



УДК: 616.24-008.444:616.12-008.318
DOI: 10.14739/2409-2932.10.1.93444

О. І. Токаренко, Я. О. Андреева

Інформативність показників варіабельності серцевого ритму у скринінговій діагностиці синдрому обструктивного апное сну

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Мета роботи – встановити інформативну цінність показників варіабельності серцевого ритму (BCP) при включенні їх до моделі логістичної регресії в поєднанні з клінічними показниками для поліпшення скринінгової діагностики синдрому обструктивного апное сну (СОАС).

Матеріали та методи. Обстежили 124 особи, які мали позитивний результат тестування за шкалою денної сонливості Epworth. Усім учасникам дослідження здійснювали кардіо-респіраторний моніторинг і добуве моніторування ЕКГ. За результатами кардіо-респіраторного моніторингу виділили 2 групи: основну (77 осіб – індекс апное-гіпноє (ІАГ) > 5) і контрольну (47 осіб – ІАГ < 5). Обидві групи мали подібний гендерний і віковий склад.

Результати. Аналізуючи показники BCP, встановили, що більшість показників BCP у пацієнтів основної групи мають вірогідну різницю з показниками контрольної групи. Спостерігалось патологічне збільшення спектральних показників VLF, LF, LFN як у денний, так і в нічний час. Потужність HF, SDNN і RMSSD в основній групі була вірогідно нижча від показників контрольної групи. Методом поступового включення кожного показника до моделі логістичної регресії відібрали 5 показників, що показали найбільшу інформативність: SDNN_{night}, ІМТ, стать, LF_{night}, RMSSD_{night}. Після включення змінних до кінцевої моделі значення площі під ROC-кривою становило 0,805. Ця модель мала достатню чутливість (84 %) та специфічність (63 %) для ідентифікації СОАС. На підставі кінцевої регресійної моделі розробили оцінювальну модель. За результатами встановили, що наявність у пацієнта 3 та більше балів за нашою шкалою вказує на необхідність кардіо-респіраторного моніторингу для виключення СОАС. Чутливість шкали – 86 %, специфічність – 69 % (AUC 0,841).

Висновки. Найтісніший зв'язок з ІАГ встановили для п'яти показників: SDNN_{night}, ІМТ, стать, LF_{night}, RMSSD_{night}. Побудована оцінювальна система з використанням цих показників мала достатню чутливість (86 %) і специфічність – (69 %) (AUC 0,841). Наявність 3 і більше балів за нашою шкалою вказує на необхідність кардіо-респіраторного моніторингу.

Ключові слова: апное синдроми уві сні, серцевих скорочень частота, діагностика.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 71–75

Інформативність показателів варіабельності серцевого ритму в скринінговій діагностиці синдрому обструктивного апное сну

А. І. Токаренко, Я. А. Андреева

Цель работы – установить информативную ценность показателей вариабельности сердечного ритма (BCP) при включении их в модель логистической регрессии в сочетании с клиническими показателями для улучшения скрининговой диагностики синдрома обструктивного апное сна (СОАС).

Материалы и методы. Обследовано 124 человека, которые имели положительный результат тестирования по шкале дневной сонливости Epworth. Всем участникам исследования проводился кардио-респираторный мониторинг и суточное мониторирование ЭКГ. По результатам кардио-респираторного мониторинга выделено 2 группы: основная (77 человек – индекс апноэ-гипноэ (ИАГ) > 5) и контрольная (47 человек – ІАГ < 5). Обе группы имели подобный гендерный и возрастной состав.

Результаты. При анализе показателей BCP установлено, что большинство показателей BCP у пациентов основной группы имеют достоверную разницу с показателями контрольной группы. Наблюдалось патологическое увеличение спектральных показателей VLF, LF, LFN как в дневное, так и в ночное время. Мощность HF, SDNN и RMSSD в основной группе была достоверно ниже показателей контрольной группы. Методом постепенного включения каждого показателя в модель логистической регрессии были отобраны 5 показателей с наибольшей информативностью: SDNN_{night}, ІМТ, пол, LF_{night}, RMSSD_{night}. После включения переменных в конечную модель значение площади под ROC-кривой составило 0,805. Эта модель имела достаточную чувствительность (84 %) и специфичность (63 %) для идентификации СОАС. На основе конечной регрессионной модели разработана оценочная модель. По результатам установлено, что наличие у пациента 3 и более баллов по нашей шкале указывает на необходимость кардио-респираторного мониторинга для исключения СОАС. Чувствительность шкалы составила 86 %, специфичность – 69 % (AUC 0,841).

Выводы. Наиболее тесная связь с ІАГ установлена для пяти показателей: SDNN_{night}, ІМТ, пол, LF_{night}, RMSSD_{night}. Оценочная система, построенная с использованием этих показателей, имела достаточную чувствительность (86 %) и специфичность – (69 %) (AUC 0,841). Наличие 3 и более баллов согласно нашей шкале указывает на необходимость кардио-респираторного мониторинга.

Ключевые слова: апноэ синдромы во сне, сердечных сокращений частота, диагностика.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 71–75

Diagnostic accuracy of heart rate variability in screening of obstructive sleep apnea

O. I. Tokarenko, Ya. O. Andreeva

Aim: to define the informative value of heart rate variability (HRV) when included in the logistic regression model with clinical dates to improve screening for OSA.

Materials and methods. The study involved 124 people, who had positive test on an Epworth's scale of daytime sleepiness. The cardio-respiratory monitoring and ECG monitoring were performed for all participants. 2 Groups were allocated as a result of cardio-respiratory monitoring: primary (77 people – the apnea-hypopnea index (AHI) > 5) and control (47 – AHI < 5). Both groups were similar by gender and age.

Results. It has been found that the majority of HRV in the main group have a significant difference with the control group. There was an abnormal increase in the spectral parameters VLF, LF, LFN, both day and night. Power HF, SDNN, and RMSSD in the study group was significantly lower than the control group. The five variables were selected as the most informative by the method of gradual inclusion of each parameter in the logistic regression model: SDNN_{night}, BMI, gender, LF_{night}, RMSSD_{night} (the value of the area under the ROC – curve was 0.805). This model had sufficient sensitivity (84%) and specificity (63%) for the identification of OSAS. The scoring system was developed on the basis of the final regression model. According to the results, it has been found that the presence of 3 or more points on our scale indicates a need for cardio-respiratory monitoring. The sensitivity of the scoring system was 86%, specificity – 69% (AUC 0.841).

Conclusions. The strongest connection with the AHI has been established for five variables: SDNN_{night}, BMI, gender, LF_{night}, RMSSD_{night}. The scoring system, which was built with the use of these variables, had sufficient sensitivity (86%) and specificity (69%) (AUC 0.841). The presence of 3 or more points according to the scoring system indicates a need for cardio-respiratory monitoring.

Key words: sleep apnea syndrome, heart rate variability, diagnostics.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 71–75

Поширеність синдрому обструктивного апное сну (СОАС), за даними різних авторів, коливається в межах 1,7–28,0% у загальній популяції. Вважається, що чоловіки частіше страждають на СОАС, ніж жінки (співвідношення 3–5:1 у загальній популяції) [1]. У більшості випадків СОАС залишається не діагностованим і не лікується. Для діагностики СОАС рекомендовано проведення полісомнографії, але її використання досі залишається обмеженим через високу вартість і складність процедури. На сьогодні розроблено велику кількість різноманітних скринінгових систем, у тому числі опитувальників, але їхня ефективність для відбору претендентів для кардіо-респіраторного моніторингу (КРМ) залишається сумнівною.

Варіабельність серцевого ритму (ВСР) показує стан вегетативної нервової системи при фізіологічних і патологічних станах. Однією з частих скарг при СОАС є відчуття порушень серцевого ритму в нічний час, що є причиною добового моніторингу ЕКГ у цієї категорії хворих. Виділення показників ВСР із найбільшою чутливістю та специфічністю допоможе поліпшити якість відбору претендентів для КРМ та якість діагностики СОАС.

Мета роботи

Встановити інформативну цінність показників ВСР при включенні їх до моделі логістичної регресії в поєднанні з клінічними показниками для поліпшення скринінгової діагностики СОАС.

Матеріали і методи дослідження

У відкритому нерандомізованому дослідженні обстежили 124 пацієнти, які мали позитивний результат тестування за шкалою денної сонливості Epworth (середній бал – 13,45 ± 3,9 бала). Серед них – 83 чоловіки та 41 жінка. Усім учасникам дослідження здійснили загальноклінічне обстеження, кардіо-респіраторний моніторинг і добуве моніторування ЕКГ.

КРМ виконували за допомогою системи SomnoCheck 2 (Weinmann, ФРН) за стандартною методикою. За резуль-

татами моніторингу визначався індекс апное-гіпнопе (ІАГ). Згідно з рекомендаціями Американської академії медицини сну [2] СОАС діагностувався за умови ІАГ > 5. Ніхто з осіб, які були включені в дослідження, не приймав β-блокатори чи блокатори кальцієвих каналів. Також із дослідження виключались особи, які мають будь-яку форму фібриляції передсердь та інших гемодинамічно значущих порушень ритму. За результатами кардіо-респіраторного моніторингу всіх пацієнтів поділили на 2 групи. До першої увійшли 77 пацієнтів із встановленим СОАС (ІАГ – 11,4 ± 2,6). Контрольну групу становили 47 пацієнтів із непідтвердженим СОАС (ІАГ – 1,1 ± 0,4). Вірогідної різниці між клінічними показниками у групах не встановили. Середній вік в основній і контрольній групах становив (49,7 ± 7,6) і (47,6 ± 6,9) року відповідно, індекс маси тіла (ІМТ) – (30,4 ± 1,5) та (29,6 ± 2,2) кг/м² відповідно. Для подальшої валідації моделі з основної групи виділено окрему групу з 20 осіб (15 чоловіків, 5 жінок).

Дослідження ВСР здійснили згідно з рекомендаціями, що ухвалені робочою групою Європейського товариства кардіологів із вивчення даних статистичного та спектрального аналізу показників кардіоритмограми, на апараті КардіоСенс (ХАІ-Медика, Україна). Програма автоматично розраховувала середню (ЧСС_{ср}), мінімальну та максимальну частоту серцевих скорочень (ЧСС_{max}, ЧСС_{min}) вдень і вночі, денну та нічну потужність спектрів дуже низьких (VLF), низьких (LF) і високих (HF) частот, що виражені як в абсолютних, так і в нормалізованих одиницях (LFN, HFN), їхнє співвідношення (LF/HF), а також повну потужність спектра (TP), стандартне відхилення сусідніх RR-інтервалів (SDRR), відсоток різниць між сусідніми RR-інтервалами, що відрізняються більш ніж на 50 мс (NN50) і корінь квадратний із середньої суми квадратів різниць між наступними RR-інтервалами (RMSSD), середню тривалість інтервалів RR (mRR).

Статистичне опрацювання даних включало кілька етапів. На першому етапі здійснили порівняльний аналіз показників у двох групах. Дані, що отримали, опрацювали методами описативної статистики з роз-

рахунком середнього арифметичного (M) і стандартного відхилення середнього арифметичного (m). Вірогідність відмінностей показників між групами оцінювали за допомогою критерію Манна–Уїтні для кількісних показників. На другому етапі для визначення змінних, що вірогідно зв'язані з ІАГ ≥ 5 , і визначення «точок відсічення» (cut-off) побудували багатомірну модель логістичної регресії. Для оцінювання калібрування та дискримінації моделі використовувались Hosmer–Lemeshow тест і визначалась площа під робочою характеристичною кривою (AUC). Третій етап – оцінювання кінцевої оптимізованої моделі методом логістичної регресії з визначенням прогностичної здібності моделі та побудова оцінювальної сис теми. Результати вважались вірогідно значущими при $p < 0,05$. Розрахунки здійснювали за допомогою програмного забезпечення SPSS (SPSS Inc., USA).

Результати та їх обговорення

Середньодобова, максимальна та мінімальна ЧСС в осіб основної групи була вищою, але вірогідної різниці не встановлено. Аналізуючи показники ВСР, визначили: більшість показників ВСР у пацієнтів основної групи мають вірогідну різницю з показниками контрольної групи. Так, SDNN і RMSSD були вірогідно нижчими, ніж відповідні показники в контрольній групі ($p < 0,05$). Значення pNN50 вірогідно не відрізнялось від показників контрольної групи у денний час, але в нічний час при

СОАС цей показник знижувався недостатньо та вірогідно був нижчим на 40 % від контрольного значення ($p < 0,05$). При цьому максимальні значення протягом доби для SDNN та pNN50 в основній групі фіксувались саме вночі. Також при СОАС не фіксували достатнього підйому HF і HFN уночі на відміну від контрольної групи (табл. 1).

Для розробки діагностичної моделі з метою виділення найінформативніших для диференціювання показників побудували моделі логістичної регресії для кожного клінічного показника та показника ВСР, у тому числі окремо для денних і нічних значень. Серед усіх показників відібрали 5, що за статистичною значущістю могли диференціювати наявність чи відсутність СОАС ($p = 0,03–0,001$). Для дальшого включення в діагностичну модель відібрали 5 показників: SDNN_{night}, IMT, стать, LF_{night}, RMSSD_{night} (табл. 2).

Після включення змінних до кінцевої моделі значення площі під ROC-кривою становило 0,805. Ця модель мала достатню чутливість (84 %) і специфічність (63 %) для ідентифікації СОАС. Результати Hosmer–Lemeshow тесту вказували на достатнє калібрування та прийнятну дискримінацію ($p = 0,52$). На підставі кінцевої регресійної моделі розроблена оцінювальна модель. Кожному показнику наданий 1 бал. За результатами встановили, що наявність у пацієнта 3 і більше балів за нашою шкалою вказує на необхідність кардіо-респіраторного моніторингу для виключення СОАС. Чутливість шкали – 86 %, специфічність – 69 % (AUC 0,841).

Таблиця 1. Показники варіабельності серцевого ритму протягом доби в осіб, яких обстежили

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n=57)		Контрольна група (n=47)		Вірогідність	
	денний	нічний	денний	нічний	p ₁	p ₂
ЧСС _{середній} , уд./хв	86,4±9,9	69,2±15,0	79,8±13,1	56,9±11,5	>0,05	>0,01
ЧСС _{макс} , уд./хв	111,8±10,6	76,4±15,5	94,4±10,2	68,3±6,3	>0,05	>0,05
ЧСС _{мін} , уд./хв	62,4±13,6	55,2±11,4	58,7±9,2	51,4±5,6	>0,05	<0,05
mRR (мс)	957,4±83,6	824,3±77,9	623,8±77,4	611,5±62,6	<0,05	>0,05
SDNN (мс)	34,3±13,7	42,07±12,40	56,2±14,8	44,6±12,4	<0,05	<0,01
RMSSD (мс)	31,8±9,6	38,4±15,6	44,6±12,5	42,7±14,2	<0,05	<0,05
pNN50 (%)	6,4±4,2	8,7±5,8	9,2±4,9	14,6±6,1	>0,05	<0,05
VLF (мс ²)	1989,7±452,7	1822,2±366,7,2	1704,2±346,4	1263,1±367,9	<0,05	<0,05
LF (мс ²)	542,4±58,8	489,2±72,4	411,1±72,5	310,1±62,6	<0,05	<0,05
LFN (%)	72,3±9,4	69,2±9,2	48,6±8,4	36,7±9,9	<0,05	<0,01
HF (мс ²)	84,2±16,1	123,2±18,3	223,8±43,6	301,1±29,6	<0,05	<0,05
HFN (%)	31,4±6,0	38,6±10,2	24,2±7,3	37,6±8,2	<0,05	>0,05
LF/HF, ум. од.	1:5	1:4	1:2	1:1	–	–
TP (мс ²)	1112,8±134,1	2015,3±204,2	1421,6±106,5	963,8±135,7	>0,05	<0,05

Таблиця 2. Параметри рівняння логістичної регресії для скринінгової діагностики синдрому обструктивного апное сну

Показник, одиниці вимірювання	ВШ	95 % ДІ	Регресійний коефіцієнт	Вірогідність	Точка відсічення
SDNN _{night}	8,12	(2,11–36,70)	-0,612	0,003	34
IMT	6,25	(1,92–15,88)	1,142	0,002	28
Чоловіча стать	4,87	(1,74–12,81)	1,377	0,002	–
LF _{night}	3,22	(1,32–8,55)	0,852	0,01	422
RMSSD _{night} (мс)	1,12	(1,02–1,21)	-0,845	0,01	25

Отже, за результатами нашого дослідження при СОАС встановлений виразний вегетативний дисбаланс, що передусім проявляється збільшенням активності симпатичної нервової системи як у денний, так і в нічний час і, відповідно, патологічним зменшенням активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. Дані, що одержали, пояснюються тим, що обструкція верхніх дихальних шляхів під час сну та виникнення внаслідок цього гіпоксії є потужним подразником нервової системи. Результати дослідження збігаються з результатами дослідження Florian Chouchou [3], у якому також підтверджена наявність вираженої симпатикотонії протягом доби, що супроводжується зниженням парасимпатичної активності та порушенням активності адренергічних рецепторів. Наші дані про інформативність показників ВСР збігаються з результатами кількох досліджень [4–6], в яких встановлена наявність тісних кореляційних зв'язків між SDNN, RMSSD та ІАГ, LF/HF та індексом десатурації. Але у цих дослідженнях,

на відміну від нашого, враховані тільки показники ВСР у денний час і не наведені дані щодо нічних показників. Також у нашому дослідженні крім показників ВСР оцінювалися клінічні дані, що збільшує діагностичну спроможність побудованої моделі.

Висновки

Найтісніший зв'язок з ІАГ встановлений для п'яти показників: SDNN_{night}, ІМТ, стать, LF_{night}, RMSSD_{night}. Побудована оцінювальна система з використанням цих показників мала достатню чутливість (86%) і специфічність – (69%) (AUC 0,841). Наявність 3 та більше балів за нашою системою вказує на необхідність кардіо-респіраторного моніторингу.

Перспективи подальших досліджень. Доповнення розробленої моделі іншими клінічними даними та результатами інструментальних досліджень дасть можливість збільшити чутливість і специфічність скринінгових систем діагностики СОАС.

Список літератури

- [1] Jordan A. Adult obstructive sleep apnoea / A. Jordan, D. McSharry, A. Malhotra // *The Lancet*. – 2014. – №383(9918). – P. 736–747.
- [2] Mansukhani M. International Classification of Sleep Disorders 2 and American Academy of Sleep Medicine Practice Parameters for Central Sleep Apnea / M. Mansukhani, B. Kolla, K. Ramar // *Sleep Medicine Clinics*. – 2014. – Vol. 9(1). – P. 1–11.
- [3] Florian Chouchou. Cardiac Sympathetic Modulation in Response to Apneas/Hypopneas through Heart Rate Variability Analysis [Електронний ресурс] / F. Chouchou, V. Pichot, J. Claude Barthelemy et al. // *PLoS One*. – 2014. – №9(1). – Режим доступу: <http://journals.plos.org/plosone/article/asset?id=10.1371/journal.pone.0086434.PDF>.
- [4] Gong X. Correlation Analysis between Polysomnography Diagnostic Indices and Heart Rate Variability Parameters among Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome / X. Gong, L. Huang, X. Liu // *PLoS One*. – 2016. – №11(6). – Режим доступу: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0156628>.
- [5] Heart Rate Variability and Sleep-Related Breathing Disorders in the General Population / S. Aeschbacher, M. Bossard, T. Schoen et al. // *Am J Cardiol*. – 2016. – Vol. 118(6). – P. 912–917.
- [6] Alvarez-Estevéz D. Spectral Heart Rate Variability analysis using the heart timing signal for the screening of the Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome / D. Alvarez-Estevéz, V. Moret-Bonillo // *Comput. Biol Med*. – 2016. – №71. – P. 14–23.

References

- [1] Jordan, A., McSharry, D., & Malhotra, A. (2014). Adult obstructive sleep apnoea. *The Lancet*, 383(9918), 736–747. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60734-5.
- [2] Mansukhani, M., Kolla, B., & Ramar, K. (2014). International Classification of Sleep Disorders 2 and American Academy of Sleep Medicine Practice Parameters for Central Sleep Apnea. *Sleep Medicine Clinics*, 9(1), 1–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2013.10.006>.
- [3] Chouchou, F., Pichot, V., Barthélémy, J., Bastuji, H., & Roche, F. (2014). Cardiac Sympathetic Modulation in Response to Apneas/Hypopneas through Heart Rate Variability Analysis. *PLoS ONE*, 9(1), e86434. doi: 10.1371/journal.pone.0086434.
- [4] Gong, X., Huang, L., Liu, X., Li, C., Mao, X., Liu, W., et al. (2016). Correlation Analysis between Polysomnography Diagnostic Indices and Heart Rate Variability Parameters among Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. *PLOS ONE*, 11(6), e0156628. doi: 10.1371/journal.pone.0156628.
- [5] Aeschbacher, S., Bossard, M., Schoen, T., Schmidlin, D., Muff, C., Maseli, A., et al. (2016). Heart Rate Variability and Sleep-Related Breathing Disorders in the General Population. *The American Journal of Cardiology*, 118(6), 912–917. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.06.032.
- [6] Alvarez-Estevéz, D., & Moret-Bonillo, V. (2016). Spectral Heart Rate Variability analysis using the heart timing signal for the screening of the Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Computers in Biology and Medicine*, 71, 14–23. doi: 10.1016/j.compbiomed.2016.01.023.

Відомості про авторів:

Токаренко О. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. терапії, фізіотерапії, курортології і профпатології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».
Андреева Я. О., канд. мед. наук, асистент каф. терапії, фізіотерапії, курортології і профпатології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Сведения об авторах:

Токаренко А. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. терапии, физиотерапии, курортологии и профпатологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».
Андреева Я. А., канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, физиотерапии, курортологии и профпатологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Information about authors:

Tokarenko O. I., Dr.hab., Professor, Head of the Chair of Therapy, Physiotherapy, Resort Therapy and Professional Pathology of the SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-graduate education of Health Ministry of Ukraine".

Andreeva Ya. O., Ph.D., Teaching Assistant, Chair of Therapy, Physiotherapy, Resort Therapy and Professional Pathology of the SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-graduate education of Health Ministry of Ukraine".

Correspondence to: andryana08@gmail.com.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 06.10.2016

Після доопрацювання / Revised: 31.10.2016

Прийнято до друку / Accepted: 17.01.2017