DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10169

Лышова О. В.[1], Костенко И. И.[2]

[1] ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

[2] ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Воронежской области», Воронеж, Россия

Предикторы синдрома обструктивного апноэ сна по данным клинического исследования и результатам суточного мониторирования артериального давления

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, артериальная гипертензия, мужчины, индекс массы тела, индекс гипоксемии, суточное мониторирование артериального давления, индексы времени гипертензии.

Ссылка для цитирования: Лышова О. В., Костенко И. И. Предикторы синдрома обструктивного апноэ сна по данным клинического исследования и результатам суточного мониторирования артериального давления. Кардиология. 2018;58(9):12–20.

Резюме

Цель исследования. Определение прогностических показателей вероятности наличия синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) по данным клинического обследования, результатам ночной пульсоксиметрии, суточной динамики частоты сердечных сокращений и артериального давления (АД) у мужчин с впервые выявленной артериальной гипертензией (АГ). *Материалы и методы.* В исследование включены 197 мужчин (средний возраст 40,1±8,4 года) с впервые выявленной АГ 1-й (63%), 2-й (26%) и 3-й (11%) степени. Все больные положительно ответили на вопрос о наличии храпа. У 156 (79%) больных диагностирован СОАС (индекс апноэ/гипопноэ – ИАГ ≥5 эпизодов/ч). Больные распределены на 4 группы в зависимости от ИАГ. Группу контроля составил 31 мужчина без АГ и СОАС. Проводили общепринятые клинико-лабораторные и инструментальные исследования; определение дневной сонливости по Эпвортской шкале. Диагностику СОАС и суточное мониторирование АД выполняли одномоментно с помощью отечественного портативного полифункционального регистратора. Продолжительность сна определяли с учетом данных актиграфии. *Результаты.* В обследованной выборке преобладали больные с АГ, имеющие висцеральное ожирение и дислипидемию. В целом суммарная оценка по Эпвортской шкале дневной сонливости составила 7,8±4,8 балла. Из 156 больных с СОАС средняя и тяжелая степень (ИАГ ≥15) выявлена у 64%. В математическую модель по определению риска развития СОАС отобраны индекс массы тела – ИМТ (отношение шансов – ОШ 1,13 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,05 до 1,22; p<0,0021), индекс гипоксемии – ИГ (ОШ 1,12 при 95% ДИ от 1,06 до 1,18; p<0,0001), индексы времени (ИВ) во время сна для диастолического АД – ДАД (ОШ 1,03 при 95% ДИ от 1,01 до 1,04; p<0,0015) и систолического АД – САД (ОШ 0,99 при 95% ДИ от 0,98 до 1,00; p<0,045). Разработана шкала для определения риска развития СОАС, при этом ИМТ >29,8 кг/м^2 оценивается в 12 баллов, ИГ >12–11 баллов, ИВ ДАД >10% во время сна – 3 балла, ИВ САД >38% – в 1 балл. Если обследуемый набирает 13 баллов и более, вероятность СОАС составляет 70% и выше. Чувствительность теста 76%, специфичность 78%. Площадь под ROC-кривой составила 0,848 (при 95% ДИ от 0,794 до 0,892; p<0,0001). *Выводы.* Предикторами наличия СОАС у мужчин с храпом и/или дневной сонливостью и впервые выявленной АГ являются ИМТ, ИГ, а также ИВ гипертонической нагрузки, рассчитанные за период сна отдельно для САД и ДАД.

Lyshova O. V.[1], Kostenko I. I.[2]

[1] Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

[2] Russian Interior Ministry hospital in Voronezh region, Voronezh, Russia

Predictors of Obstructive Sleep Apnea Syndrome According to Results of Clinical Examintion and Ambulatory Blood Pressure Monitoring

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome; newly diagnosed hypertension; men; body mass index; hypoxemia index; ambulatory blood pressure monitoring; time indices of hypertension

For citation: Lyshova O. V., Kostenko I. I. Predictors of Obstructive Sleep Apnea Syndrome According to Results of Clinical Examintion and Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Kardiologiia. 2018;58(9):12–20.

Summary

Objective: to determine the predictors of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) basing on clinical examination, results of night pulse oximetry, daily dynamics of heart rate and blood pressure (BP) in men with newly diagnosed arterial hypertension (AH). *Materials and methods*. Men (n=197, mean age 40.1 ± 8.4 years) with newly diagnosed AH of mild (63%), moderate (26%), and severe (11%) degree. OSAS (Apnea–Hypopnea Index [AHI] ≥5 events per hour) was diagnosed in 156 patients (79%). Patients were

divided into four groups depending on the AHI. The control group consisted of 31 men without AH and OSAS. Examination included standard clinical, laboratory and instrumental methods, as well as assessment of daytime sleepiness by the Epworth scale. Diagnostics of OSAS and 24-hour BP monitoring were performed on a portable multifunctional recorder. The duration of sleep was determined from the actigraphy data. Statistical analysis was carried out using descriptive statistics, correlation, regression and Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis. *Results*. In the studied sample of patients with AH prevailed individuals with central obesity and dyslipidemia. Mean estimate of daytime sleepiness assessed by the Epworth Sleepiness Scale was 7.8±4.8 points. Of 156 patients with OSAS, its moderate and severe degree (AHI ≥15) was diagnosed in 64%. Predictors of the presence of OSAS were the following: body mass index (odds ratio [OR] 1.13, 95% confidence interval [CI] 1.05–1.22, p<0.002), hypoxemia index (OR 1.12, 95% CI 1.06–1.18, p<0.0001), time indices of hypertension in sleep for diastolic BP (OR 1.03, 95% CI 1.01–1.04, p<0.002) and systolic BP (OR 0.99, 95% CI 0.98–1.00, p<0.045). Basing on these results we created the scoring system for assessment of OSAS risk. The sensitivity of the test was 76%, the specificity – 78%. This model generated a ROC with an area under the curve of 0.848 (95% CI 0.794–0.892, p<0.0001). *Conclusion*. In men with newly diagnosed AH, snoring and/or daytime sleepiness, predictors of the presence of OSAS were: body mass index, hypoxemia index, and time indices of hypertension during the asleep period for diastolic and systolic BP.

В организации медицинской помощи населению приоритетными представляются следующие подходы: профилактический, прогностический, персонализированный и партнерский (предполагающий личную вовлеченность пациента в процесс лечения) [1]. Эта модель «Медицины P4» применима к разным категориям больных, в том числе с нарушениями дыхания во время сна [2], из которых наиболее распространенным и подробно изученным является синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС). Приблизительные расчеты показывают, что во всем мире 100 млн человек могут иметь различные факторы, предрасполагающие к развитию СОАС, при этом легкая степень может встречаться у одного из 4 мужчин и одной из 10 женщин, а тяжелая степень – у одного из 9 мужчин и одной из 20 женщин [3]. Наметившийся рост распространенности этого состояния связывают со всемирной эпидемией ожирения [4].

Больные с СОАС представляют собой гетерогенную группу, различающуюся по характеру жалоб, наличию коморбидных состояний, результатам антропометрического, клинического и дополнительного обследования [5]. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств того, что скрининг СОАС улучшает состояние здоровья больных этой категории [6], продолжают активно разрабатываться различные технологии для реализации этих целей [7]. К сожалению, в практике врачей первичного звена здравоохранения диагностика СОАС остается низкой.

Широко известно об общих звеньях патогенеза СОАС и артериальной гипертензии (АГ): 30–40% больных АГ имеют СОАС и 50–56% больных СОАС имеют АГ [8]. Существует мнение о необходимости оценивать выраженность гипоксемии у больных АГ, поскольку повторяющиеся эпизоды гипоксии, связанные с обструктивными респираторными эпизодами, способствуют поддержанию повышенного уровня артериального давления (АД) [9]. В связи с этим изучение взаимосвязи между обструктивными нарушениями дыхания во сне, АГ и гипоксемией остается актуальной задачей.

В 90-е годы XX века начались исследования с целью разработки удобных для клинической практики математических моделей, прогнозирующих вероятность наличия СОАС в различных этнических, расовых и социальных группах, при этом учитывались всевозможные комбинации признаков [10]. Во всех случаях более высокую диагностическую значимость показали модели, которые дополнительно к биологическим (возраст и пол), антропометрическим (окружность шеи и талии, индекс массы тела – ИМТ и др.) и клиническим (наличие храпа, выраженность дневной сонливости, сопутствующие заболевания и др.) данным включали результаты дополнительных исследований [11–13]. К таковым относятся ночная пульсоксиметрия, спирометрия, исследование газового состава крови, офисное измерение АД и результаты суточного мониторирования АД (СМАД).

Методика СМАД нашла широкое применение при обследовании и ведении больных АГ и позволила получить необходимые сведения об ее особенностях при СОАС [14]. По одним данным, при сочетании этих двух состояний у больных чаще отмечаются более высокие уровни диастолического АД (ДАД) в дневные часы и повышенная вариабельность АД на протяжении суток, нарушения суточного ритма АД [12]. Согласно другим данным – более низкие значения среднего АД в дневные часы и примерно одинаковая частота выявления нормального и нарушенного суточного профиля АД [13]. Следовательно, мы располагаем довольно неоднозначной информацией по этому вопросу. Не во всех опубликованных работах можно найти сведения о том, когда проводилась методика СМАД – синхронно с методами, регистрирующими сон и респираторные события, или отсроченно. В ближайшее время следует ожидать появления новых данных об особенностях течения АГ у больных с СОАС, поскольку появляются возможности регистрировать АД не дискретно с заданным временны́м интервалом, а одновременно со снижением сатурации кислорода крови [15].

В связи с перечисленными выше нерешенными вопросами по рассматриваемой теме, цель нашего исследования

заключалась в определении прогностических показателей вероятности наличия СОАС по данным клинического обследования, результатам ночной пульсоксиметрии, суточной динамики частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД у мужчин с впервые выявленной АГ.

Материалы и методы

На базе поликлиники и госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Воронежской области» проводилось одномоментное (поперечное) исследование. Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст от 20 до 60 лет, впервые диагностированная при очередной ежегодной диспансеризации нелеченная АГ (уровень офисного АД, измеренного на левой руке, 140/90 мм рт. ст. и более), жалобы на храп и/или повышенную дневную сонливость, добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Диагностику АГ проводили в соответствии с клиническими рекомендациями [16]. Критерии исключения из исследования: ассоциированные с АГ сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), фибрилляция предсердий, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания.

Согласно указанным критериям, в исследование включены 197 больных (средний возраст 40,1±8,4 года) АГ 1-й степени (n=124; 63%), 2-й (n=51; 26%) и 3-й степени (n=22; 11%). Группу контроля составил 31 мужчина без АГ и СОАС (условно здоровые), средний возраст 33,7±8,0 лет. Длительность наблюдения от момента выявления АГ до госпитализации в стационар составила от 3 до 6 нед. Оценивали выраженность дневной сонливости по Эпвортской шкале (Epworth Sleepiness Scale, ESS), при этом суммарная оценка 0–10 баллов характеризует отсутствие дневной сонливости, 11–15 баллов – избыточную и 16–24 балла – выраженную дневную сонливость [17]. У каждого больного определяли наличие стратификационных факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений [16], а также поражение органов-мишеней – гипертрофию левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии с вычислением индекса массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ); сниженные значения расчетной скорости клубочковой фильтрации – СКФ (менее 60 мл/мин/1,73 м^2) по формуле CKD-EPI с использованием медицинского калькулятора [18]. После обследования каждому больному рассчитывали дополнительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений по Фрамингемской модели [16]. В первые дни после госпитализации в стационар выполняли 24-часовое полифункциональное исследование с кардиореспираторным мониторированием (КРМ) во время сна на портативном регистраторе Кардиотехника-07. Одновременно регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях, уровень АД (по тонам Короткова и осциллометрическим методом), интегральную реопневмограмму (2 канала) и актиграмму, во время сна – насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови (SpO_2) и ороназальный поток воздуха. Датчик регистрации ороназального потока и портативный пульсоксиметр пациенты самостоятельно накладывали перед сном после предварительного инструктажа. СМАД проводили в автоматическом режиме с интервалами 15 мин (с 7.00 до 23.00) и 30 мин (с 23.00 до 7.00). Нормальным считали систолическое АД (САД) 100–135 мм рт. ст. в период бодрствования и 91–120 мм рт. ст. в период сна; нормальные значения ДАД составили 68–85 и 51–70 мм рт. ст. соответственно [19]. Периоды сна и бодрствования в каждом случае были индивидуальными и выделялись с учетом данных актиграммы, паттерна дыхания и тренда ЧСС за 10 с [20]. При анализе результатов КРМ оценивали общую длительность сна, количество эпизодов апноэ и гипопноэ продолжительностью 10 с и более с вычислением индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) за 1 ч сна, а также среднее, минимальное и максимальное значение SpO_2 и индекс гипоксемии (ИГ). Апноэ и гипопноэ определяли при снижении амплитуды сигнала ороназального потока воздуха более чем на 90 и 50% соответственно. ИГ рассчитывался как среднее число эпизодов десатурации на 3% и более за 1 ч сна [21]. Разделение больных на группы проводили в соответствии с ИАГ, отражающим степень тяжести СОАС. Так, если ИАГ составлял 5–14 эпизодов/ч, определяли легкую степень (1-я группа), 15–29 эпизодов/ч – среднюю степень (2-я группа), 30 эпизодов/ч и более – тяжелую степень (3-я группа). При ИАГ менее 5 эпизодов/ч диагностировали отсутствие СОАС (4-я группа).

Предикторы СОАС определяли с учетом следующих показателей (всего: 30): возраст и антропометрические данные (ИМТ, окружность шеи и талии); показатели ночного КРМ (ИГ, среднее, минимальное и максимальное SpO_2); суточные показатели СМАД (суточный индекс для САД и ДАД); исходные показатели СМАД (средние САД и ДАД, пульсовое АД) и суточной ЭКГ (средняя, минимальная и максимальная ЧСС); производные показатели СМАД (индексы времени – ИВ – гипертонической нагрузки, вариабельность для САД и ДАД). Все перечисленные исходные и производные показатели СМАД и суточной ЭКГ рассчитывали отдельно для периодов бодрствования и сна.

Статистический анализ полученных данных провели с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 и MedCalc 17.4. Применяли методы описательной статистики, корреляционного и регрессионного анализов, а также ROC-анализа. Нормальность распределения изучаемых выборок проверяли по критериям Колмогорова, омега-квадрат, хи-квадрат. Поскольку значительная

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(9).

часть показателей не подчинялась нормальному распределению, данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (25-й процентиль; 75-й процентиль). Межгрупповой сравнительный анализ провели с использованием критериев Вилкоксона, Крускала–Уоллиса и Данна. Для сравнения долей использовали критерий z. Степень статистической связи между ИАГ и остальными признаками изучали с помощью коэффициентов корреляции Спирмена и конкордации Кендалла. С помощью регрессионного анализа построена логистическая модель. Выбор предикторов СОАС осуществляли разными способами:

1) по наличию корреляций с ИАГ;
2) по диагностически полезным классификаторам на основании ROC-анализа;
3) с включением всех показателей.

Построение модели проводили методами включения, исключения, полной и пошаговой регрессии. Балльная система определения риска наличия СОАС разработана на основании значений коэффициентов предикторов логистической модели. Полученные суммарные показатели проанализированы для оценки распределения и достоверности, построена ROC-кривая и проанализированы ее характеристики (площадь под ROC-кривой при 95% доверительном интервале – ДИ, уровень достоверности, чувствительность и специфичность теста). Различия при $p<0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Общая характеристика обследованных

Анализ наличия ФР и поражения органов-мишеней показал следующие результаты. В целом в анализируемой выборке больных АГ (n=197) доля лиц с окружностью шеи 40 см и более равнялась 96% (n=190), с окружностью талии более 94 см – 93% (n=183), с ожирением (ИМТ 30 кг/м^2 и более) – 81% (n=159); избыточная и выраженная дневная сонливость выявлялась у 25% (n=49) больных, положительный ответ на вопрос о храпе дали 82% (n=162), о курении – 33% (n=65); семейный анамнез ранних ССЗ имелся у 57% (n=113); повышенный уровень холестерина в крови и дислипидемия определялись у 66% (n=130), гипергликемия натощак – у 8% (n=15) больных. Поражение органов-мишеней выявлено только у 31% (n=61) больных АГ, из них поражение сердца – у 95% (n=58), при этом средний индекс ММЛЖ составил 140 (130; 158) г/м^2; поражение почек – у 5% (n=3) со средней расчетной скоростью клубочковой фильтрации от 56 до 58 мл/мин/1,73 м^2. Оценка уровня дополнительного риска показала, что 77% (n=152) и 5% (n=9) больных относились соответственно к группе высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, остальные – к группе умеренного риска. Результаты антропометрического исследования, тестирования по Эпвортской шкале и ночного КРМ, рассчитанные для каждой группы отдельно, систематизированы в табл. 1.

Как следует из представленных данных, больные АГ и СОАС различной степени тяжести (первые 3 группы) были старше по возрасту, по сравнению со здоровыми ($p<0,05$), тогда как различия между больными АГ (4-й группа) и остальными отсутствовали.

С увеличением степени тяжести СОАС средние значения, характеризующие окружности шеи и талии, а также ИМТ, ИГ и суммарная оценка по шкале ESS, увеличивались (см. табл. 1), хотя между первыми тремя группами и 4-й группой статистически значимые межгрупповые различия отсутствовали. Достоверность различий по перечисленным показателям установлена только между 3-й группой и здоровыми (см. табл. 1). Кроме того, в 3-й группе регистрировались наименьшие значения

Таблица 1. Результаты клинического исследования в анализируемой выборке больных и в группе контроля

Показатель	Группа				
	1-я (n=56)	2-я (n=56)	3-я (n=44)	4-я (n=41)	здоровые (n=31)
Возраст, годы	41 (38; 45)*	41 (39; 47)*	41 (36; 46)*	38 (31; 43)	33 (28; 40)
ОШ, см	43 (42; 46)	44 (42; 46)	46 (44; 48)*	43 (42; 44)	41 (40; 43)
ОТ, см	113 (107; 122)	119 (114; 127)	122 (112; 128)*	108 (99; 119)	96 (92; 109)
ИМТ, кг/м^2	33 (31; 37)	35 (32; 38)	38 (34; 41)*	31 (28; 35)	27 (24; 32)
ИАГ, эпизоды/ч	8 (7; 10)	19 (17; 24)	48 (34; 65)*	2 (1; 3)	1 (0; 2)
ИГ, эпизоды/ч	5 (2; 12)	16 (7; 24)	48 (28; 57)*	1 (0; 6)	0 (0; 3)
SpO_2, %					
• Средняя	93 (92; 94)	93 (92; 94)	91 (88; 92)*	94 (92; 94	95 (94; 96)
• Мин	85 (83; 87)	84 (78; 86)	76 (65; 82)*	88 (85; 90)	88 (84; 90)
• Макс	95 (94; 96)	96 (95; 96)	95 (94; 97)	95 (94; 96)	96 (95; 97)
Оценка по шкале ESS, баллы	6 (3; 11)	6 (4; 10)	10 (6; 14)*	6 (4; 9)	3 (0; 5)

Здесь и далее: данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (25-й процентиль; 75-й процентиль). * – статистически значимые различия ($p<0,05$). ОШ – окружность шеи; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; ИГ – индекс гипоксемии; Макс – максимальное значение; Мин – минимальное значение; SpO_2 – насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови; ESS – Эпвортская шкала дневной сонливости.

средней и минимальной SpO_2, тогда как средние значения максимального уровня SpO_2 во всех анализируемых группах совпадали (см. табл. 1).

Результаты СМАД и суточного мониторирования ЭКГ

Исходные и производные показатели СМАД, а также средние, минимальные и максимальные значения ЧСС представлены отдельно для периодов бодрствования (табл. 2) и сна (табл 3). Отметим, что в изучаемые периоды времени у больных АГ, АГ и СОАС различной степени тяжести, межгрупповые различия отсутствовали по всем показателям, за исключением ИВ гипертонической нагрузки во время сна, рассчитанного отдельно для САД и ДАД. Наиболее высокие значения по этим показателям регистрировались у больных 3-й группы по сравнению с остальными ($p<0,05$), в частности, усредненные значения по медиане составили 89% (51; 100%) для ИВ САД и 46% (14; 80%) для ИВ ДАД в период сна. Помимо этого, у больных 3-й группы зафиксировано самое высокое среднее пульсовое АД, рассчитанное за сутки – 59 (50; 64) мм рт. ст. Так, средние значения этого показателя в 1-й группе составили 53 (46; 60) мм рт. ст., во 2-й – 51 (43; 60) мм рт. ст.; в 4-й – 56 (50; 62) мм рт. ст.; у здоровых лиц – 48 (45; 53) мм рт. ст., во всех случаях $p<0,05$.

Анализ суточных профилей САД в обследованной выборке больных АГ в целом показал наличие нормального двухфазного ритма со снижением САД в пределах 10–20% от дневных значений в 43% случаев (n=85), тогда как в остальных 57% (n=112) случаев установлены следующие нарушения: недостаточное снижение (65%; n=73), избыточное снижение (20%; n=22), ночная гипертензия (15%; n=17). Указанные суточные профили САД в каждой группе представлены на рис. 1.

Нормальный двухфазный ритм САД выявлялся с частотой 44% случаев в 4-й группе, 50% – во 2-й

Таблица 2. Результаты СМАД и динамика ЧСС в период бодрствования

Показатель	Группа				
	1-я (n=56)	2-я (n=56)	3-я (n=44)	4-я (n=41)	здоровые (n=31)
Среднее АД, мм рт. ст.					
САД	142 (133; 154)	139 (128; 150)	143 (132; 159)	144 (139; 150)	128 (123; 132)*
ДАД	86 (80; 97)	86 (79; 92)	87 (81; 94)	84 (79; 94)	77 (70; 80)*
ИВ гипертонической нагрузки, %					
САД	57 (26; 86)	45 (12; 83)	55 (22; 96)	58 (38; 83)	8 (5; 21)*
ДАД	34 (9; 80)	29 (8; 56)	38 (12; 70)	28 (10; 64)	4 (1; 13)*
Вариабельность АД, мм рт. ст.					
САД	14 (12; 17)	13 (12; 16)	15 (12; 16)	12 (11; 15)	11 (10; 14)*
ДАД	11 (9; 12)	10 (8; 12)	11 (10; 13)	11 (10; 13)	10 (9; 12)
ЧСС, уд/мин					
Средняя	86 (81; 93)	84 (77; 89)	89 (78; 94)	80 (76; 91)	83 (73; 88)
Мин	60 (56; 69)	62 (57; 69)	64 (57; 71)	57 (53; 62)	56 (50; 63)
Макс	133 (124; 143)	130 (121; 134)	130 (121; 136)	133 (123; 140)	135 (119; 145)

Здесь и в табл. 3–5: СМАД – суточное мониторирование артериального давления; ИВ – индекс времени; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; Мин – минимальное значение; Макс – максимальное значение.

Таблица 3. Результаты СМАД и динамика ЧСС в период сна

Показатель	Группа				
	1-я (n=56)	2-я (n=56)	3-я (n=44)	4-я (n=41)	здоровые (n=31)
Среднее АД, мм рт. ст.					
САД	ЧСС	120 (111; 136)	134 (121; 150)	128 (1119; 137)	109 (102; 113)*
ДАД		75 (65; 82)	80 (69; 90)	70 (62; 78)	60 (56; 67)*
ИВ гипертонической нагрузки, %					
САД	63 (27; 86)	56 (12; 98)	89 (51; 100) *	76 (42; 95)	8 (0; 19) *
ДАД	16 (1; 59)	25 (0; 62)	46 (14; 80) *	6 (0; 39)	0 (0; 2)*
Вариабельность АД, мм рт. ст.					
САД	11 (9; 14)	11 (9; 13)	11 (10; 14)	10 (9; 13)	9 (7; 12)*
ДАД	10 (8; 12)	10 (8; 12)	11 (9; 14)	10 (8; 11)	8 (6; 10)*
ЧСС, уд/мин					
Средняя	67 (61; 73)	65 (59; 69)	69 (64; 73)	62 (57; 71)	61 (58; 67)
Мин	57 (52; 62)	56 (52; 61)	58 (53; 63)	52 (49; 58)	52 (48; 58)
Макс	88 (82; 95)	84 (75; 91)	89: 83; 100)	83 (76; 92)	88 (83; 93)

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(9).

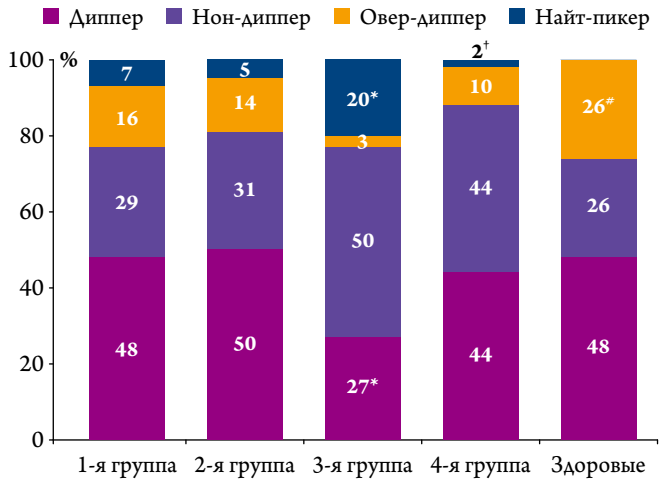

Рис. 1. Характеристика суточных профилей САД в анализируемых группах.

Различия статистически значимы между
* – 3-й и 2-й группами (p<0,05); † – 4-й и 3-й группами (p<0,05); # – здоровыми и 3-й группой (p<0,01).

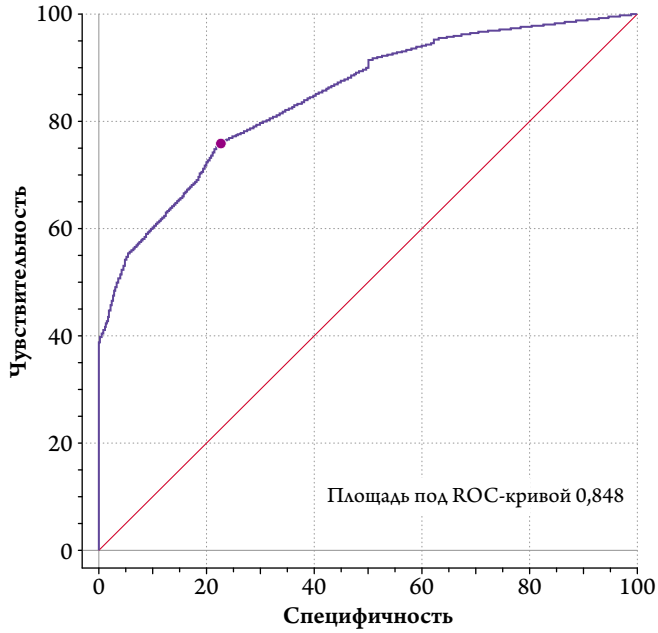

Рис. 2. ROC-кривая для шкалы определения риска выявления СОАС с ИАГ 5 эпизодов/ч и более, разработанной на основании антропометрических характеристик, данных ночного кардиореспираторного исследования и СМАД.

СОАС – синдром обструктивного апноэ во сне; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; СМАД – суточное мониторирование артериального давления.

и 27% – в 3-й, достоверные различия (p<0,05) установлены только между 3-й и 2-й группами. В 3-й группе, напротив, в период сна чаще регистрировалась АГ, оцененная по САД, однако межгрупповые различия достигали статистической значимости только с 4-й группой (20% случаев против 2%; p<0,05). Избыточное снижение САД в период сна чаще отмечалось у здоровых лиц, межгрупповые различия достигали статистической значимости только с 3-й группой (26% случаев против 3%; p<0,01). Частота выявления недостаточного снижения САД в период сна во всех анализируемых группах не различалась, колебания частоты составили от 26% у здоровых лиц до 50% в 3-й группе.

Результаты регрессионного анализа

Оптимальным методом для описания модели, прогнозирующей наличие СОАС, оказался метод пошаговой регрессии, в котором предикторы включаются в модель в случае, если они улучшают ее качество. Такими предикторами оказались ИГ, ИМТ, ночные значения для ИВ гипертонической нагрузки ДАД и САД. Статистические характеристики для каждого из перечисленного показателя систематизированы в табл. 4. Уравнение, описывающее эту многомерную логистическую модель, имеет следующий вид:

$$P = 1/(1 + e^{-4,19168 + 0,11\ ИГ + 0,12\ ИМТ + 0,03\ ИВ\ ДАДсон - 0,01\ ИВ\ САДсон}),$$

где ДАДсон – диастолическое артериальное давление в период сна, САДсон – систолическое артериальное давление в период сна.

Затем на основании полученных коэффициентов, перечисленных выше четырех предикторов, разработана шкала определения риска выявления СОАС при ИАГ 5 и более эпизодов/ч (табл. 5).

Для облегчения подсчета суммы баллов коэффициенты были умножены на 100 и округлены до ближайше-

Таблица 4. Характеристика предикторов СОАС у мужчин с ИАГ 5 эпизодов/ч и более

Предиктор	Коэффициент β	ОШ	95% ДИ	p
ИГ, эпизоды/ч	0,11	1,12	От 1,06 до 1,18	0,000
ИМТ, кг/м²	0,12	1,13	От 1,05 до 1,22	0,002
ИВ ДАД сон, %	0,03	1,03	От 1,01 до 1,04	0,002
ИВ САД сон, %	–0,01	0,99	От 0,98 до 1,00	0,045

Здесь и в табл. 5: СОАС – синдром обструктивного апноэ во сне; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; ИМТ – индекс массы тела; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 5. Шкала определения риска выявления СОАС у мужчин с ИАГ 5 эпизодов/ч и более

Показатель	Точка отсечения по данным ROC-анализа	Баллы
ИМТ, кг/м^2	>29,8	+12
ИГ, эпизоды/ч	>12	+11
ИВ ДАД сон, %	>10	+3
ИВ САД сон, %	>38	–1

го целого числа, что позволило не уменьшить площадь под ROC-кривой. Точки отсечения взяты по данным ROC-анализа, а не по принятым в клинической практике значениям. ИМТ более 29,8 кг/м^2 оценивается в 12 баллов, ИГ более 12 эпизодов/ч – 11 баллов, ИВ ДАД во время сна более 10% – 3 балла, ИВ САД во время сна более 38% – в 1 балл. Если по предлагаемой шкале обследуемый набирает в сумме 13 баллов и более, то вероятность СОАС составляет 70% и выше.

Полученные суммарные показатели у больных и здоровых проанализированы для оценки распределения и достоверности. Действительно, сумма баллов у больных с АГ и СОАС за небольшим исключением оказалась выше, чем у здоровых. Распределение признаков также смещено в ожидаемую сторону (у здоровых – ниже, у больных – выше). Наблюдается градация суммы баллов в зависимости от степени тяжести СОАС. В среднем при СОАС легкой степени больные набирают 14,5 балла, при СОАС средней степени – 17,7 балла, при СОАС тяжелой степени – 23,2 балла. Построенная ROC-кривая показала высокую диагностическую чувствительность теста – 76% и специфичность – 78% (рис. 2).

Площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложноположительных классификаций (площадь под ROC-кривой), составила 0,848 (при 95% ДИ от 0,794 до 0,892; $p<0,0001$).

Обсуждение

Цель настоящего исследования состояла в определении прогностических показателей вероятности наличия СОАС у мужчин с впервые выявленной АГ, жалобами на храп и/или повышенную дневную сонливость с учетом возраста и антропометрических данных, результатов ночной пульсоксиметрии, суточной динамики ЧСС и АД. Согласно диагностическим критериям СОАС для взрослых [21], анализируемая выборка больных характеризовалась повышенной претестовой вероятностью наличия СОАС. Диагностика нарушений дыхания с определением ИАГ и пульсоксиметрии во время сна, а также суточное мониторирование ЭКГ и СМАД проводились синхронно с помощью нового отечественного полифункционального портативного регистратора. Период сна для каждого больного был индивидуальным, при этом периоды пробуждения с двигательной активностью и ходьбой исключались из анализа. Подобные заключения делались на основании данных актиграфии.

Методом пошаговой регрессии из 30 анализируемых переменных выбраны 4 – ИМТ, ИГ, ИВ гипертонической нагрузки ДАД и САД во время сна. На основании полученных коэффициентов для каждой переменной разработана математическая модель определения риска выявления СОАС при ИАГ 5 эпизодов/ч и более. Из перечисленных показателей более высокое отношение шансов (ОШ) установлено для ИМТ (1,13 при 95% ДИ от 1,05 до 1,22) и ИГ (1,12 при 95% ДИ от 1,06 до 1,18); прогностически значимыми оказались ИМТ более 29,8 кг/м^2 и для ИГ более 12 эпизодов/ч.

Ранее установлено, что при ИМТ менее 28 кг/м^2 в сочетании с суммарной оценкой по Эпвортской шкале менее 12 баллов в отсутствие у больного жалоб на остановки дыхания во сне можно достаточно четко прогнозировать отсутствие тяжелой формы СОАС [22]. Вместе с тем большинство исследователей склоняются к мысли о том, что прогнозирование СОАС, базирующееся на жалобах и данных клинического осмотра, неэффективно. Только их сочетание с характерными изменениями показателей ночной пульсоксиметрии может помочь в выявлении этого состояния [23]. Важность включения показателей ночной пульсоксиметрии в математические модели выявления СОАС подтверждается большим количеством предшествующих работ, а также результатами недавно опубликованного исследования [24]. Его авторы разработали прогностическую модель наличия СОАС и определения его тяжести с помощью простого линейного уравнения и дополнительного метода «деревьев решений» с нелинейными переменными, полученными от двух биологических каналов (ороназальный поток воздуха и двигательная активность грудной клетки) и одной линейной производной – от показателей насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови [24]. Кроме того, до настоящего времени продолжается дискуссия о том, какую величину десатураций и какую их частоту за 1 ч сна считать клинически значимой. Несколько лет назад принято решение о снижении диагностически значимых эпизодах десатурации с 4 до 3% [21], однако единое мнение об уровне патологического порогового значения ИГ отсутствует. По данным разных авторов, этот показатель может колебаться от 5 до 10 или даже до 15 эпизодов/ч [25].

Помимо рассмотренных переменных, в нашу модель вошли еще 2, полученные по результатам СМАД и отражающие время гипертонической нагрузки ДАД и САД во время сна. При этом минимальные значения ИВ, рассчитанного в указанный период времени для ДАД, могут

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(9).

соответствовать нормальным и составлять всего лишь 10%, в то время как аналогичный показатель для САД должен составлять не менее 38%. Примечательно, что в последнем случае не начисляется, а напротив, вычитается 1 балл. Отрицательное значение начисляемого балла по ИВ гипертонической нагрузки САД во время сна связано с тем, что этот показатель часто оказывался завышенным у больных АГ, не имеющих СОАС. Среди возможных причин включения производных, а не абсолютных показателей СМАД в анализируемую модель, можно предположить то, что измерение АД проводилось дискретно, в частности, в период с 23.00 до 07.00 с интервалом 30 мин, поэтому не все колебания АД регистрировались.

Нам известны результаты только одного исследования, в котором сравнивались характеристики математических моделей, включающих и не включающих показатели СМАД для скрининга больных, страдающих АГ и СОАС среднего и тяжелого течения [13]. При этом наглядно показано, что добавление в многофакторную логистическую модель показателей СМАД повышает ее диагностическую чувствительность (до 84%) и специфичность (до 64%). Именно такая модель по сравнению с другими, не включающими показатели СМАД, характеризовалась наибольшей площадью под ROC-кривой – 0,804 [13]. Эта шкала для скрининга больных с СОАС включает комбинацию следующих признаков:

1. мужской пол;
2. ожирение, диагностируемое при ИМТ 30 кг/м^2 и более или при окружности талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин;
3. среднедневное АД менее 109 мм рт. ст.;
4. минимальное ночное ДАД от 63 мм рт. ст. и более;
5. средненочная ЧСС.

Объектом исследования в обеих обсуждаемых работах были нелеченные больные АГ, предъявляющие жалобы на храп во время сна. Вместе с тем зарубежные коллеги включали в исследование мужчин и женщин, допускалось наличие сопутствующих заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, перенесенный инсульт, хроническая сердечная недостаточность). Исключение составили лишь больные с нарушениями ритма сердца и имеющие нормальный уровень АД. Диагностика СОАС (амбулаторно с помощью полиграфа, регистрирующего ороназальный поток воздуха, насыщение крови кислородом, движение грудной и брюшной стенки) и СМАД проводилась не одномоментно, а с интервалом 1 нед.

Сравнительный анализ двух выборок больных в целом показал, что в настоящем исследовании сравнительно меньшими оказались средние значения, характеризующие средний возраст обследованных (40,1±8,4 года против 49,8±10,1 года), и суммарная оценка по Эпвортской шкале (7,8±4,8 балла против 9,3±5,0 балла), тогда как средний ИМТ оказался более высоким (34,4±5,0 кг/м^2 против 31,2±4,5 кг/м^2); во всех случаях $p<0,05$. Помимо этого, чаще встречались больные АГ, имеющие окружность шеи 40 см и более (96% против 86%), а также признаки дислипидемии в крови (66% против 39%), но реже – больные с гипергликемией (8% против 15%), во всех случаях $p<0,05$. Распределение больных по степени АГ (с учетом уровня офисного АД), а также по степени тяжести СОАС (с учетом ИАГ) в обоих исследованиях оказалось сопоставимым. Различия установлены только для показателей СМАД, которые характеризуют суточный профиль АД. Так, в проанализированной нами выборке сравнительно меньше оказалось больных с нормальным суточным профилем САД (43,1% против 57,1%), но больше – с ночной гипертензией (8,6% против 1,9%), в обоих случаях $p<0,05$. В обоих исследованиях показатели суточного индекса АД не вошли в состав оценочных шкал. Возможно, это связано с тем, что суточная динамика АД представляет собой результат влияния широкого спектра нейрогуморальных механизмов, а не только следствие обструктивных нарушений регуляции дыхания. Вместе с тем существует и другая точка зрения, согласно которой, выявление больных с высокой вероятностью СОАС повышается при определенных значениях суточного индекса САД и ДАД: менее 7,2% и менее 11,2% соответственно [26].

В заключении необходимо отметить, что перечисленные методы исследования (ночная пульсоксиметрия, СМАД в сочетании с клиническими данными) могут быть вполне доступными для врачей первичного звена здравоохранения, где рассматриваемые математические модели прогнозирования СОАС могут оказаться востребованными.

Выводы

Предикторами наличия синдрома обструктивного апноэ во сне (индекс апноэ/гипопноэ 5 эпизодов/ч и более) у мужчин с храпом и/или дневной сонливостью и впервые выявленной артериальной гипертензией являются следующие производные показатели: индекс массы тела (более 29,8 кг/м^2), индекс гипоксемии (более 12 эпизодов/ч), а также индексы времени гипертонической нагрузки, рассчитанные за период сна отдельно для диастолического и систолического артериального давления (более 10 и 38% соответственно).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Information about the author:

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

Department of Faculty Therapy

Lyshova Olga V. – MD, PhD, DSc, professor.

E-mail: dr-lyshova@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hood L. A personal journey of discovery: developing technology and changing biology. Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif) 2008;1:1–43. DOI: 10.1146/annurev. anchem. 1.031207.113113.
2. Lim D. C., Sutherland K., Cistulli P. A., Pack A. I. P4 medicine approach to obstructive sleep apnoea. Respirology 2017;22 (5):849–860. DOI: 10.1111/resp. 13063.
3. The official STOPBang Questionnaire. http://www.stopbang.ca/osa/prevalence.php (6 November 2017).
4. Schwartz N. G., Rattner A., Schwartz A. R. et al. Sleep disordered breathing in four resource-limited settings in Peru: prevalence, risk factors, and association with chronic diseases. Sleep 2015;38 (9):1451–1459. DOI: 10.5665/sleep. 4988.
5. Flemons W. W., McNicholas W. T. Clinical prediction of the sleep apnea syndrome. Sleepmedicine reviews 1997;1 (1):19–32. DOI: http://dx.DOI:.org/10.1016/S1087–0792 (97) 90003–4
6. Jonas D. E., Amick H. R., Feltner C. et al. Screening for obstructive sleep apnea in adults: an evidence review for the U. S. Preventive services task force. Evidence Synthesis No. 146. AHRQ Publication No. 14–05216-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2017.
7. Bozkurt S., Bostanci A., Turhan M. Can Statistical Machine Learning Algorithms Help for Classification of Obstructive Sleep Apnea Severity to Optimal Utilization of Polysomnography Resources? Methods Inf Med 2017;56 (4):308–318. DOI: 10.3414/ME16-01-0084.
8. Drager L. F., Genta P. R., Pedrosa R. P. et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. Am J Cardiol 2010;105 (8):1135–1139. DOI: 10.1016/j.amjcard. 2009.12.017.
9. Natsios G., Pastaka C., Vavougios G. et al. Age, body mass index, and daytime and nocturnal hypoxia as predictors of hypertension in patients with obstructive sleep apnea. J Clin Hypertens (Greenwich) 2016;18 (2):146–52. DOI: 10.1111/jch. 12645.
10. Deegan P. C., McNicholas W. T. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J 1996; 9(1):117–24.
11. Dealberto M. J., Ferber C., Garma L. et al. Factors related to sleep apnea syndrome in sleep clinic patients. Chest 1994;105 (6):1753–1758.
12. Zvartau N. E., Sviryaev Yu. V., Rotar O. P. et al. The values of 24-monitoring of blood pressure in patients with obesity, arterial hypertension, and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. Arterial hypertension 2005;11 (4):239–244. Russian (Звартау Н. Э., Свиряев Ю. В., Ротарь О. П. и др. Параметры суточного мониторирования артериального давления у пациентов с ожирением, артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна. Артериальная гипертензия 2005;11 (4):239–244).
13. Torres G., Sanchez-de-la-Torre M., Martinez-Alonso M. et al. Use of ambulatory blood pressure monitoring for the screening of obstructive sleep apnea. J Clinical Hypertension 2015;17 (10):802–809. DOI: 10.1111/jch. 12619.
14. Parati G., Stergiou G., O'Brien E. et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2014;32 (7):1359–1366. DOI: 10.1097/HJH. 0000000000000221.
15. Kuwabara M., Hoshide S., Hamasaki H., Kario K. Reproducibility of nocturnal blood pressure in sleep apnea syndrome. J Hypertens 2015;33 (1):e74. DOI: 10.1097/01. hjh. 0000467552.98391.38.
16. Chazova I. E., Oshepkova E. V., Zhernakova Yu. V. Clinical guidelines diagnostics and treatment of arterial hypertension. Cardiologic Vestnik 2015;10 (1):3–30. Russian (Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. Кардиологический вестник 2015; 0 (1):3–30.
17. Johns M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. Sleep 1991;14 (6):540–545.
18. Sinkevich D. A. Universal medical calculator, version 4.1. http://www.atio-irk.ru (19 May 2016). Russian (Синкевич Д. А. Универсальный медицинский калькулятор, версия 4.1. http://cardioplaneta.ru/program/68-universalnyy-medicinskiy-kalkulator-versiya-30. htm (19 мая 2016).
19. Ivanov S. Y., Kireenkov I. S. Combined daily monitoring of electrocardiograms and arterial pressure: methodological possibilities and clinical advantages. SPb.: Inkart, 2012; 128p. Russian (Иванов С. Ю., Киреенков И. С. Комбинированное суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления: методические возможности и клинические преимущества. С-Пб.: ИНКАРТ, 2012; 128с).
20. Lyshova O. V., Provotorov V. M. External respiration and heart rhythm (atlas of dynamic rheopneumograms and electrocardiograms). SPb.: Inkart 2006; 271p. Russian (Лышова О. В., Провоторов В. М. Внешнее дыхание и ритм сердца (атлас динамических реопневмограмм и электрокардиограмм). СПб: Инкарт, 2006; 271с).
21. McNicolas W., Pevernagie D. Sleep-related breathing disorders. In: European Sleep Medicine Textbook. Eds.: Bassetti C., Dogas Z., Peigneux P. European Sleep Research Society (ESRS), Regensburg 2014; 215–275.
22. Pouliot Z., Peters M., Neufeld H., Kryger M. H. Using self-reported questionnaire data to prioritize OSA patients for polysomnography. Sleep 1997;20 (3):232–236.
23. Saldías P. F., Jorquera A. J., Díaz P. O. Predictive value of clinical features and nocturnal oximetry for the detection of obstructive sleep apnea syndrome. Rev Med Chil 2010;138 (8):941–950. DOI:/S0034–98872010000800001.
24. Kaimakamis E., Tsara V., Bratsas C. et al. Evaluation of a Decision Support System for Obstructive Sleep Apnea with Nonlinear Analysis of Respiratory Signals. PLoS One 2016;11 (3):e0150163. DOI: 10.1371/journal. pone. 0150163.
25. Buzunov R. V., Ivanova I. L., Kononov Ju. N. et al. Computer pulsoksimetriya in the diagnosis of breathing disorders in sleep: Textbook. Izhevsk 2013; p. 20. Russian (Бузунов Р. В., Иванова И. Л., Кононов Ю. Н. и др. Компьютерная пульсоксиметрия в диагностике нарушений дыхания во сне. Учебное пособие. Ижевск 2013; 20 с.)
26. Sviryaev Yu. V. New medical technology "The method of revealing the syndrome of obstructive sleep apnea in patients with arterial hypertension", series AA № 0001541, FS No. 2008/129, dated July 26, 2008. Russian (Свиряев Ю. В. Новая медицинская технология «Способ выявления синдрома обструктивного апноэ во сне у больных артериальной гипертензией», серия АА № 0001541, ФС № 2008/129, от 26.07.2008).

Поступила 30.10.17 (Received 30.10.17)