

Л. Э. Макарина-Кибак

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ И ПОЛИСОМНОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ

РНПЦ оториноларингологии, Минск, Республика Беларусь

В ходе исследования выполнен анализ взаимосвязи показателей variability сердечного ритма и полисомнографического исследования у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне с определением наиболее прогностически значимых. Число эпизодов обструктивного апноэ во сне наиболее значимо связано с мощностью симпатического контура вегетативной регуляции (LF). Средняя длительность эпизода апноэ и средний уровень десатурации крови связаны с активностью парасимпатической нервной системы (HF).

Установлено, что индекс апноэ/гипопноэ имеет прямую зависимость от стресс-индекса и обратную зависимость от показателя, характеризующего парасимпатическую активность (HF). Анализ показателей variability сердечного ритма у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне дает дополнительную диагностическую информацию и имеет прогностическую ценность.

Ключевые слова: *синдром обструктивного апноэ во сне, вегетативная нервная система, полисомнографическое исследование, variability сердечного ритма.*

L. E. Makaryna-Kibak

ANALYSIS OF THE INTERDEPENDENCE OF THE INDICATORS OF A VEGETATIVE REGULATION AND A POLYSOMNOGRAPHIC RESEARCH IN THE PATIENTS WITH THE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

The article analyzes the relationship between the heart rate variability indices and the polysomnography in the patients with an obstructive sleep apnea syndrome. It has been established that the apnea-hypopnea index has a direct dependence on the stress index and an inverse relationship to the index characterizing parasympathetic activity. Thus, when predicting the presence of an obstructive sleep apnea syndrome on the parameters of the heart rate variability, these indicators can be used.

The number of the episodes of the obstructive sleep apnea is statistically significantly related to the power of the sympathetic contour an autonomic regulation. At the same time, the average duration and the average level of the desaturation are related to the activity of the parasympathetic nervous system.

Key words: *obstructive sleep apnea syndrome, autonomic nervous system, vegetative regulation, heart rate variability.*

Степень тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) определяется в соответствии с индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ) по данным полисомнографического исследования [1]. В то же время течение синдрома имеет более сложную картину, которую невозможно описать, руководствуясь одним параметром. Выделяют несколько групп показателей, определяемых при полисомнографии, характеризующих различные аспекты течения СОАС [2]:

– количество эпизодов апноэ и гипопноэ, характеризующее тяжесть синдрома;

– доля храпа, описывающая интенсивность звукового феномена храпа, отражающая удельный вес его в течение сна;

– средний и максимальный уровни сатурации крови (SpO₂);

– средняя и максимальная длительность десатурации, связанные с временными параметрами снижения насыщения эритроцитов крови кислородом;

– тип апноэ, определяющий причину возникновения синдрома, связанную с обструктивными явлениями или нарушениями центральной регуляции.

Важным фактором является длительность и «глубина» эпизодов апноэ/гипопноэ, определяемая средним и минимальным уровнем насыщения гемоглобина крови кислородом. Возможно, несколько эпизодов выраженной десатурации вызывают больше неблагоприятных последствий для организма в целом, чем большое число незначительных.

Снижение уровня насыщения крови кислородом, а также фрагментация сна приводят к активации вегетативной нервной системы (ВНС) [3, 4]. В свою очередь симпатикотония является причиной развития артериальной гипертензии [3, 4], системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции [5, 6]. Оценку активности ВНС можно выполнить с использованием метода вариабельности сердечного ритма (ВСР) [7, 8].

В мировой литературе встречаются сообщения о состоянии вегетативной регуляции по данным исследования вариабельности сердечного ритма (ВСР) у пациентов с СОАС [9, 10]. Однако мы не нашли информации о взаимосвязи показателей полисомнографических

показателей ВСР: SDNN, мс (суммарная мощность вегетативной регуляции); RMSSD, мс (активность парасимпатического отдела регуляции); Si, усл. ед. (стресс-индекс); HF, мс²/Гц (абсолютный уровень активности парасимпатического отдела регуляции); LF, мс²/Гц (абсолютный уровень активности симпатического отдела регуляции); VLF, мс²/Гц (абсолютный уровень нейрогуморальной активности) [11].

Для статистического анализа использован пакет прикладных программ Statistica 10.0. Применены методы линейной, нелинейной регрессии и алгоритм «с пошаговым исключением», в результате которого определены переменные, оказывающие независимое статистически значимое влияние на исследуемый показатель. В качестве границ статистической значимости принимали $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Результаты корреляционного анализа показателей полисомнографического исследования и ВСР приведены в таблице 1.

Таблица 1. Коэффициенты корреляции показателей регуляторной активности ВНС и полисомнографического исследования

Показатели полисомнографии	Показатели регуляторной активности ВНС					
	SDNN	RMSSD	Si	HF	LF	VLF
Индекс апноэ/гипопноэ	-0,52**	-0,50**	0,52**	-0,51**	-0,47**	-0,42**
Средний SpO ₂ , %	0,30**	0,31**	-0,26**	0,33**	0,26**	0,28**
Средняя длительность десатурации, сек.	-0,21*	-0,28**	0,13	-0,34**	-0,27**	-0,22*
Максимальная длительность десатурации, сек.	-0,18*	-0,21*	0,13	-0,27**	-0,18*	-0,20*
Минимальный SpO ₂ , %	0,25**	0,20*	-0,30**	0,21**	0,21**	0,29**

* – уровень значимости 0,05.

** – уровень значимости 0,01.

ческого исследования и вариабельности сердечного ритма.

Цель: исследовать взаимосвязь регуляторной активности ВНС с показателями полисомнографического исследования у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне.

Материал и методы

В исследование включено 154 пациента (из них 59 мужчин (78,7 %), 16 женщин (21,3 %)) с верифицированным по данным полисомнографического исследования («SomnoCheck2») диагнозом. У 33 (21,4 %) пациентов диагностирован неосложненный храп, у 43 (27,9 %) пациентов – СОАС легкой, у 28 (18,18 %) пациентов – средней, у 50 (32,46 %) – тяжелой степени. Возраст пациентов в среднем составил $52,85 \pm 0,73$ лет ($M \pm m$).

Исследование вегетативной регуляции выполнено с помощью разработанного в РНПЦ кардиологии программно-технического комплекса – 12-канального цифрового электрокардиографа «Интекард» с программным обеспечением «Бриз-ХР» с определением следу-

Установлено, что наиболее значимая взаимосвязь показателей ВНС наблюдается с ИАГ, что подтверждает правильность его использования в качестве критерия определения степени тяжести СОАС.

В первоначальную совокупность независимых переменных включены все параметры ВСР, статистически значимо связанные по результатам корреляционного анализа с показателями полисомнографического исследования.

Средняя и максимальная длительность десатурации имеют слабые, но статистически значимые связи с показателями регуляторной активности ВНС (таблица 1). Параметры моделей для среднего времени десатурации представлены в таблице 2.

В результате анализа в результирующую модель включен один показатель – абсолютный уровень активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

На рисунке 1 представлена диаграмма распределения среднего времени десатурации в зависимости от абсолютного уровня парасимпатической активности (HF).

Таблица 2. Параметры моделей среднего времени десатурации 5 и 6 шагов расчета

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		p-уровень	
	B	Стандартная ошибка		
5	(Константа)	32,141	2,898	< 0,001
	Si	-0,004	0,005	0,386
	HF	-0,016	0,004	< 0,001
6	(Константа)	30,153	1,781	< 0,001
	HF	-0,014	0,004	< 0,001

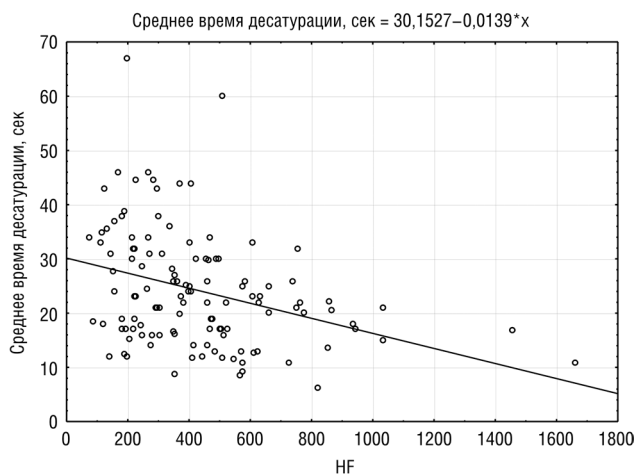


Рисунок 1. Распределение среднего времени десатурации в зависимости от абсолютного уровня парасимпатической активности

Зависимость между исследуемыми показателями колеблется в широком диапазоне значений. Однако можно сделать вывод, что при значениях HF более 800 мс²/Гц для всех наблюдений среднее время десатурации не превышает 22 секунды. И наоборот, значение среднего времени десатурации более 35 секунд во всех случаях, соответствует значениям HF < 400 мс²/Гц.

Построение математической модели для максимальной длительности десатурации представляет аналогичную картину. В таблице 3 приведены параметры математических моделей для двух последних шагов расчета.

Таблица 3. Параметры математических моделей максимальной длительности десатурации (5 и 6 шагов расчета)

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		p-уровень	
	B	Стандартная ошибка		
5	(Константа)	90,548	6,289	< 0,001
	RMSSD	0,565	0,554	0,31
	HF	-0,067	0,029	0,023
6	(Константа)	91,117	6,266	< 0,001
	HF	-0,04	0,013	0,002

В результате применения алгоритма с пошаговым исключением установлено, что независимо влияющим показателем является абсолютный уровень активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

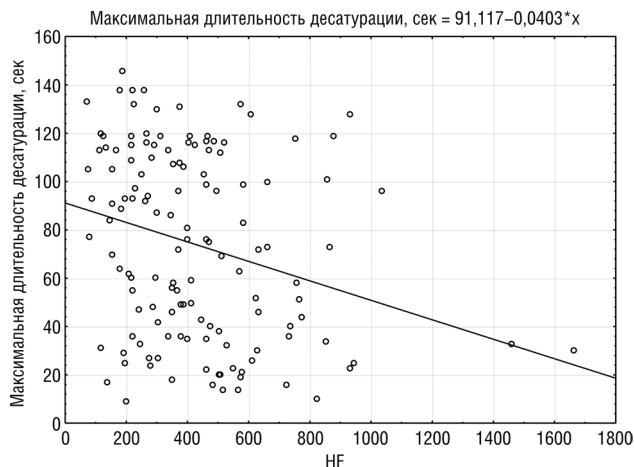


Рисунок 2. Распределение максимальной длительности десатурации в зависимости от абсолютного уровня парасимпатической активности

На рисунке 2 представлена диаграмма распределения максимальной длительности десатурации в зависимости от абсолютного уровня активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Несмотря на наличие статистически значимой связи между исследуемыми показателями, значимых выводов из данной зависимости сделать невозможно. Другими словами, высокие значения максимальной длительности десатурации (100 сек и более) определяются на всем диапазоне до значений, равных 1000 мс²/Гц.

Кроме параметров длительности десатурации важными являются также показатели уровня сатурации, характеризующие количественное уменьшение содержания кислорода в крови.

В таблице 4 приведены параметры математических моделей для среднего уровня сатурации крови (SpO₂) двух последних шагов расчета.

Таблица 4. Параметры математических моделей среднего уровня сатурации крови SpO₂ (5 и 6 шагов расчета)

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		p-уровень	
	B	Стандартная ошибка		
5	(Константа)	88,085	0,929	< 0,001
	VLF	0,008	0,005	0,121
	HF	0,005	0,002	0,007
6	(Константа)	89,895	0,773	< 0,001
	HF	0,006	0,002	0,002

В результате выполненного анализа определено, что независимо влияющим показателем является уровень активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

На рисунке 3 представлена диаграмма рассеяния среднего уровня сатурации крови в зависимости от уровня активности парасимпатической нервной системы.

Из представленных на диаграмме данных следует, что между показателями существует прямая зависи-

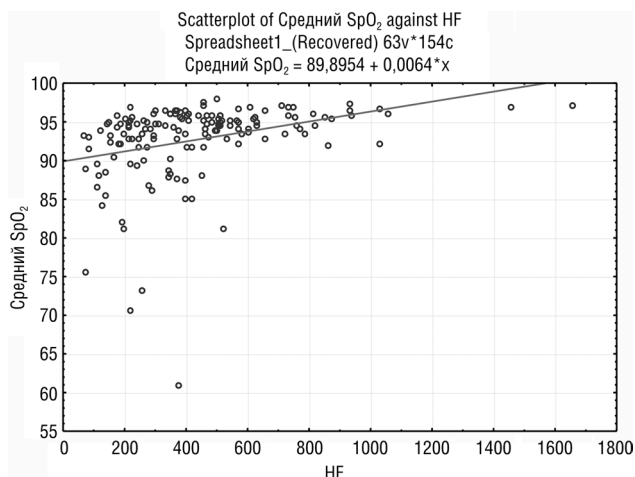


Рисунок 3. Распределение показателя средний уровень сатурации в зависимости от уровня активности парасимпатической нервной системы

мость (значение среднего уровня SpO₂ менее 90 % отмечались при уровне HF менее 430 мс²/Гц).

Так же, как и в случае с максимальной длительностью десатурации, показатель минимального значения SpO₂ не имеет статистически значимой связи с показателями ВСР. Низкие значения минимального уровня SpO₂ наблюдаются не только при низких, но и при высоких значениях HF.

На рисунке 4 представлено распределение показателя «доля храпа» в зависимости от ИАГ.

Отмечается отсутствие статистически значимой связи между показателем «доля храпа» и количеством эпизодов апноэ/гиппноэ. Звуковой феномен значительной интенсивности и длительности встречается как у пациентов с неосложненным храпом, так и при СОАС тяжелой степени. Данный показатель не имеет непосредственной связи с течением СОАС и состоянием ВНС.

В таблице 5 приведены параметры математических моделей ИАГ для двух последних шагов расчета.

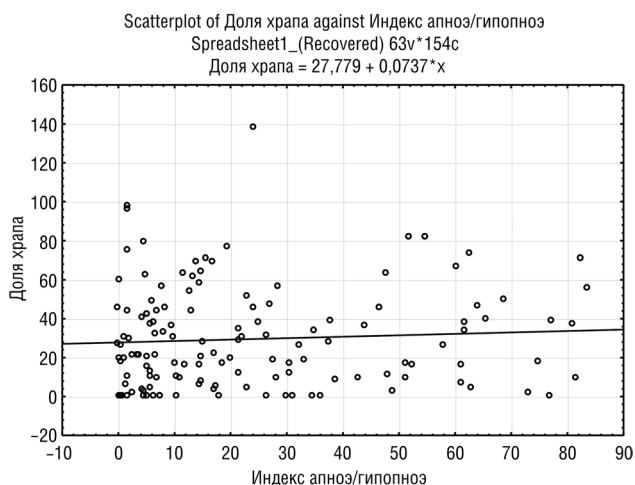


Рисунок 4. Распределение доли храпа в зависимости от индекса апноэ/гиппноэ

Таблица 5. Параметры математической модели индекса апноэ/гиппноэ

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		p-уровень
	B	Стандартная ошибка	
(Константа)	29.266	4.892	< 0.001
5 Si	0,033	0,008	< 0.001
HF	-0,029	0,007	< 0.001

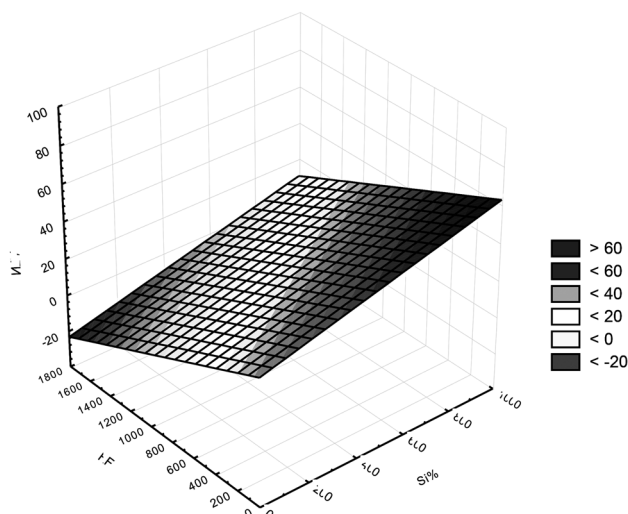


Рисунок 5. Регрессионная модель зависимости индекса апноэ/гиппноэ от стресс-индекса и парасимпатической активности вегетативной нервной системы

Построение регрессионной математической модели показало, что независимое статистически значимое влияние на ИАГ оказывают показатели HF и Si %. Установлено, что ИАГ имеет прямую зависимость от стресс-индекса и обратную зависимость от показателя HF, характеризующего уровень парасимпатической активности.

Графически взаимосвязь представлена на рисунке 5.

На рисунке 5 показано, что достижение ИАГ значения 40 эпизодов в час и более сопровождается отклонением от референтных значений хотя бы по одному из двух показателей (Si или HF). При увеличении ИАГ повышается уровень стресс-индекса и снижается уровень парасимпатической активности. Таким образом, установлено, что именно эти показатели имеют наибольшую прогностическую значимость.

Возникновение эпизодов остановок дыхания во сне обусловлено различными причинами. Обструктивное апноэ связано с наличием механических препятствий при прохождении воздушного потока. Центральное апноэ – с нарушениями центральной регуляции, выраженными в недостаточности респираторных импульсов. У пациента одновременно могут присутствовать как центральные, так и обструктивные дыхательные нарушения.

Результаты корреляционного анализа для количества эпизодов центрального апноэ приведены в таблице 6.

Таблица 6. Коэффициенты корреляции числа эпизодов центрального апноэ с показателями вегетативной регуляции

	Коэффициенты корреляции					
	SDNN	RMSSD	Si	HF	LF	VLF
Центральное апноэ	-0,057	-0,005	-0,014	-0,046	0,003	-0,008

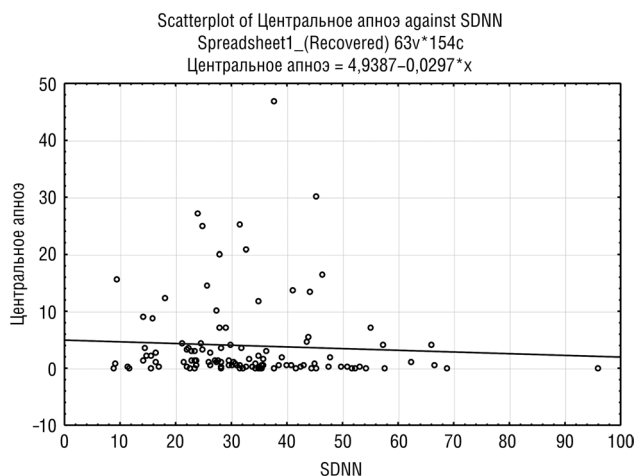


Рисунок 6. Распределение количество эпизодов центрального апноэ в зависимости от суммарной мощности вегетативной регуляции

В результате анализа подтверждено отсутствие статистически значимой взаимосвязи между числом эпизодов апноэ центрального генеза и показателями регуляторной активности ВНС.

На рисунке 6 представлена диаграмма рассеяния исследуемого показателя от суммарной мощности вегетативной регуляции (SDNN), с которым у него наблюдается максимальная корреляция.

Удельный вес пациентов с центральным апноэ низкий (у 10 % пациентов встречается более 10 эпизодов в час). Отмечается равномерное распределение в зависимости от значения суммарной мощности вегетативной регуляции, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых связей.

В таблице 7 представлены данные модели для количества эпизодов обструктивного апноэ.

Таблица 7. Параметры математических моделей количества эпизодов обструктивного апноэ

Модель		Нестандартизованные коэффициенты		p-уровень
		B	Стандартная ошибка	
5	(Константа)	23,59	4.865	< 0,001
	Si %	0,012	0,008	0,151
	LF	-0,02	0,007	0,005
6	(Константа)	29,133	3,009	< 0,001
	LF	-0,027	0,006	< 0,001

В результате анализа установлено, что статистически значимое влияние оказывает показатель, отражающий активность симпатического отдела ВНС.

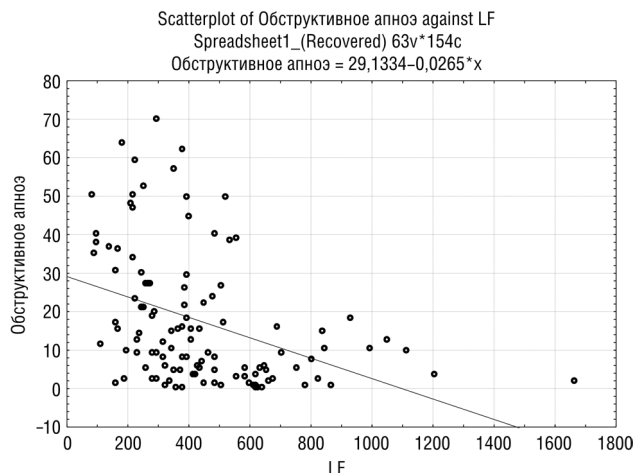


Рисунок 7. Распределение показателя количество эпизодов обструктивного апноэ в зависимости от уровня симпатической активности вегетативной нервной системы

На рисунке 7 представлена диаграмма распределения числа эпизодов обструктивного апноэ в зависимости от мощности симпатического контура вегетативной регуляции.

Количество эпизодов обструктивного апноэ связано с мощностью симпатического контура вегетативной регуляции: при увеличении эпизодов обструктивного апноэ уровень LF снижается до 500 мс²/Гц и менее.

Таким образом, количество эпизодов обструктивного апноэ во сне статистически значимо связано с мощностью симпатического контура вегетативной регуляции (LF), так как каждый из эпизодов остановки дыхания во сне вызывает ответную симпатическую активацию. В то же время, средняя длительность эпизода апноэ/гипопноэ и средний уровень сатурации крови (определяющие «глубину» и длительность процесса) статистически значимо связаны с активностью парасимпатической нервной системы: при увеличении средней длительности десатурации и уменьшении насыщения гемоглобина крови кислородом указанный показатель снижается. Вагусная активность связана с частотой и ритмом дыхания, нарушение этих процессов в первую очередь оказывает влияние на функционирование парасимпатической нервной системы. При достижении среднего уровня сатурации крови значения 90 % и менее отмечается снижение мощности парасимпатического контура менее 430 мс²/Гц.

Максимальная длительность десатурации и минимальный уровень насыщения крови кислородом (минимальный SpO₂) не имеет статистически значимой связи с показателями вегетативной регуляции.

Отсутствует статистически значимая связь параметров variability сердечного ритма с долей храпа и числом эпизодов остановок дыхания во сне центрального генеза. Следовательно, данные показатели не имеют взаимосвязи с состоянием вегетативной нервной системы.

Установлено, что индекс апноэ/гипопноэ имеет прямую зависимость от стресс-индекса и обратную – от абсолютного уровня активности парасимпатической нервной системы.

Анализ показателей variability сердечного ритма у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне дает нам дополнительную диагностическую информацию и имеет прогностическую ценность.

Литература

1. Duce, B., Milosavljevic J., Hukins C. The 2012 AASM respiratory event criteria Increase the Incidence of hypopneas in an adult sleep center population // *J. of Clin. Sleep Med.* – 2015. – Vol. 15, № 11. – P. 1425–1431.
2. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for / C. A. Kushida [et al.] // *Sleep.* – 2005. – Vol. 28, № 4. – P. 499–521.
3. Snoring as an independent risk factor for hypertension in the nonobese population: the Korean Health and Genome Study / J. Kim [et al.] // *Am. J. of Hypertens.* – 2007. – Vol. 20, № 8. – P. 819–824.
4. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study / D. C. Haas [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111, № 5. – P. 614–621.
5. Ip, M. S., Tse H. F., Lam B., Tsang K. W., Lam W. K. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2004. – Vol. 169, № 1. – P.348–353.
6. Nieto, F. J., Herrington D. M., Redline S., Benjamin E. J., Robbins J. A. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults // *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2004. – Vol. 169, № 1. – P. 354–360.
7. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиологических систем / P. М. Баевский [и др.] // *Вестник аритмологии.* – 2001. – № 24. – С. 65–87.
8. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93, № 5. – P. 1043–1065.
9. Correlation analysis between obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and heart rate variability / J. Xie [et al.] // *Iran J. of Public Health.* – 2017. – Vol. 46, № 11. – P. 1502–1511.
10. Correlation analysis between polysomnography diagnostic indices and heart rate variability parameters among patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome / X. Gong [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, vol. 6. DOI:10.1371/journal.pone.0156628
11. Фролов, А. В. Контроль механизмов адаптации сердечной деятельности в клинике и спорте / А. В. Фролов. – Минск: Полипринт, 2001. – 216 с.

Поступила 18.06.2020 г.