

Abstract

Zhdan V. M.,
Katerenchuk O. I.,
Ivanytskyi I. V.,
Kyrian O. A.,
Haymenova G. S.,

*Ukrainian Medical Stomatological
Academy, Department of Family
Medicine and Therapy, Schevchen-
ka str, 23, Poltava, 36011*

**CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF OBSTRUCTIVE
SLEEP APNEA SYNDROME: FOCUS ON MYOCARDIAL
REPOLARIZATION ABNORMALITIES**

Obstructive sleep apnea syndrome is a risk factor for cardiovascular diseases occurrence and progression. The leading pathophysiological mechanism is hyperactivation of the sympathetic autonomic nervous system. Changes in myocardial repolarization processes may serve as an early marker of increased risk for myocardial ischemia in individuals without cardiovascular diseases. Also, it is unclear how the treatment of obstructive sleep apnea syndrome can influence autonomic regulation and myocardial repolarization.

The **objective** of the study was to evaluate the relationship of autonomic dysfunction and myocardial repolarization abnormalities caused by obstructive sleep apnea syndrome and its changes after the treatment of underlying condition.

Results: 15 patients with obstructive sleep apnea syndrome of mild and moderate degree were enrolled into the study group. The control group was formed from healthy individuals. An increased tonic sympathetic activity was observed in the study group. It was associated with increased values of the T-wave symmetry standard quadratic deviation index. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome by otorhinolaryngological procedures (septoplasty, uvulopalatoplasty, removal of nasal polyps, uvulopalatopharyngoplasty) resulted in improvement of tonic autonomic regulation (in terms of sinus rhythm variability) and normalization of myocardial repolarization that were evaluated in 3 months after treatment.

Conclusions. Tonic sympathetic hyperactivation changes the processes of myocardial repolarization in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome with otorhinolaryngological procedures improves autonomic regulation and myocardial repolarization processes.

Keywords: sleep apnea syndrome, electrocardiography, myocardial repolarization, autonomic misbalance, heart rate variability, phase-oriented ECG analysis.

Corresponding author: coronar@ukr.net

Резюме

Ждан В. М.,
Катеренчук О. І.,
Іваницький І. В.,
Кир'ян О. А.,
Хайменова Г. С.,

Українська медична стоматологічна академія, кафедра сімейної медицини і терапії, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011

СЕРЦЕВО-СУДИННІ УСКЛАДНЕННЯ СИНДРОМУ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ: У ФОКУСІ ПОРУШЕННЯ РЕПОЛЯРИЗАЦІЇ МІОКАРДА

Синдром обструктивного апное сну є фактором ризику виникнення і прогресування серцево-судинних захворювань. Ключовим патофізіологічним механізмом при цьому є гіперактивація симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Порухення процесів реполяризації міокарда можуть розглядатись як ранній маркер підвищеного ризику виникнення міокардальної ішемії у осіб без серцево-судинних захворювань. Також, лишається нев'ясненим як лікування синдрому обструктивного апное сну може вплинути на вегетативну регуляцію та процеси реполяризації міокарда.

Мета дослідження: оцінити взаємозв'язок між вегетативною дисфункцією та порушенням процесів реполяризації міокарда при синдромі обструктивних апное сну та їх зміни після проведеного лікування основного захворювання.

Результати: в досліджувану групу залучено 15 пацієнтів із синдромом обструктивних сонних апное легкого та середнього ступеню, контрольну групу сформували здорові особи. В досліджуваній групі відмічалась збільшена тонічна активність симпатичної нервової системи, що поєднувалось зі збільшенням стандартного квадратичного відхилення симетричності хвилі Т. Корекція синдрому обструктивних сонних апное за допомогою ЛОР-процедур (септопластика, увулопалатоластика, видалення поліпів носових порожнин, увулопалатафаринголастика) супроводжувалось покращенням тонічної вегетативної регуляції (за показниками варіабельності синусового ритму) та нормалізацією показників реполяризації міокарда через 3 місяці після проведеного лікування.

Висновки. Тонічна гіперсимпатикотонія змінює процеси реполяризації міокарда у пацієнтів із синдромом обструктивного апное сну. Лікування синдрому обструктивного апное сну за допомогою оториноларингологічних процедур покращує вегетативну регуляцію та процеси реполяризації міокарда.

Ключові слова: синдром обструктивних сонних апное, електрокардіографія, реполяризація міокарда, вегетативна дисфункція, варіабельність серцевого ритму, аналіз ЕКГ у фазовій площині.

Автор, відповідальний за листування: coronar@ukr.net

Вступ

Синдром обструктивних апное сну (СОАС) є предметом активного вивчення в науковому середовищі протягом останнього десятиліття. В результаті виконання низки досліджень встановлено, що СОАС є незалежним предиктором виникнення та прогресування есенціальної гіпертензії, захворювання коронарних судин серця, застійної серцевої недостатності, тахі- та брадиаритмічних порушень серцевого ритму. Окремі дослідження вказують також на тісний патогенетичний взаємозв'язок СОАС з ожирінням, метаболічними порушеннями, інсомнією, дис-

функцією нирок, паркінсонізмом та іншими станами [1–3].

Україна характеризується одними з найвищих показників захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань, в тому числі серед осіб працездатного віку. Безумовно, головні зусилля повинні бути спрямовані на первинну профілактику, що полягає у своєчасному виявленні модифікованих факторів ризику серцево-судинних хвороб та мотивацію пацієнта до життя відповідних заходів по їх усуненню.

Поширеність СОАС як одного з факторів ризику в Україні лишається невідомою в зв'язку з

низькою інформованістю населення щодо цієї проблеми, низькою настороженістю і, відповідно, відсутністю звернень до лікувальних закладів з метою обстеження та лікування. У США поширеність СОАС становить 2–4 % серед чоловіків і 1–2 % серед жінок і, імовірно, ці показники в Україні є не меншими [1].

Необхідно відзначити, що ключовим механізмом несприятливого впливу СОАС на серцево-судинну систему є дисфункція вегетативної регуляції спричинена зниженням насичення крові киснем, розвитком тканинної (перш за все, церебральної) гіпоксії та виникненням вторинної вегетативної гіперсимпатикотонії. [1, 4, 5] Серед пацієнтів, що звертались до нас, домінуючими симптомами щодо негативного впливу на якість життя нерідко були прискорене серцебиття та підвищення артеріального тиску (особливо в активний період доби), а не власне порушення процесу дихання, на яке звертали увагу їхні партнери.

Існують різноманітні методи оцінки стану вегетативної регуляції, однак найзручнішим для клінічної практики, безумовно, є аналіз варіабельності синусового ритму (ВСР), що характеризується достатньою чутливістю, специфічністю та є репрезентативним.

Гібридний метод, що поєднує в собі ВСР з динамічною оцінкою складових електрокардіографічних циклів розширює можливості науково-клінічного експерименту. Відображення електрокардіографічної графіки у фазовій площині дозволяє точніше оцінити структуру хвилі Т, що на електрокардіограмі відповідає процесам реполяризації міокарда [6–8]. Варто відмітити, що саме реполяризація є найчутливішим періодом серцевого циклу щодо виникнення ішемічних змін, в т.ч. безсимптомних. Беручи до уваги результати інших досліджень, в яких СОАС призводив до погіршення коронарного кровотоку, в тому числі на рівні мікроциркуляторного русла [9–10].

Відповідно, нами було висунуто припущення: СОАС супроводжується виникненням вегетативної дисфункції, що призводить до порушення процесів реполяризації міокарда, створюючи передумови до виникнення ішемічних подій.

Мета дослідження: оцінити взаємозв'язок між вегетативною дисфункцією та порушенням процесів реполяризації міокарда при синдромі обструктивних апное сну та їх зміни після проведеного лікування основного захворювання.

Матеріали і методи. Дослідження було виконано на клінічних базах кафедри сімейної медицини і терапії Української медичної стоматологічної академії: Медичний лікувально-діагностичний центр “Медіон”, Полтавська обласна клінічна лікарня імені М. В. Скліфосовського, Полтавська центральна клінічна районна лікарня.

Наукове дослідження виконано з дотриманням прав пацієнтів відповідно до міжнародних (Конвенція Ради Європи про права людини та біомедицину 1997 р., принципів ICH-GCP 1996 р., декларацій Всесвітньої медичної асоціації) та вітчизняних (Наказ МОЗ України №616 від 03.08.2012 р.) нормативно-правових документів.

Критерії включення:

- вік 18–60 років;
- добровільна згода пацієнта на участь в дослідженні;
- відсутність серцево-судинних захворювань в анамнезі;
- відсутність цереброваскулярних захворювань в анамнезі;
- відсутність ендокринних захворювань в анамнезі;
- відсутність хронічних захворювань дихальної системи в анамнезі;
- діагностований СОАС за результатами сомнографічного дослідження:
 - індекс гіпноное/апное ≥ 5 на годину;
 - гіпноное/апное обструктивного типу ≥ 85 % випадків;
 - тривалість часу зниження сатурації крові киснем < 90 % не менше 30 хв.

Діагностика СОАС здійснювалась приладом Somnochek[®] micro Cardio, виробництва Lowenstein (Weinmann).

Оцінка варіабельності синусового ритму та реполяризації міокарда здійснювалась з використанням приладу Фазаграф[®] та автоматизованої комп'ютерної системи Фазаграф-М[®] (розробник – Міжнародний науково-навчальний центр інформаційних технологій і систем НАН і МОН України). Реєстрація 5-тихвилинного запису електрокардіограми з пальцевих електродів здійснювалась у ранкові години, в спокійному стані, через 1,5 години після пробудження, після ≥ 15 хв. пасивного відпочинку, в положенні лежачи, без прийому жодних медикаментозних засобів. До аналізу включено наступні показни-

ки варіабельності синусового ритму: SDNN, RMSSD, pNN50, LFn, HFn, індекс LFn/HFn.

Оцінка стану реполяризації міокарда здійснювалась методом динамічної побудови електрокардіограми у фазовій площині та автоматизованого розрахунку наступних параметрів: індекс βT , індекс симетричності хвилі T (ICXT), стандартне квадратичне відхилення хвилі T (СКВТ).

Дизайн дослідження передбачав 2 етапи:

1. Формування досліджуваної (пацієнти із СОАС) та контрольної групи (здорові особи) з проведенням діагностичних процедур: клінічного огляду, оцінки показників ВСР, розрахунків параметрів електрокардіограми у фазовій площині;

2. Виконання ЛОР-процедур з метою лікування СОАС та порівняння клінічних параметрів, показників ВСР та фазового аналізу електрокардіограми через 3 місяці після втручання.

Статистична обробка виконувалась за допомогою онлайн-платформи VassarStats, використовуючи коефіцієнт Стьюдента для непов'язаних та пов'язаних вибірок, коефіцієнт кореляції Спірмена. Достовірними визначено відмінності при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження.

В дослідження було залучено 15 пацієнтів, які відповідали критеріям включення і сформували досліджувану групу. Контрольна група була представлена пацієнтами зі співставними демографічними параметрами, однак без діагностованого СОАС. Середній вік склав $39,25 \pm 3,24$ роки в досліджуваній групі та $40,56 \pm 2,98$ роки в контрольній. В обох досліджуваних групах чоловіки склали 80 %.

В досліджуваній групі у 9 пацієнтів діагностовано СОАС легкого ступеню (індекс апное/гіпнопе 5–15 на годину), у 6 пацієнтів – середнього ступеню (індекс апное/гіпнопе 16–30 на годину).

При оцінці показників ВСР виявлено достовірне зниження параметрів часової області (SDNN, RMSSD, pNN50) в досліджуваній групі в порівнянні з контрольною. Однак, важливо відмітити, відсутність статистично значимих відмінностей між групами пацієнтів щодо показників ВСР частотної області. Отриманий результат виглядає цікаво, оскільки саме ВСР у частотній області традиційно вважається більш чутливим показником вегетативної дисфункції при коротких записах ЕКГ, ніж показники в часовій області (Таблиця 1).

Таблиця 1 – Порівняння показників ВСР між досліджуваною та контрольною групами

Параметр	Досліджувана група	Контрольна група	Достовірність
SDNN, мсек	$58,37 \pm 4,62$	$73,28 \pm 4,98$	$p = 0,04$
RMSSD, мсек	$26,34 \pm 3,46$	$36,89 \pm 3,70$	$p = 0,04$
pNN50, %	$4,22 \pm 0,61$	$6,31 \pm 0,55$	$p = 0,04$
LFn, %	$52,21 \pm 5,62$	$38,62 \pm 4,22$	$p = 0,06$
HFn, %	$34,65 \pm 4,12$	$41,68 \pm 6,91$	$p = 0,39$
LFn/HFn	$1,47 \pm 0,22$	$0,98 \pm 0,24$	$p = 0,14$

При оцінці фазових портретів електрокардіограм отримано наступні результати. Статистично значиму відмінність виявлено лише щодо СКВТ, значення якого було більшим в досліджуваній групі.

Водночас, незважаючи на більші показники ICXT та індексу βT , достовірних відмінностей виявлено не було (Таблиця 2).

Таблиця 2 – Порівняння показників фазового аналізу електрокардіограм між досліджуваною та контрольною групами

Параметр	Досліджувана група	Контрольна група	Достовірність
СКВТ	$0,186 \pm 0,013$	$0,124 \pm 0,06$	$p = 0,04$
ICXT	$1,07 \pm 0,13$	$1,05 \pm 0,11$	$p = 0,91$
Індекс βT	$0,795 \pm 0,14$	$0,741 \pm 0,12$	$p = 0,77$

При проведенні кореляційного аналізу виявлено статистично значимий зв'язок СКВТ з SDNN ($r = -0,68$; $p \leq 0,05$) та рNN50 ($r = -0,52$; $p \leq 0,05$).

На другому етапі 15 пацієнтам досліджуваної групи виконано ЛОР-втручання: 8 пацієнтам – септопластика з увулопалатопластикою, 3 пацієнтам – септопластика, септопластика з видаленням поліпів носових по-

рожнин – 3 пацієнтом, увулопалатофарингопластика – 1 пацієнтові.

При аналізі показників ВСР у цілому виявлено зниження рівня тонічної симпатичної активності та нормалізація вегетативного балансу. Варто відмітити, що позитивні статистично достовірні відмінності виявлені для показників ВСР у спектральній області і лише для RMSSD з часової області ВСР (Таблиця 3).

Таблиця 3 – Порівняння показників ВСР серед пацієнтів досліджуваної групи до та через 3 місяці після лікування

Параметр	Досліджувана група (до лікування)	Досліджувана група (після лікування)	Достовірність
SDNN, мсек	58,37 ± 4,62	61,33 ± 3,28	p = 0,07
RMSSD, мсек	26,34 ± 3,46	34,05 ± 3,55	p = 0,04
рNN50, %	4,22 ± 0,61	5,23 ± 0,78	p = 0,34
LFn, %	52,21 ± 5,62	41,18 ± 7,52	p = 0,04
HFn, %	34,65 ± 4,12	43,92 ± 6,59	p = 0,04
LFn/HFn	1,47 ± 0,22	1,01 ± 0,19	p = 0,03

Параметри реполяризації міокарда за даними аналізу електрокардіограм у фазовій площині через 3 місяці лікування характеризувались наступними змінами: показник ICXT

та індекс βT не зазнали статистично значимих змін, водночас СКВТ набув менших значень (Таблиця 4).

Таблиця 4 – Порівняння показників фазового аналізу ЕКГ серед пацієнтів досліджуваної групи до та через 3 місяці після лікування

Параметр	До лікування	Після лікування	Достовірність
СКВТ	0,186 ± 0,013	0,141 ± 0,024	p = 0,04
ICXT	1,07 ± 0,13	1,08 ± 0,10	p = 0,91
Індекс βT	0,795 ± 0,14	0,784 ± 0,16	p = 0,80

Також, відмічено кореляційний зв'язок між динамікою змін індекса LFn/HFn та стандартного квадратичного відхилення хвилі T ($r = -0,34$; $p \leq 0,05$). Для показника RMSSD теж був

наявний негативний кореляційний зв'язок із СКО T, однак без досягнення рівня статистичної достовірності, що вірогідно обумовлено низьким об'ємом вибірки.

Висновки

В нашому дослідженні виявлено безпосередній вплив гіперсимпатикотонії при СОАС безпосередньо на процеси реполяризації в міокарді, що може бути скоригована виконанням ЛОР-процедур.

Підсумовуючи:

1. СОАС легкого та середнього ступеню тяжкості супроводжується тонічною гіперсимпатикотонією, що несприятливо впливає на процеси реполяризації міокарда.

2. Показник СКВТ отриманий при перетворенні електрокардіографічного зображення у фазовій площині за період 5-хвилинної реєстрації є потенційним прогностичним індикатором для виникнення міокардальної ішемії у осіб з СОАС без серцево-судинних захворювань.

3. Лікування СОАС з використанням ЛОР-процедур призводить до покращення показників вегетативної регуляції у формі зниження вираженості симпатичних впливів та нормалізації процесів реполяризації міокарда.

Перспективи подальших досліджень

Перспектива подальших досліджень в даній області може базуватись на дослідженнях з використанням вибірок більшого об'єму, тривалішого періоду спостереження зі статистичним розрахунком клініко-прогностичних показників

(відносний та абсолютний ризик ішемічних міокардіальних подій), оцінці функціональних показників та зокрема, вивчення динаміки інших складових вегетативної регуляції (наприклад, баро- та хеморефлекторної реактивності).

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Ждан Вячеслав Миколайович, д. мед. н., ректор, професор кафедри сімейної медицини і терапії, Української медичної стоматологічної академії (e-mail: mail@umsa.edu.ua, тел.: 0532602051);

Катеренчук Олександр Іванович, к. мед. н., асистент кафедри сімейної медицини і терапії, Української медичної стоматологічної академії (e-mail: cogonar@ukr.net, тел.: 0660598545);

Іваницький Ігор Валерійович, к. мед. н., доцент кафедри сімейної медицини і терапії, Української медичної стоматологічної академії (e-mail: ivivanytskyi@gmail.com, тел.: 0507288017);

Кир'ян Олена Анатоліївна, к. мед. н., доцент кафедри сімейної медицини і терапії, Української медичної стоматологічної академії (e-mail: hel_kirjan@i.ua, тел.: 0954503535);

Хайменова Галина Сергіївна, к. мед. н., асистент кафедри сімейної медицини і терапії, Української медичної стоматологічної академії (e-mail: ghaymenova@gmail.com, тел.: 0991742316).

References (список літератури)

- Maspero C, Giannini L, Galbiati G, Rosso G, Farronato G. Obstructive sleep apnea syndrome: a literature review. *Minerva Stomatol.* 2015 Apr;64(2):97-109.
- Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 13;62(7):569-76. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.045. Epub 2013 Jun 12.
- Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens.* 2015 Dec;29(12):705-12. doi: 10.1038/jhh.2015.15. Epub 2015 Mar 12.
- Arnaud C, Bochaton T, Pépin JL, Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Arch Cardiovasc Dis.* 2020 Mar 26. pii: S1875-2136(20)30041-3. doi: 10.1016/j.acvd.2020.01.003.
- Katerenchuk OI. Vehoatyvna dysfunktsiia pry syndromi sonnykh apnoe ta sposoby yii medykamentoznoi korektsii. *Universytetska klinika. Multymorbidnist i komorbidnist u poli profilnii likarni : materialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu, m. Kharkiv, 14 bereznia 2019 r. Kharkiv, 2019, pp. 46-48.*
- Faynzilberg LS, Minina EN. Otsenka funktsionalnogo sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy po velichine razbrosa fazovykh trayektoriy odnokanalnoy EKG. *Kibernetika i vychislitel'naya tekhnika.* 2014; 175: 5-19.
- Faynzilberg LS, Minina EN. Issledovaniye diagnosticheskoy tsennosti ugla oriyentatsii fazovogo portreta odnokanalnoy EKG kak indikatora funktsionalnogo sostoyaniya miokarda. *Klinicheskaya informatika i telemeditsina.* 2013; 9(10): 33-42.
- Faynzilberg LS. Osnovy fazagrafiy. Kiyev: Osvita Ukrainy, 2017. 264 p.
- Bozbas SS, Eroglu S, Ozyurek BA, Eyuboglu FO. Coronary flow reserve is impaired in patients with obstructive sleep apnea. *Ann Thorac Med.* 2017 Oct-Dec;12(4):272-277. doi: 10.4103/atm.ATM_195_16.
- Zhang RH, Zhao W, Shu LP, Wang N, Cai YH, Yang JK, Zhou JB, Qi L. Obstructive sleep apnea is associated with coronary microvascular dysfunction: A systematic review from a clinical perspective. *J. Sleep Res.* 2020 Apr 15:e13046. doi: 10.1111/jsr.13046.

(received 17.05.2020, published online 29.06.2020)

(одержано 17.05.2020, опубліковано 29.06.2020)