial anomalies. *Cleft Palate Craniofac J.* Mar 1997;34(2):135–40. doi:10.1597/1545-1569_1997_034_0135_amicwc_2.3.co_2
27. Sculerati N, Gottlieb MD, Zimble MS, Chibbaro PD, McCarthy JG. Airway management in children with major craniofacial anomalies. *Laryngoscope.* Dec 1998;108(12):1806–12. doi:10.1097/00005537-199812000-00008
28. Jarund M, Dellborg C, Carlson J, Lauritzen C, Ejnell H. Treatment of sleep apnoea with continuous positive airway pressure in children with craniofacial malformations. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* Mar 1999;33(1):67–71. doi:10.1080/02844319950159640
29. Noorily MR, Farmer DL, Belenky WM, Philippart AI. Congenital tracheal anomalies in the craniosynostosis syndromes. *J Pediatr Surg.* Jun 1999;34(6):1036–9. doi:10.1016/s0022-3468(99)90787-x
30. Hoeve HL, Joosten KF, van den Berg S. Management of obstructive sleep apnea syndrome in children with craniofacial malformation. *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* Oct 5 1999;49 Suppl 1: S59–61. doi:10.1016/s0165-5876(99)00134-2
31. Pijpers M, Poels PJ, Vaandrager JM, et al. Undiagnosed obstructive sleep apnea syndrome in children with syndromal craniofacial synostosis. *J Craniofac Surg.* Jul 2004;15(4):670–4. doi:10.1097/00001665-200407000-00026
32. Fearon JA. Halo distraction of the Le Fort III in syndromic craniosynostosis: a long-term assessment. *Plast Reconstr Surg.* May 2005;115(6):1524–36. doi:10.1097/01.prs.0000160271.08827.15
33. Phillips JH, George AK, Tompson B. Le Fort III osteotomy or distraction osteogenesis imperfecta: your choice. *Plast Reconstr Surg.* Apr 2006;117(4):1255–60. doi:10.1097/01.prs.0000204865.97302.5c
34. Ahmed J, Marucci D, Cochrane L, Heywood RL, Wyatt ME, Leighton SE. The role of the nasopharyngeal airway for obstructive sleep apnea in syndromic craniosynostosis. *J Craniofac Surg.* May 2008;19(3):659–63. doi:10.1097/SCS.0b013e31816ae386
35. Nelson TE, Mulliken JB, Padwa BL. Effect of midfacial distraction on the obstructed airway in patients with syndromic bilateral coronal synostosis. *J Oral Maxillofac Surg.* Nov 2008;66(11):2318–21. doi:10.1016/j.joms.2008.06.063
36. Gonzalez S, Thompson D, Hayward R, Lane R. Treatment of obstructive sleep apnoea using nasal CPAP in children with craniofacial dysostoses. *Childs Nerv Syst.* Nov 1996;12(11):713–9. doi:10.1007/BF00366156
37. Edwards TJ, David DJ, Martin J. Aggressive surgical management of sleep apnea syndrome in the syndromal craniosynostoses. *J Craniofac Surg.* Jul 1992;3(1):8–10; discussion 11. doi:10.1097/00001665-199207000-00004
38. Moore MH. Upper airway obstruction in the syndromal craniosynostoses. *Br J Plast Surg.* Jul 1993;46(5):355–62. doi:10.1016/0007-1226(93)90039-e
39. Sheldon SH, Ferber R, Kryger M.H., Gozal D. *Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine.* Elsevier; 2005.
40. Evtcev A, Anikin A, Satanin L. Midfacial growth patterns in males from newborn to 5 years old based on computed tomography. *Am J Hum Biol.* Jul 2018;30(4): e23132. doi:10.1002/ajhb.23132
41. Cappabianca S, Iaselli F, Negro A, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of anatomical risk factors for pediatric obstructive sleep apnoea-hypopnoea: a pilot study. *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* Jan 2013;77(1):69–75. doi:10.1016/j.ijporl.2012.09.035
42. Bannink N, Nout E, Wolvius EB, Hoeve HL, Joosten KF, Mathijssen IM. Obstructive sleep apnea in children with syndromic craniosynostosis: long-term respiratory outcome of midface advancement. *Int J Oral Maxillofac Surg.* Feb 2010;39(2):115–21. doi:10.1016/j.ijom.2009.11.021
43. Driessen C, Joosten KF, Bannink N, et al. How does obstructive sleep apnoea evolve in syndromic craniosynostosis? A prospective cohort study. *Arch Dis Child.* Jul 2013;98(7):538–43. doi:10.1136/archdischild-2012-302745
44. Addo NK, Javadpour S, Kandasamy J, Sillifant P, May P, Sinha A. Central sleep apnea and associated Chiari malformation in children with syndromic craniosynostosis: treatment and outcome data from a supraregional national craniofacial center. *J Neurosurg Pediatr.* Mar 2013;11(3):296–301. doi:10.3171/2012.11.PEDS.12297
45. Gasparini G, Di Rocco C, Saponaro G, et al. Evaluation of obstructive sleep apnea in pediatric patients with facio-craniostenosis: a brief communication. *Childs Nerv Syst.* Aug 2012;28(8):1135–40. doi:10.1007/s00381-012-1821-x
46. Bannink N, Mathijssen IM, Joosten KF. Use of ambulatory polysomnography in children with syndromic craniosynostosis. *J Craniofac Surg.* Sep 2010;21(5):1365–8. doi:10.1097/SCS.0b013e3181ec69a5
47. Ferber R, Millman R, Coppola M, et al. Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. *ASDA standards of practice.* *Sleep.* Jun 1994;17(4):378–92. doi:10.1093/sleep/17.4.378
48. Selvadurai S, Al-Saleh S, Amin R, et al. Utility of brain MRI in children with sleep-disordered breathing. *Laryngoscope.* Feb 2017;127(2):513–519. doi:10.1002/lary.26042
49. Xu H, Yu Z, Mu X. The assessment of midface distraction osteogenesis in treatment of upper airway obstruction. *J Craniofac Surg.* Sep 2009;20 Suppl 2:1876–81. doi:10.1097/SCS.0b013e3181b91945
50. Saxby C, Stephenson KA, Steele K, Ifeacho S, Wyatt ME, Samuels M. The Effect of Midface Advancement Surgery on Obstructive Sleep Apnoea in Syndromic Craniosynostosis. *J Craniofac Surg.* Jan 2018;29(1):92–95. doi:10.1097/SCS.0000000000004105
51. Eittinger RE, Hopper RA, Sandercoe G, et al. Quantitative computed tomographic scan and polysomnographic analysis of patients with syndromic midface hypoplasia before and after Le Fort III distraction advancement. *Plast Reconstr Surg.* Apr 2011;127(4):1612–1619. doi:10.1097/PRS.0b013e318208d2de
52. Lam YY, Chan EY, Ng DK, et al. The correlation among obesity, apnea-hypopnea index, and tonsil size in children. *Chest.* Dec 2006;130(6):1751–6. doi:10.1378/chest.130.6.1751
53. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest.* Feb 2007;131(2):595–607. doi:10.1378/chest.06.2287
54. Tal A, Bar A, Leiberman A, Tarasiuk A. Sleep characteristics following adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* Sep 2003;124(3):948–53. doi:10.1378/chest.124.3.948