DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-458-467 УДК 616.124.2:616.24-008.444-07-08

М.В. Горбунова[1], С.Л. Бабак*[1], В.С. Боровицкий[2], Ж.К. Науменко[3], А.Г. Малявин[1]

[1] — ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Минздрава России, Москва, Россия

[2] — ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия

[3] — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА

M.V. Gorbunova[1], S.L. Babak*[1], V.S. Borovitsky[2], Zh.K. Naumenko[3], A.G. Malyavin[1]

[1] — FSBEI HE «Moscow State University of Medicine and Dentistry. A.I. Evdokimova», Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

[2] — FSBEI HE «Kirov State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Kirov, Russia

[3] — FSAEI HE «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Model for Prediction of Left Ventricular Myocardial Hypertrophy in Patients with Obstructive Sleep Apnea

Резюме

Обструктивное апноэ сна (ОАС) диагностируется у 25% взрослых лиц и сопровождается высокими фатальными рисками кардиоваскулярных осложнений. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) признается одним из маркеров таких рисков. В настоящем исследовании нами предпринята попытка создания математической модели прогнозирования ГЛЖ среди пациентов с ОАС с различной степенью тяжести заболевания. **Материалы и методы.** В проспективное когортное исследование включены 368 пациентов (358 муж. возраст 46,0 [42,0; 49,0] лет) с диагностированным ОАС, артериальной гипертензией, ожирением I-II степени (классификация ВОЗ, 1997). Характер и тяжесть апноэ сна верифицировалась в ходе ночной компьютерной сомнографии (КСГ) на аппаратном комплексе WatchPAT-200 (ItamarMedical, Израиль) с оригинальным программным обеспечением zzzPAT™SW ver. 5.1.77.7 (ItamarMedical, Израиль) путём регистрации основных респираторных полиграфических характеристик в период 23:00 — 7:30. Эхокардиография, допплерография сердца и сосудов выполнялась в одно- и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях с помощью ультразвукового сканера Xario-200 (Toshiba, Япония) с использованием датчика частотой 3,5 МГц. Гемодинамические показатели систолической функции левого желудочка (фракция выброса (ФВ), конечный систолический объём (КСО), конечный диастолический объём (КДО)) определялись при количественной оценке двухмерных эхокардиограмм модифицированным методом Simpson. Оценку систолической функции правого желудочка (ПЖ) проводили в «М»-режиме путём измерения систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE). **Результаты.** Наилучшими предикторами прогнозирования ГЛЖ при различной степени тяжести ОАС следует считать ESS и TSat90% (AUC = 0,975; SD = 0,00741; ДИ 95% [0,953; 0,988]), позволяющих предложить прогностическую модель с чувствительностью в 93,7% и специфичностью в 93,8%, после проведения анкетного скрининга и компьютерного сомнографического исследования. **Выводы.** Предлагаемая модель клинического прогнозирования ГЛЖ среди пациентов с ОАС различной степени тяжести основывается на тщательно спланированном анализе анкетных и инструментальных данных, хорошо применима в условиях реальных диагностических процедур широким кругом врачей терапевтической практики.

Ключевые слова: *обструктивное апноэ сна, гипертрофия левого желудочка, эхокардиография, клиническая модель предсказания, WatchPAT-200, компьютерная сомнография, КСГ, амбулаторная практика*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Сергей Львович Бабак, e-mail: sergbabak@mail.ru
*Contacts: Sergei L. Babak, e-mail: sergbabak@mail.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6571-1220

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 30.10.2020 г.

Принята к публикации 19.11.2020 г.

Для цитирования: Горбунова М.В., Бабак С.Л., Боровицкий В.С. и др. МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(6): 458-467. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-458-467

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is diagnosed in 25% of adults and associated with high fatal risks of cardiovascular complications. Left ventricular hypertrophy (LVH) is recognized as one of the markers of such risks. In this study, we attempted to create a mathematical model for predicting LVH among OAS patients with various levels of disease severity. **Materials and methods.** In a prospective cohort study, we included 368 patients (358 male; age 46.0 [42.0; 49.0] yr.) with diagnosed OSA, arterial hypertension, grade I-II obesity (WHO classification 1997). The severity of sleep apnea was verified during nighttime computed somnography (CSG) on WatchPAT-200 hardware (ItamarMedical, Israel) with original software zzzPAT™SW ver. 5.1.77.7 (ItamarMedical, Israel) by registering the main respiratory polygraphic characteristics from 11.00 PM to 7:30 AM. Verification of LVH was performed in one- and two-dimensional modes in standard echocardiographic positions using Xario-200 ultrasound scanner (Toshiba, Japan) with 3.5 MHz transducer. Hemodynamic parameters of left ventricular (LV) systolic function (EF %, ESV, EDV) were determined by quantitative assessment of two-dimensional echocardiograms using the modified Simpson method. Evaluation of the systolic function of the right ventricle (RV) was performed in the «M»-mode by measuring the systolic excursion of the fibrous ring of the tricuspid valve (TAPSE). **Results.** ESS and TSat90% (AUC = 0.975; SD = 0.00741; CI 95% [0.953; 0.988]) should be considered the best predictors for predicting LVH in various degrees of OSA severity, allowing us to offer a predictive model with a sensitivity of 93.7% and specificity of 93.8%, after conducting a questionnaire screening and computer somnographic study. **Conclusions.** Our proposed model of clinical prediction of LVH among patients with various degrees of OAS is based on a carefully planned analysis of questionnaire and instrumental data, and is well applicable in real diagnostic procedures by a wide range of therapeutic practitioners.

Key words: *obstructive sleep apnea, left ventricular hypertrophy, echocardiography, clinical prediction model, WatchPAT-200, computed somnography, outpatient practice*

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 30.10.2020

Accepted for publication on 19.11.2020

For citation: Gorbunova M.V., Babak S.L., Borovitsky V.S. et al. Model for Prediction of Left Ventricular Myocardial Hypertrophy in Patients with Obstructive Sleep Apnea. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(6): 458-467. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-458-467

АД — артериальное давление, ВДП — верхние дыхательные пути, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ сна, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объёма левого предсердия, ИОПП — индекс объёма правого предсердия, КДО –конечный диастолический объём, КСО — конечный систолический объём, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, МРТс — магнитно-резонансная томография сердца, НПГ — ночное полиграфическое исследование, ОАС — обструктивное апноэ сна, ОТ — объём талии, ППТ — площадь поверхности тела, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ЭХО КГ — эхокардиография сердца, DT — время торможения, GCP — добросовестная клиническая практика, HbA1c — гликированный гемоглобин крови, IVRT — время изоволюмической релаксации, STOP-BANG — шкала маркеров обструктивного апноэ сна, CPAP — терапия постоянным положительным воздухоносным давлением, REM — сон с быстрым движением глаз (парадоксальный сон), TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, VE/VA — соотношение скоростей раннего (E) и позднего (A) наполнения желудочков сердца

Введение

Обструктивное апноэ сна (ОАС), являясь гетерогенным парасомническим заболеванием с повторяющимися коллапсами верхних дыхательных путей (ВДП) во время сна, присутствует примерно у 25% взрослых лиц и служит основной причиной избыточной сонливости, снижения качества жизни, производительности труда, повышенного риска дорожно-транспортных происшествий [1]. Более того, ОАС прямо ассоциирован с увеличением риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2, 3]. Характерным проявлением тяжёлого течения апноэ сна является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) — увеличение массы миокарда левого желудочка и его структурное ремоделирование в результате перегрузки объёмом/давлением. Наличие ГЛЖ у пациентов ОАС необходимо рассматривать как фактор риска ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца, инфаркта миокарда и инсульта [4]. Наиболее обоснованными методами выявления ГЛЖ считаются 12-ти канальная электрокардиография (12-ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), магнитно-резонансная томография сердца (МРТс). В настоящее время МРТс признается

«универсальным стандартом» для оценки структуры сердца [5]. Несмотря на это, в настоящее время продолжается активный поиск более понятных практикующим специалистам медицинских моделей прогнозирования ГЛЖ среди пациентов различных терапевтических групп. Целью нашего исследования явилось выявление предикторов ГЛЖ, независимо от систолического артериального давления (САД) и индекса массы тела (ИМТ), позволяющих предложить модель вероятности ГЛЖ у пациентов ОАС различной степени тяжести.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В когортное наблюдение было включено 368 пациентов (мужчин 358 (97,3%), возраст 46,0 [42,0; 49,0] лет) с верифицированным обструктивным апноэ сна, артериальной гипертензией, ожирением I-II степени по классификации ВОЗ (1997), подписавших информированное согласие. Дизайн представлял собою одноцентровое проспективное исследование в параллельных группах с визитами на 3-й, 6-й, 12-й месяц для оценки метаболических эффектов длительно проводимой CPAP-терапии. Критериями включения пациентов в исследование являлись: 1) жалобы на ночной храп и/или остановки дыхания ночью и наличие более 3 баллов по шкале STOP-BANG [6]; 2) ожирение ИМТ> 30 кг/м² и/или абдоминальное ожирение (ОТ >94 см у мужчин, ОТ >80 см у женщин) и любые два метаболических признака из перечисленных:

- глюкоза плазмы натощак> 5,6 ммоль/л и/или HbA1c> 5,7%;
- АД сист. > 140 мм рт.ст. или АД диаст. > 90 мм рт.ст. или приём антигипертензивных препаратов в течение последних 12 месяцев;
- дислипидемия, с повышением уровня триглицеридов плазмы> 1,7 ммоль/л; высокий уровнем ЛПНП> 3,0 ммоль/л или низкий уровень ЛПВП <1 ммоль/л для мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин или факт лечения дислипидемии.

Из исследования исключались лица, имеющие клинически значимые коморбидные заболевания, а также беременность и лактацию; имеющие сахарный диабет 1 и 2 типа; синдромальные формы ожирения; тяжёлое сопутствующее соматическое заболевание (нарушение функции щитовидной железы, почечная и печёночная недостаточность, декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжёлые гемодинамические нарушения ритма сердца, перенесённый инфаркта миокарда и инсульт в течение последних трёх месяцев до скрининга, системное воспалительное заболевание, онкологическое заболевание); приём системных глюкокортикостероидов в течение трёх месяцев, предшествующих скринингу; психическое заболевание в анамнезе и/или диагностированное при клиническом обследовании; наркотическая и алкогольная зависимость; пациенты с выраженной обструкцией дыхательных путей (ОФВ$_1$<50%), рестриктивными нарушениями (ЖЕЛ<80%), дневной сатурацией артериальной крови SpO$_2$<90% (FiO$_2$=21%). Все пациенты находились на оптимальной антигипертензивной и гиполипидемической терапии, следовали рекомендациям по изменению образа жизни, коррекции питания и разработанным программами физической активности. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Исследование выполнялось на кафедре фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» (МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ) на базе Больницы Центросоюза РФ (Москва), соответствовало стандартам добросовестной клинической практики (GCP) и принципам Хельсинской декларации, было одобрено межвузовским этическим комитетом МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Эхокардиография и допплерография сердца и сосудов проводили в одно- и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях с помощью ультразвукового сканера Xario 200 (Toshiba, Япония) с использованием датчика частотой 3,5 МГц. Гемодинамические показатели систолической функции ЛЖ (фракция выброса (ФВ), конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический объем (КДО)) определялись при количественной оценке двухмерных эхокардиограмм модифицированным методом Simpson. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) рассчитывали, как соотношение массы миокарда ЛЖ, вычисляемой по формуле ASE к площади поверхности тела (ППТ). Значения ИММ ЛЖ более 115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин расценивались как ГЛЖ [7]. Для определения геометрии (типа) ЛЖ (нормальная, концентрическое ремоделирование, концентрическая и эксцентрическая гипертрофия) рассчитывали индекс относительной толщины (ИОТ) по формуле (2хТЗСд)/КДР, где ТЗСд — толщина задней стенки в конце диастолы, КДР — конечно-диастолический размер [8]. Объем левого предсердия (ЛП) определялся «би-плановой» формулой площадь/длина, индексированной к площади поверхности тела (ППТ). Индекс объёма правого предсердия (ИОПП) рассчитывался по формуле: ИОПП = (0,85 × S2/L)/ППТ, где S — площадь ПП, L — длина ПП, ППТ — площадь поверхности тела [9]. Диастолическую функцию ЛЖ исследовали в импульсном Доплере и режиме цветного допплеровского картирования кровотоков [10]. Оценку систолической функции правого желудочка (ПЖ) проводили в «М»-режиме путём измерения систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE). Толщину эпикардиального жира (ТЭЖ) определяли перпендикулярно свободной стенке ПЖ в «В»-режиме из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ в конце систолы по максимально перпендикулярной линии к аортальному кольцу [11, 12].

Таблица 1. *Исходная характеристика пациентов*
Table 1. *Baseline patients' parameters*

Характеристики/ Parameter	Пациенты/ Patients (n=368)
Возраст, годы/ Age, years	46,0 [42,0; 49,0]
Пол (м/ж, n, %)/ Gender, (male/female, n, %)	358 (97,3)/ 10 (2,7)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м^2/ BMI, kg/m2	33,3 [31,7; 35,3]
Окружность шеи, см/ Neck circumference, cm	44,0 [43,0; 45,0]
Окружность талии, см/ Waist circumference, cm	112 [106; 117]
Индекс висцерального ожирения (ИВО)/ Visceral Adiposity Index, (VAI)	3,11 [2,67; 3,62]
Систолическое артериальное давление (САД), мм рт.ст./ Systolic blood pressure (SBP), mm Hg	145,5 [136; 150]
Диастолическое артериальное давление (ДАД), мм рт.ст./ Diastolic blood pressure (DBP), mm Hg	93,0 [88; 97]
Продолжающие курить (n, (%))/ Current smokers (n, (%))	38 (10,3)
Бывшие курильщики (n, (%))/ Former smokers (n, (%))	210 (57,1)
Никогда не курившие (n, (%))/ Never smoked (n, (%))	120 (32,6)
Сонливость по шкале Эпфорт (ESS), баллы/ Epworth sleepiness scale (ESS), score	12,0 [9,0; 13,0]
Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ), соб/час/ Apnoea-hypopnea index (AHI) (events/h)	28,9 [14,8; 54,0]
Индекс десатураций (ODI), соб/час/ Oxygen desaturation index (ODI), (events/h)	18,75 [8,57; 45,28]
Время на сатурации менее 90% (TSat90), %/ Percentage of time with oxygen saturation < 90%, (TSat90), %	18,75 [8,57; 45,28]
Общий холестерин, ммоль/л/ Total cholesterol, mmol/L	5,13 [4,83; 5,76]
ЛПВП, ммоль/л/ HDL, mmol/L	0,95 [0,89; 1,02]
ЛПНП, ммоль/л/ LDL, mmol/L	3,52 [3,04; 3,97]
Триглицериды, ммоль/л/ Triglycerides, mmol/L	2,11 [1,98; 2,34]
Аполипопротеин В, г/л/ Apolipoprotein B, g/L	1,31 [1,19; 1,43]
Лептин, нг/мл/ Leptin, ng/ml	25,53 [18,58; 31,05]
Мочевая кислота, мкмоль/л/ Uric acid, µmol/L	440,5 [420,0; 4679,0]
Индекс инсулино-резистентности HOMA-IR/ HOMA-IR	4,31 [3,43; 5,37]
Креатинин, мкмоль/л/ Creatinine, µmol/L	84,0 [80,0; 89,0]
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), мл/мин/1,73м^2/ Glomerular filtration rate (GFR), ml/min/1.73m^2	94,5 [88,0; 101,0]

Ночное полиграфическое исследование сна (НПГ). Для выявления обструктивного апноэ сна нами проводилась ночная полиграфия методом компьютерной сомнографии (КСГ), основанной на технологии определения эпизодов апноэ и их последствий по вариации изменений периферического артериального тонуса (PAT-технология) (от англ. periferal arterial tone — PAT) в соответствии унифицированными правилами и рекомендациями AASM (от англ. American Academy of Sleep Medicine — AASM) [13, 14]. Диагностика ОАС выполнялась на мобильном аппаратном комплексе КСГ WatchPAT-200 (ItamarMedical, Caesarea, Израиль) с оригинальным программным обеспечением zzzPAT™SW ver. 5.1.77.7 (ItamarMedical, Caesarea, Израиль) путём регистрации основных респираторных полиграфических показателей в период 23:00 — 7:30. Индекс апноэ-гипопноэ сна (ИАГ) от 5/ч до 15/ч соответствовал лёгкому течению ОАС, от 15/ч до 30/ч — среднетяжёлому течению ОАС, более 30/ч — тяжёлому течению ОАС. Оценка ночной десатурации ODI (от англ. oxygen desaturation index — ODI), средней и минимальной ночной сатурации (SpO_2), частоты сердечных сокращений (ЧСС), стадий сна выполнялась в соответствии с международными рекомендациями [15, 16].

Статистический анализ. Статистический анализ проводился пакетом для анализа медицинских данных Medcalcâ ver. 19.2 (MedCalc Software, Belgium; https://www.medcalc.org) и StatPlus:macâ ver.7 (AnalystSoft Inc.; www.analystsoft.com/ru/). Количественные данные проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова — Смирнова (с поправкой Лиллиефорса) и критерия Д'Агостино — Пирсона. Непараметрические данные представлялись в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартиля (LQ-UQ) как Me [25%;75%]. Для построения правила, позволяющего оценить вероятность события, использовался метод простой логистической регрессии (с определением предикторов наибольшего веса) и множественная логистическая регрессия (для построения предсказательной модели). Качество полученной модели оценивалось с помощью чувствительности, специфичности и величины площади под ROC-кривой. Оценку качества модели выполняли по значению экспертной шкалы логистической регрессии в соответствии с критериями Hosmer D.W. (2000), Julkowska MM (2019) [17, 18].

Результаты исследования

Анализ кардиоваскулярных проявлений обструктивного апноэ сна.

В зависимости от тяжести ОАС пациенты были разделены на группы. В группу «А» лёгкого течения апноэ сна включены 102 пациента (муж. 100; 44,0 [40,3; 50,0] лет), в группу «Б» среднетяжёлого течения — 98 пациентов (муж. 94; возраст 47,0 [42,0; 50,0] лет),

в группу «В» тяжёлого течения — 168 пациентов (муж. 164; возраст 46,0 [42,0; 48,0] лет). Характеристики групп представлены в таблице 2. Выраженность избыточной сонливости коррелировала с тяжестью ОАС в каждой из групп. Данный показатель широко варьировал, например, в группе «А» — лёгкая/умеренная (53,9%/33,3%), в группе «Б» — умеренная/выраженная (38,8%/13,3%), в группе «В» — умеренная/выраженная (53,6%/20,2%), что свидетельствовало о высокой исходной неоднородности пациентов. Основные полиграфические показатели всех групп характеризовались частыми эпизодами десатураций с явлениями ночной гипоксемии, тахибрадикардии, редуцированием глубины сна. Ночные полиграфические показатели представлены в таблице 3.

Таблица 2. *Клинические характеристики групп пациентов ОАС*
Table 2. *Clinical characteristics OSA patients*

Характеристики/ Characteristics	Группа А / Group A (n=102)	Группа Б/ Group B (n=98)	Группа В/ Group C (n=168)
Возраст, годы/ Age, years	44,0 [40,3; 50,0]	47,0 [42,0; 50,0]	46,0 [43,0; 48,0]
Пол (м/ж)/ Gender, (male/female)	100/2	94/4	164/4
Индекс массы тела, кг/м^2/ BMI, kg/m^2	32,1 [30,7; 34,1]	33,6 [32,4; 34,8] *	34,1 [32,3; 35,7] ##
Окружность шеи, см/ Neck circumference, cm	43,0 [42,0; 44,0]	44,0 [43,0; 45,0] *	45,0 [44,0; 46,0] ##
Окружность талии, см/ Waist circumference, cm	106 [104; 113]	112 [108; 117] **	114 [109; 118] ##
Индекс висцерального ожирения (ИВО)/ Visceral Adiposity Index, (VAI)	2,61 [2,22;3,10]	3,13 [2,84;3,49] *	3,48 [2,87;4,08] ##
Сонливость по шкале Эпфорт (ESS), баллы/ Epworth Sleepiness Scale (points)	9,0 [8,0; 12,0]	12,0 [9,0; 13,0] **	12,0 [9,0; 14,0] ##

Примечание: Количественные данные представлены как Me [25%;75%].
Обозначения: *p <0,05 между группой А-Б; **p <0,0001 между группой А-Б; # p <0,05 между группой А-В; ##p <0,0001 между группой А-В
Note: Quantitative data are presented as Me [25%; 75%].
Description: *p <0.05 between group A-B; ** p <0.0001 between group A-B; #p <0.05 between group A-C; ##p <0.0001 between group A-C

Таблица 3. *Основные полиграфические показатели пациентов ОАС*
Table 3. *Basic polygraphic parameters OSA patients*

Анализируемый параметр/ Parameter	Группа А/ Group A (n=102)	Группа Б / Group B (n=98)	Группа В / Group C (n=168)
Индекс апноэ-гипопноэ ИАГ (AHI), соб./час/ Apnea–hypopnea index (AHI), h^{-1}	12,7 [9,9; 14,2]	25,7 [21,4; 28,3] **	55,0 [40,9; 68,4] ##
Индекс десатураций ИД (ODI), соб./час/ Desaturation index, (ODI), h^{-1}	5,5 [2,5; 8,7]	17,6 [10,8; 20,3] **	47,1 [23,9; 59,1] ##
Время на сатурации менее 90% (TSat90), % от времени сна	1,7 [0,2; 6,9]	12,0 [1,68; 17,0] **	28,5 [13,7; 39,0] ##
Средняя ночная сатурация (SpO_2 mean), %	94,0 [92,0; 94,8]	93,0 [90,0; 93,5] **	91,0 [89,0; 92,0] ##
Минимальная ночная сатурация (SpO_2min), %	83,0 [79,0; 88,0]	78,0 [70,0; 82,0] *	72,0 [66,8; 78,3] ##
Минимальная ночная ЧСС, уд./мин Night HR min, min^{-1}	45,5 [41,0; 50,8]	43,0 [40,0; 46,0] *	45,0 [40,0; 48,0] #
Максимальная ночная ЧСС, уд./мин/ Night HR max, min^{-1}	100,0 [94,3; 103,0]	99,0 [91,0; 105,0]	102,0 [99,0; 109,0] #
Соотношение стадий сна Sleep stages			
REM сон, %	21,4 [19,1; 25,5]	19,4 [15,3; 25,5]	14,7 [12,9; 19,6] ##
Поверхностный сон (Light sleep), %	59,6 [53,8; 63,1]	66,6 [56,2; 73,8] *	78,9 [71,6; 82,2] ##
Глубокий сон (Deep sleep), %	19,8 [16,6; 23,1]	13,4 [10,1; 18,5] **	6,5 [4,9; 11,0] ##

Примечание: Количественные данные представлены как Me [25%;75%].
Обозначения: *p <0,05 между группой А-Б; **p <0,0001 между группой А-Б; #p <0,05 между группой А-В; ##p <0,0001 между группой А-В
Сокращения: TSat90% — время на сатурации ниже 90%; SpO_2 mean — средняя ночная сатурация; SpO_2min — минимальная ночная сатурация; REM — сон с быстрым движением глаз
Note: Quantitative data are presented as Me [25%; 75%].
Description: *p <0.05 between group A-B; * * p <0.0001 between group A-B; #p <0.05 between group A-C; ##p <0.0001 between group A-C
Definition of abbreviations: TSat90% — night time spent with oxygen saturation below 90%; SpO2 mean — mean night saturation; SpO2min — minimum night saturation; Night HR min — minimum night heart rate; Night HR max — maximum night heart rate; REM — rapid eye movement sleep

Таблица 4. *Показатели левых и правых отделов сердца (ЭХО-КГ)*
Table 4. *Parameters of the left and right parts of the heart (ECHO-KG)*

Показатель/ Parameter	Группа А/ Group A (n=102)	Группа Б/ Group B (n=98)	Группа В/ Group C (n=168)
Размер ЛП, см/ Left atrium (LA) size, cm	3,9 [3,7; 4,2]	4,2 [3,9; 4,5] *	4,3 [4,0; 4,6] ##
ИОЛП, мл/м²/ LAVI, ml/m²	27,0 [25,0; 31,0]	31,0 [28,0; 33,0] **	31,5 [29,0; 34,0] ##
КДО, мл/ EDV, ml	125,0 [120,0; 133,0]	130,0 [120,0; 138,0]	135,0 [126,0; 152,0] ##
КСО, мл/ ESV, мл	42,5 [37,0; 48,8]	47,0 [38,0; 51,0]	51,0 [45,0; 60,0] ##
ФВ/ EF, %	66,0 [62,3; 69,0]	63,0 [61,0; 67,8] *	60,0 [58,0; 64,0] ##
ИММ ЛЖ, г/м²/ LVMI, g/m²	114,0 [103,0; 120,0]	118,0 [111,0; 129,0] **	125,0 [116,0; 132,0] ##
Нормальная геометрия ЛЖ/ The normal geometry of the left ventricule, n, %	57 (55,9)	30 (30,6)	24 (14,3)
Концентрическое ремоделирование ЛЖ/ Left ventricular concentric remodeling, n, %	1 (0,9)	2 (2,0)	4 (2,4)
Концентрическая ГЛЖ/ Concentric LVH, n, %	27 (26,5)	53 (54,1)	123 (73,2)
Эксцентрическая ГЛЖ/ Eccentric LVH, n, %	17 (16,7)	13 (13,3)	17 (10,1)
ИОПП, мл/м²/ RAVI, ml/m²	24,0 [19,0; 30,8]	31,0 [24,0; 35,0] **	34,0 [29,0; 37,0] ##
Толщина стенки правого желудочка, см/ Right ventricular wall thickness, cm	0,44 [0,39; 0,49]	0,50 [0,46; 0,55] **	0,53 [0,49; 0,55] ##
Диаметр правого желудочка по длинной оси, см/ Right ventricle long-axis diameter, cm	3,30 [2,80; 3,50]	3,40 [3,00; 3,80] *	3,70 [3,20; 4,00] ##
ТЭЖ, мм/ EF, mm	5,50 [4,50; 6,00]	6,50 [5,50; 7,00] **	7,50 [6,38; 8,00] ##
TAPSE, мм	23,0 [21,0; 25,0]	22,0 [21,0; 24,0] *	21,0 [19,8; 24,0] ##
СДЛА, мм рт. ст./ PASP, mmHg	30,0 [27,0; 34,8]	35,0 [30,0; 38,0] **	36,0 [32,0; 42,0] ##
VE/VA, м/с	1,15 [1,00; 1,18]	1,07 [0,91; 1,12] *	1,04 [0,92; 1,13] #
IVRT, мс	95,0 [90,0; 99,8]	99,0 [92,5; 109,0] *	102,0 [96,8; 116,0] ##
DT, мс	190,0 [173,0; 202,0]	209,0 [197,0; 223,0] **	214,0 [201,0; 230,0] ##
ДД ЛЖ (LVDD), n (%)	15 (14,7%)	26 (26,5%)	67 (39,8%)
I тип ДД ЛЖ (LVDD: type I), n (%)	15 (14,7%)	24 (24,5%)	59 (35,0%) ##
II тип ДД ЛЖ (LVDD: type II), n (%)	0 (0%)	2 (2,0%)	8 (4,8%)
III тип ДД ЛЖ (LVDD: type III), n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Примечание: Количественные данные представлены как Me [25%;75%].
Обозначения: *p <0,05 между группой А-Б; **p <0,0001 между группой А-Б
#p <0,05 между группой А-В; ##p <0,0001 между группой А-В
Сокращения: ЛП — левое предсердие; ИОЛП — индекс объёма левого предсердия; КДО — конечный диастолический объём; КСО — конечный систолический объём; ФВ — фракция выброса левого желудочка; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛЖ — левый желудочек; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ИОПП — индекс объёма правого предсердия; ТЭЖ — толщина эпикардиального жира; TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана; СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии; VE/VA — соотношение скоростей раннего (E) и позднего (A) наполнения желудочков сердца; IVRT — время изоволюмической релаксации; DT — время торможения; ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка
Note: Quantitative data are presented as Me [25%; 75%].

Description: *p <0.05 between group A-B; ** p< 0.0001 between group A-B
#p <0.05 between group A-C; ##p <0.0001 between group A-C
Definition of abbreviations: LA — left atrium; LAVI — left atrial volume index; EDV — end-diastolic volume; ESV — end-systolic volume; EF — ejection fraction; LVMI — left ventricular mass index; LVH — left ventricular hypertrophy; RAVI — right atrial volume index; EF — epicardial fat thickness; TAPSE — systolic excursion of the fibrous ring of the tricuspid valve; PASP — pulmonary artery systolic pressure; VE/VA — ratio of the early (E) to late (A) ventricular filling velocities; IVRT — isovolumic relaxation time; DT — deceleration time; LVDD — left ventricular diastolic dysfunction

Систолическая функция ЛЖ была сохранна во всех группах. Высокая межгрупповая разница обнаруживалась при оценке КСО, ФВ ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ), индексов объёма левого и правого предсердий, некоторых показателей правого желудочка, толщины эпикардиального жира (таблица 4).

Среди пациентов тяжёлого течения ОАС (группа «В») преобладали пациенты с диастолической дисфункцией (ДД) левого желудочка (ЛЖ) в отличии от пациентов групп «А» и «Б». При этом во всех группах в основном установлены начальные проявления ДД в виде нарушенной релаксации ЛЖ, что свидетельствовало о перераспределении трансмитрального кровотока в пользу предсердного компонента. Лишь у 2% пациентов (n=2) группы «Б» и 4,8% пациентов (n=8) группы «В» прогрессирование ДД приводило к изменению кровотока, что ассоциировалось с повышением давления ЛП. ГЛЖ установлена у 43,2% пациентов (n=44) группы «А», 67,4% пациентов (n=66) группы «Б», и 83,3% пациентов (n=140) группы «В». Анализ типов ремоделирования ЛЖ выявил увеличение случаев концентрической гипертрофией ЛЖ в зависимости от тяжести ОАС.

Таблица 5. *Математическая модель: время на сатурации менее 90%, шкала сонливости Эпфорта*
Table 5. *Mathematical model: time on saturation less than 90%, Epworth sleepiness scale*

Логарифмическое правдоподобие — 2 нулевой модели/ Logarithmic likelihood — 2 null model	453,945
Логарифмическое правдоподобие — 2 полной модели/ Logarithmic likelihood — 2 complete model	135,875
Хи-квадрат/ Chi-square	318,040
Число степеней свободы/ df (degrees of freedom)	2
Уровень значимости/ Level of significance	**P <0,0001**
Критерий Кокса и Шелла R^2 / Cox & Snell R Square	0,5786
Критерий Нэйджелкерка R^2 / Nagelkerke R2	0,8164

Построение модели вероятности ГЛЖ у пациентов ОАС.

Для установления предикторов/признаков, имеющих наилучшее влияние на предсказание вероятности события, нами выполнен предварительный статистический анализ. При построении модели логистической регрессии использовался метод пошагового исключения признаков. Он проводился среди всех пациентов в возрасте 46,0 [42; 49] лет, с показателем ИМТ 33,3 [31,7; 35,3] кг/м^2. Для поиска диагностического правила нами было сформулировано 74 уравнения логистической регрессии (по числу возможных предикторов), оценивающих вероятность развития ГЛЖ у пациентов ОАС. Далее были выделены 2 предиктора с наибольшим весом (из 74 признаков). Таким образом, наибольший прогностический вес имели признаки: TSat90% — время на сатурации менее 90%; ESS — шкала сонливости Эпфорта (баллы). Результат представлен в таблице 5. Мерой правдоподобия являлось отрицательное удвоенное значение логарифма функции подобия (-2LL), которая в ходе проверки (после добавления переменных влияния -2LL составила 135.875, что на 318.040 меньше начального) являлось высоко значимым. Фактически это означало, что сочетание предикторов даёт существенное улучшение модели. Коэффициенты Кокса/Шелла R^2 и Нэйджелкерка R^2, полученные на основе отношения функций правдоподобия, демонстрируют высокую предсказательную ценность модели на уровне 81,64%. Более того, $\chi 2$ предикторов с уровнем 318.040 при 2 степенях свободы (ρ <0,0001) убедительно демонстрирует высокую связь предикторов с вероятностью обнаружения ГЛЖ у пациента ОАС различной степени тяжести заболевания. Суммарная информация для каждой переменной предсказательной модели представлена в таблице 6.

Согласно разработанной модели при повышении порога предельных значений для ESS вероятность ГЛЖ увеличивается в 2,79 раза (при фиксированном значении другого предиктора), что позволяет достоверно устанавливать ГЛЖ в 93,75% случаев ОАС (AUC = 0,975; SD = 0,00741; ДИ 95% [0,953; 0,988]). Значение площади под кривой ROC (AUC) с уровнем 0,975 говорит об отличном качестве модели, её высокой чувствительности и специфичности (рис.1).

Таблица 6. *МОДЕЛЬ: коэффициенты и среднеквадратические ошибки*
Table 6. *MODEL: coefficients and standard errors*

Переменная/ Variable	Коэффициент/ Ratio	SE	P	ОШ/ OR	95% ДИ/ CI 95%
TSat90%	0,21717	0,043	<0,0001	1,24	[1,14; 1,35]
ESS	1,02658	0,156	<0,0001	2,79	[2,06; 3,79]
Константа (Constant)	-11,48453	1,563	<0,0001	-	-

Примечание: Сокращения: SE — стандартная ошибка; P — уровень значимости; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; TSat90% — время на сатурации менее 90%; ESS — шкала сонливости Эпфорта (баллы)
Note: Definition of abbreviations: SE — standard error; P — significance level; OR — odds ratio; CI — confidence interval; TSat90% — night time spent with oxygen saturation below 90%; ESS — Epworth Sleepiness Scale (points)

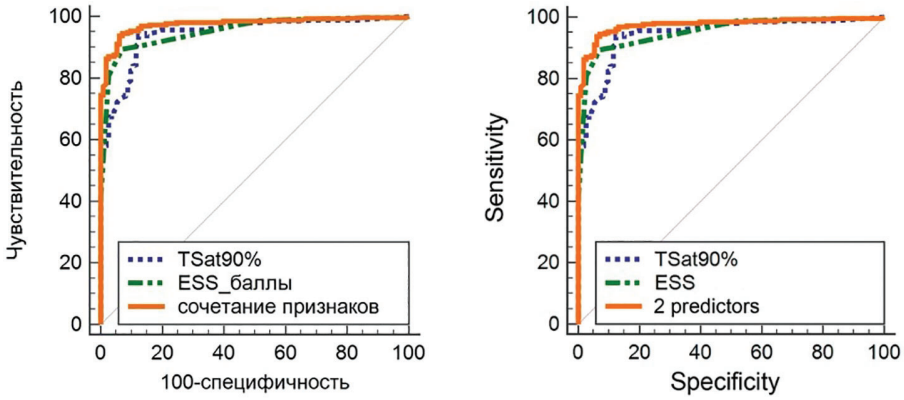

Рисунок 1. *Графическое представление чувствительности и специфичности модели, использующей 2 признака. Обозначения: TSat90% – время на сатурации менее 90%; ESS – сонливость по шкале Эпфорта; оранжевая линия – предсказательная вероятность 2-х признаков*

Figure 1. *Graphical representation of the sensitivity and specificity of a model using 2 predictors. Definition of abbreviations: TSat90% – night time spent with oxygen saturation below 90%; ESS – Epworth Sleepiness Scale (points); Orange line – predictive probability of 2 predictors*

Нами установлены «пороги отсечения» показателя для предиктора ESS в 10 баллов и TSat90% в 5,2%. Это означает что выше данных значений каждый из предикторов уже достаточен для предсказания ГЛЖ (ESS имеет чувств. 89,4%; специф. 92,9%; TSat90% имеет чувств. 93,7%; специф. 87,6%), а их сочетание позволяет не учитывать «порог отсечения» (работает при любом значении показателя) с чувствительностью в 93,7% и специфичностью в 93,8% (рис.2). Таким образом, существуют объективные предпосылки для создания модели прогнозирования ГЛЖ по предиктору ESS (анкетирование пациента) и предиктору TSat90% (компьютерная сомнография) у пациентов ОАС любой степени тяжести.

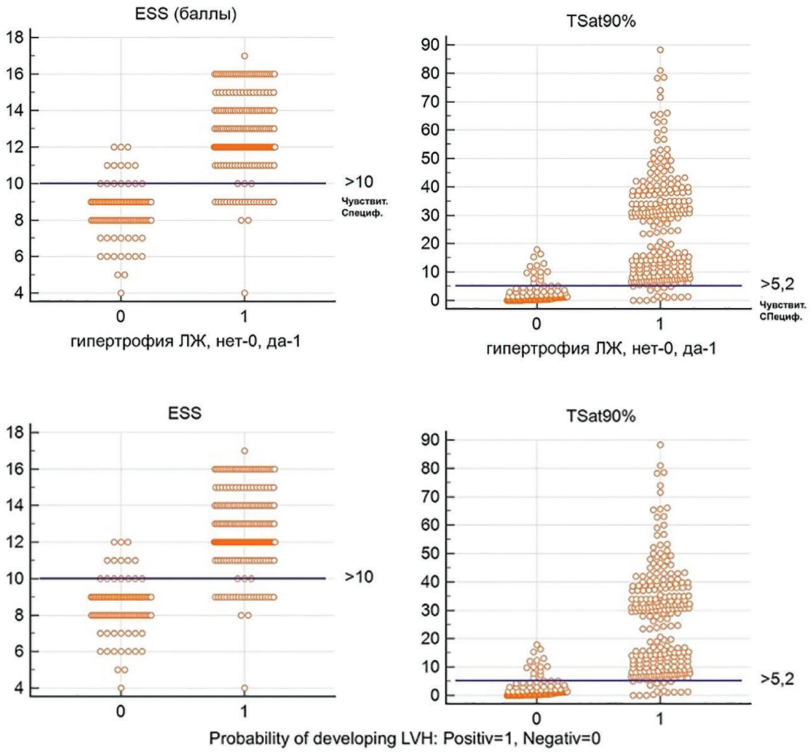

Рисунок 2. *Графическое представление «порога отсечения признака» для установленных предикторов. Обозначения: TSat90% – время на сатурации менее 90%; ESS – сонливость по шкале Эпфорта*

Figure 2. *Graphical representation of the «feature cut-off threshold» for 2 predictors. Definition of abbreviations: TSat90% – night time spent with oxygen saturation below 90%; ESS – Epworth Sleepiness Scale (points); LVH – left ventricular hypertrophy*

В ходе проведённой работы нами создана модель прогнозирования ГЛЖ, описываемая уравнением:

$$Z = (-11{,}48453) + 1{,}02658 \times (E) + +0{,}21717 \times (T)$$

где «Z» — сумма численных значений признаков; «E» — число баллов по шкале сонливости Эпфорта, «T» — время на сатурации менее 90% (% от общего времени сна).

Сумма (Z) равна численному значению признаков, умноженному на дискриминантный коэффициент признака (1,02658 для числа баллов по шкале сонливости ESS и 0,21717 для TSat90%) и суммированному с константой (-11,48453). Учитывая логистическую функцию вида: $f(z) = \frac{1}{1+e^z}$, где e=2,71828947 (основание натурального логарифма), мы получаем возможность вычислить вероятность ГЛЖ по «формуле вероятности» [15]:

$$p = \frac{e^z \times 100}{1 + e^z} = \frac{e^{(-11{,}48453)+1{,}02658\times(E)+0{,}21717\times(T)} \times 100}{1 + e^{(-11{,}48453)+1{,}02658\times(E)+0{,}21717\times(T)}}$$

При вероятности $\rho > 50\%$ существует высокий риск ГЛЖ у пациента ОАС.

Клинический примеры расчёта вероятности ГЛЖ.

Рассмотрим данные пациента ОАС, мужчины в возрасте 42 лет, у которого по шкале сонливости ESS установлено 16 баллов (в ходе опроса) и уровень TSat90% = 8,83% (по результатам компьютерной сомнографии).

$$Z = (-11{,}48453) + 1{,}02658 \times 16 + + 0{,}21717 \times 8{,}83 = 6{,}86$$

$$p = \frac{e^z \times 100}{1+e^z} = \frac{2{,}71828947^{(6{,}86)} \times 100}{1+2{,}71828947^{(6{,}86)}} =$$

$$= \frac{953.38545294278 \times 100}{1+953.38545294278} = \frac{95338.545294278}{954.38545294278} =$$

$$= 99.9\ (\%)$$

Риск вероятности ГЛЖ у данного пациента ОАС равен 99,9% (>50%) — **ВЫСОКИЙ.**

Другой пациент ОАС, мужчина в возрасте 49 лет, у которого по шкале сонливости ESS установлено 5 баллов (в ходе опроса) и уровень TSat90% = 1,05% (по результатам компьютерной сомнографии).

$$Z = (-11{,}48453) + 1{,}02658 \times 5 + + 0{,}21717 \times 1{,}05 = -6{,}12$$

$$p = \frac{e^z \times 100}{1+e^z} = \frac{2{,}71828947^{(-6{,}12)} \times 100}{1+2{,}71828947^{(-6{,}12)}} =$$

$$= \frac{0.0021984 \times 100}{1+0.0021984} = \frac{0.21984}{1.0021984} = 0.22\ (\%)$$

Риск вероятности ГЛЖ у данного пациента ОАС равен 0,22% (<50%) — **НИЗКИЙ.**

Обсуждение результатов

При формировании у пациента ОАС устойчивого «порочного круга» системного воспаления развивается хроническое поражение жизненно важных органов и систем. В серии исследований установлено, что наибольшему воздействию подвергается сердце и сосуды. Взаимосвязь ОАС с такими сердечно-сосудистыми состояниями, как резистентная артериальная гипертензия (РАГ), фибрилляция предсердий (ФП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) подтверждена в крупных проспективных клинических исследованиях [2, 3]. По нашему мнению, гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) — увеличение массы миокарда левого желудочка и его структурное ремоделирование в результате перегрузки объёмом/давлением, у пациентов ОАС может служить наилучшим маркёром таких кардиоваскулярных рисков. Несмотря на высокую точность и диагностическое значение магнитно-резонансной томографии сердца (МРТс) как универсального стандарта диагностики ГЛЖ, её низкая доступность и высокая стоимость в реальной клинической практике, делает актуальным поиск альтернативных подходов, в том числе с помощью медицинских моделей прогнозирования. Предлагаемая нами модель основывается на тщательно спланированном анализе клинико-инструментальных данных, реально выполнимых в амбулаторных и стационарных условиях. Более того, выявленные нами предикторы: TSat90% — время на сатурации менее 90% (показатель КСГ); ESS — сонливость по шкале Эпфорта (показатель анкетный) не только обладают высокой чувствительностью и специфичностью прогнозирования ГЛЖ среди пациентов ОАС различной степени тяжести заболевания, но и позволяют практикующему специалисту изменить диагностическую и лечебную стратегию в сторону раннего назначения и расширения комбинированной терапии обструктивного апноэ сна.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

М.В. Горбунова (ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2039-0072): вклад в разработку концепции и дизайна, роль автора в сборе, анализе и интерпретации данных, согласие автора быть ответственным за все аспекты работы

С.Л. Бабак (Scopus Author ID: 45560913500, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6571-1220): вклад в разработку дизайна, роль автора в анализе данных, ответственность за англоязычный перевод научного материала

В.С. Боровицкий (ORCID нет): роль автора в проведении медицинского статистического анализа, ответственность за построение математической модели и уравнений регрессии

Ж.К. Науменко (Scopus Author ID: 687383, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4804-6142): роль автора в проведении всех видов ультразвукового обследования пациентов и интерпретации полученных данных

А.Г. Малявин (ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6128-5914): роль автора в обосновании и написании рукописи, в проверке критически важного интеллектуального содержания, в окончательном утверждении для публикации рукопис

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

M.V. Gorbunova (ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2039-0072): contribution to the development of the concept and design, the author's role in the collection, analysis and interpretation of data, the author's consent to be responsible for all aspects of the work

S.L. Babak (Scopus Author ID: 45560913500, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6571-1220): contribution to design development, author's role in data analysis, responsibility for English translation of scientific material

V.S. Borovitsky (ORCHID): the role of the author in conducting medical statistical analysis, responsibility for building a mathematical model and regression equations

Zh.K. Naumenko (Scopus Author ID: 687383, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4804-6142): the role of the author in conducting all types of ultrasound examination of patients and interpreting the data obtained

A.G. Malyavin (ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6128-5914): the role of the author in the justification and writing of the manuscript, in the verification of critical intellectual content, and in the final approval for publication of the manuscript

Список литературы / References:

1. Gottlieb D.J., Punjabi N.M. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. JAMA. 2020;323(14):1389-1400. doi: 10.1001/jama.2020.3514.
2. Mehra R. Sleep apnea and the heart. Cleve Clin J Med. 2019 Sep;86(9 Suppl 1):10-18. doi: 10.3949/ccjm.86.s1.03.
3. Javaheri S., Barbe F., Campos-Rodriguez F. et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. J Am Coll Cardiol. 2017 Feb 21;69(7):841-858. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.069.
4. Yu L., Li H., Liu X. et al. Left ventricular remodeling and dysfunction in obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-analysis. Herz. 2019. doi: 10.1007/s00059-019-04850-w.
5. Ko S.M., Kim T.H., Chun E.J. et al. Assessment of Left Ventricular Myocardial Diseases with Cardiac Computed Tomography. Korean J Radiol. 2019;20(3):333-351. doi: 10.3348/kjr.2018.0280.
6. Малявин А.Г., Бабак С.Л., Адашева Т.В., Горбунова М.В., Мартынов А.И. Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна (клинические рекомендации). Терапия. 2018; 1(19): 4–42
   Malyavin A.G., Babak S.L., Adasheva T.V., Gorbunova M.V., Martynov A.I. Diagnostics and management of patients with resistant arterial hypertension and obstructive sleep apnea (clinical guidelines). Therapy. 2018; 1 (19): 4–42 [In Russian].
7. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
8. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol. 1992;19(7):1550-8. doi: 10.1016/0735-1097(92)90617-v.
9. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
10. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17(12):1321-1360. doi: 10.1093/ehjci/jew082.
11. Iacobellis G., Willens H.J. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22(12):1311-9. doi: 10.1016/j.echo.2009.10.013
12. Tam W.C., Hsieh M.H., Yeh J.S. Echocardiographic Measurement of Epicardial Fat Thickness. Acta Cardiol Sin. 2019;35(5):546-547. doi: 10.6515/ACS.201909_35(5).20170922A.
13. Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S. et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(3):479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506.
14. Choi J.H., Lee B., Lee J.Y. et al. Validating the Watch-PAT for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea in Adolescents. J Clin Sleep Med. 2018;14(10):1741-1747. doi: 10.5664/jcsm.7386.
15. Zhang Z., Sowho M., Otvos T. et al. A comparison of automated and manual sleep staging and respiratory event recognition in a portable sleep diagnostic device with in-lab sleep study. J Clin Sleep Med. 2020;16(4):563-573. doi: 10.5664/jcsm.8278.
16. Pillar G., Berall M., Berry R. et al. Detecting central sleep apnea in adult patients using WatchPAT-a multicenter validation study. Sleep Breath. 2020;24(1):387-398. doi: 10.1007/s11325-019-01904-5.
17. Julkowska M.M., Saade S., Agarwal G. MVApp-Multivariate Analysis Application for Streamlined Data Analysis and Curation. Plant Physiol. 2019;180(3):1261-1276. doi: 10.1104/pp.19.00235.
18. Hosmer D.W., Lemeshow, S. (2000) Applied Logistic Regression. Second edition. Wiley, NY.2000; 376p. doi:10.1002/0471722146.
19. Salman L.A, Shulman R., Cohen J.B. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. Curr Cardiol Rep. 2020;22(2):6. doi: 10.1007/s11886-020-1257-y.
20. Chen JS, Pei Y, Li CE, Li YN, Wang QY, Yu J. Comparative efficacy of different types of antihypertensive drugs in reversing left ventricular hypertrophy as determined with echocardiography in hypertensive patients: A network meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Hypertens (Greenwich). 2020 Nov 15. doi: 10.1111/jch.14047.