

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

СОЛТАНІ РУСЛАНА ЕРАДЖОВНА

УДК 616.24-008.444-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ
СИНДРОМ СОННОГО АПНОЕ: ПАТОГЕНЕЗ ТА КЛІНІЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ ТРАНСФОРМУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ
ПОРУШЕНЬ У СОМАТИЧНУ ПАТОЛОГІЮ

(клініко-експериментальне дослідження)

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ Солтані Р. Е.

Науковий керівник: Гнатів Володимир Володимирович, доктор медичних
наук, професор

Тернопіль – 2021

АНОТАЦІЯ

Солтані Р.Е. Синдром сонного апное: патогенез та клінічні особливості трансформування функціональних порушень у соматичну патологію (клініко-експериментальне дослідження) – кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021.

У дисертаційній роботі наведено наукове обґрунтування і представлені результати вирішення актуальної проблеми дослідження розладів нервової, серцево-судинної та дихальної систем у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну і у експериментальних тварин та особливостей трансформування у них функціональних порушень у соматичну патологію.

У 86 пацієнтів проведено повне полісомнографічне обстеження, за результатами якого виставлено діагноз – синдром обструктивного апное-гіпопное сну (СОАГС): у 28 пацієнтів – легкого ступеня, у 23 – середньої тяжкості та 15 – тяжкого ступеня. Групу порівняння склали 20 осіб такого ж віку і маси тіла, у яких СОАГС не підтвердився.

Досліджуючи особливості функціонування центральної нервової системи, встановлено, що за результатами тестувань за шкалою проявів тривоги Гамільтона хворі на СОАГС набирали ($20,2 \pm 0,4$) балів, що розцінюється, як «симптоматична тривога». У порівнянні в осіб контрольної групи підсумкова оцінка склала ($13,9 \pm 0,2$) балів.

Тестування за рівнем денної сонливості за шкалою ESS-Epworth виявило у хворих на СОАГС ($15,5 \pm 0,2$) балів («помірна сонливість»), тоді як у осіб контрольної групи загальна оцінка становила ($3,8 \pm 0,2$) балів.

При оцінці індексу тяжкості безсоння (ISI) хворі набирали ($17,7 \pm 0,3$) балів, що входить у категорію «помірне безсоння».

За результатами тестування хворих за шкалою об'єктивної оцінки сну в усіх пацієнтів виявлено «порушений сон»: у хворих легкого ступеня ($19,8 \pm 1,8$), при середньому ступені – ($18,1 \pm 0,9$), а у найтяжчого контингенту – ($16,3 \pm 1,7$).

Згідно опитувальника «оцінки ризику апное уві сні stop-bang» хворі набрали ($5,7 \pm 0,3$) балів, що підтверджувало наявність СОАГС.

Виявлено, що у денний час у хворих переважає активність парасимпатичної нервової системи, а вночі під час зупинок дихання відбувається збудження симпатичної нервової системи, що призводить до дестабілізації вегетативних функцій організму.

При розширених полісомнографічних дослідженнях у цих же хворих виявлено суттєві порушення функцій зовнішнього дихання. Зокрема, базальна сатурація артеріальної крові киснем склала від ($93,5 \pm 0,3$) % – порівняльна група крові – до мінімальних її значень ($88,2 \pm 0,5$) % у найтяжчого контингенту хворих. На висоті апное сатурація артеріальної крові киснем понижувалася від ($85,4 \pm 1,8$) % – у пацієнтів з легким ступенем – до ($82,2 \pm 1,4$) % при середнім та до ($78,5 \pm 1,6$) % – у хворих з тяжким ступенем патології.

Серцево-судинна система у хворих у ранкові години функціонувала у гіпердинамічному режимі: зростав ударний об'єм крові, частота серцевих скорочень та артеріальний тиск (систолічний, діастолічний та середній). При цьому хвилинний об'єм серця у хворих виявився від 5,6 до 14 % вищим, ніж у осіб контрольної групи, а еритроцитний викид за рахунок серцевого викиду та вторинної поліцитемії зростав синхронно тяжкості патології.

Коефіцієнт економізації кровообігу засвідчував про пониження у хворих потенційних спроможностей системи кровообігу; індекс Робінсона у денний час прогресивно наростав у відповідності з тяжкістю патології, а загальний периферичний судинний опір (ЗПОС) у пацієнтів у денний час відповідав показникам верхньої границі норми.

У нічний час у хворих частота серцевих скорочень зростала на 30 % у порівнянні з показниками групи порівняння. При цьому циркадна динаміка серцевих скорочень становила: у осіб контрольної групи – 131,0; при патології легкого ступеня – 119,3; середнього – 118,1; тяжкого – 115,2. Такі дані чітко вказують на підвищення активації симпатичної нервової системи саме вночі.

У хворих на СОАГС уночі базальний АТдіаст. зростав на більш суттєву величину, порівняно з систолічним. Коефіцієнт економічності системи кровообігу у пацієнтів групи порівняння під час сну знижувався до 40 % від денних показників. У хворих легкого ступеня КЕК виявився вищим на 11,4 %; середньої тяжкості – на 8,0 %; а тяжкого – на 25,8 %.

Отримані результати вказують на те, що серцево-судинна система під час нічного сну працює у більш напруженому режимі, аніж це необхідно для повноцінного відпочинку. Найінформативнішим виявився індекс Робінсона: у осіб групи контролю – $64,8 \pm 1,2$, у хворих легкого ступеня – $87,4 \pm 2,1$, при середній тяжкості $94,2 \pm 2,3$, а у найтяжчого контингенту – $113,3 \pm 2,5$.

У хворих на СОАГС уночі загальний периферичний судинний опір зростав відповідно на 6,4 %; на 10,0 % та на 11,5 % порівняно з нормою.

Така багаторазова протягом ночі стимуляція роботи серця і підвищення тону артеріол з часом сприяє формуванню у пацієнтів гіпертонічної хвороби, а часті та тривалі порушення мікроциркуляції зумовлюють формування органних порушень.

Установлено, що у хворих на СОАГС синхронно тяжкості патології зростають гемоконцентраційні показники. Киснева ємність крові у них збільшувалась від $(170,2 \pm 2,8)$ мл·л⁻¹ до $(188,8 \pm 1,8)$ мл·л⁻¹.

У денний час сатурація артеріальної крові у хворих на СОАГС не порушувалася, а ступінь гемічної гіпоксії (СГГ) у хворих з легкими порушеннями виявився $(- 2,7 \pm 0,1)$ %, у пацієнтів середнього ступеня $(- 8,9 \pm 0,3)$ та у тяжких хворих $(- 10,9 \pm 0,6)$ %.

Інтегральний показник кисневої недостатності (ІПКН), цифрове значення якого визначається у відсотках, є сумою гіпоксій: гемічної (СГГ), легеневої (СЛГ) та циркуляторної (СЦГ). Показник із знаком «+» вказує на пониження питомої долі даного компонента у забезпеченні кисневого балансу, а знак «-» – на його підвищення.

Установлено, що у хворих на СОАГС удень ІПКН виявлявся суттєво вищим від норми: на $(- 14,5 \pm 0,4)$ % – лише у хворих з найтяжчою патологією.

Енергетичний обмін у пацієнтів усіх груп був вищим понад основний обмін: на 14,5 % у осіб контрольної групи, на 14,8 % – при легкій патології, на 19,1 % – при патології середнього ступеня та на 31,1 % у найтяжчих хворих. Інтенсивність тканинного дихання у них виявилася понад 100 %, а коефіцієнт утилізації кисню – від 36,0 % до 33,7 %.

Під час сну ІПКН баз. в усіх хворих виявився із знаком «+»: у хворих легкого ступеня $(9,5 \pm 0,2)$ %, середнього $(7,6 \pm 0,1)$ % і тяжкого $(12,3 \pm 0,3)$ %.

При цьому у хворих з патологією легкого ступеня СЛГ баз. практично нівелюється підвищенням у них кисневої ємності крові внаслідок відносної поліцитемії, СЦГ баз. становив $(9,1 \pm 0,2)$ %. На висоті апное-гіпопное СЛГ мін. сягав $(9,8 \pm 0,3)$ %, що стимулює включення компенсаторних механізмів серцево-судинної системи: пониження СЦГ від $(9,1 \pm 0,2)$ % до $(2,4 \pm 0,2)$ % .

У хворих середнього ступеня цифрове значення ПКНбаз. ($7,6 \pm 0,3$) % формують легенева та циркуляторна гіпоксії. СГГ у ($-8,9 \pm 0,3$) % виступає суттєвим компенсаторним механізмом. Під час апное ступінь легеневої гіпоксії зростає до ($12,4 \pm 0,4$) %, що компенсується підвищенням серцевого викиду: СЦГ у цей час знижувався від ($12,7 \pm 0,3$) % до ($4,1 \pm 0,3$) % .

У тяжкого контингенту хворих ПКНбаз. зумовлений СЛГбаз. у ($6,0 \pm 0,3$) % та СЦГбаз. у ($17,2 \pm 0,2$) %, що частково компенсується СГГ у ($-10,9 \pm 0,6$) %. На висоті апное-гіпопное підвищення СЛГмін. до ($17,2 \pm 0,2$) % компенсується серцево-судинними механізмами (СЦГ знижувався на понад 10 %).

У нічний час відсоток відхилень від належного енергетичного обміну у осіб контрольної групи виявився ($-5,2 \pm 0,5$) %. У хворих на СОАГС енергетичний обмін підвищувався, сягаючи результатів із знаком (+). При цьому простежувалась пряма залежність величин цих показників від тяжкості патології: від ($0,7 \pm 0,2$)% до ($11,2 \pm 0,9$) %.

Енергетичний обмін (баз.) у хворих, у порівнянні з контролем, зростає від ($2348,4 \pm 39,0$) до ($2660,5 \pm 49,8$) ккал., що зумовлено гіпоксично-гіперкапнічною стимуляцією симпатичної нервової системи. У цей час у хворих відмічалось зростання хвилинного споживання кисню тканинами понад контрольні значення у ($94,8 \pm 2,0$) %: у хворих легкого ступеня до ($100,7 \pm 1,7$) %, при середній тяжкості до ($101,5 \pm 1,2$) %, а при тяжкій патології до ($111,1 \pm 2,1$) %.

Такі особливості функціонування кисневого балансу у нічний час сприяють його порушенню і у день: гіперактивність серцево-судинної системи «закріплюється» на тривалий час, формуючи передумови розвитку артеріальної гіпертензії, а зростання гемічного компонента компенсації – підвищенню в'язкості крові, що є важливим фактором ризику тромбоутворень.

Для оцінювання особливостей емоційно-поведінкових реакцій, а також морфологічних досліджень серця та його шлуночків проведено експеримент на 42-х щурах. У тварин під барбітуровим наркозом моделювали СОАГС, перекриваючи ротову та носову щілини спеціально сконструйованим пристроєм тривалістю 2-2,5 секунд протягом кожної хвилини. На 4-ту, 12-ту та 18-ту добу експерименту у щурів оцінювали орієнтувальну-пошукову та емоційну активність за тестом «відкрите поле», а після його завершення досліджували масометричну характеристику серця.

Установили, що під час моделювання інспіраторної асфіксії у щурів різко знижувався внутрішньоплевральний тиск: до мінус $(8,7 \pm 0,5)$ мм вод.ст., тоді як при звичайному диханні він становив мінус $(1,5 \pm 0,3)$ мм вод.ст.

У тварин відмічали достовірні зміни поведінкових реакцій, що проявлялися суттєвим зниженням локомоторної і дослідницької активності та засвідчувало їхню здатність до погіршення адаптації, на відміну від інтактних тварин.

При масометричному дослідженні серця у щурів виявляли достовірне підвищення як загальної його маси, так і окремих відділів. Достовірно зростали також показники шлуночкового та серцевого індексів. Це вказує на те, що під впливом циклічних епізодів гіпоксії та гіперкапнії при обструкції дихальних шляхів, а також від'ємного внутрішньоплеврального тиску виникає підвищене кровонаповнення судин малого кола кровообігу. Останнє викликає підвищення навантаження на серце та формування як абсолютної його гіпертрофії, так і зростання маси окремих камер серця.

Наукова новизна отриманих результатів. Проведено комплексне психосоматичне дослідження центральної та автономної нервової систем у хворих на СОАГС. Установлено, що внаслідок інсомнічних розладів у хворих формується симптомокомплекс погіршення якості життя. При тестуванні за шкалою проявів тривоги Гамільтона (НАМ-А), вперше

застосованого у хворих на СОАГС, виявлено, що на фоні неповноцінного нічного сну та патологічної денної сонливості у пацієнтів розвивається «симптоматична тривога».

Установлено, що у хворих на СОАГС відбувається зсув вегетативного балансу у сторону переважання парасимпатичної нервової системи, на фоні якого під час епізодів апное-гіпопное надмірно активізується симпатoadреналова система, що призводить до вегетативного дисбалансу.

Вперше оптимізовано методику комплексного неінвазивного дослідження гемодинаміки та кисневого балансу, на основі чого у хворих на СОАГС виявлено адаптаційну перебудову дихального центру, що проявляється пониженням його чутливості до критичних показників газового складу крові; системи гемодинаміки, що проявляється зростанням як серцевого викиду, так і підвищенням загального периферичного судинного опору; системи крові, що проявляється синдромом вторинної поліцитемії.

Установлено, що такі особливості компенсаторного реагування організму на нічні епізоди гіпоксії та гіперкапнії сприяють формуванню у хворих на фоні обструктивного апное ще й феномену центрального сонного апное; розвитку гіпертонічної хвороби; порушенню мікроциркуляції та органних ушкоджень; зростанню ризику тромбогенних ускладнень.

Вперше розроблено експериментальну модель синдрому обструктивного апное-гіпопное сну; при цьому досліджено особливості змін внутрішньоплеврального тиску, поведінкових реакцій, вегетативного статусу та масометричної характеристики серця тварин.

Практичне значення отриманих результатів. Застосування сімейними лікарями та медиками усіх профілів опитувальників: оцінки рівня денної сонливості за шкалою ESS- Epworth; оцінки індексу тяжкості безсоння (ISI); шкали об'єктивної оцінки сну; оцінки ризику апное уві сні stop-bang та шкали проявів тривоги Гамільтона (HAM-A) сприятиме ранньому виявленню

синдрому обструктивного апное-гіпопное сну та попередженню у них трансформування функціональних порушень у соматичну патологію.

Впровадження у медичну практику неінвазивного способу дослідження кисневого балансу сприятиме поглибленому виявленню його порушень у хворих відділень інтенсивної терапії та інших медичних закладів.

Запропоновану модель обструктивного сонного апное в експерименті можна використовувати для досліджень патофізіологічних та біохімічних процесів, які відбуваються в організмі хворих на СОАГС, розробки способів корекції та оцінки їхньої ефективності.

Результати дослідження впроваджені в практичну роботу кардіологічного відділення КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», відділення анестезіології та інтенсивної терапії КНП «Тернопільський обласний онкологічний диспансер» Тернопільської обласної ради.

Отримані результати досліджень використовуються у навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології, анестезіології та інтенсивної терапії, медичної біохімії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедрі патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету.

Ключові слова: синдром обструктивного апное-гіпопное сну, психологічні тести, гемодинаміка, гіпоксія, кисневий баланс, тканинне дихання, енергетичний обмін, експериментальна модель.

ANNOTATION

Soltani R.E. Sleep apnea syndrome: pathogenesis and clinical features of transformation of functional disorders into somatic pathology (clinical and experimental study).

Thesis for a Candidate Degree in Medical Sciences (PhD) in the specialty 222 “Medicine” (22 Health Care). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) is a pathological condition of night sleep disturbances due to inspiratory airway obstruction of various origins and a pause in respiration for more than 15 seconds with subsequent micro-awakenings, as a result of which patients do not sleep at night, and have pathological excessive day time sleepiness. A whole symptom complex of secondary functional changes is formed in the body, which causes the development of somatic pathology (neurological, cardiovascular, respiratory, etc.).

A complete polysomnographic examination was carried out in 86 patients, on the basis of which OSAHS was diagnosed: in 28 – mild, in 23 – moderate and 15 – severe. The control group consisted of 20 people of the same age years and body weight, whose diagnosis of OSAHS was not confirmed.

When studying the peculiarities of the central nervous system functioning, it was found that according to Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), patients with OSAHS scored (20.2 ± 0.4) points, which is considered “symptomatic concern”. In comparison with the control group, the final score was (13.9 ± 0.2) points.

Assessing the level of daytime sleepiness according to the ESS-Epworth scale in patients with OSAHS (15.5 ± 0.2) points (“moderate sleepiness”), while in the control group, the overall score was (3.8 ± 0.2) points.

When assessing the insomnia severity index (ISI), patients scored (17.7 ± 0.3) points, which belongs to the category of “moderate insomnia”.

According to the results of testing patients on the scale of objective assessment of sleep, all patients were found to have “interrupted sleep”: in mild patients 19.8 ± 1.8 , in moderate patients – 18.1 ± 0.9 , and in the most severe contingent – 16.3 ± 1.7 .

According to the questionnaire Stop-bang Sleep Apnea Risk Assessment, patients scored (5.7 ± 0.3) points, which confirmed the OSAHS presence.

It was found that the activity of the parasympathetic nervous system significantly predominates in the examined patients in the daytime. Under conditions of night rest against the background of increased background parasympathicomimetic manifestations of the body, during respiratory arrest there is excitation of the sympathetic nervous system, which leads to destabilization of the vegetative functions of the body.

The vast majority of patients had an enlarged tongue, thickening of the soft tissues of the mouth and a decrease in its volume due to the deposition of adipose tissue. Extended polysomnographic studies of the same patients revealed significant disturbances in the functions of external respiration. In particular, the basal saturation of arterial blood with oxygen ranged from $(93.5 \pm 0.3) \%$ (control group of blood, variant of the norm) to its minimum values $(88.2 \pm 0.5) \%$ in the most severe contingent of patients. There were clear correlations between the apnea-hypopnea index and the total number of desaturations and its index. Simultaneously, at the height of apnea, the saturation of arterial blood with oxygen decreased from $(85.4 \pm 1.8) \%$ – in patients with mild pathology – to $(82.2 \pm 1.4) \%$ in patients with moderate pathology and up to $(78.5 \pm 1, 6) \%$ – in patients with severe pathology.

The cardiovascular system in patients in the morning hours functioned in a hyperdynamic mode: increased stroke volume, heart rate and, accordingly, blood pressure (systolic, diastolic and mean). At the same time, the cardiac minute output in patients was from 5.6 % to 14 % higher than in the control group; erythrocyte output due to the increase in cardiac output, as well as secondary polycythemia, constantly increased synchronously with the severity of the pathology.

The coefficient of blood circulation economization indicated a decrease in the potential of the patients' circulatory system; Robinson index during the daytime also progressively increased in accordance with the pathology severity,

and the systemic vascular resistance (SVR) in patients during the daytime corresponded to the upper normal level.

At night, patients' heart rate increased by 30 % compared with patients in the control group. In this case, the circadian dynamics of heart rate were: in the control group – 131.0; with mild pathology – 119.3; with moderate pathology – 118.1; with severe pathology – 115.2. Such data clearly indicate an increased activation of the sympathetic nervous system precisely at night.

In patients with OSAHS at night, basal diastolic blood pressure increased by a significant amount compared with systolic one. Coefficient of blood circulation efficiency in patients of the control group during sleep decreased to 40 % compared with the data obtained during the daytime. In patients of the 1st group, coefficient of blood circulation was higher by 11.4 %; 2nd group – by 8.0 %; and 3rd group – by 25.8 %.

The results obtained indicate that the cardiovascular system during night sleep is operating more intensely than it is necessary for proper rest. The Robinson index turned out to be the most informative: in the control group – 64.8 ± 1.2 , in patients with mild cases – (87.4 ± 2.1), in patients with moderate cases – 94.2 ± 2.3 , and in patients with the most severe contingent – 113.3 ± 2.5 .

During the nighttime, OSAHS patients showed an increase in the total peripheral vascular resistance: by 6.4 %; by 10.0 % and by 11.5 % respectively, compared with the norm, which also indicates the vascular mechanism of arterial hypertension.

Such repeated during the nighttime stimulation of the heart performance and arterioles hypertension over time leads to the formation of hypertension in patients, and frequent and persistent microcirculation dysfunctions in these cases lead to the further formation of organ disorders.

In the study of the oxygen balance, it was found that in patients with OSAHS, hemoconcentration values increase synchronously with the pathology

severity, in consequence of which blood oxygen content increased in all patients with different degrees of severity: from (170.2 ± 2.8) to (188.8 ± 1.8) ml \cdot l⁻¹.

Arterial blood saturation in OSAHS patients during the daytime was not violated, and the hemic hypoxia degree in patients with mild disorders was $(-2,7 \pm 0,1)$ %, with moderate disorders $(-8,9 \pm 0,3)$ % and with severe disorders $(-10,9 \pm 0,6)$ %.

The integral indicator of oxygen deficiency (IIO), the numerical value of which is determined as a percentage, is the sum of the following hypoxia: hemic (hemic hypoxia degree), pulmonary (pulmonary hypoxia degree) and circulatory (circulatory hypoxia degree). The indicator with the “+” sign indicates a decrease in the specific part of this component in ensuring the oxygen balance, and the “-” sign indicates its increase.

It was found that in OSAHS patients during the daytime integral indicator of oxygen deficiency was significantly higher than normal – by $(-14,5 \pm 0,4)$ % – only in patients with the most severe pathology.

Energy metabolism in patients of all groups was higher than the basal metabolism: 14.5 % in the control group, 14.8 % – patients of mild pathology, 19.1 % – patients of moderate pathology and 31.1 % – patients of severe pathology. Therefore, they had more than 100 % of the tissue respiration intensity, and the oxygen utilization rate was from 36.0 % to 33.7 %.

During sleep, IIO_{bas} in all patients was with a “+” sign: in mild patients $(9,5 \pm 0,2)$ %, moderate $(7,6 \pm 0,1)$ % and severe $(12,3 \pm 0,3)$ %.

At the same time, in patients with mild pathology, the pulmonary hypoxia degree (PHD)_{bas} is practically leveled by increase in blood oxygen content owing to relative polycythemia, circulatory hypoxia degree (CHD)_{bas} is $(9,1 \pm 0,2)$ %. At the height of apnea-hypopnea, PHD_{min} reaches $(9,8 \pm 0,3)$ % and occupies the lion's share of IPKN. Simultaneously, additional compensatory mechanisms are activated on the part of the cardiovascular system,

which provide an increase in oxygen delivery to the tissues. A manifestation of this is a decrease in CHD from $(9.1 \pm 0.2) \%$ – basal values – to $(2.4 \pm 0.2) \%$ – minimum.

In moderate patients, a digital value of IOD_{bas.}, which is $(7.6 \pm 0.3) \%$, is formed by pulmonary and circulatory hypoxia. Hemic hypoxia degree (HHD) in $(-8,9 \pm 0,3) \%$ acts as the essential compensatory mechanism. During apnea, the degree of pulmonary hypoxia increases to $(12.4 \pm 0.4) \%$, which is largely offset by an increase in cardiac output: CHD at this time decreases from $(12.7 \pm 0.3) \%$ – basal data – to $(4.1 \pm 0.3) \%$ – its minimum values.

In the severe contingent of patients, the digital value of IOD_{bas.} is conditioned by PHD_{bas.} in $(6.0 \pm 0.3) \%$ and CHD_{bas.} in $(17.2 \pm 0.2) \%$, which is partially compensated by HHD $(-10.9 \pm 0.6) \%$. At the height of apnea-hypopnea increase in PHD_{min.} up to $(17.2 \pm 0.2) \%$ is compensated by cardiovascular mechanisms (CHD decreases by more than 10 %).

At night, the percentage of deviations from proper energy metabolism in the control group was $(-5.2 \pm 0.5) \%$. In OSAHS patients, energy metabolism increased, reaching results with a (+) sign. At the same time, there is a clear direct dependence of the value of these indicators on the pathology severity: from $(0.7 \pm 0.2) \%$ to $(11.2 \pm 0.9) \%$ more appropriate basal metabolism.

Energy metabolism (base) in patients, in comparison with the control, increased from (2348.4 ± 39.0) to (2660.5 ± 49.8) kcal., which is due to hypoxic-hypercapnic stimulation of the sympathetic nervous system. Therefore, at this time, patients showed an increase in minute oxygen consumption by tissues above the control values in $(94.8 \pm 2.0) \%$: in mild patients to $(100.7 \pm 1.7) \%$, in moderate patients to $(101.5 \pm 1.2) \%$, and in patients with severe pathology up to $(111.1 \pm 2.1) \%$.

Such features of the functioning of the oxygen balance at night contribute to its disruption during the daytime: the hyperactivity of the cardiovascular system is “fixed” for a long period of time, forming the prerequisites for the development of

arterial hypertension, and the growth of the hemic component of compensation – for an increase in blood viscosity, which is an important risk factor for thrombosis.

To assess the characteristics of emotional and behavioral responses, as well as morphological studies of the heart and its ventricles, an experiment was performed on 42 rats. For this purpose, OSAHS was modeled in animals under barbituric anesthesia, closing the cavity and nasal slit with a specially designed device lasting 2-2.5 seconds for each minute. On the 4th, 12th and 18th days of the experiment, rats were evaluated for orientation and search and emotional activity by the “open field” test, and after its completion, the massometrical characteristics of the heart were examined.

It was found that during the simulation of inspiratory asphyxia in rats, the intrapleural pressure increased sharply: to minus (8.7 ± 0.5) mmAq, while in normal respiration it was minus (1.5 ± 0.3) mmAq.

In animals, significant changes in behavioral responses were observed, which were manifested by a significant decrease in locomotor and research activity and showed their ability to impair adaptation, in contrast to intact animals.

Massometrical heart examination in rats revealed a significant increase in both its total mass and its individual chambers. Ventricular and cardiac values significantly increased as well. This indicates that under the influence of cyclic episodes of hypoxia and hypercapnia, caused by the phenomenon of airway obstruction, as well as an increase in intrapleural pressure during inspiratory asphyxia, hypertension occurs in the pulmonary circulation system. The latter causes an increase in the load on heart and formation of both its absolute hypertrophy and increase in the mass of individual ventricles.

Scientific novelty of the results obtained. A comprehensive psychosomatic study of the central and autonomic nervous systems in patients with OSAHS has been carried out. It has been established that as a result of insomnia disorders, patients get a symptom complex of deteriorating quality of life. When tested on the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), firstly applied to the patients with

OSAHS, it was found that against the background of poor sleep at night and pathological daytime sleepiness, patients develop “symptomatic anxiety”.

It has been established that in patients with OSAHS there is a shift of autonomic balance towards the predominance of the parasympathetic nervous system, against which during episodes of apnea-hypopnea the sympathetic-adrenal system is excessively activated, which leads to autonomic imbalance.

For the first time, the method of complex non-invasive study of hemodynamics and oxygen balance was optimized, on the basis of which adaptive reorganization of the respiratory center was revealed in patients with OSAHS, which is manifested by a decrease in its sensitivity to critical blood gas composition; hemodynamic system, which is manifested by an increase in both cardiac output and an increase in total peripheral vascular resistance; blood system, manifested by secondary polycythemia syndrome.

It has been determined that such features of the body's compensatory response to nocturnal episodes of hypoxia and hypercapnia contribute to the formation of the phenomenon of central sleep apnea in patients with obstructive apnea; development of hypertension; microcirculation disorders and organ damage; increased risk of thrombotic complications.

An experimental model of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome was first developed; simultaneously, the peculiarities of changes in intrapleural pressure, behavioral reactions, vegetative status and massometric characteristics of the heart of animals were studied.

Practical significance of the results obtained. Application by family therapists and physicians of all profiles of questionnaires: estimates of the level of daytime sleepiness on the ESS-Epworth scale; insomnia severity index (ISI) estimates; scales of objective assessment of sleep; assessment of the risk of sleep apnea stop-bang and the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) will contribute to the early detection of obstructive sleep apnea-hypopnea and prevent their transformation of functional disorders into somatic pathology.

The implementation of a non-invasive method of studying the oxygen balance in medical practice will contribute to the in-depth detection of its disorders in patients of intensive care units and other medical institutions.

The proposed model of obstructive sleep apnea in the experiment can be used to study the pathophysiological and biochemical processes occurring in the body of patients with OSAHS, to develop methods for correction and evaluation of their efficiency.

The results of the study are implemented in the practical work of the Cardiology Department of Ternopil Municipal City Hospital № 2, Department of Anesthesiology and Intensive Care of Ternopil Regional Oncology Dispensary of Ternopil Regional Council.

The research results obtained are used in the educational process at the departments of Pathological Physiology, Anesthesiology and Intensive Care, Medical Biochemistry of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Pathological Physiology of Ivano-Frankivsk National Medical University.

Keywords: obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, psychological tests, hypoxia, hemodynamics, oxygenbalance, tissuer expiration, energy metabolism, experiment.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Солтані Р. Е. Патолофізіологічні особливості системної гемодинаміки та кисневого забезпечення тканин у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну у денний час. *Шпитальна хірургія*. 2020. № 4. С. 58–63.

2. Солтані Р. Е. Особливості функціонування серцево-судинної системи у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное у нічний час. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2020. № 4. С. 114–117.

3. Soltani R. E. Energy metabolism and tissue respiration in patients with obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 10. P. 252–258.

4. Солтані Р. Е. Особливості емоційно-поведінкових реакцій у щурів при моделюванні у них синдрому апное сну. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2020, № 4. С. 63–68.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Солтані Р. Е. Синдром професійного вигорання у службовців: фактори ризику. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали VIII наук.-практ. конф., 01-02 жовтня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 93–94.

6. Солтані Р. Е. Синдром сонного апное: фактори ризику. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали Х наук.-практ. конф., 05-06 жовтня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 40.

7. Солтані Р. Е. Клініко-анамнестичні особливості у пацієнтів з синдромом сонного апное. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 74–76.

8. Солтані Р. Е. Особливості функціонування серцево-судинної системи у хворих на синдром сонного апное. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XI наук.-практ. конф., 4–5 жовтня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 33.

9. Солтані Р. Е. Роль синдрому сонного апное у формуванні соматичної патології та ризику ускладнень в анестезіологічній практиці. *Біль, знеболювання та інтенсивна терапія*. 2018. № 1 (82). С. 96–98.

10. Солтані Р. Е. Зміни вегетативного статусу та системної гемодинаміки у хворих на синдром сонного апное. *Здобутки клінічної та*

експериментальної медицини: зб. матеріалів підсумкової наук.-практ. конф. 13 червня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 25–26.

11. Гнатів В. В., Солтані Р. Е. Особливості порушень кисневого балансу у хворих на синдром обструктивного апное сну на етапі артеріалізації крові організмом. *Біль, знеболювання та інтенсивна терапія*. 2020. № 1 (90). С. 65–66

12. Солтані Р. Е. Патофізіологічні особливості системної гемодинаміки у денний час у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну. *II Галицькі читання : Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : матеріали XII наук.-практ. конф., 29-30 жовтня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 97–98.*

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	23
Вступ	25
Розділ 1 Синдром сонного апное: психо-фізіологічні та соматичні особливості порушень у пацієнтів і в експерименті на тваринах (огляд літератури)	32
1.1 Механізм розвитку синдрому обструктивного апное-гіпопное сну	33
1.2 Особливості уражень нервової системи у хворих на синдром сонного апное	37
1.3 Взаємозв'язок синдрому обструктивного апное-гіпопное сну та захворювань серцево-судинної системи	40
1.4 Особливості уражень дихальної системи при синдромі обструктивного апное-гіпопное сну та його діагностика	46
1.5 Дослідження синдрому обструктивного апное-гіпопное сну в експерименті	50
Розділ 2 Матеріал та методи досліджень	53
2.1 Матеріал досліджень	53
2.2 Методи досліджень пацієнтів з синдромом обструктивного апное-гіпопное сну	55
2.2.1 Об'єктивні методи обстеження розладів сну (поліграфічні)	55
2.2.2 Дослідження психіки у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну	57
2.2.3 Дослідження кисневого балансу	57
2.2.4 Статистична обробка матеріалів	65
Розділ 3 Особливості функціонування нервової системи у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну	66

3.1 Особливості діяльності центральної нервової системи у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну	66
3.1.1 Оцінка проявів тривоги у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну за шкалою Гамільтона	68
3.1.2 Оцінка рівня денної сонливості у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну	70
3.1.3 Оцінка якості сну у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну за шкалою індексу тяжкості інсомнії	72
3.1.4 Результати опитувань хворих за шкалою об'єктивної оцінки сну	74
3.1.5 Результати тестування хворих за опитувальником оцінки ризику апное уві сні stop-bang	75
3.2 Особливості функціонування автономної нервової системи у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну	77
Розділ 4 Клінічні особливості та патофізіологічне обґрунтування функціональних змін дихальної та серцево-судинної систем у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну удень та вночі	82
4.1 Клініко-патофізіологічні особливості функції зовнішнього дихання у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну	82
4.2 Особливості функціонування серцево-судинної системи у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну	89
Розділ 5 Особливості функціонування кисневого балансу у хворих на синдром обструктивного апное – гіпопное сну удень та вночі	101
5.1 Особливості артеріалізації крові у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну	101
5.1.1 Роль гемічного та легеневого компонентів кисневого балансу у артеріалізації крові досліджуваних пацієнтів у денний час	101

5.1.2 Роль легенів у забезпеченні артеріалізації крові у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну у нічний час	103
5.2 Особливості киснево-транспортної функції крові у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну	106
5.2.1 Кисневе забезпечення тканинного дихання у хворих у денний час	106
5.2.2 Кисневе забезпечення тканинного дихання у пацієнтів уночі	110
5.3 Особливості енергетичного обміну і тканинного дихання у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну	114
5.3.1 Енергетичний обмін і тканинне дихання у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну удень	115
5.3.2 Особливості енергетичного обміну і тканинного дихання у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну уночі	119
Розділ 6 Особливості емоційно-поведінкових реакцій та морфологічних порушень серця при синдромі сонного апное в експерименті	124
6.1 Внутрішньоплевральний тиск у інтактних тварин та при моделюванні їм синдрому обструктивного апное-гіпопное сну	125
6.2 Динаміка емоційно-поведінкових реакцій у щурів при моделюванні у них синдрому обструктивного апное-гіпопное сну	127
6.3 Морфологічні порушення серця щурів при моделюванні у них синдрому обструктивного апное-гіпопное сну	133
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	136
Висновки	154
Практичні рекомендації	157
Список використаних джерел	158
Додатки	183

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- $Da-vO_2$ – артеріовенозна різниця за киснем, $мл \cdot л^{-1}$;
 SaO_2 – насиченість гемоглобіну артеріальної крові киснем, %;
 SvO_2 – насиченість киснем змішаної венозної крові, %;
 АТ діаст. – артеріальний тиск діастолічний, кПа;
 АТ пульс.- артеріальний тиск пульсовий, кПа;
 АТ сист. – артеріальний тиск систолічний, кПа;
 ВІК – вегетативний індекс Кердо;
 ЕВ – еритроцитний викид, $л \cdot м^{-2}$;
 ЕО – енергетичний обмін, ккал;
 $ЕТО_2$ – гемодинамічна ефективність транспортування кисню, $мл \cdot л^{-1}$;
 ЗПОС – загальний периферичний опір судин, $дин \cdot с^{-1} \cdot см^{-5}$;
 ІАГ – індекс апное-гіпопное;
 ІДР – індекс дихальних розладів;
 ІПКН – інтегральний показник кисневої недостатності, %;
 ІР – індекс Робінсона;
 $ІСпO_2 - (VO_2)$ – індекс споживання кисню, $мл \cdot хв^{-1} \cdot м^{-2}$;
 ІТЕК – індекс тканинної екстракції;
 ІТкД – індекс тканинного дихання, %;
 $ІТО_{2o}$ – індекс транспортування кисню оптимальний, $мл \cdot м^{-2} \cdot хв^{-1}$;
 $ІТО_{2p}, (DO_2)$ – індекс транспортування кисню реальний, $мл \cdot м^{-2} \cdot хв^{-1}$;
 $КВО_2$ – коефіцієнт використання кисню організмом;
 КЄК – киснева ємність крові, $мл \cdot л^{-1}$;
 КЄКо – киснева ємність крові оптимальна, $мл \cdot л^{-1}$;
 КЄКр – киснева ємність крові розрахункова, $мл \cdot л^{-1}$;
 КЄКф – киснева ємність крові фактична, $мл \cdot л^{-1}$;
 $КУO_2$ – коефіцієнт утилізації кисню, %;
 НОО – належний основний обмін, ккал;

НХСпО₂ – належне хвилинне споживання кисню, мл·хв⁻¹;

ПТ – поверхня тіла, м²;

СаО₂ – вміст кисню в артеріальній крові, мл·л⁻¹;

САТ – середній артеріальний тиск, кПа;

СвО₂ – вміст кисню у змішаній венозній крові мл·л⁻¹;

СГГ – ступінь гемічної гіпоксії, %;

СІ – серцевий індекс, мл·хв⁻¹·м⁻² ;

СІо- серцевий індекс оптимальний, мл·хв⁻¹·м⁻²;

СЛГ – ступінь легеневої гіпоксії, %;

СОАГС – синдром обструктивного апное-гіпопное сну

СЦГ – ступінь циркуляторної гіпоксії, %;

УОК – ударний об'єм крові, мл;

УОО₂ – ударний об'єм кисню, мл;

ХОО₂ – хвилинний об'єм кисню, мл·хв⁻¹;

ХОС – хвилинний об'єм серця, л хв⁻¹;

ХОСо – хвилинний об'єм серця оптимальний, мл·хв⁻¹;

ХСпО₂ – хвилинне споживання кисню, мл·хв⁻¹;

ЧСС – частота серцевих скорочень, уд·хв⁻¹.

ВСТУП

Актуальність теми. Поширеність синдрому обструктивного апное гіпопное сну (СОАГС) у розвинутих країнах становить 5-7 % серед населення, старшого 30 років. При цьому близько третини таких хворих мають середній або тяжкий ступінь захворювання та потребують відповідної корекції [20, 153].

Смертність від окремо існуючого СОАГС складає 6,0-8,0 % (смерть уві сні).

Проблема синдрому апное уві сні є також актуальною і тому, що СОАГС є фактором ризику виникнення таких загрозливих для життя станів, як інсульт, інфаркт міокарда, порушення серцевого ритму [148].

Оскільки епізод апное за своєю сутністю є асфіксією і призводить до гіпоксії, гіперкапнії і метаболічного ацидозу, СОАГС негативно впливає на функцію різних органів та систем [187].

Одними з перших симптомів, які відмічають пацієнти, хворі на СОАГС, є неврологічні [2]. Порушення сну при синдромі сонного апное-гіпопное негативно впливає на якість життя пацієнтів. Вони відмічають патологічну сонливість вдень, підвищену втомлюваність, депресії. Пониження концентрації уваги в денний час у них суттєво підвищує ризик травматизму та нещасних випадків на виробництві, у побуті та в повсякденній діяльності [19].

СОАГС відіграє важливу роль у формуванні серцево-судинної патології [31, 184]. У рекомендаціях Американського Національного комітету синдром обструктивного апное сну розглядається як можлива причина розвитку вторинної артеріальної гіпертензії [153]: зростання частоти епізодів апное прямо впливає на підвищення рівня ранкового артеріального тиску. Під час дихальних пауз може розвиватись порушення серцевого ритму [53]. Все частіше синдром сонних апное називають причиною розвитку

інсультів у молодих чоловіків, ішемії та інфаркту міокарда у пацієнтів з атеросклерозом [1].

За даними літератури, не дивлячись на численні дослідження, дискутабельними залишаються питання, пов'язані з характером клініко-функціональних порушень системи дихання у хворих із поєднаною патологією. Синдром сонних апное погіршує перебіг та прогноз хронічної легеневої патології, ХОЗЛ, бронхіальної астми та ін. [55, 124].

З огляду на вище викладене, тема дисертаційної роботи є актуальною, та присвячена важливому напрямку в медицині: своєчасному діагностуванню та поглибленому вивченню патофізіологічних особливостей розвитку синдрому обструктивного апное-гіпопное сну, виявленню ушкоджених ланок забезпечення кисневого гомеостазу та дослідженню механізмів трансформування функціональних порушень у соматичну патологію як у клініці, так і в експерименті.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у межах планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології і анестезіології та інтенсивної терапії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України: «Системні та органічні порушення за дії надзвичайних факторів на організм, механізми їх розвитку та патогенетична корекція» (номер державної реєстрації 0116 U003390).

Мета дослідження: дослідити патофізіологічні особливості функціональних порушень нервової, серцево-судинної системи та кисневого балансу і трансформування їх у соматичну патологію в клініці та динаміку морфо-функціональних порушень при синдромі обструктивного апное-гіпопное сну в експерименті.

Завдання дослідження:

1. Оцінити особливості порушень нервової системи у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну та їх клінічні прояви.

2. Дослідити патофізіологічні особливості функціонування серцево-судинної системи у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну вдень та вночі.

3. Виявити патогенетичні та клінічні особливості функціонування кисневого балансу у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну вдень та вночі.

4. Розробити експериментальну модель синдрому сонного апное у тварин.

5. Дослідити функціональні особливості та масометричні порушення серця при синдромі обструктивного апное-гіпопное сну в експерименті.

6. З'ясувати особливості механізму трансформування функціональних порушень у соматичну патологію при синдромі сонного апное.

Об'єкт дослідження: синдром обструктивного апное-гіпопное сну в клініці та експерименті.

Предмет дослідження: патофізіологічні особливості функціональних та соматичних порушень нервової, серцево-судинної і дихальної систем у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну та у тварин при моделюванні у них синдрому обструктивного апное-гіпопное сну.

Методи дослідження: статистичний та математичний аналіз результатів психофізіологічних, клінічних, біохімічних та інструментальних методів дослідження у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну та в експериментальних тварин.

Наукова новизна отриманих результатів. Проведено комплексне психосоматичне дослідження центральної та автономної нервової систем у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну.

Установлено, що внаслідок інсомнічних розладів у хворих формується симптомокомплекс погіршення якості життя. При тестуванні за шкалою проявів тривоги Гамільтона (НАМ-А), вперше застосованого у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну, виявлено, що на фоні

неповноцінного нічного сну та патологічної денної сонливості у пацієнтів розвивається «симптоматична тривога».

Установлено, що у хворих на синдром обструктивного апное-гіпноє сну відбувається зсув вегетативного балансу у сторону переважання парасимпатичної нервової системи, на фоні якого під час епізодів апное-гіпноє надмірно активізується симпато-адреналова система, що призводить до вегетативного дисбалансу.

Оптимізовано методику комплексного неінвазивного дослідження гемодинаміки та кисневого балансу як удень, так і під час сну, на основі чого у хворих на синдром обструктивного апное-гіпноє сну виявлено адаптаційну перебудову:

- дихального центру, що проявляється пониженням його чутливості до критичних показників газового складу крові;
- системи гемодинаміки, що проявляється зростанням як серцевого викиду, так і підвищенням загального периферичного судинного опору для покращення киснево-транспортної функції крові;
- системи крові, що проявляється синдромом вторинної поліцитемії, направленої на підвищення кисневої ємності крові.

Установлено, що такі особливості компенсаторного реагування організму на нічні епізоди гіпоксії та гіперкапнії сприяють формуванню у хворих на фоні обструктивного апное ще й феномену центрального сонного апное; розвитку гіпертонічної хвороби, порушенню мікроциркуляції та органних ушкоджень; зростанню ризику тромбогенних ускладнень.

Розроблено експериментальну модель синдрому обструктивного апное-гіпноє сну. При цьому в експерименті на щурах досліджено особливості змін внутрішньоплеврального тиску, поведінкових реакцій, вегетативного статусу та масометричної характеристики серця.

Практичне значення отриманих результатів. Застосування сімейними лікарями та медиками усіх профілів у широкого контингенту

хворих та диспансерних громадян наступних опитувальників: оцінки рівня денної сонливості за шкалою ESS- Epworth; оцінки індексу тяжкості безсоння (ISI); шкали об'єктивної оцінки сну; оцінки ризику апное уві сні stop-bang та шкали проявів тривоги Гамільтона (HAM-A) сприятиме ранньому виявленню синдрому обструктивного апное-гіпопное сну та попередженню у них трансформації функціональних порушень у соматичну патологію.

Впровадження у медичну практику неінвазивного способу дослідження кисневого балансу сприятиме поглибленому дослідженню його порушень у хворих відділень інтенсивної терапії та інших медичних закладів.

Запропоновану модель обструктивного сонного апное в експерименті можна використовувати для досліджень патофізіологічних та біохімічних процесів, які відбуваються в організмі хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну, розробки способів корекції та оцінки їхньої ефективності.

Результати дослідження впроваджені в практичну роботу кардіологічного відділення КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», відділення анестезіології та інтенсивної терапії КНП «Тернопільський обласний онкологічний диспансер» Тернопільської обласної ради.

Отримані результати досліджень використовуються у навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології, анестезіології та інтенсивної терапії, медичної біохімії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедрі патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Тему дослідження, а також його дизайн розроблено дисертантом разом з науковим керівником дисертації. Автором проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури, патентно-інформаційний пошук за темою, яка стосується особливостей порушень гомеостазу у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну.

Основні ідеї, їх оформлення і реалізацію способів діагностики та проведення експерименту належать здобувачу. Дисертант брала безпосередню участь у діагностиці та корекції хворих на синдром обструктивного апное-гіпноное сну. Вона особисто здійснила розробку основних теоретичних і практичних положень роботи. Інструментальні (полісомнографічні) і лабораторні обстеження хворих виконано за технічною допомогою працівників КЛ «Феофанія». Здобувач самостійно виконала статистичну обробку отриманих результатів, провела аналіз та узагальнення результатів дослідження і написала усі розділи дисертації, оформила висновки та практичні рекомендації щодо подальшого впровадження результатів досліджень. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, використано основні ідеї, клінічний матеріал, огляд літератури і статистичні дані автора.

Апробація результатів роботи. Основні положення та результати досліджень, які були отримані під час виконання дисертаційної роботи, оприлюднені на VIII науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 01-02 жовтня 2015 р.), X науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 05-06 жовтня 2017 р.), LXI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 7 червня 2018 р.), XI науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 4-5 жовтня 2018 р.), IV науково-практичній конференції «Галицькі анестезіологічні читання: Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (м. Тернопіль, 15-16 лютого 2018 р.), LXII науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 13 червня 2019 р.), V науково-практичній конференції «Галицькі анестезіологічні читання: Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (м. Тернопіль, 20-

21 лютого 2020 р.), XII науково-практичній конференції «ІІ Галицькі читання : Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм». (м. Тернопіль, 29-30 жовтня 2020 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових праць, у тому числі 3 статті у наукових фахових виданнях України, 1 – у періодичному науковому виданні іншої держави, що входить до Організації економічного співробітництва і розвитку та Європейського Союзу, 8 публікацій у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 191 сторінці, проілюстрована 20 таблицями і 12 рисунками. У роботі використано 28 формул. Робота складається з вступу, огляду літератури, описів матеріалу та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що містить 226 найменувань (87 – кирилицею, 139 – латиною), та додатків. Список використаних джерел і додатки викладено на 33 сторінках.

РОЗДІЛ 1
СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ-ГІПОПНОЕ СНУ:
ПСИХО-ФІЗІОЛОГІЧНІ ТА СОМАТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ І В ЕКСПЕРИМЕНТІ НА ТВАРИНАХ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Синдром обструктивного апное-гіпопное сну (СОАГС) – патологічний стан, який проявляється порушенням нічного сну, зумовлений обструкцією верхніх дихальних шляхів під час вдиху різного генезу та створенням в результаті цього від'ємного тиску в плевральній порожнині [39]. У хворих спостерігаються затримки дихання, тривалі (понад 15 сек.) епізоди гіпоксії та гіперкапнії, які спричинюють активацію симпатичної нервової системи та адреналін-індуковані короточасні пробудження [20]. Часті епізоди пробуджень (понад 5 протягом години) різко погіршують якість сну, в результаті чого хворі не висипляються, компенсаторно вдень розвивається патологічна сонливість; погіршується якість їхнього життя [136].

В організмі формується цілий симптомокомплекс вторинних функціональних змін, що спричинює розвиток вторинної патології (неврологічної, серцево-судинної, дихальної тощо).

Про актуальність цієї проблеми свідчить статистика. Одні автори [9] приводять цифри поширеності синдрому сонного апное (ССА) у розвинутих країнах у 5-7 % серед людей, старших 30 років; інші [189] приводять дані, що рівень поширеності СОАГС серед хворих середнього віку становить 9 % у жінок та 17 % у чоловіків; ряд авторів вважають, що навіть і ці цифри занижені.

З віком частота та ступінь тяжкості патології підвищуються, синдром СОАГС виявляють також частіше у хворих з надмірною масою тіла.

Смертність від окремо існуючого ССА складає 6,0-8,0 % (смерть уві сні) [90].

СОАГС становить настільки важливу проблему, що для її вивчення у США в 2012 році створено Американську Академію медицини сну (American Academy of Sleep Medicine Manual for Scoring Sleep) [212, 198].

З метою вивчення функціональних розладів та їхніх впливів на соматичні порушення здійснено літературний пошук і метааналіз за такими тематичними блоками: особливості функціонування нервової, серцево-судинної і дихальної систем у хворих на СОАГС та в експерименті на тваринах.

1.1 Механізм розвитку синдрому обструктивного апное-гіпноє сну

Згідно з результатами наукових досліджень, при обструктивному апное відмічається епізод зупинки дихання з пониженням у цей час інспіраторного потоку повітря на $\geq 90\%$ тривалістю > 10 секунд з подальшим зростанням зусиль дихальних м'язів для відновлення дихання. При гіпноє дихання повністю не призупиняється, однак інспіраторний потік повітря знижується на $\geq 30\%$ з десатурацією крові ($SpO_2 \geq 3\%$); виникає короткочасне пробудження (згідно даних ЕЕГ), під час якого підвищується тонус м'язів-дилататорів горла та відкривається просвіт дихальних шляхів для надходження до альвеол повітря.

З позицій патогенезу та клінічних особливостей перебігу, а також ускладнень, які виникають при цьому, як феномен апное, так і гіпноє становить собою єдину патологію, тому їх не доцільно розділяти окремо.

Феномен СОАГС можна пояснити наступним патофізіологічним механізмом.

В нормі дихання проявляється періодичною зміною інспіраторної та експіраторної фази. При цьому стимулом для здійснення видиху є накопичення в крові вуглекислого газу, який викликає подразнення хеморецепторів дихального центру. Звідсіля імпульс надходить до горлових

м'язів, внаслідок чого виникає підвищення їхнього тону та розширення просвіту горла. Приблизно через 200 мілісекунд імпульс від дихального центра надходить і до інспіраторних м'язів грудної клітки та діафрагми [39]. Відбувається розширення грудної клітки та надходження до легенів повітря [70].

Звуження верхніх дихальних шляхів будь-якого генезу під час сну призводить до того, що потік повітря проходить крізь їхній просвіт із більшою, ніж зазвичай, швидкістю; це створює вібрацію м'яких тканин. При цьому виникає звукова хвиля, яка сприймається навколишніми, як хропіння.

Якщо розширення просвіту горла в силу ряду причин відбувається недостатнім, то проходження повітря крізь звужені верхні дихальні шляхи супроводжується ефектом Бернуллі: проходження потоку повітря з підвищеною швидкістю при вдиханні супроводжується пониженням його тиску на стінки горла [70]. Під час сну може виникнути ситуація, коли цей тиск виявляється нижчим, аніж тиск м'яких тканин горла. Тоді його стінки змикаються, виникає феномен апное.

Ригідність стінок горла характеризується тиском закриття. Він визначається розрідженням, при якому стінки горла можуть зімкнутися. В нормі такий тиск перевищує мінус 25 см вод. ст. У людей, які хропуть, цей тиск зазвичай є нижчим від мінус 10 см вод. ст. У хворих на СОАГС він є ще нижчим: до мінус 2 см вод.ст. Відповідно, при цьому легко відбувається повне змикання стінок горла та феномен апное [19,21].

Зупинка дихання під час сну тривалістю 15–45 секунд призводить до гіпоксії, гіперкапнії та метаболічного ацидозу. Для того, щоб вдих все-таки відбувся, під впливом критичного пониження в крові pO_2 та критичного підвищення pCO_2 спрацьовує пробуджуючий стимул, який викликає різку активацію інспіраторних м'язів та пробудження хворого, тим самим рятуючи його від асфіктичної смерті [20].

Після мікропробудження відбувається серія нормальних дихальних циклів. Газообмін нормалізується, хворий засинає, однак через деякий час знову виникає інспіраторне змикання стінок горла, і патологічний процес повторюється.

Під час апное кожна спроба хворого вдихнути супроводжується зростанням розрідження у його плевральній порожнині.

У своїх дослідженнях Ніколін К.М. [39] описує наступні варіанти виникнення ефекту апное:

а) стимуляція м'язів горла із дихального центру недостатня для розширення звуженого просвіту горла (наприклад, у людей із надмірною масою тіла, при запальних процесах у порожнині рота тощо);

б) при надмірній релаксації м'язів (під дією алкоголю, снодійних препаратів, при гіпотиреозі, після перенесеного наркозу);

в) при дискоординації нейрореспіраторного імпульсу (відсутність паузи у 200 мсек. між тонізацією м'язів горла та інспірацією повітря).

Сприяючими факторами при цьому виступають: вік (з віком частота СОАГС зростає); стать (у чоловіків таке захворювання спостерігається у 1,5-3 рази частіше, ніж у жінок) [90]; надмірна маса тіла (внаслідок відкладання жиру відбувається звуження дихальних шляхів) [48]; ендокринні порушення (гіпотиреоз, актромегалія) [90]; інтоксикаційні фактори (алкоголь, снодійні, наркотичні анальгетики, тестостерон); захворювання дихальних шляхів та деформація кісток обличчя) [77]; алергічні та інфекційні захворювання, які сприяють набряку слизової оболонки [148]; викривлення носової перегородки; мікро- та ретрогнатія [75]; гіпертрофія тканин (мигдаликів, язичка, м'якого піднебіння) [90,91]; неврологічна патологія, що призводить до слабкості м'язів горла [32].

Критерієм ступеня тяжкості СОАСГ є індекс апное/гіпопное (ІАГ) – сумарна частота апное та гіпопное, які спостерігаються протягом години [156].

При цій частоті порушень дихання від 5 до 15 за годину авторами визначається, як легка ступінь, від 16 до 30 – середнього ступеня та понад 31 за годину – тяжка ступінь патології [214]. Однак результати наукових досліджень за останні роки засвідчують, що прогностична цінність визначення ІАГ для оцінки тяжкості, ймовірності ускладнень та лікувальної тактики є недостатньою [155]. Додатковими факторами оцінки ступеня тяжкості виступають: величина десатурації на фоні епізодів апное-гіпопное, ступінь порушення структури нічного сну, вираженість денної сонливості, серцево-судинні порушення, пов'язані з СОАГС (ішемічні зміни міокарда, порушення серцевого ритму та провідності, артеріальна гіпертензія, вираженість когнітивного дефіциту [102].

Обструктивне сонне апное (МКБ-Х J39) у тій чи іншій мірі притаманне усім людям з надмірною масою тіла (ІМТ >30), при цьому частіше відмічається у віці понад 50 років та у дітей з гіпертрофованими мигдаликами – у 24 % чоловіків та 9 % жінок. Захворювання часто супроводжується денною сонливістю (у 16 % чоловіків та 22 % жінок). Діагноз можна виставити при розпитуванні його або близьких родичів, однак у 90 % випадків синдром без відповідного повного полісомнографічного обстеження не буває діагностованим [44].

У 1998 році метаболічний синдром був об'єднаний із синдромом апное уві сні (САС) у синдром Z [53].

Згідно з даними наукової літератури, порушення якості життя хворих на синдром сонного апное, висока ймовірність у них передчасної смерті та виникнення ускладнень зі сторони неврологічної, серцево-судинної і дихальної систем активно вивчаються протягом багатьох років в усіх країнах світу і становлять високу актуальність [168, 209].

1.2 Особливості уражень нервової системи у хворих на синдром сонного апное

Одними з перших симптомів, які відмічають пацієнти, хворі на ССА, є неврологічні. Порушення сну при синдромі сонного апное негативно впливає на якість життя пацієнтів. Вони відмічають патологічну сонливість вдень, підвищену втомлюваність, депресії. Пониження концентрації уваги в денний час у них суттєво підвищує ризик травматизму та нещасних випадків на виробництві, у побуті та в повсякденній діяльності. При цьому дуже часто хворі не можуть пов'язати причини порушень свого самопочуття з інсомнічними розладами.

В рубриці «Хвороби нервової системи» МКХ-10 серед типів розладу сну цю патологію виділено під шифром G47.3 E66.2 – синдром обструктивних апное уві сні.

Для виявлення ступеня денної сонливості розроблено спеціальний діагностичний опитувальник: шкала сонливості Епворта (Epworth Sleepiness Scale). ESS була розроблена в 1990 році австралійським доктором Мюррей Джонсоном і названа на честь Epworth – центру сну, який він створив в 1988 році [145].

ESS-EPWORT використовується лікарями для оцінки денної сонливості. Досліджувана людина заповнює анкетні дані, у яких відображаються стани, при яких, ймовірно, вона дрімала протягом дня в різних ситуаціях[144]. Пацієнт оцінює можливість заснути у певній ситуації за 3-х бальною шкалою: 0 – засинання мало ймовірно, 1- ймовірність заснути невисока, 2 – помірна, 3- висока. Можливий ранг оцінки варіює від 0 до 24 балів. 0-7 – нема денної сонливості, 8-9 легка денна сонливість, 10-15 балів – середня ступінь понад 15 балів – денний сон.

Для досліджень особливостей порушень ЦНС у хворих на СОАГС автори рекомендують також застосовувати анкету для скринінгу синдрому

апноє під час сну [8], анкету бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну [49], індекс тяжкості інсомнії (ISI).

В залежності від етіології та клінічних проявів виділяють декілька варіантів порушень дихання під час сну: хропіння, синдром обструктивного апноє-гіпопноє сну (СОАГС), синдроми центрального апноє сну (включаючи дихання Чейна – Стокса) і гіповентиляція під час сну [46]. При цьому СОАГС є не лише одним із найбільш поширених, але й найбільш значимих сомнологічних захворювань.

Епізод апноє визначається як дихальна пауза під час сну з відсутнім або значним пониженням повітряного потоку тривалістю не менше 10 секунд, внаслідок чого понижується сатурація артеріальної крові киснем понад 4 % [91].

Обструктивне апноє супроводжується інспіраторним колапсом верхніх дихальних шляхів. Цим він принципово відрізняється від порушень дихання центрального генезу, які викликаються недостатністю респіраторних стимулів [94].

Вираженість дихальних порушень оцінюють на основі індексу апноє-гіпопноє, який визначається як середнє число епізодів апноє та гіпопноє або індексу дихальних порушень, який визначає середнє число всіх респіраторних подій (більше п'яти) протягом години сну. СОАС розділяють на легкого (≥ 5 – < 15), середнього (≥ 15 – < 30) і тяжкого (≥ 30) ступеня.

Факторами ризику розвитку СОАС є надмірна маса тіла, обвід шиї (понад 43 см), гіпертрофія м'якого піднебіння, язичка, щелепно-лицеві аномалії [97]. Клінічними проявами (з анамнезу) є: спонтанні засинання, денна сонливість, сон, який не приносить відчуття відпочинку, втомлюваність удень; пробудження вночі з відчуттями затримки дихання, нехватки повітря, голосне хропіння [99].

Любшина О.В. [32], досліджуючи метаболічний синдром та порушення сну, відмічає, що патогенетично проблема МС тісно пов'язана

з дисфункцією інтегративних неспецифічних структур головного мозку – лімбіко-ретикулярного комплексу, який проявляється нейроендокринно-обмінними, емоційними, вегетативними, мотиваційними та біоритмологічними розладами, в тому числі порушеннями циклу бадьорості-сну [8].

Проблема синдрому апное уві сні також актуальна і тому, що ССА є фактором ризику виникнення такого загрозливого для життя стану, як інсульт [1, 105].

Оскільки епізод апное за своєю сутністю є асфіксією і призводить до гіпоксії, гіперкапнії і метаболічного ацидозу, можна припустити, що синдром сонного апное може негативно впливати на функцію центральної нервової системи [105].

Обструктивні апное супроводжуються значними коливаннями мозкового кровообігу, що може призвести до критичного пониження церебральної перфузії та гострого порушення мозкового кровообігу. Особливо це важливо тому, що під час апное виникає підвищення артеріального тиску. Епізод обструктивного апное зазвичай завершується активацією ЦНС, тобто мікропробудженням, яке проявляється короточасним зростанням мозкової активності. У свою чергу, неврологічні порушення, зумовлені порушеннями мозкового кровообігу, можуть ускладнити перебіг синдрому обструктивних порушень сну внаслідок більш виражених порушень центральної регуляції дихання та виникненням дискоординації нейрореспіраторного імпульсу [39].

У хворих з синдромом апное порушення мозкового кровообігу виникають у 5,5 % випадків; при тяжкому ступені цих порушень – у 99 %, у той час, як у пацієнтів без СОАГС поширеність такої патології становить 2 % [39].

Тому настільки важливим є виявлення ранніх проявів інсомнічних порушень у досліджуваних, що можна здійснити простим анкетуванням.

Застосування традиційних та впровадження інших існуючих опитувальників сприятиме своєчасній діагностиці СОАГС та попередженню грізних ускладнень зі сторони ЦНС.

Про особливості стимулювання симпатичного відділу автономної нервової системи періодично виникаючими приступами апное та гіперкатехоламінемією, яка при цьому розвивається, є достатньо багато публікацій [174, 198]. Разом з тим, про роль парасимпатичного відділу автономної нервової системи у формуванні СОАГС у науковій літературі публікацій нема.

1.3 Взаємозв'язок синдрому обструктивного апное–гіпопное сну та захворювань серцево-судинної системи

Обструктивні порушення дихання під час сну у декілька разів підвищують ризик виникнення кардіореспіраторних порушень [149].

Хронічна гіпоксемія стимулює вторинний еритроцитоз, що супроводжується порушеннями реологічних властивостей крові та ймовірним виникненням судинних катастроф.

У рекомендаціях Американського Національного комітету синдром обструктивного апное сну розглядається як можлива причина розвитку вторинної артеріальної гіпертензії: зростання частоти епізодів апное прямо впливає на підвищення рівня ранкового артеріального тиску. Під час дихальних пауз може розвиватись порушення серцевого ритму [151, 152].

У 20 % пацієнтів спостерігається підвищення тиску в легеневій артерії, що сприяє формуванню у них легеневого серця з правошлуночковою недостатністю.

Для хворих під час сну типові порушення ритму серця та його провідності: прогресуюча брадикардія, аж до асистолії. Після відновлення

вентиляції брадикардія різко змінюється тахікардією (в літературі це описано як «ефект пірнальника»).

Періодична зміна активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи під час розладів дихання є причиною порушень електричної стабільності серця. Це проявляється браді- та тахіаритміями, виникненням А-V блокад, що сприяє зростанню ризику розвитку ішемічної хвороби серця, стенокардії, інфаркта міокарду [20].

Пов'язану з обструктивними порушеннями дихання синусову аритмію під час сну інколи помилково трактують як синдром слабості синусового вузла, а хворим необгрунтовано імплантують штучний водій серцевого ритму. За останні роки відмітили взаємозв'язок апное сну з фібриляцією передсердь, ішемічною хворобою серця, включаючи інфаркт міокарду [147].

Все частіше синдром сонних апное називають причиною розвитку інсультів у молодих чоловіків, ішемії та інфаркту міокарда у пацієнтів з атеросклерозом [150].

СОАГС суттєво знижує тривалість і порушує якість життя хворих. Надмірна денна сонливість, когнитивні та невротичні розлади, нічне хропіння, сексуальні розлади стають причиною індивідуальних і соціальних конфліктів пацієнтів. Хворі з СОАГС складають групу високого ризику відносно транспортного та виробничого травматизму [178].

СОАГС впливає на серцевий ритм наступним чином [39]:

- 1) Порушення серцевого ритму під час сну.
- 2) Патологічні аритмії під час сну та їхня відсутність у періоді бадьорості.

Під час апное інспіраторні м'язи скорочуються, однак повітря у легені не надходить, тому в плевральній порожнині відбувається розрідження, яке може сягати показника мінус 900 мм вод.ст. (тоді як у нормі ця цифра – до мінус 120 мм вод.ст.). Присмоктуюча дія грудної клітки викликає надмірне кровонаповнення правого передсердя, що призводить до сповільнення

серцевого ритму. Гіпоксемія при апное підсилює парасимпатичний тонус та ще більше уповільнює ЧСС. Однак така брадиаритмія триває лише до мікропробудження: у цей момент активується симпатична нервова система, що призводить до тахіаритмії [39].

Ось такі коливання частоти серцевих скорочень – від браді- до тахікардії і є найхарактернішою особливістю порушень серцевого ритму при СОАГС.

Артеріальна гіпертензія (АГ) та синдром обструктивного апное сну є поширеними та незалежними факторами серцево-судинного ризику, а їх поєднання є частим та вкрай несприятливим. За даними літератури, більше ніж у 50 % пацієнтів із ССА діагностується артеріальна гіпертензія [157] і мінімум у 30 % хворих на АГ є порушення дихання під час сну, часто не діагностовані [128]. Так, під час скринінгового обстеження пацієнтів відділу симптоматичних гіпертензій ДУННЦ Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска НАМН України, ССА різного ступеня тяжкості був діагностований у 103 із 132 хворих, що становило 78 % обстежених пацієнтів [8,9].

Згідно клінічних рекомендацій Європейського респіраторного товариства і Європейського товариства по вивченню артеріальної гіпертензії, у хворих на обструктивне апное сну порушена вегетативна регуляція серцево-судинної системи як вночі, так і удень. Як було показано в мікронейрографічних дослідженнях у людей та в експериментальних дослідженнях на тваринах, під час епізодів апное підвищується еферентна активність симпатичної нервової системи [107]. Таке підвищення в основному зумовлено стимуляцією хеморецепторів при артеріальній гіпоксемії та гіперкапнії, які супроводжують кожен епізод апное. Такі реакції підвищують активність симпатичної нервової системи та викликають циклічні зміни в парасимпатичній регуляції серцевої діяльності за рахунок включення центральних вегетативних механізмів; це підтверджується підвищенням рівня норадреналіну плазми та м'язової симпатичної нервової

активності в нічний час, підвищенням спектрального компонента варіабельності серцевого ритму, що характеризує симпатичну активацію, а також пониженням спонтанної чутливості барорецепторів у хворих на ОАС. [49]. Механізми порушень серцево-судинної системи у хворих на СОАГС зумовлені хронічною активацією симпато-адреналової системи, спричинені постійними епізодами гіпоксемії, що проявляється гіпертензією і тахікардією, зміни серцевого викиду, зумовлені пониженням внутрішньогрудного тиску під час переривання повітряного потоку, підвищенням секреції альдостерону [103,104]

Різними науковцями описані різні механізми, які можуть виступати у якості патогенетичних причин виникнення артеріальної гіпертензії. По-перше, періодично виникаючі гіпоксемія та гіперкапнія провокують підвищення активності симпатичної нервової системи [19]. Про це свідчить зростання рівня норадреналіну в крові та катехоламінів у сечі [162] та підвищення впливів симпатичної нервової системи на м'язові клітини. По-друге, в результаті дихальних зусиль, направлених на ліквідацію обструкції верхніх дихальних шляхів, виникають циклічні зсуви внутрішньоплеврального тиску, які у значній мірі впливають на об'єм наповнення кров'ю камер серця, а також призводять до підвищення трансмурального внутрішньосерцевого тиску та впливають на зміни автономної активності серця [127,128]. Крім того, гіпоксія може стимулювати утворення вільних кисневих радикалів, які активізують патогенетичні механізми запалення, що впливає на рівень циркулюючого С-реактивного білка, а також запускає вивільнення цитокінів, які сприяють розвитку атеросклерозу [192,193].

Також одним із механізмів ризику розвитку резистентної артеріальної гіпертензії є феномен гіперактивації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [150].

Автором [29] відмічено, що блокада мінералокортикоїдних рецепторів похідними спіронолактону понижує індекс апное-гіпопное. Науковці відмічають при цій захворюванні розвиток ендотеліальної дисфункції з потовщенням інтими та медії судинної стінки, швидкості поширення пульсової хвилі та кількості циркулюючих ендотеліальних факторів росту [116, 117], оксидантний стрес, підвищення концентрації циркулюючих прозапальних факторів, що спричинює хронічне запалення із розвитком атеросклерозу [117], порушення толерантності до глюкози та розвитку інсулінорезистентності [195], генетична схильність, нездоровий спосіб життя (ожиріння, хронічні стреси, надлишкове вживання солі, зловживання алкоголем).

За даними літератури [203], більше ніж 50 % хворих на СОАС мають артеріальну гіпертензію, і принаймні 30 % хворих на АГ мають СОАС, часто не діагностований [29].

Садомов А.С. [52] вивчав поширеність синдрому обструктивного апное сну серед хворих на гіпертонічну хворобу. Він установив, що таке поєднання становить 39,5 % серед усіх пацієнтів та призводить до істотного порушення вегетативного забезпечення серцевої діяльності, що характеризується відсутністю добової динаміки симпато-вагального коефіцієнту та пригніченням парасимпатичної активності. Установлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу збільшення тяжкості перебігу обструктивних респіраторних порушень уві сні супроводжується прогресивним погіршенням значень показників, що характеризують діастолічну функцію міокарду лівого шлуночка, його геометричні характеристики та загальний периферичний судинний опір.

Проведений кореляційний аналіз показав у хворих наявність тісних взаємозв'язків між показниками добового профілю артеріального тиску, варіабельності серцевого ритму, церебральної та кардіогемодинаміки, сила яких зростала в нічні години; за результатами однофакторного дисперсійного

аналізу інтегральний показник синдрому обструктивного апное сну найбільше впливав на індекс площі гіпертензії діастолічного артеріального тиску вночі ($\eta=0,42$).

Дослідження американських авторів указують на те, що пониження сатурації на 4 % від норми виступає предиктором артеріальної гіпертензії. [194]. Однак автором не було проведено досліджень динамічних особливостей формування гіпертонічної хвороби у хворих на синдром сонного апное (за принципом: «що первинне»), не установлені предиктори розвитку цих порушень, патогенетичні особливості формування патології.

У Вісконсінському дослідженні [222] показано підвищення ризику смерті від серцево-судинних ускладнень при тяжкому СОАГС в 5,2 рази: протягом 18-ти річних спостережень за нелікованими пацієнтами з СОАГС померло 35% хворих з нелікованою тяжкою формою захворювання порівняно з 7 % в контрольній групі (WisconsinSleepCohort, [205]).

В дослідженнях HeartHealthStudy [202] отримано дані про зростання ризику смерті чоловіків у віці 40-70 років у 2 рази при сумарній тривалості обструктивних дихальних епізодів 11 хвилин за 7 годин сну, що становить 2% загального часу сну.

Основними факторами розвитку ускладнень зі сторони системи кровообігу при СОАГС є інтермітуюча гіпоксемія та фрагментація сну, що призводить до підвищення активності симпатичної нервової системи, підсилення прозапальних та прокоагуляційних процесів, пошкодження ендотелію та атеросклерозу [225].

Артеріальна гіпертензія є другою за частотою причиною хронічної хвороби нирок кінцевих стадій (ХХНКС) після цукрового діабету (ЦД), і розповсюдженість обох цих захворювань невпинно зростає паралельно з поширенням епідемії ожиріння. Близько 10 % популяції США страждають від ХХН [14], а загальна розповсюдженість ХХН оцінюється в межах 8–16 % [106]. У той же час, ХХН асоціюється з високим рівнем смертності та

значними економічними і соціальними втратами. За даними літератури, ССА уражає мінімум 50-60 % хворих на ХХНКС [103], а поширеність ССА у хворих на ХХН у 10 разів вище, ніж у загальній популяції [108].

Низка досліджень вказує на СОАС як на важливий чинник ризику розвитку резистентної артеріальної гіпертензії, причому виявлено зв'язок між тяжкістю СОАС та рівнем зростання артеріального тиску. Також показано, що артеріальна гіпертензія, яка виникає у пацієнтів із СОАС, є більш тяжкою, резистентною до лікування та асоціюється з несприятливими змінами добового профілю АТ (нічна АГ за даними добового моніторингу АТ) [207].

У таких хворих часто відмічається брадиаритмія (до 26 за хв.), що можна трактувати як синдром слабкості синусного вузла [73].

1.4 Особливості уражень дихальної системи при синдромі обструктивного апное-гіпопное сну та його діагностика

Синдром сонних апное погіршує перебіг та прогноз хронічної легеневої патології, ХОЗЛ, бронхіальної астми та ін. [15]. Згідно статистичних даних, ССА зустрічається у 11,0-20,0 % хворих на хронічні обструктивні захворювання легенів [62] та у 6,0 % хворих на бронхіальну астму [18, 19]. Тому сукупна смертність при цій патології, за даними деяких авторів, може сягати 37,0 %.

У хворих на синдром сонного апное, згідно даних літератури, не дивлячись на численні дослідження, дискутабельними залишаються питання, пов'язані з характером клініко-функціональних порушень системи дихання. Особливо це виявляється при поєднаній патології.

Власне, на закономірностях особливостей порушень функціонування системи зовнішнього дихання під час сну і побудована класифікація тяжкості синдрому обструктивного апное-гіпопное сну [21, 32, 47, 93, 125, 167].

Кількість приступів апное-гіпопное за одну годину сну (індекс апное-гіпопное – ІАГ) використовується у якості критерію для виділення наступних клінічних категорій: легкий ступінь, середньої тяжкості і тяжкий [198].

Орієнтуючись на особливості пониження сатурації артеріальної крові, Тардов М.В. розробив критерії ступеня тяжкості синдрому обструктивного апное-гіпопное у дорослих [70]. При легкому ступені середня сатурація крові не опускається нижче 90 %, максимальна десатурація під час апное ≥ 85 %. Спостерігається неконтрольована сонливість під час навантаження, що не потребує високої концентрації уваги. ШДЕ < 12.

При середній тяжкості СОАГС середня сатурація крові також не є нижчою від 90 %, максимальна десатурація ≥ 79 %. Для пацієнтів притаманна неконтрольована сонливість або дрімота під час роботи, яка вимагає деякої концентрації уваги. ШДЕ = 13-17.

Тяжкий ступінь СОАГС проявляється пониженням середньої сатурації крові понад 90 %, а максимальної десатурації < 70 %. У хворих майже постійно відмічається неконтрольована сонливість або дрімота під час роботи, яка вимагає високої концентрації уваги. ШДЕ = 18-24.

Ступінь тяжкості синдрому сонного апное також оцінюють за індексом дихальних розладів (ІДР), який можна вирахувати за формулою [123]:

$$\text{ІДР} = \frac{\text{кількість епізодів апное-гіпопное}}{\text{загальна тривалість (хв.)}}$$

Для діагностики порушень дихань під час сну застосовують наступні обстеження [16].

Тип 1. Полісомнографія (ЕЕГ, ЕОГ, ЕМГ м'язів підборіддя, повітряний потік, дихальні зусилля, ЕКК, SaO₂, електроміографія м'язів ніг). Проводять в умовах сомнологічної лабораторії під постійним контролем медичного персоналу. При цьому характерними змінами полісомнограми при СОАГС є наступні:

- порушення структури сну – виникнення мікроактивацій ЦНС зразу ж після епізодів апное;

- пониження тривалості повільнохвильового дельта – сну та заміна його на поверхневі стадії внаслідок постійних мікроактивацій та неможливості переходу в більш глибокі стадії сну;

- наявність зупинок ороназального потоку повітря при збережених зовнішніх проявах черевного та грудного дихання;

- пониження сатурації артеріальної крові, які виникають на фоні апное-гіпопное;

- чергування епізодів браді-і тахіаритмії під час періодів апное та відновлення функції зовнішнього дихання.

Для таких досліджень необхідна спеціалізована лабораторія, дороговартісна апаратура, і, відповідно, масових обстежень населення на наявність СОАГС провести неможливо.

Тип 2. Портативна полісомнографія (об'єм обстежень такий же, однак її можна проводити в амбулаторних умовах).

Тип 3. Кардіореспіраторне моніторування (повітряного потоку, дихальних зусиль, ЕКГ/ЧСС, SaO₂, звуку хропіння).

Тип 4. Застосовують одно-або двоканальні монітори (повітряного потоку та SaO₂).

Автори відмічають наступні фактори ризику порушень дихання уві сні [167]: надмірна маса тіла, обвід шиї (понад 43 см), гіпертрофія м'якого піднебіння, язичка, щелепно-лицеві аномалії.

Вони виділяють клінічні ознаки, характерні для наявності апное уві сні [1]:

1. Виражене гучне хропіння, іноді з пробудженням від цього.
2. Підвищена сонливість вдень зі спонтанними неконтрольованими засинаннями при нормальній тривалості сну.
3. Підвищена патологічна рухова активність під час відпочинку.

4. Зниження лібідо (статевого потягу), розлади в сексуальній сфері.
5. Підвищення артеріального тиску, особливо діастолічного, зазвичай зранку.
6. Гіпногагічні галюцинації (звукові, зорові, тактильні неіснуючі явища, що виникають в момент засинання).
7. Енурез (нетримання сечі) в нічний час або часті сечовипускання, не пов'язані з іншими причинами (вагітністю, цукровим діабетом, циститом).
8. Головні болі, ранкові або нічні.
9. Зниження інтелекту, працездатності.
10. Задишка, ядуха, що виникають під час сну.
11. Печія або відрижка в нічний час.
12. Збільшення маси тіла, яке може прогресувати навіть на тлі заходів, спрямованих на боротьбу з ожирінням.
13. Посилене потовиділення під час сну, особливо в ділянці обличчя і шиї, верхньої частини тулуба.

При наявності тріади ознак: сильне хропіння, виражена денна сонливість, часті пробудження вночі з будь-яких причин можна запідозрити у людини наявність синдрому сонного апное.

У цілому проведений аналіз літературних джерел засвідчує про великий масив наукових публікацій щодо особливостей порушень механізмів надходження кисню до артеріальної крові у хворих на СОАГС та клінічних проявів патології зі сторони дихальної системи.

Однак при цьому нами не виявлено досліджень щодо особливостей функціонування у хворих на СОАГС кисневого балансу: зокрема, на етапі сполучення кисню з гемоглобіном; транспортування його до тканин та споживання кисню клітинами. Не виявлено у науковій літературі і особливостей функціонування кисневозалежних метаболічних реакцій та енергетичного обміну у хворих як під час приступів апное, так і в міжприступний період: як уночі, так і удень. Такі дослідження особливо

важливі з позицій оцінювання компенсаторних реакцій організму різних органів та систем у хворих на СОАГС при регулярній і систематично виникаючій гіпоксемії та гіперкапнії під час приступів апное-гіпопное та їхню роль у формуванні соматичної патології.

Отже, незважаючи на досягнуті успіхи в дослідженнях, що стосуються діагностики та патогенетичного розуміння СОАГС, ряд питань залишаються не вирішеними та вимагають подальшого і більш детального вивчення.

Аналізуючи дані літератури, можна стверджувати про перспективність наукового дослідження щодо раннього виявлення предикторів СОАГС для впроваджень у медичну практику заходів масового обстеження населення, своєчасної постановки діагнозу та профілактики ускладнень при синдромі обструктивного апное-гіпопное сну.

Також важливо дослідити особливості патогенезу порушень кисневого балансу у хворих з СОАГС різного ступеня тяжкості для розуміння процесу трансформування функціональних порушень у соматичну патологію та своєчасного попередження можливих ускладнень.

1.5 Дослідження синдрому обструктивного апное-гіпопное сну в експерименті

При аналізі наукової літератури виявлено разюче мало проведених експериментальних досліджень на тваринах щодо формування у них синдрому сонного апное [171].

Для моделювання СОАГС дослідники накладали тваринам (собакам та щурам) трахеостому та періодично перекривали просвіт трахеостомічної трубки, імітуючи обструктивне апное сну [171]. При цьому були виявлені механізми, за допомогою яких обструктивне апное під час сну може призвести до розвитку артеріальної гіпертонії: періодична гіпоксемія,

хеморецепторна стимуляція, симпатична активація, гіперактивація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Установлено, що у собак обструкція трахеостоми з метою імітації апное призводить до різкого зростання артеріального тиску — приблизно на 20 мм рт.ст., причому гіпертензія зберігається протягом декількох годин і посилюється передуючою депривацією сну [171]. Автори відмітили, що підвищення артеріального тиску, яке виникає у відповідь на апное, можна послабити шляхом фармакологічної блокади вегетативної нервової системи гангліоблокатором (гексаметонієм). При цьому зазначено, що гіпертензія значною мірою обумовлена активацією симпатичної нервової системи, а не механічними факторами, які пов'язані зі зміною внутрішньогрудного тиску.

Довготривале (від 1 до 3 місяців) підтримування нічної оклюзії верхніх дихальних шляхів для імітації обструктивного апное сну більш тісно корелювало з розвитком артеріальної гіпертензії у денний період доби в моделі на собаках. Автори порівнювали пробудження тварин із модельованим у них СОАГС із серійними нічними пробудженнями тварин під впливом акустичного стимулу без оклюзії дихальних шляхів. У останньому варіанті не виявляли денної гіпертензії, що підкреслює важливість гіпоксичного стресу при даній патології [101].

Декілька епідеміологічних досліджень виявили обструктивне апное сну як фактор ризику системної гіпертензії, однак прямий етіологічний зв'язок між цими розладами не був остаточно встановлений. Крім того, конкретні фізіологічні механізми у взаємодії між обструктивним апное сну і системною гіпертонією небули ідентифіковані.

D. Brooks та співавт. досліджували вплив OSA на рівень артеріального тиску як удень, так і в ночі. Для моделювання обструктивного сонного апное вони у чотирьох собак викликали переривчасту оклюзію дихальних шляхів під час нічного сну. Артеріальний тиск у тварин вимірювали до-, під час та після одно- і трьохмісячного періоду моделювання обструктивного сонного

апноє. Спостерегли, що на висоті приступу обструктивного апноє сну виникало різке короткочасне зростання нічного артеріального тиску до максимуму ($13,0 \pm 2,0$) мм рт. ст., що в кінцевому наслідку призводило до тривалої денної гіпертензії максимумом до ($15,7 \pm 4,3$) мм рт.ст.

У наступному протоколі повторне пробудження від сну без оклюзії дихальних шляхів не призводило до денної гіпертензії [101].

Разом з тим, при аналізі наукової літератури ми не виявили даних щодо досліджень особливостей емоційно-поведінкових реакцій та морфологічних порушень серця при синдромі сонного апноє в експерименті на лабораторних тваринах.

Таким чином, на основі аналізу приведеної наукової літератури можна виділити особливості, які потребують поглибленого дослідження:

- застосування опитувальників, згідно яких можна було б проводити раннє та масове виявлення пацієнтів із підвищеним ризиком наявності синдрому обструктивного апноє-гіпопноє сну,
- дослідження особливостей функціонування автономної нервової системи у хворих на СОАГС,
- дослідження механізмів функціонування гемодинаміки та кисневого балансу як удень, так і вночі, з метою виявлення патогенетичних ланок формування соматичних ускладнень при СОАГС та їх попередження,
- розробка експериментальної моделі СОАГС у тварин та проведення у них досліджень емоційно-поведінкових реакцій та морфологічних порушень серця.

Вирішення цих питань і спонукало нас провести дане клініко-експериментальне дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Матеріал досліджень

У роботі представлені матеріали клінічного спостереження та лабораторно-інструментальних загальних і спеціальних досліджень пацієнтів, які лікувались у Державній науковій установі «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (амбулаторія № 3) за період з 2016 по 2020 роки. При цьому у нічний час полісомнографічні дослідження здійснювали у лабораторії сну «Укртелемед».

Усі дослідження проводили з дотриманням правил безпеки пацієнтів, збереженням права та канони людської гідності, а також морально-етичних норм у відповідності до основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000) і наркозу МОЗ України № 281 від 1.11.2000 р., етичного кодексу ученого України (2009 р.). Письмову інформовану згоду було отримано від усіх учасників.

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-етичних норм при виконанні експериментальних та клінічних досліджень не виявлено (протокол засідання № 62 від 11.01 2021 року).

В основу дисертаційної роботи покладені результати, отримані при клінічному дослідженні 86 пацієнтів. На основі детального полісомнографічного обстеження у 66 хворих (у 48 чоловіків та 18 жінок) було виявлено синдром обструктивного апное гіпноное сну (СОАГС). При цьому із легким ступенем патології виявилось 28 осіб (22 чоловіків та

6 жінок), середньої тяжкості – 23 (16 чоловіків та 7 жінок), тяжкого ступеня – 15 (10 чоловіків та 5 жінок). Середній вік пацієнтів становив $(59,2 \pm 2,4)$ років. В усіх пацієнтів спостерігали тільки функціональні порушення зі сторони дихальної та серцево-судинної систем; хворих із супутньою соматичною патологією у дослідження не включали.

У 20 осіб СОАГС не підтвердився; вони склали групу порівняння.

Критерієм виключення з дослідження були хворі на СОАГС з тяжкою соматичною патологією (ускладнений цукровий діабет; тяжкі порушення серцевого ритму, які потребували медикаментозної корекції; перенесені в минулому інфаркт міокарда, інсульт; хронічні захворювання легенів; хронічна ниркова недостатність).

Під час виконання роботи передбачались заходи із забезпечення безпеки для здоров'я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних Законів України. Не використовувались нові недосліджені методи діагностики та медикаментозного лікування, необов'язкові інвазивні методи дослідження для вирішення суто наукових питань.

Для проведення експериментальної частини дослідження використали 42 лабораторних білих щурів –самців масою тіла (200 ± 10) г.

Проводили наступні дослідження: фізіологічної активності щурів за тестом Буреша у відкритому полі [4] та морфологічні – масометричну характеристику серця та окремих його частин [57].

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались правил гуманного відношення до експериментальних тварин, основних положень GLP (1981 р.), правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин (1977 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях від 18.03.1986.р., Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і наркозу МОЗ України №281 від

01.11.2000 р., Declaration of Helsinki “World Medical association declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subject” (2001 р.), Закону України « Про захист тварин від жорсткого поводження від 14.03.2006 р., етичного кодексу ученого України (2009 р.)

2.2 Методи досліджень пацієнтів з синдромом обструктивного апноє-гіпноє сну

2.2.1 Об’єктивні методи обстеження розладів сну (поліграфічні)

Усім пацієнтам проводили повне полісомнографічне обстеження [49] (рис. 2.1, 2.2), яке включало:

- 1 Електроенцефалографічний (ЕЕГ) метод (реєстрацію електричної активності головного мозку).
2. Електроокулографічний (ЕОГ) – запис рухів очних яблук.
3. Електроміографічний (ЕМГ) метод реєстрації м’язового тону та м’язових потенціалів.



Рисунок 2.1 – Загальний вид апарата для проведення полісомнографічних досліджень

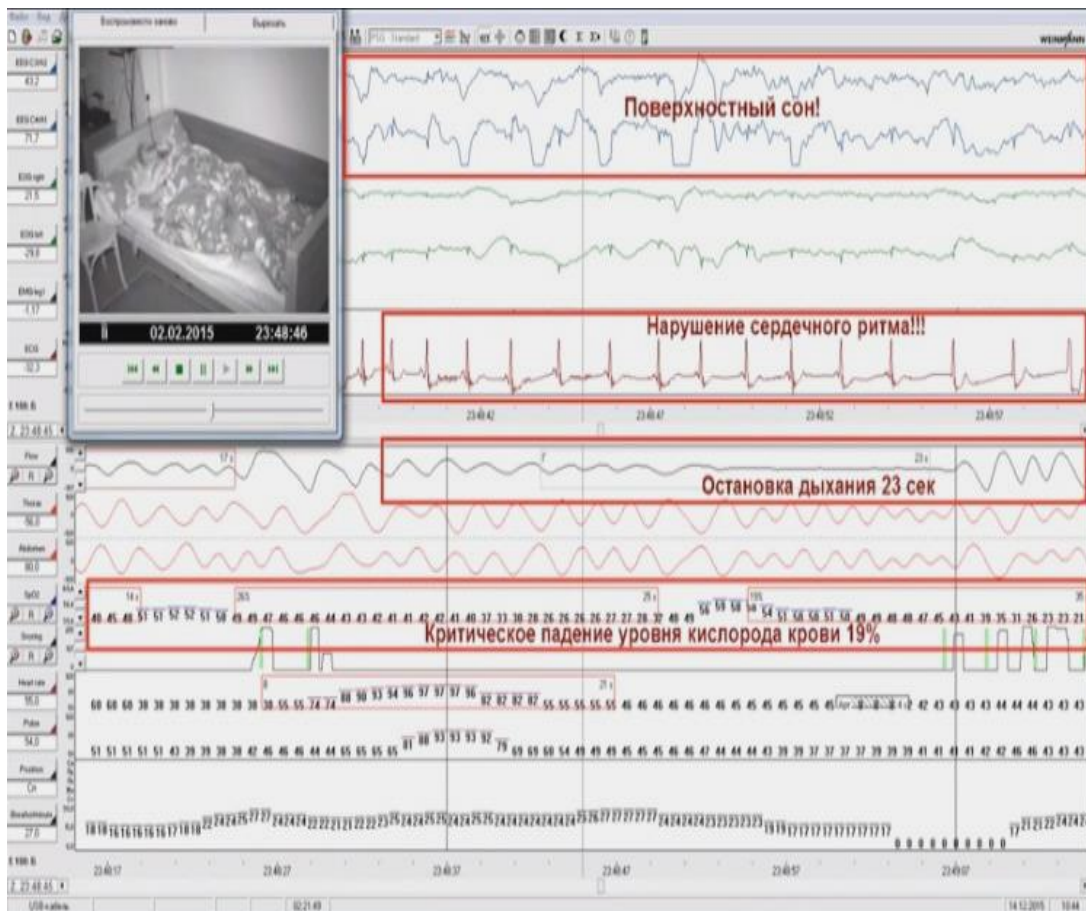


Рисунок 2.2 – Полісомнограма

Перехід з періоду неспанья до сну відмічається загальною синхронізацією біоелектричної активності на ЕЕГ, сповільненням рухів очних яблук на ЕОГ, зниженням м'язового тону на ЕМГ. Такі зміни дали назву цій фазі сну – повільнохвильової, від переваги на ЕЕГ частотою 1-3 Гц. ВД з частотою 4-7 Гц, та θ повільних хвиль.

Отже, згідно з даними полісомнографії, сон складається з двох фаз: повільнохвильової, яка займає 75%, та парадоксальної, яка займає відповідно 25% усього часу. Разом фази NREM та REM складають цикл, тривалість якого становить біля 70-100 хвилин. Протягом ночі реєструється до 4-6 таких циклів, причому з віком скорочуються фази NREM і подовжуються фази REM, так у дітей і у людей похилого віку переважає 2 фаза, а у дорослих перша фаза.

Одночасно з цим у пацієнтів реєстрували показники артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, сатурацію артеріальної крові.

2.2.2 Дослідження психіки у хворих на СОАГС

Для досліджень психіки застосовували ряд опитувальників та шкал:

- 1) анкету для скринінгу синдрому апноє під час сну [8]
- 2) Епвортську шкалу денної сонливості (Epworthsleepinessscale) [144]
- 3) анкету бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну [49]
- 4) індекс тяжкості інсомнії (ISI).
- 5) тестування хворих на СОАГС за шкалою проявів тривоги Гамільтона (HAM-A)

2.2.3 Дослідження кисневого балансу

При поступленні хворих у стаціонар вивчали паспортні дані, детально збирали анамнез, проводили загальні клінічні, інструментальні та лабораторні дослідження.

Для уніфікації результатів досліджень у кожного пацієнта визначали антропометричні дані (зріст, масу тіла) та обчислювали площу поверхні тіла [30].

Для оцінки порушень сну за даними полісомнографії визначали наступні показники: загальну тривалість сну; кількість, тривалість та тип епізодів апное за кожну годину сну; ІАГ; рівень SpO₂ – базовий, мінімальний та середній; вираженість десатурації в кожному епізоді апное; наявність хропіння [82]. Для встановлення ступеня тяжкості САГС враховували значення ІАГ згідно формули [20]:

$$\text{ІАГ} = \text{кількість апное та гіпопное} / \text{загальна тривалість сну (хв)} \times 60 \quad (2.1)$$

де ІАГ – число апное та гіпопное, тривалість яких становить 10 та більше секунд, протягом однієї години сну.

При цьому показник 5-14/ год відповідає легкому ступеню, 15-29/ год – середньому; понад 30/ год тяжкому ступеню патології [21].

Дослідження системної гемодинаміки

У хворих вимірювали артеріальний тиск: систолічний (АТсист.) та діастолічний (АТдіаст.), обчислювали пульсовий (АТпульс.) та середній артеріальний тиск (САТ).

Підраховували частоту серцевих скорочень (ЧСС) за хвилину.

Відношення активності симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи – вегетативний баланс. В нормі під час спокою він становить близько «1». Для оцінки зміщення вегетативного балансу застосовували вегетативний індекс Кердо (ВІК):

$$\text{ВІК} = \left(1 - \frac{\text{АТд.}}{\text{ЧСС}}\right) \times 100 \% \quad (2.2)$$

де ВІК – вегетативний індекс Кердо (ум. одиниць),

АТд.-діастолічний тиск, мм рт.ст.

ЧСС – частота серцевих скорочень

Позитивне значення ВІК свідчить про підвищення основного обміну та активності симпатичного відділу ВНС, (гіперкінетичний тип гемодинаміки); негативне – про пониження основного обміну, переважання парасимпатичного тону та судинного типу регуляції кровообігу (гіпокінетичний тип гемодинаміки); значення його в діапазоні від 0 до +10 – середній тип, при якому взаємодія симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи збалансовані (ейтонія).

Коефіцієнт економізації кровообігу (КЕК) – показник, який визначає стан серцево-судинної системи, тобто, об'єм крові, який проштовхує серце за хвилину:

$$K = (\text{АТ сист.} - \text{АТ діаст.}) \times \text{ЧСС} \quad (2.3)$$

У здорової людини цей коефіцієнт – становить 2600. Зростання його засвідчує про утруднення роботи серцево-судинної системи.

Доплер-ехокардіографічне обстеження проводили на апараті ультразвукової системи Atrida (виробництво Toshiba, Японія) за методикою, рекомендованою у спільній настанові Американського, Європейського та Канадського товариств ехокардіографії та Європейського товариства кардіологів. За стандартною методикою обчислювали кінцевий діастолічний (КДО) та кінцевий систолічний (КСО) об'єми лівого шлуночка [153]. Величину УО обчислювали за формулою:

$$УО = КДО - КСО \quad (2.4)$$

Обчислювали хвилинний об'єм серця (ХОС), та, з розрахунку на 1 м^2 – ударний індекс (УІ) і серцевий індекс (СІ):

$$ХОС = УО \times ЧСС (\text{л} \cdot \text{хв}^{-1}), \quad (2.5)$$

$$УІ = УО : ПТ (\text{мл} \cdot \text{м}^{-2}), \quad (2.6)$$

$$СІ = ХОС : ПТ (\text{л} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}) \quad (2.7)$$

За формулою Франко [49] розраховували загальний периферичний опір судин (ЗПОС).

$$\text{ЗПОС} = \frac{\text{САТ} \times 80}{\text{ХОС}} \quad (2.8)$$

Дослідження киснево-транспортної функції крові.

Усім хворим фотоелектрокалориметричним способом вимірювали вміст загального гемоглобіну (Нб, $\text{г} \cdot \text{л}^{-1}$)

Обчислювали кисневу ємність крові (КЕК), застосовуючи константу Гюфнера. За Г. Гюфнером, 1 грам гемоглобіну може приєднати 1,34 мл кисню. При цьому КЕК в нормі становитиме $160-180 \text{ мл} \cdot \text{л}^{-1}$ [84].

Насиченість артеріальної крові киснем (SaO_2) вимірювали неінвазивно, за допомогою пульсоксиметра.

Вміст кисню в артеріальній (CaO_2) досліджували розрахунковим методом:

$$\text{CaO}_{2a} = 1,34 \cdot \text{Нб} \cdot \text{SpO}_{2a} + 3,0 (\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}) \quad (2.9)$$

Отримані результати порівнювали з нормою. Для цього використовували принцип, запропонований М.Савицьким, з урахуванням належного основного обміну (згідно таблиць Гарріса-Бенедикта) [6]:

$$\text{ХОСо} = \frac{\text{НОО}}{422}, \quad (2.10)$$

де ХОСо – хвилинний об'єм серця оптимальний, $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1}$,

НОО – належний основний обмін, ккал,

422 – коефіцієнт відношення калорійності до споживання кисню.

Відповідно, оптимальний серцевий індекс становитиме:

$$\text{СІопт.} = \frac{\text{НОО}}{422 \cdot \text{ПТ}}, \quad \text{або} \quad \frac{\text{ХОСопт.}}{\text{ПТ}} \quad (2.11,12)$$

де СІопт. – серцевий індекс оптимальний, $\text{мл} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{хв}^{-1}$

ПТ – площа поверхні тіла, м^2

Для визначення киснево-транспортної спроможності системи гемодинаміки Ю.М. Шанін зі співавт. [83] запропонували вимірювати еритроцитний викид – об'єм еритроцитів, який проштовхує серце за хвилину з розрахунку на 1м^2 площі поверхні тіла:

$$\text{ЕВ} = \text{Нт} \cdot \text{СІ}, \quad (2.13)$$

де ЕВ – еритроцитний викид, $\text{л} \cdot \text{м}^{-2}$

Нт – гематокрит, $\text{л} \cdot \text{л}^{-1}$.

Ударний об'єм кисню можна обчислити за формулою:

$$\text{УОО}_2 = \text{УО} \cdot \text{СаО}_2, \quad (2.14)$$

де УОО_2 – ударний об'єм кисню, мл ,

СаО_2 – вміст кисню в артеріальній крові, $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$,

а хвилинний об'єм кисню:

$$\text{ХОО}_2 = \text{УОО}_2 \cdot \text{ЧСС}, \quad (2.15)$$

де ХОО_2 – хвилинний об'єм кисню, $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1}$.

При цьому доставка кисню (DO_2) становитиме

$$DO_2 = CaO_2 \cdot CI, \quad (2.16)$$

де DO_2 – доставка кисню, $мл \cdot м^{-2} \cdot хв^{-1}$,

CaO_2 – вміст кисню у артеріальній крові, $мл \cdot л^{-1}$

CI – серцевий індекс, $мл \cdot м^{-2} \cdot хв^{-1}$.

За співвідношенням показника оптимальної роботи серця та оптимальної кисневої ємності можна обчислити об'єм кисню, який транспортує серцево-судинна система в нормі (індекс транспортування кисню оптимальний, ITO_{20}):

$$ITO_{20} = CI_0 \cdot 0,96 KEK_0, \quad (2.17)$$

де ITO_{20} – індекс транспортування кисню оптимальний, $мл \cdot м^{-2} \cdot хв^{-1}$

Оцінка інтенсивності тканинного дихання та адекватності його забезпечення.

Інтенсивність тканинного дихання можна оцінити за об'ємом спожитого кисню, аналізуючи наступні показники: $Sv.O_2$, (у %), $Sv.O_2$, (мл), pO_2v . (мм рт.ст.) у змішаній венозній крові [83].

Різниця між об'ємами кисню, який міститься в одному літрі артеріальної та змішаної венозної крові, визначає той його об'єм, який споживають тканини організму. ($Da-vO_2$) в нормі складає 50 – 60 $мл \cdot л^{-1}$.

При застосуванні непрямой калориметрії апаратом «Метатест – 1» можна виміряти об'єм кисню, який споживає організм досліджуваного.

За величиною об'єму кисню, спожитого організмом протягом 1 хвилини, та хвилинним об'ємом серця можна обчислити артеріо-венозну різницю за киснем

$$(Da-vO_2) = \frac{X_{CпO_2}}{X_{OC}}, \quad (2.18)$$

де $(Da-vO_2)$ – артеріо-венозна різниця за киснем, $мл \cdot л^{-1}$.

Для оцінки відповідності об'єму кисню, спожитого організмом його метаболічним потребам його порівнюють з належним хвилинним споживанням кисню (НХСпО₂):

$$ІТкД = \frac{ХСпО_2}{НХСпО_2} \quad (2.19)$$

де ІТкД – інтенсивність тканинного дихання, %.

Належне хвилине споживання кисню можна оцінити за належним основним обміном (НОО) (за таблицями Гарріса-Бенедікта):

$$НХСпО_2 = \frac{НОО}{7,07} \quad (2.20)$$

де НХСпО₂ – належне хвилинне споживання кисню, мл·хв⁻¹,

число 7,07 є сталою величиною та являє собою добуток середньої калорійної цінності 1л кисню (4,9) на число хвилин у добі (1440), поділений на 1000.

Рівень основного обміну для чоловіків та жінок можна обчислити за формулами Гарріса – Бенедікта:

$$ОО \text{ (чол.)} = 66 + 13,7 \times \text{маса тіла(кг)} + 5 \times \text{ріст (см)} - 6,8 \times \text{вік} \quad (2.21)$$

$$ОО \text{ (жін.)} = 665 + 9,6 \times \text{маса тіла(кг)} + 1,8 \times \text{ріст (см)} - 4,7 \times \text{вік} \quad (2.22)$$

Тоді хвилинне споживання кисню (ХСпО₂) становитиме

$$ХСпО_2 = \frac{ОО}{7,07}, \quad (2.23)$$

Індекс споживання кисню вимірюється за такою формулою [12] :

$$ІСпО_2 = (СаО_2 - СвО_2) \cdot СІ, \quad (2.24)$$

де ІСпО₂ – індекс споживання кисню, мл·хв⁻¹·м⁻²,

(СаО₂ – СвО₂) – артеріо-венозна різниця за киснем, мл л.⁻¹

СІ – серцевий індекс, мл·хв⁻¹·м⁻².

В нормі він становить 150 – 160 мл·хв⁻¹·м⁻².

Показник гемодинамічної ефективності транспортування кисню до тканин – це відношення індексу споживання кисню до еритроцитного викиду:

$$E_{TO_2} = \frac{I_{SpO_2}}{E_B}, \quad (2.21)$$

де E_{TO_2} – гемодинамічна ефективність транспортування кисню, $мл \cdot л^{-1}$;

I_{SpO_2} – індекс споживання кисню, $мл \cdot хв^{-1} \cdot м^{-2}$ (3.25);

E_B – еритроцитний викид, $л \cdot м^{-2}$.

В нормі він становить 120 – 125 $мл \cdot л^{-1}$.

Коефіцієнт використання кисню обчислюють за формулою :

$$K_{VO_2} = \frac{D_{a-vO_2}}{C_{aO_2}} \quad (2.22)$$

де K_{VO_2} – коефіцієнт використання кисню.

В нормі він становить 0,33–0,35.

Індекс тканинної екстракції (ІТЕК) – це відношення артеріо-венозної різниці за киснем до еритроцитного викиду. В нормі він складає 37,2–42,8. [83]:

$$I_{TEK} = \frac{D_{a-vO_2}}{E_B} \quad (2.23)$$

Об'єм кисню, який забирають тканини організму для підтримування метаболізму, становить показник K_{UO_2} (коефіцієнт утилізації кисню) та становить в нормі $(27 \pm 5) \%$.

$$K_{UO_2} = \frac{I_{SpO_2}}{I_{TO_2p}} \cdot 100 \quad (2.24)$$

Підвищення його понад 32 % свідчить про інтенсифікацію тканинного дихання та (або) зниження об'єму транспортованого кисню до тканин. Зменшення понад 22 % свідчить про понижений основний обмін.

Дослідження ступеней гіпоксії.

Ступінь пониження кисневої ємності крові досліджуваного пацієнта, порівняно із оптимальною, становитиме ступінь гемічної гіпоксії [10]:

$$\text{СГГ} = \frac{\text{КЄК}_0 - \text{КЄКф.}}{\text{КЄК}_0} \cdot 100, \quad (2.25)$$

Ступінь пониження вмісту кисню в артеріальній крові, зумовлене патологією лише зовнішнього дихання – ступінь легеневої гіпоксії – становитиме [11]:

$$\text{СЛГ} = \frac{0,96 \text{ КЄКф.} - \text{СаО}_2}{0,96 \text{ КЄКф.}} \quad (2.26)$$

де СЛГ – ступінь легеневої гіпоксії, %

Інтегральний показник кисневої недостатності обчислюється наступним чином[10]

$$\text{ІПКН} = \frac{\text{ІТО}_{20} - \text{ІТО}_p}{\text{ІТО}_{20}} \cdot 100, \quad (2.26)$$

де ІПКН- інтегральний показник кисневої недостатності, %.

ІПКН включає усі причини, які призводять до зниження оксигенації тканин: гемічні, легеневі та циркуляторні:

$$\text{ІПКН} = \text{СГГ} + \text{СЛГ} + \text{СЦГ} \quad (2.27)$$

З урахуванням попередньої формули, ступінь циркуляторної гіпоксії (СЦГ) становитиме:

$$\text{СЦГ} = \text{ІПКН} - (\text{СГГ} + \text{СЛГ}) \quad (2.28)$$

При проведенні досліджень згідно з такою схемою, показники гіпоксії: гемічної, легеневої, циркуляторної та ІПКН можуть виявитись із знаком (+) або (-). Знак (+) вказує на наявність гіпоксії, а цифровий його вираз – на ступінь її вираженості (у відсотках). Знак (-) свідчить про те, що гіпоксії немає, а досліджувана ланка кисневого забезпечення організму “спрацювала” у надмірному режимі з тим, щоб або забезпечити підвищене надходження

кисню до клітин (для підтримання підвищеного тканинного метаболізму), або компенсувати будь-який інший вид гіпоксії [67].

2.2.4 Статистична обробка матеріалів

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали шляхом застосування методів дослідження окремих величин та описової статистики. Групи хворих виділяли за допомогою монотетичного засобу, в основі якого використано традиційний змістовний аналіз: хворих розділяли на групи тяжкості за показником ІДР [27].

Досліджуючи у пацієнтів окремі складові кисневого балансу, ми отримували певні результати (критерії). При цьому для оцінки належності варіанти до сукупності та доцільності включення її у статистичний аналіз ми застосовували правило трьох сигм.

Первинну обробку отриманих даних проводили методами описової статистики з поданням результатів для кількісних ознак у вигляді: кількості спостережень (n), середньої арифметичної (M), стандартної помилки середньої величини (m); для якісних ознак – у вигляді відносних показників (інтенсивних, екстенсивних, показників наочності).

При виконанні розрахунків використовували статистичні та математичні функції програми Excel [30]. Для оцінки достовірності відмінностей середніх значень показників у вибірках використовували t -критерій Ст'юдента, який розраховували згідно загальноприйнятого алгоритму [68] з використанням комп'ютерної програми „Statistica”.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ-ГІПОПНОЕ СНУ

Згідно з класифікацією розладів сну (за МКХ-10), синдром сонних апное належить до категорії диссомній, зокрема, внутрішніх порушень сну. Згідно наукових даних [8], у переважної більшості хворих на СОАГС відмічається пониження працездатності та зміна психо-емоційної сфери.

Враховуючи великий відсоток населення, для якого притаманний синдром обструктивного апное-гіпопное сну [37], важливість ролі цього синдрому у формуванні цілого ряду соматичних захворювань [49] та низьку настороженість лікарів різних профілів, особливо сімейних лікарів щодо виявлення у пацієнтів такої патології [54], важлива роль у діагностиці СОАГС відводиться виявленню предикторів, за допомогою яких можна запідозрити це захворювання.

Ми провели дослідження особливостей функціонування центральної нервової системи та автономної нервової системи у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну.

3.1 Особливості діяльності центральної нервової системи у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну

При первинному огляді хворі зазвичай скаржилися на підвищену сонливість удень і виражену втомлюваність; головний біль, особливо в ранкові години, зниження пам'яті та працездатності.

З метою об'єктивізації оцінки стану ЦНС у хворих з підозрінням на синдром сонного апноеще при первинному огляді, перед початком полісомнографічних досліджень, ми провели ряд опитувань, використовуючи

анкети. За кожну відповідь ми виставляли бали і виводили підсумкову оцінку. І тільки після установалення діагнозу та розподілу пацієнтів на групи отриману ними кількість балів вводили у відповідну колонку таблиці: або в групу хворих на СОАГС, або в групу осіб контролю.

Опосередковані дані наведені у таблиці 3.1

Таблиця 3.1 – Результати тестування хворих на СОАГС за шкалою проявів тривоги Гамільтона (НАМ-А) у порівнянні з пацієнтами групи контролю ($M \pm m$)

Симптоми	Прояви симптомів	Кількість балів	
		у хворих на СОАГС, n= 66	в осіб групи порівняння n= 20
1	2	3	4
Тривожний настрій	стурбованість, очікування найгіршого	1,4 ± 0,2**	0,8 ± 0,1
Напруга	неспокій, плаксивість, тремтіння	0,9 ± 0,1**	0,5 ± 0,1
Страх	страх темряви, незнайомих людей, самотності	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,1
Інсомнія	утруднене засинання, переривчастий сон, нічні кошмари	2,6 ± 0,2**	1,1 ± 0,1
Інтелектуальні порушення	утруднення при намаганні сконцентрувати увагу, зниження пам'яті	1,6 ± 0,2**	1,1 ± 0,2
Депресивний настрій	зниження інтересу до будь-якої діяльності, ангедонія, безсоння	1,4 ± 0,2**	0,9 ± 0,1

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
Соматичні скарги (м'язові)	болі у м'язах, бруксизм	$1,0 \pm 0,1^*$	$0,6 \pm 0,2$
Соматичні скарги (чутливі)	дзвін у вухах, нечіткість зору	$1,7 \pm 0,1^{**}$	$1,1 \pm 0,1$
Серцево-судинні симптоми	тахікардія, відчуття серцебиття, болі в грудній клітці, боязнь втрати притомності	$1,7 \pm 0,2^*$	$1,2 \pm 0,2$
Респіраторні симптоми	почуття стискання в грудній клітці, відчуття задишки	$1,5 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,1$
Шлунково-кишкові симптоми	дисфагія, нудота або блювота, закрепи, пониження маси тіла	$1,3 \pm 0,1^{**}$	$0,8 \pm 0,1$
Сечостатеві симптоми	частий сечопускуночі, імперативні позиви на сечопуск, дисменорея, імпотенція	$2,4 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,3$
Вегетативні симптоми	сухість в роті, пітливість, блідість, приливи жару	$1,2 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,2$
Поведінка при розмові	неспокій, тремор, неспокійна ходьба	$0,4 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,1$
Підсумкова оцінка		$20,2 \pm 0,4^{**}$	$13,9 \pm 0,2$
Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ у порівнянні з показниками в осіб контрольної групи.			

3.1.1 Оцінка проявів тривоги у хворих на синдром обструктивного апное-гіпноное сну за шкалою Гамільтона

Кожен із симптомів оцінювали за 5-ти бальною шкалою («0» – відсутність, «4» – максимальні прояви).

Підсумкова оцінка у осіб групи контролю виявилася ($13,9 \pm 0,2$), що попадає в категорію пограничних розладів (діапазон «від 7 до 13» – «можуть бути тривожні розлади»), а діапазон «від 14 до 20» розцінюється за шкалою Гамільтона, як «тривога». Поясненням цього можуть бути такі фактори, як похилий вік пацієнтів та пов'язані із ним хронічні захворювання, невпевненість у завтрашньому дні, понижена якість життя, сімейні нелади тощо.

Підсумкова ж оцінка у хворих на СОАГС склала ($20,2 \pm 0,4$) балів, що розцінюється як «симптоматична тривога».

З урахуванням діагнозу СОАГС, підтвердженого полісомнографічно, у досліджуваних пацієнтів відмічається суттєве підвищення кількості балів за шкалою Гамільтона. Безпосередньою причиною такого результату можна вважати насамперед порушення сну, притаманні хворим.

На рисунку 3.1 наглядно відображено різниці у балах між окремими відповідями респондентів за результатами тестування у хворих на СОАГС у порівнянні з особами групи контролю.

При деталізації відповідей досліджуваних ми виявили найбільш виражену бальну різницю між хворими на СОАГС та особами контрольної групи з таких питань опитувальника: інсомнії (1,5 балів), тривожного настрою (0,6 балів), інтелектуальних порушень (0,5 балів), депресивного настрою (0,5 балів), соматичних скарг зі сторони серцево-судинної системи, шлунково-кишкових та сечостатевої системи (по 0,5 балів).

Тому при первинному лікарському огляді у пацієнтів групи ризику при проведенні у них тестування за шкалою проявів тривоги Гамільтона (НАМ-А) отримання результатів у діапазоні «від 14 до 20» (симптоматична тривога) може бути одним із ймовірних проявів наявності синдрому обструктивного апное-гіпноє сну.

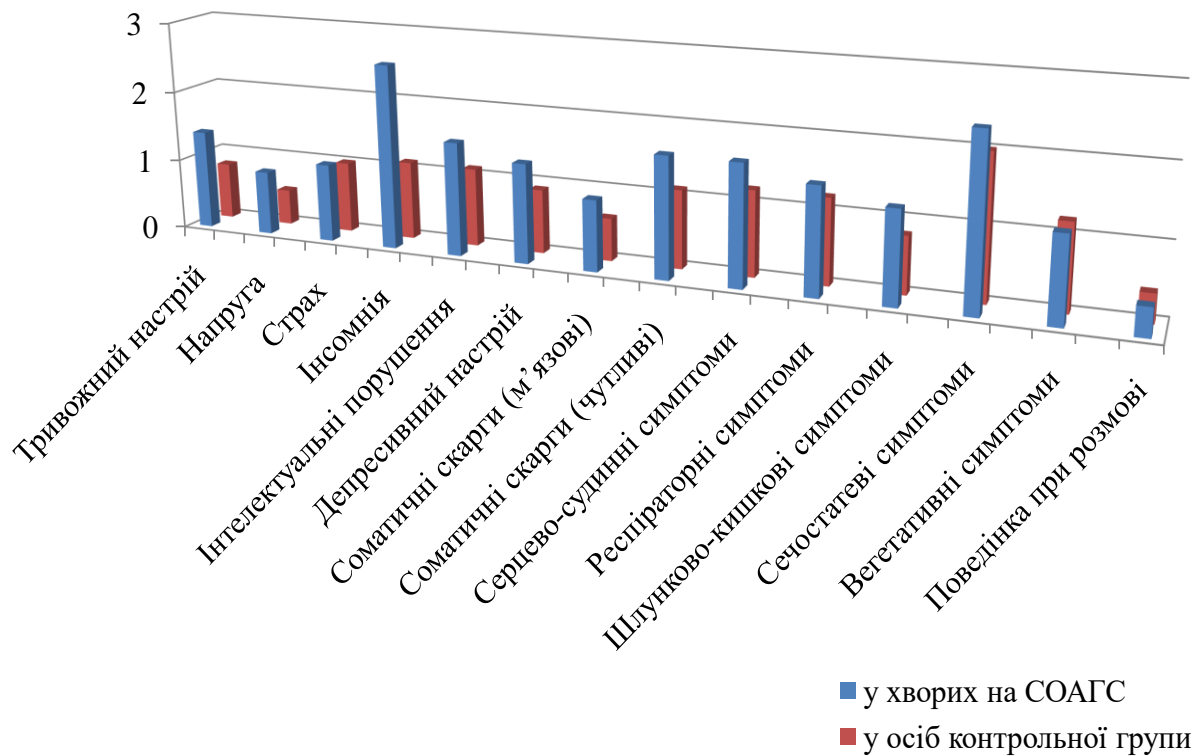


Рисунок 3.1 – Результати тестування хворих на СОАГС за шкалою проявів тривоги Гамільтона (HAM-A)

3.1.2 Оцінка рівня денної сонливості у хворих на синдром обструктивного апное-гіпноє сну

Одним із важливих опитувальників, призначених для використання в якості інструменту скринінгу для виявлення синдрому сонних апное, є шкала ESS- Epworth.

При отриманні запитань досліджувані повинні дати оцінку своєї сонливості, яка проявляється у денний час, у балах за такими ознаками: 0 – ніколи не дримають, 1 – невеликий шанс дримоти; 2 – помірна ймовірність дримоти; 3 – висока ймовірність засинання.

Провівши опитування пацієнтів за цією шкалою, ми отримали наступні результати (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Оцінка рівня денної сонливості за шкалою ESS- Epworth у хворих на СОАГС у порівнянні з групою контролю (М ± м)

№ пп	Пози та дії, які впливають на готовність пацієнта заснути у денний час:	Кількість балів	
		у хворих на СОАГС	в осіб групи порівняння
1	сидить та читає	2,1 ± 0,1**	0,6 ± 0,2
2	переглядає ТВ програми	2,0 ± 0,3**	1,0 ± 0,2
3	сидить (без проявів активності) у громадському місці, наприклад, під час зустрічі або у театрі	1,8 ± 0,1**	0,2 ± 0,2
4	під час їзди пасажиром в автомобілі протягом 1 години без перерви	2,2 ± 0,2**	0,4 ± 0,2
5	лежить, відпочиваючи, у другій половині дня, коли дозволяють обставини	2,8 ± 0,1**	1,1 ± 0,2
6	сидить, з кимось розмовляючи	1,3 ± 0,2**	0,1 ± 0,2
7	сидить у стані спокою після обіду без вживання алкоголю	2,3 ± 0,3**	0,4 ± 0,1
8	сидить в автомобілі за рулем, зупинившись на декілька хвилин	1,0 ± 0,3**	0,0 ± 0,1
Загальна оцінка		15,5 ± 0,2**	3,8 ± 0,2
Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01 порівняно з показниками в осіб контрольної групи.			

При інтерпретації отриманих результатів опитування у осіб контрольної групи сумарний показник «3,8» увійшов у діапазон «від 0 до 10» (нормальний діапазон сонливості у здорових дорослих), а в осіб, у яких виявлено СОАГС – «15,5» – у діапазон «від 15 до 17» (помірна сонливість).

Причому, найбільша бальна різниця у відповідях хворих та осіб контрольної групи щодо ймовірності заснути удень виявилася з пунктів «сидить у стані спокою після обіду» (1,9 балів) та «під час їзди пасажиром в автомобілі» (1,8 балів).

Дуже важливим виявився 8-й пункт цієї анкети, оскільки позитивна відповідь на запитання про ймовірне засинання респондента за рулем під час руху автомобіля може становити велику небезпеку як для самого пацієнта, так і оточуючих.

3.1.3 Оцінка якості сну у хворих на синдром обструктивного апное-гіпноное сну за шкалою індексу тяжкості інсомнії

Для оцінювання суб'єктивної та об'єктивної якості сну у пацієнтів ми застосовували наступні опитувальники.

Індекс тяжкості інсомнії (ISI). Цей опитувальник валідизований на популяції літніх пацієнтів. Самоопитувальник ISI містить у собі 7 запитань, на які пацієнт відповідає за всіма пунктами за п'ятипунктовою шкалою Лайкерта (можливі відповіді: від 0 – без проблем до 4 – дуже серйозна проблема).

За підсумковим балом тяжкість інсомнії визначається наступним чином: від 0 до 7 балів – без клінічно значимого безсоння; від 8 до 14 балів – легке безсоння; від 15 до 21 балів – помірне безсоння; від 22 до 28 балів – важке безсоння.

Як впливає із таблиці 3.3, у хворих на СОАГС загальна оцінка серйозності проблем зі сном становить ($17,7 \pm 0,3$) балів; у той же час у осіб контрольної групи – ($9,9 \pm 0,3$) балів.

У хворих на СОАГС на фоні засинання ($1,1 \pm 0,3$), більш ефективного, аніж у осіб контрольної групи, спостерігаються труднощі із підтриманням сну ($2,2 \pm 0,2$) та незадоволення сном ($3,5 \pm 0,2$). У них виникають проблеми із дуже раннім пробудженням ($2,4 \pm 0,3$).

Таблиця 3.3 – Оцінка індексу тяжкості безсоння (ISI) у хворих на СОАГС у порівнянні з групою контролю ($M \pm m$)

№ пп	Суб'єктивна оцінка серйозності проблем із безсонням	Кількість балів	
		у хворих на СОАГС	в осіб групи порівняння
1	Чи були у Вас труднощі із засинанням ?	1,1 ± 0,3	2,0 ± 0,4
2	Чи були у Вас труднощі із підтриманням сну?	2,2 ± 0,2**	1,0 ± 0,2
3	У Вас були проблеми із дуже раннім прокиданням?	2,4 ± 0,3**	1,5 ± 0,2
4	Чи Ви задоволені/незадоволені тим, як Ви спите?	3,5 ± 0,2**	1,8 ± 0,3
5	Як Ви думаєте, чи помітна для інших Ваша проблема зі сном з точки зору погіршення якості Вашого життя?	1,2 ± 0,3	1,0 ± 0,3
6	Як засмучені Ви поточними проблемами зі сном?	2,1 ± 0,4*	1,2 ± 0,2
7	Чи зважають Ваші проблеми зі сном Вашій повсякденній діяльності (наприклад, втома в денний час, настрій, здатність долати звичне навантаження на роботі / дома, концентрація уваги, пам'ять)?	3,2 ± 0,1**	1,4 ± 0,2
Загальна оцінка		17,7 ± 0,3**	9,9 ± 0,3
Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ у порівнянні з показниками у осіб контрольної групи.			

Проблеми зі сном у пацієнтів заважають їхній повсякденній діяльності ($3,2 \pm 0,1$).

Характеристику сну вночі у них можна визначити терміном «помірне безсоння», у той час як у осіб контрольної групи – «легке безсоння».

3.1.4 Результати опитувань хворих за шкалою об'єктивної оцінки сну

При проведенні анкетування пацієнтів згідно опитувальника «об'єктивної оцінки сну» градація відповідей у балах оцінюється від 5-ти (найкраще) до 1-го (дуже погано).

Анкетування проведено у пацієнтів, яким на основі полісомнографічних досліджень встановлено діагноз СОАГС та виставлено ступінь тяжкості.

Сумарна оцінка виставляється за такими критеріями: 22 і більше балів – сон нормальний; 19-21 бал – граничні значення; менше 19 балів – сон порушений.

Як впливає із таблиці 3.4, в усіх досліджуваних пацієнтів виявлявся порушений сон (від $19,8 \pm 1,8$) до ($16,3 \pm 1,7$) балів, з тенденцією до погіршення сну при наростанні тяжкості патології. Характерно, що час засинання у них виявився коротшим від осіб з контрольної групи, однак частина із них (16 осіб, або 22,7%) відмічали у момент засинання звукові, зорові, у деякого – логічні галюцинації (так звані «гіпнагогічні галюцинації»).

Таблиця 3.4 – Результати тестування хворих на СОАГС за шкалою об'єктивної оцінки сну, порівняно з контрольними значеннями ($M \pm m$)

Показник	Кількість балів			
	у осіб групи порівняння	у хворих на СОАГС різного ступеня тяжкості		
		легкого ступеня	середнього ступеня	тяжкого ступеня
1	2	3	4	5
Час засинання	$2,9 \pm 0,1$	$4,1 \pm 0,2^{**}$	$4,6 \pm 0,3^{**}$	$4,6 \pm 0,2^{**}$
Тривалість сну	$4,1 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,3^*$	$3,5 \pm 0,3^*$	$3,2 \pm 0,3^{**}$

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5
Кількість нічних пробуджень	4,1 ± 0,3	3,4 ± 0,3*	2,6 ± 0,3**	2,3 ± 0,4**
Якість сну	4,2 ± 0,4	3,1 ± 0,2**	2,7 ± 0,4**	1,4 ± 0,3**
Кількість сновидінь	3,2 ± 0,1	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,4	3,0 ± 0,3
Якість ранкового пробудження	3,7 ± 0,3	3,0 ± 0,4	1,9 ± 0,3**	1,8 ± 0,2**
Сумарна оцінка	21,2 ± 0,4	19,8 ± 0,5**	18,1 ± 0,7**	16,3 ± 0,6**
Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01 порівняно з показниками у осіб контрольної групи.				

Якість сну та якість ранкового пробудження характеризувалась у них від «середнє» при легких порушеннях до «погано» та у окремих пацієнтів «дуже погано». Після ранкового пробудження більшість із них відмічали головні болі, тяжкість та відчуття втоми.

У пацієнтів по мірі наростання тяжкості патології наростала й частота нічних пробуджень. У них також частіше спостерігалось нічне відвідування туалету.

3.1.5 Результати тестування хворих за опитувальником оцінки ризику апное уві сні stop-bang

Результати тестування наведено у таблиці 3.5.

Згідно рекомендацій авторів, які розробили цей опитувальник, менше трьох балів у відповідях вказує на низький ризик виникнення апное під час сну.

Такий показник (3,0 ± 0,4) ми виявили під час опитування у осіб із контрольної групи; у них практично не було зафіксовано зупинок дихань уві сні.

Таблиця 3.5 – Оцінка ризику апное уві сні stop-bangu хворих на СОАГС у порівнянні з групою контролю ($M \pm m$).

№ пп	Запитання	Кількість балів: так – 1, ні – 0	
		у хворих на СОАГС	у осіб групи порівняння
1	Ви голосно хропете (досить голосно, щоб бути почутим через закриті двері, або Ваш партнер по ліжку будить Вас за хропіння в нічний час)?	$0,9 \pm 0,2^*$	$0,2 \pm 0,1$
2	Ви часто відчуваєте втому, виснаження або сонливість в денний час (наприклад, засипання під час руху)?	$0,7 \pm 0,2^{**}$	$0,0 \pm 0,1$
3	Хто-небудь спостерігав у Вас зупинки дихання або задуху під час сну?	$0,6 \pm 0,2^{**}$	$0,0 \pm 0,1$
4	Чи страждаєте Ви на артеріальну гіпертензію або отримували лікування з приводу високого кров'яного тиску?	$0,4 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,1$
5	Індекс маси тіла більше 35 кг/м^2	$0,8 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,2$
6	Вік старше 50 років?	$1,0 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$
7	Розмір ший (вимірювання навколо кадика) більше, ніж 43 см для чоловіків або 42 см для жінок?	$0,6 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,1$
8	Чоловіча стать	$0,7 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,2$
Загальна оцінка		$5,7 \pm 0,1^{**}$	$3,0 \pm 0,2$
Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ порівняно з показниками у осіб контрольної групи.			

У досліджуваних пацієнтів загальна оцінка ризику нічного апное становила ($5,7 \pm 0,3$) балів, що підтверджувало наявність СОАГС.

3.2 Особливості функціонування автономної нервової системи у хворих на синдром обструктивного апное-гіпноє сну

Автономна (вегетативна) нервова система становить комплекс центральних і периферичних структур, які регулюють фізіологічні процеси внутрішніх органів [81].

Під час фізичної роботи важливе значення відіграє симпатична нервова система, однак більша і тривала фізична робота залежить від своєчасного вступу в дію парасимпатичної нервової системи. Тільки в результаті злагодженої діяльності обох систем можлива тривала фізична робота, а погоджена діяльність парасимпатичної і симпатичної нервової систем обумовлює нормальне функціонування організму [80,81]

Відомо, що посилення впливів одного з відділів вегетативної нервової системи призводить до компенсаторного напруження в регуляторних механізмах іншого. У стані перенапруження відбувається зрив адаптації, порушується регуляторна функція, а підвищення активності одного відділу не зумовлює відповідні зміни з боку іншого, що клінічно проявляється симптомами вегетативної дисфункції [102].

У процесі дослідження центральної нервової системи у хворих на СОАГС, зокрема, застосовуючи опитувальники, ми виявили ряд ознак, характерних для вегетативної дисфункції. Зокрема, при опитуванні за шкалою проявів тривоги Гамільтона (табл. 3.1) у пацієнтів відмічали підвищене потовиділення, наявність тремору пальців рук, легкі зміни м'язового тону. Хворі виявляли також соматичні скарги (болі у м'язах, бруксизм, дзвін у вухах), серцево-судинні симптоми (тахікардія, відчуття серцебиття), респіраторні прояви (відчуття стискання в грудній клітці, задишка) та шлунково-кишкові симптоми, що характеризують об'єктивні прояви вегетативних дисфункцій.

При аналізі співвідношень між ЧСС удень та вночі у тих же самих осіб (циркадна динаміка серцевих скорочень) виявлені наступні результати: у осіб контрольної групи -131,0; при патології легкого ступеня – 119,3; середнього – 118,1; тяжкого – 115,2. Такі дані чітко вказують на те, що циркадна динаміка, порівняно з нормою, зміщується у ліву сторону, що характерно для підвищення активації симпатичної нервової системи саме вночі.

Для оцінки зміщення вегетативного балансу застосували обчислення вегетативного індексу Кердо (формула 2.2)

Згідно з отриманими результатами (таюл. 3.6), в усіх досліджуваних пацієнтів у денний час спостерігається зсув вегетативного балансу у сторону переважання парасимпатичної нервової системи (у найтяжчого контингенту хворих – із достовірністю $p < 0,01$). У осіб контрольної групи показник вегетативного індексу ($-10,5 \pm 2,3$) знаходився на межі норми.

Таблиця 3.6 – Оцінка зміщення вегетативного балансу у хворих на СОАГС за вегетативним індексом Кердо ($M \pm m$)

Вегетативний індекс Кердо	У осіб групи порівняння	Групи хворих на СОАГС за ступенем тяжкості		
		легкий	середній	тяжкий
У денний час	$-10,5 \pm 2,3$	$-20,0 \pm 4,1^*$	$-21,0 \pm 4,0^*$	$-29,8 \pm 5,2^{**}$
Вночі (баз.)	$-18,2 \pm 2,4$	$-31,3 \pm 3,2^*$	$-35,8 \pm 4,6^*$	$-39,3 \pm 5,1^{**}$

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ порівняно з показниками контрольної групи.

У нічний час базальні показники відображають суттєвий зсув індексу у сторону парасимпатикотонії як у осіб контрольної групи, так і у хворих на СОАГС.

Пояснення цього феномену полягає у особливостях конституційної будови пацієнтів (усі хворі старшого віку, у них переважає анаболізм над катаболізмом; для усіх них характерна надмірна маса тіла). Крім того, у

нічний час в усіх організмів зазвичай активується парасимпатичний відділ вегетативної нервової системи («царювання вагуса»).

На такому парасимпатикотонічному фоні під час виникнення нічних епізодів апное-гіпопное, імовірно, більш виражено спостерігатиметься перенапруження активації симпато-адреналової системи, яке клінічно проявляється зростанням частоти серцевих скорочень та артеріального тиску, підвищенням загального периферичного судинного опору (див. розд. 4), підсиленням обміну речовин та пробудженням при цьому хворих.

На рисунку 3.2 схематично відображено показники вегетативного індексу Кердо у денний період та зростання активності парасимпатичного відділу автономної нервової системи уночі у досліджуваних пацієнтів з різним ступенем тяжкості патології.

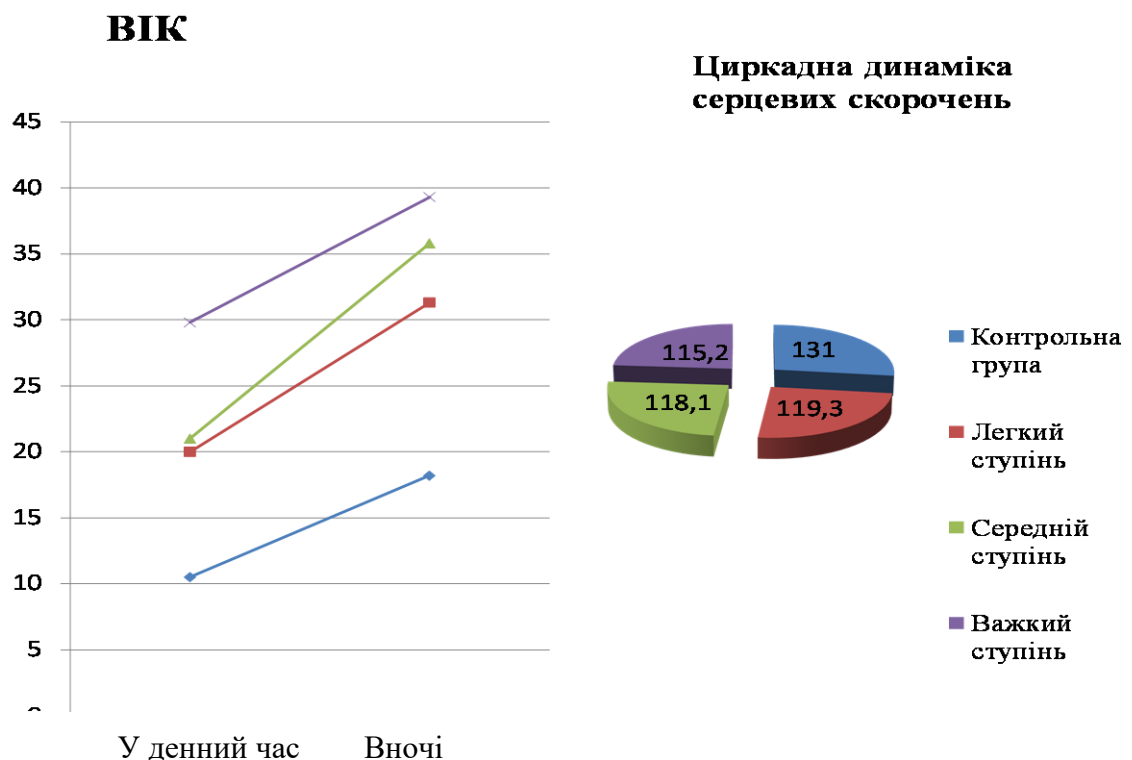


Рисунок 3.2 – Оцінка зміщення вегетативного балансу у хворих на СОАГС за вегетативним індексом Кердо (ВІК) та за циркадною динамікою серцевих скорочень

Така періодична, багаторазова активація симпатичної нервової системи на фоні парасимпатикотонії уночі веде до зриву адаптації автономної нервової системи, в результаті чого порушується її регуляторна функція; формується вегетативний дисбаланс.

Висновки до розділу 3

1. У хворих на синдром обструктивного апное-гіпноє сну відмічаються ознаки погіршення якості життя, зумовлені інсомнічними розладами. При тестуванні за шкалою проявів тривоги Гамільтона (HAM-A) вони набрали ($20,2 \pm 0,4$) балів, що розцінюється як «симптоматична тривога», в той час як у осіб контрольної групи підсумкова оцінка склала ($13,9 \pm 0,2$) балів.

2. При оцінюванні рівня денної сонливості за шкалою ESS- Epworth у хворих середня оцінка склала ($15,5 \pm 0,2$) балів, а у осіб контрольної групи – ($3,8 \pm 0,2$) балів.

3. Згідно оцінки індексу тяжкості безсоння (ISI) хворі на СОАГС набирали ($17,7 \pm 0,3$) балів, у той час як особи контрольної групи – ($9,9 \pm 0,3$) балів.

4. За шкалою об'єктивної оцінки сну в осіб групи порівняння виявляли ($21,2 \pm 0,4$) балів, у той час як серед найтяжчого контингенту хворих – ($16,3 \pm 0,6$) балів.

5. При оцінюванні ризику апное уві сні stop-bang виявили наступні результати: від ($3,0 \pm 0,2$) – варіант норми – до ($5,7 \pm 0,1$) – у хворих на СОАГС.

6. У пацієнтів із синдромом сонного апное спостерігаються порушення діяльності автономної нервової системи, які проявляються зміною циркадних її функцій із частим пробудженням уночі та патологічною сонливістю удень.

7. У денний час у хворих відбувається зсув вегетативного балансу у сторону переважання парасимпатичної нервової системи; уночі під час

епізодів апное-гіпопное на цьому фоні відбувається надмірна активація симпато-адреналової системи, що призводить до зриву адаптації автономної нервової системи та формування вегетативного дисбалансу.

Результати наукових досліджень, відображені у даному розділі, опубліковано у наукових працях автора [59, 64, 65].

РОЗДІЛ 4
КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНЕ
ОБҐРУНТУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН ДИХАЛЬНОЇ І
СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМ У ХВОРИХ НА СИНДРОМ
ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ-ГІПОПНОЕ СНУ
УДЕНЬ ТА ВНОЧІ

4.1 Клініко-патофізіологічні особливості функції зовнішнього дихання у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну

При цілеспрямованому опитуванні пацієнтів, у яких був виставлений діагноз «синдром обструктивного апное-гіпопное сну», зазвичай виявляли наступні скарги:

а) тривожний, неспокійний сон, після якого не пацієнт не відчуває, що він відпочив (у 91 % опитуваних);

б) вночі відбуваються часті пробудження з відчуттям ядухи, серцебиття, дискомфорту, іноді – страхом смерті (у 87,8 % пацієнтів);

в) зранку, після пробудження пацієнти відчували головний біль (у 75,7 % випадків) ;

г) частий сечопуск: протягом ночі практично усі досліджувані зазвичай по 3-4 рази змушені відвідувати туалет;

д) денна сонливість, особливо при виконанні монотонної роботи або при перегляді телепрограм – притаманна усім хворим;

е) зауваження зі сторони рідних та родичів, які проводили з піддослідними ніч у одній кімнаті. Вони відмічали, що протягом ночі дуже погано сплять, не висипляються: «ти дуже хропеш», «вночі ти перестав дихати, і я уже думала, що ти помер, як раптом ти став дихати глибоко, шумно і часто, наче паровоз», «у тебе бувають зупинки дихання, обличчя

синіє, і я тебе повертаю на бік, після чого ти знову дихаєш» – такі найбільш поширені скарги родичів.

При огляді пацієнтів звертає на себе увагу наступне.

У 44 чоловіків (91,7 %) та в усіх 18 жінок (100 %) відмічали надмірну масу тіла (індекс маси тіла становив ≤ 35). У 42 чоловіків (87,5 %) обвід шиї виявився понад 44 см. У 12 хворих (18,1 %) при обстеженні ЛОР – спеціалістом діагностовано наступну патологію: хронічний риніт (5), викривлення перегородки носа (3), гіпертрофію увулі, м'якого піднебіння чи мигдалин (3), ретрогнатію (1). У переважної більшості хворих з надмірною масою тіла виявляли збільшений язик, потовщення м'яких тканин порожнини рота і зменшення його об'єму, зумовлені відкладанням жирової тканини.

Результати фізикальних обстежень.

У пацієнтів досліджували патерн дихання: відношення компонентів дихального акту (тривалість фаз, глибину дихання, динаміку тиску та потоків в повітреносних шляхах). У процесі життєдіяльності організм вибирає такий патерн дихання, при якому необхідний рівень альвеолярної вентиляції досягається з найменшою затратою енергії на роботу дихальних м'язів [5].

У денний час хворі на СОАГС зазвичай не скаржилися на порушення функцій зовнішнього дихання. У них переважав черевний тип дихання; притаманним було незначне гіперпноє: частота дихання у пацієнтів усіх груп у денний час дещо була підвищеною, становлячи $(18,8 \pm 1,4)$ дихань за хвилину.

З урахуванням маси тіла глибина дихання у них на 10-12 % виявилася пониженою, у порівнянні з нормою.

Перкуторно та рентгенологічно у пацієнтів з надмірною масою тіла спостерігали більш високе стояння діафрагми, порівняно з даними, виявленими у осіб групи контролю.

При дослідженні спроможності затримки дихання після вдихання повітря (проба Штанге) та його видихання (проба Генче) виявили, що по мірі наростання тяжкості патології досліджувані хворі могли затримувати дихання на усе довший час, порівняно з особами групи контролю (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Особливості функціональних дихальних проб у хворих на СОАГС різного ступеня тяжкості ($M \pm m$)

Показник	У осіб групи порівняння	Групи хворих за ступенем тяжкості		
		легкий	середній	тяжкий
Проба Штанге, сек	$34,4 \pm 1,4$	$38,5 \pm 1,2^*$	$40,6 \pm 2,0^{**}$	$42,8 \pm 2,4^{**}$
Проба Генча, сек.	$22,1 \pm 1,8$	$26,8 \pm 1,3^*$	$32,1 \pm 2,1^{**}$	$34,2 \pm 2,0^{**}$

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ порівняно з показниками у осіб групи контролю.

Такі результати, очевидно, зумовлені тим, що у досліджуваних хворих під впливом систематичних нічних епізодів апное-гіпопное відбувається функціональна перебудова (адаптація) дихального центру: знижується його чутливість до pCO_2 . Дане твердження є гіпотетичним, однак це пояснює наступний феномен: у хворих синхронно зі зростанням індексу дихальних розладів (що визначає ступінь тяжкості патології) знижується й $SpO_{2\text{мін}}$ (табл. 4.2).

При спірографічних дослідженнях у 34 хворих (31,5 %) виявили порушення функції зовнішнього дихання різного ступеня вираженості: за обструктивним (у 19 пацієнтів) та рестриктивним (у 15 хворих) типом. Тяжкість патології корелювала з віком пацієнтів та залежала від надмірної маси тіла і шкідливих звичок (куріння) та наявності хронічних захворювань легенів (хронічного бронхіту, хронічного обструктивного захворювання легенів, емфіземи, бронхіальної астми).

Таблиця 4.2 – Показники порушень сну та динамічної пульсоксиметрії у хворих на СОАГС різного ступеня тяжкості (М ± м)

Показник	У осіб групи порівняння, n = 20	Групи хворих за ступенем тяжкості		
		легкий, n = 28	середній, n = 23	тяжкий, n = 15
ІАГ / год	1,8 ± 0,2	6,6 ± 0,2*	12,1 ± 1,1**	21,5 ± 1,2**
Індекс десатурацій / год	0,0	3,8 ± 1,3*	8,1 ± 1,9**	16,1 ± 1,8**
ІДР / год	< 5	8,3 ± 0,2**	14,6 ± 2,1**	26,9 ± 3,3**
Загальна кількість десатурацій	< 5	12,9 ± 3,4**	22,3 ± 3,0***	35,3 ± 3,1**
SpO ₂ мін., %	91,4 ± 0,4	85,4 ± 1,8**	82,2 ± 1,4**	78,5 ± 1,6**
SpO ₂ баз., %	93,5 ± 0,3	92,0 ± 0,4	90,3 ± 0,3*	88,2 ± 0,5**
Примітка. * – p < 0,05; ** – p < 0,01 порівняно з показниками у осіб групи контролю.				

Серед осіб контрольної групи такі порушення виявили у 4 чоловік (20 %).

Отримані результати корелюють із даними, опублікованими науковцями школи Фещенко, [74-77] які переконливо доказують, що синдром сонних апное погіршує перебіг та прогноз хронічної легеневої патології, ХОЗЛ, бронхіальної астми та ін. [75] Згідно приведених ними статистичних даних, ССА зустрічається у 11,0-20,0 % хворих на хронічні обструктивні захворювання легенів [75] та у 6,0 % хворих на бронхіальну астму [77].

У нічний час дослідження функції зовнішнього дихання у хворих проводили полісомнографічно. Діагноз СОАГС виставляли у пацієнтів, у яких протягом 1 години сну виявляли понад 5 зупинок дихання, тривалістю 10 та більше секунд (індекс апное – гіпопноє).

Результати функціональних та лабораторних досліджень порівнювали із показниками, отриманими у осіб тієї ж вікової групи (контрольна група пацієнтів), у яких не виявляли нічних зупинок дихання.

Розширені полісомнографічні дослідження дозволили виявити у хворих на СОАГС під час сну суттєві порушення функцій зовнішнього дихання; при цьому за показником індексу дихальних розладів і було проведено розподіл досліджуваних хворих на групи відповідно ступеня тяжкості (див. табл. 4.2).

Зокрема, базальна сатурація артеріальної крові киснем склала від $(93,5 \pm 0,3) \%$ (контрольна група досліджуваних, варіант норми) до мінімальних її значень $(88,2 \pm 0,5) \%$ у найтяжчого контингенту хворих. Слід відмітити, що співвідношення SpO_2 до pO_{2a} формує криву дисоціації оксигемоглобіну; низькі показники сатурації крові у досліджуваних хворих засвідчують і про значне пониження у них напруженості кисню в плазмі артеріальної крові.

Такі низькі показники $SpO_{2\text{баз}}$ та, особливо, $SpO_{2\text{мін}}$ (до $78,5 \pm 1,6 \%$) засвідчують, що під час періодів апное-гіпопное розвивається дихальна недостатність, яку можна інтерпретувати, як ДН III-го ступеня. Згідно існуючих Протоколів інтенсивної терапії, при різних патологічних станах, які супроводжуються настільки низькими показниками тривалої гіпоксемії, необхідно вирішувати питання про доцільність застосування пацієнту штучної вентиляції легенів [19].

Для обґрунтування показань до ШВЛ у таких випадках проводять дослідження напруженості кисню в артеріальній крові. Звісно, виміряти pO_{2a} , яке потребує пункції та забору крові із артерії, а також відповідного оснащення, в амбулаторії сімейного лікаря, навіть в умовах полісомнографічної лабораторії, провести неможливо.

У хворих на синдром сонного апное лише динамічні зміни кривої дисоціації оксигемоглобіну – зсув її вправо (ефект Бора) – сприяють тому, що пацієнти під час кожного моменту нічного апное не помирають від дефіциту

кисню у тканинах. Крім того, одразу ж після кожного епізоду апное-гіпопное виникає феномен мікропробудження. Клінічно він проявляється зростанням частоти й глибини дихання, завдяки чому газовий склад крові вирівнюється, аж до нового епізоду зупинки дихання.

Ми спостерігали чіткі кореляційні зв'язки наступних величин: індексу апное-гіпопное із загальною кількістю десатурацій та індексом дихальних розладів (рис. 4.1). При цьому на висоті апное сатурація артеріальної крові киснем ($SpO_{2\text{мін}}$) понижувалася від $(85,4 \pm 1,8) \%$ – у пацієнтів з легким ступенем тяжкості – до $(78,5 \pm 1,6) \%$ – у хворих на тяжку патологію. Результати високо достовірні ($p < 0,01$).

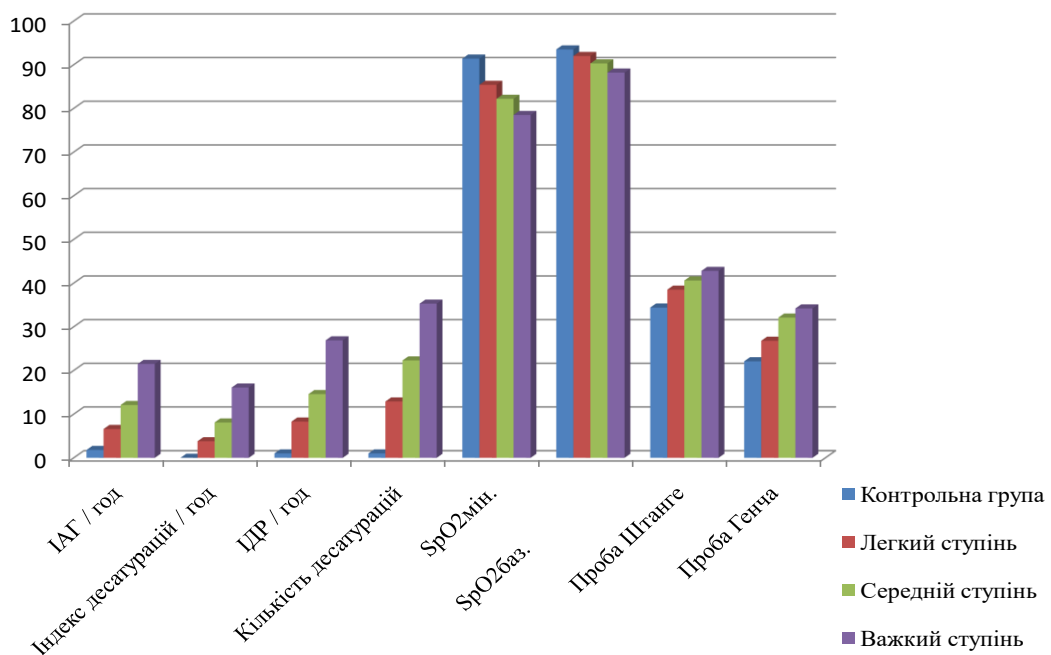


Рисунок 4.1 – Взаємозв'язок нічних порушень дихання та результатів функціональних дихальних проб у хворих на СОАГС різного ступеня тяжкості

Такі показники артеріальної гіпоксемії у хворих на СОАГС, на нашу думку, можуть бути зумовлені наступними патофізіологічними механізмами:

- порушеннями процесів надходження кисню ззовні до легеневої тканини за періоду тривалого апное-гіпопное;
- розвитком венозної гіпоксемії (адже в клітинах тканин організму навіть під час апное відбувається безперервна елімінація молекул кисню із капілярної крові);
- виникненням артеріальної та венозної гіперкапнії, які також є наслідком тривалого апное та призводять до пониження парціального тиску кисню в альвеолах ($P_{A}O_2$)внаслідок зміни складу альвеолярного газу.

На етапі клінічних досліджень дане твердження є гіпотетичним, оскільки підтвердити його практично неможливо (знову ж таки, поза межами відділення інтенсивної терапії у хворих під час сну змішану венозну кров – із магістральних вен – забрати для досліджень неможливо).

Однак при поглибленому, біохімічному, дослідженні кисневого балансу, шляхом оцінювання адекватності забезпечення надходження кисню до тканин та інтенсивності його споживання, проводячи ряд обчислень, можна визначити ступінь венозної гіпоксемії (див. розд. 5).

Оскільки на кожен момент зупинки дихання організм відповідає гіперкатехоламінемією, що сприяє короткочасному пробудженню пацієнта [90] завдяки чому відбувається гіпервентиляція та його дихання відновлюється [91] можна припустити, що по мірі наростання тяжкості патології таким «пробуджуючим чинником» виступатиме усе нижчий рівень сатурації артеріальної крові киснем (та, відповідно, усе вищий рівень гіперкапнії).

Такий механізм, очевидно, зумовлює підвищення часу затримки дихання після вдихання повітря (проба Штанге) та його видихання (проба Генча). Найімовірніше, це зумовлено адаптацією організму, зокрема, його

дихального центру, до частих, тривалих та циклічних дихальних порушень, які відбуваються у хворих на СОАГС під час сну.

Даний феномен має важливе клінічне значення: адже по мірі наростання ступеня тяжкості у хворих на фоні нічних апное, зумовлених обструкцією верхніх дихальних шляхів, виникають та все більше проявляються центральні механізми порушень; додатково формується синдромом центрального сонного апное (ЦСА). Патологія, таким чином, набирає змішаного характеру.

4.2 Особливості функціонування серцево-судинної системи у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну

Під час клінічного дослідження у хворих на СОАГС у денний час, у період бадьорості, ми виявляли дещо підвищену частоту серцевих скорочень: на 4-9 ударів за хвилину вищу, аніж в осіб контрольної групи (табл. 4.3). У окремих пацієнтів (18,2 %) відмічали порушення ритму серця у вигляді надшлуночкової або шлуночкової екстрасистоїї, які були поодинокими та суттєво не впливали на частоту серцевих скорочень.

У хворих усіх груп (пацієнти приходили на обстеження у ранкові години) ми виявляли підвищення артеріального тиску: як систолічного, так і діастолічного, та, відповідно, й середнього, у порівнянні з АТ у осіб контрольної групи. Ці дані підтверджували наявність у досліджуваного контингенту гіпертонічної хвороби (у 57 осіб, або 86,4 %). Показники артеріального тиску, виявлені у хворих, відповідають даним, цитованим авторами у різних літературних джерелах [92,100] При цьому науковці відмічають у хворих на СОАГС переважно ранкову гіпертензію.

У 16-ти пацієнтів (24 %) під час огляду в денний час ми вимірювали серцевий викид за допомогою ультразвукового дослідження; в інших хворих,

при неможливості таких досліджень, ми застосовували наступний методологічний підхід.

Таблиця 4.3 – Особливості функціонування серцево-судинної системи у хворих на СОАС у денний час ($M \pm m$)

Показник	У осіб групи порівняння	Хворі на СОАС різного ступеня тяжкості:		
		легкого	середньої тяжкості	тяжкого
ЧСС, уд·хв. ⁻¹	76,0 ± 2,0	79,9 ± 1,6	84,1 ± 1,8	86,2 ± 1,2*
АТ сист., кПа	18,4 ± 0,3	19,3 ± 0,3	19,9 ± 0,3	21,2 ± 0,3*
АТ діаст, кПа	11,3 ± 0,2	13,0 ± 0,3	13,6 ± 0,2	15,5 ± 0,2*
САТ, кПа	13,7 ± 0,2	15,1 ± 0,3	15,7 ± 0,1	17,4 ± 0,2*
УОС, мл	73,1 ± 2,7	79,3 ± 3,6	79,4 ± 3,1*	86,2 ± 3,1*
УІ, мл·м ⁻²	34,8 ± 1,4	37,8 ± 2,2	37,8 ± 2,7	41,0 ± 1,9**
ХОСо., л·хв ⁻¹	5,56 ± 0,09	5,53 ± 0,08	5,36 ± 0,11*	5,41 ± 0,10*
ХОС, л·хв ⁻¹	5,55 ± 0,21	6,34 ± 0,20	6,68 ± 0,19	7,43 ± 0,22*
СІ, л·хв ⁻¹ ·м ⁻²	2,64 ± 0,1	3,02 ± 0,2	3,18 ± 0,3	3,54 ± 0,2
ЕВ	1,26 ± 0,03	1,26 ± 0,03	1,39 ± 0,03**	1,62 ± 0,06**
КЕК, у.о.	4047,0 ± 25,9	3775,5 ± 30,2	3973,0 ± 31,4	3685,3 ± 32,6
ІР	104,9 ± 1,2	115,6 ± 2,0	125,5 ± 1,8**	137,1 ± 2,1**
ЗПОС, дин·сек ⁻¹ ·с ⁻¹ ·см ⁻⁵	1481,0 ± 35,6	1429,0 ± 26,4	1410,2 ± 31,2	1405,1 ± 35,1
Примітка. * – p < 0,05; ** – p < 0,01 порівняно з показниками у осіб групи контролю.				

Оскільки основна функція серцево-судинної системи – киснево-транспортна, то величина об'єму крові, яку проштовхує серце за одиницю часу (серцевий викид) детермінується рівнем енергетичного обміну, тобто потребою усіх тканин організму у такій кількості молекул кисню, які здатні забезпечити даний енергетичний обмін.

Рівень енергетичного обміну можна виміряти як прямою, так і непрямою калориметрією. Основний обмін у частини пацієнтів (у 20 – ти хворих, або 30,3%) ми вимірювали непрямою калориметрією апаратом «Метатест– 1» вранці зразу ж після пробудження, під час проведення полісомнографічного дослідження (після сну, лежачи, в спокої, натщесерце, у відсутності сторонніх подразників і за умов температурного комфорту).

Їм же вимірювали величину оптимального основного обміну з урахуванням статі, росту, маси тіла, віку за формулами Гарріса-Бенедікта,

Потім, після проведення зарядки, легкого сніданку (вуглеводневої дієти !) та інтелектуального навантаження (відповіді на тести), у досліджуваних проводили повторні вимірювання. Врахувавши поправку на зростання цього обміну у періоді активності, коли у хворих змінюється частота серцевих скорочень та середній артеріальний тиск – обчисливши величину відхилень, розраховану за формулою Ріда – ми визначали рівень енергетичного обміну (див. розд.2).

Діяльність серця (серцевий викид) оцінювали за показниками розрахункового основного обміну, згідно пропозиції М.Савицького (розд. 2).

У періоді активності, з урахуванням формули Ріда, ми провели відповідні обчислення та отримали наступні результати роботи серця, відображені у табл. 4.3.

Слід відмітити високі кореляційні зв'язки при застосуванні обох способів досліджень (УЗД – вимірювання та обчислення за показниками енергетичного обміну) у одних і тих же пацієнтів.

У цей же час ми зробили розрахунок оптимального серцевого викиду (ХОСо.) для досліджуваних пацієнтів. Результати відображені у табл. 4.3.

При порівнянні величин серцевого викиду досліджуваних ми виявили, що в них у денний період ударний об'єм та хвилинний об'єм серця дещо вищі (від 5,6 до 14 %), аніж у осіб контрольної групи. Разом з тим, серцевий викид у пацієнтів виявився суттєво вищим у порівнянні з оптимальними

показниками, притаманними здоровим людям (ХОСо): відповідно, на 14,6 %, на 24,6 % та на 37,3 %.

Відповідно, з розрахунку на площу поверхні тіла, у них відмічали зростання й ударного та серцевого індексів. При цьому по мірі наростання тяжкості патології спостерігалась тенденція до підвищення цих показників.

Еритроцитний викид (ЕВ) визначає об'єм формених елементів, який проштовхує серце протягом хвилини з розрахунку на площу поверхні тіла досліджуваного у 1 м². Як впливає із таблиці, по мірі наростання тяжкості патології, за рахунок зростання серцевого викиду, а також вторинної поліцитемії ЕВ постійно підвищувався.

Коефіцієнт економізації кровообігу (КЕК) як у досліджуваних груп пацієнтів, так і у осіб контрольної групи у денний час виявлявся на 20-30 % вищим від норми (нормальні значення КЕК у здорових нетренованих чоловіків 2400-3200 у.о., а у жінок – 2600-3400 у.о.). Такі показники зумовлені надмірною масою тіла досліджуваних та засвідчують про пониження у них потенційних компенсаторних спроможностей системи кровообігу.

Індекс Робінсона (ІР), який характеризує ефективність функціонування серцево-судинної системи (визначає інтенсивність навантаження на серце по переборюванню току крові в артеріальному руслі) в усіх хворих у денний час прогресивно наростав синхронно тяжкості патології (табл. 4.2).

Загальний периферичний судинний опір (ЗПОС) у пацієнтів у денний час, як і у осіб контрольної групи, відповідав показникам верхньої границі норми.

Про динаміку частоти серцевих скорочень та артеріального тиску конкретного пацієнта протягом 24-годинного спостереження можна судити за рисунками 4.1-4.3.

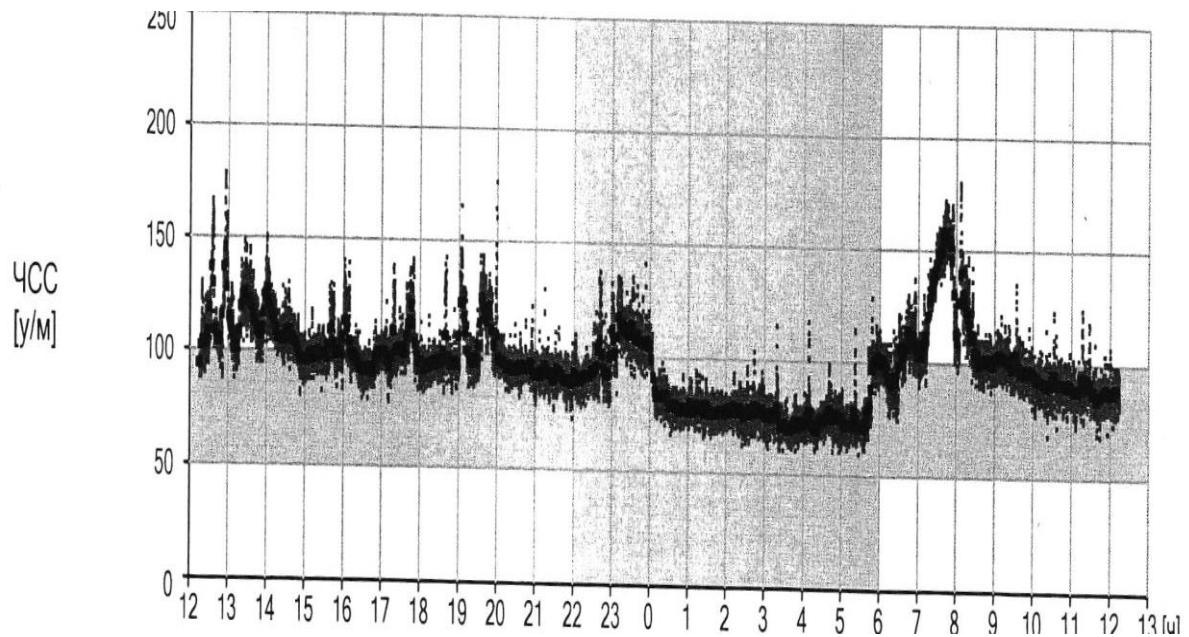


Рисунок 4.1 – Варіабельність частоти серцевих скорочень у хворого Ж. (СОАГС середнього ступеня тяжкості) протягом періоду активності та сну

У нічний час ми намагалися вимірювати результати гемодинамічних змін безпосередньо під час – та після виникнення епізодів апное-гіпноє. При цьому нам не вдалося достовірно зафіксувати величину артеріального тиску саме у момент настання апное (при непрямому вимірюванні артеріального тиску з урахуванням тонів Короткова потрібен певний час, протягом якого дихання у пацієнта зазвичай відновлюється – рис. 4.2).

Тому усі обчислення показників гемодинаміки ми проводили з позицій середніх (базальних) її значень протягом ночі. Ми отримали наступні результати, відображені у таблиці 4.4.

Під час сну зазвичай в усіх людей, внаслідок пониження основного обміну, знижується й частота серцевих скорочень. Зокрема, у осіб контрольної групи ЧСС знижувалась від $(76,0 \pm 2,0)$ уд·хв⁻¹ (результати денних вимірювань) до $(58,0 \pm 1,2)$ уд·хв⁻¹ (вночі), або на 23,6 %. Отримані результати відповідають літературним даним [8] і зумовлені відсутністю

активних рухів, горизонтальним положенням тіла, яке набуває пацієнт, та мінімальною потребою у діяльності серця у цей час для забезпечення пониженого енергетичного обміну в періоді «царювання вагуса».

	<u>сист. АД</u>	<u>диаст. АД</u>	<u>САД</u>	<u>ПАД</u>	<u>ЧСС</u>	<u>Двойн. произв.</u>
средн	126	86	99	39 мм рт.ст.	93 /мин	11610
макс.	173	144	154	59 мм рт.ст.	113 /мин	17992
мин.	102	66	78	27 мм рт.ст.	73 /мин	7446
SD	12	13	12	7 мм рт.ст.	10 /мин	1830
DI	-2	-1	-1 %			
HIdx	31	40	36 %			
HIpt	84	110	91 мм рт.ст.*ч/24ч			
сист. АД	макс.	17.06.2011	00:00	A 173 /	144 мм рт.ст.104 /мин	
	мин.	17.06.2011	04:00	A 102 /	66 мм рт.ст.73 /мин	
диаст. АД	макс.	17.06.2011	00:00	A 173 /	144 мм рт.ст.104 /мин	
	мин.	17.06.2011	04:00	A 102 /	66 мм рт.ст.73 /мин	
ПАД	макс.	17.06.2011	12:00	A 134 /	75 мм рт.ст.88 /мин	
	мин.	16.06.2011	19:58	A 124 /	97 мм рт.ст.97 /мин	
САД	макс.	17.06.2011	00:00	A 173 /	144 мм рт.ст.104 /мин	
	мин.	17.06.2011	04:00	A 102 /	66 мм рт.ст.73 /мин	
ЧСС	макс.	16.06.2011	13:38	A 126 /	98 мм рт.ст.113 /мин	
	мин.	17.06.2011	04:00	A 102 /	66 мм рт.ст.73 /мин	
Двойн. произв.	макс.	17.06.2011	00:00	A 173 /	144 мм рт.ст.104 /мин	
	мин.	17.06.2011	04:00	A 102 /	66 мм рт.ст.73 /мин	
	<u>сист. АД</u>	<u>диаст. АД</u>	<u>САД</u>	<u>ПАД</u>	<u>ЧСС</u>	<u>Двойн. произв.</u>
средн	124	85	98	39 мм рт.ст.	97 /мин	12040
макс.	144	100	113	59 мм рт.ст.	113 /мин	14238
мин.	113	73	88	27 мм рт.ст.	78 /мин	8814
SD	8	8	7	8 мм рт.ст.	7 /мин	1106
DI	-2	-1	-1 %			
HIdx	4	25	19 %			
HIpt	4	47	16 мм рт.ст.*ч/24ч			
	<u>сист. АД</u>	<u>диаст. АД</u>	<u>САД</u>	<u>ПАД</u>	<u>ЧСС</u>	<u>Двойн. произв.</u>
средн	126	86	100	40 мм рт.ст.	84 /мин	10796
макс.	173	144	154	51 мм рт.ст.	104 /мин	17992
мин.	102	66	78	29 мм рт.ст.	73 /мин	7446
SD	18	21	19	7 мм рт.ст.	12 /мин	2823
DI	-2	-1	-1 %			
HIdx	74	64	64 %			
HIpt	219	219	217 мм рт.ст.*ч/24ч			

Рисунок 4.2 – Особливості показників гемодинаміки протягом періоду активності та сну у хворого Ж. (СОАГС середнього ступеня тяжкості)

Артериальное давление Тренд

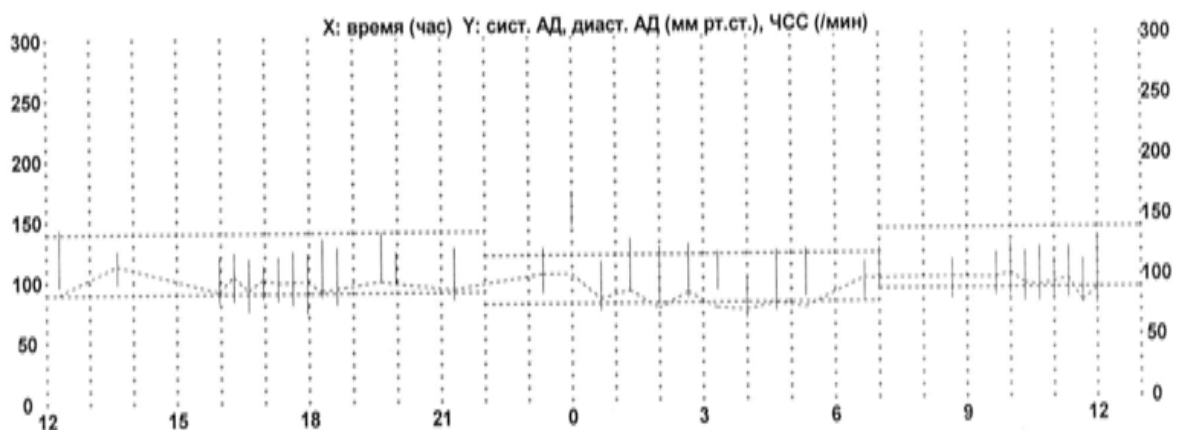


Рисунок 4.3 – Тренд погодинних параметрів гемодинаміки у хворого Ж. (СОАГС середнього ступеня тяжкості) протягом періоду активності та сну

Таблиця 4.4 – Особливості функціонування серцево-судинної системи у хворих на СОАС у нічний час ($M \pm m$)

Показник	У осіб групи порівняння	Хворі на СОАС різного ступеня тяжкості:		
		легкого	середньої тяжкості	тяжкого
ЧСС баз. уд·хв. ⁻¹	58,0 ± 1,2	67,0 ± 1,6**	70,2 ± 1,8**	74,8 ± 2,2**
АТ сист.баз., кПа	14,9 ± 0,3	17,4 ± 0,2**	17,9 ± 0,3**	20,2 ± 0,3**
АТ діаст.баз., кПа	9,3 ± 0,2	12,0 ± 0,3**	12,9 ± 0,2**	14,5 ± 0,2**
САТ баз., кПа	13,0 ± 0,2	13,8 ± 0,3*	14,6 ± 0,1**	16,4 ± 0,2**
УОСбаз., мл	90,8 ± 1,8	83,0 ± 2,6**	81,0 ± 1,9**	84,2 ± 2,1**
УІ баз. мл·м ⁻²	43,3 ± 1,4	39,5 ± 2,2*	38,6 ± 2,1**	40,1 ± 1,9*
ХОСбаз. л·хв. ⁻¹	5,27 ± 0,1	5,56 ± 0,2**	5,69 ± 0,2**	6,30 ± 0,17**
СІ баз. л·хв. ⁻¹ м ⁻²	2,5 ± 0,1	2,65 ± 0,2**	2,71 ± 0,1**	3,00 ± 0,2**
ЕВ баз, л·м ⁻²	1,05 ± 0,03	1,07 ± 0,03	1,19 ± 0,03**	1,38 ± 0,06**
КЕК, у.о.	2436,0 ± 28,6	2713,5 ± 30,1	2632,6 ± 31,4	3069,8 ± 35,5
ІР	64,8 ± 1,2	87,4 ± 2,1	94,2 ± 2,3	113,3 ± 2,5
ЗПОСбаз дин·сек ⁻¹ ·с·см ⁻⁵	1480,1 ± 21,6	1489,2 ± 24,8	1539,5 ± 32,2	1561,7 ± 37,1
Примітка. * – p < 0,05; ** – p < 0,01 порівняно з показниками у осіб групи контролю.				

Разом з тим, у досліджуваного контингенту хворих частота серцевих скорочень (середні її значення) протягом ночі пришвидшувалась: від 9,0 до 16,8 уд·хв.⁻¹, або на 30 % у порівнянні з пацієнтами, які спали вночі спокійно, без порушень дихання (рис. 4.3). Очевидно, причиною нічної тахікардії у хворих на СОАГС також є стимулювання симпато-адrenalової активності, зумовлене приступами апное-гіпопное уві сні.

Про особливості циркадної динаміки частоти серцевих скорочень та артеріального тиску можна судити за рисунком 4.3; його погодинна деталізація відображені на рис. 4.2.

При аналізі співвідношень між ЧСС удень та вночі у тих же досліджуваних (циркадна динаміка серцевих скорочень) виявлені наступні результати: у осіб контрольної групи -131,0; при патології легкого ступеня – 119,3; середнього – 118,1; тяжкого – 115,2. Такі дані чітко вказують на те, що циркадна динаміка, порівняно з нормою, зміщується у ліву сторону, що характерно для підвищення активації симпатичної нервової системи саме вночі.

Розшифровуючи тренди записів гемодинаміки та виводячи їхні середні значення, ми виявили, що у хворих на СОАГС уночі при неспокійному сні достовірно зростають усі показники артеріального тиску: систолічного, діастолічного та середнього, порівняно з пацієнтами контрольної групи. Така нічна гіпертензія є результуючим показником як періодів не порушеного нічного дихання у хворих, так і епізодів апное-гіпопное. Тому ми застосували у цій випадку термін «нічна базальна гіпертензія».

При цьому артеріальний тиск діастолічний (базальний) зростає на більш суттєву величину, порівняно з систолічним. У хворих 1-ї групи таке зростання становило 44 % при АТсист. та 9 % при АТдіаст.; у хворих 2-ї групи, відповідно, 55,4 % та 12,5 %; у хворих 3-ї групи – 62,6 % та 27,0 %.

Виявили, що під час сну коефіцієнт економічності системи кровообігу у пацієнтів групи контролю понижувався майже на 40 % у порівнянні з даними, отриманими в них удень.

У досліджуваних хворих уночі система кровообігу також функціонує у більш економному режимі, ніж удень. Однак КЕК уночі у хворих 1-ї групи виявився вищим на 11,4 %; у хворих 2-ї групи – на 8,0 %; у хворих 3-ї групи – на 25,8 % порівняно з групою контролю.

Отримані результати вказують на те, що у хворих на СОАГС серцево-судинна система під час нічного сну працює у більш напруженому режимі, аніж це необхідно для повноцінного відпочинку організму.

Індекс Робінсона, який визначає навантаження серця по переборюванню току крові в артеріальному руслі, виявився найбільш інформативним: у осіб групи контролю – $64,8 \pm 1,2$; у хворих легкого ступеня – $87,4 \pm 2,1$, при середній тяжкості захворювання $94,2 \pm 2,3$, а у найтяжчого контингенту – $113,3 \pm 2,5$. У останньої групи досліджуваних цей показник уночі виявився навіть вищим, аніж у денний час у осіб контрольної групи.

Згідно класичних законів клінічної фізіології [80,81] загальний периферичний опір судин (ЗПОС) прямо пропорційний артеріальному тиску (середньому) та зворотно – серцевому викиду.

Аналіз показників загального периферичного опору судин засвідчив, що у досліджуваних пацієнтів уночі спостерігається чітке його зростання. При показниках норми (1200-1400) $\text{дин} \cdot \text{сек}^{-1} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$ в усіх пацієнтів уночі ЗПОС виявився підвищеним: як у осіб контрольної групи (на 6,4 % понад верхню межу норми), так і у хворих досліджуваних груп (відповідно, на 6,4 %; на 10,0 % та на 11,5 % – див. табл. 4.3.)

Отримані результати досліджень гемодинаміки вказують як на серцевий (збільшення ХОС), так і на судинний (зростання ЗПОС) механізми формування у пацієнтів артеріальної гіпертензії. У осіб контрольної групи підвищення ЗПОС, очевидно, зумовлено віковими особливостями (ймовірно, проявами атеросклерозу).

Патофізіологічне обґрунтування феномену більш значного навантаження на серцево-судинну систему та підвищення периферичного опору судин у досліджуваних хворих у нічний час полягає у наступному. У хворих на СОАГС нічні епізоди гіпоксії та гіперкапнії є суттєвим стресом для організму, спричинюючи циклічну активацію симпатичного відділу автономної нервової системи та викиданню у кров її медіаторів, які підвищують тонус артеріол, сприяючи зростанню частоти серцевих скорочень та підвищенню серцевого викиду.

На рисунку 4.4 відображені опосередковані показники гемодинаміки у хворих з різним ступенем тяжкості СОАГС та у осіб контрольної групи у удень та вночі.

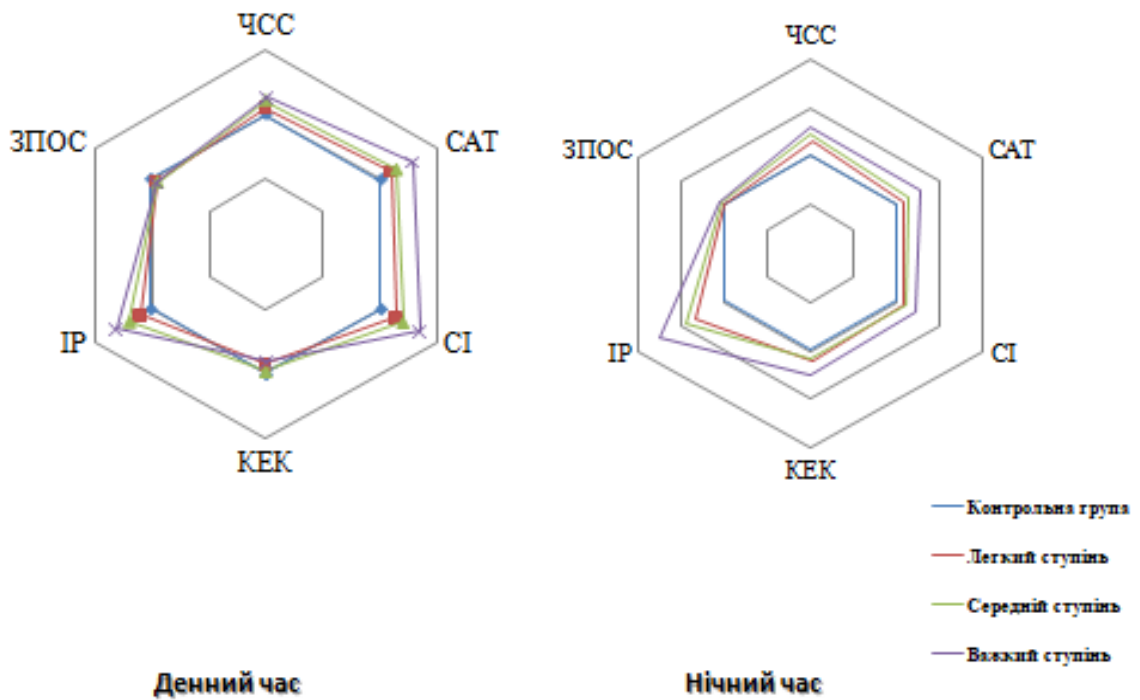


Рисунок 4.4 – Особливості функціонування серцево-судинної системи у хворих на СОАГС у різні періоди доби

Така багаторазова протягом усієї ночі циклічна стресова стимуляція роботи серця і підвищення тону артеріол з часом сприяють формуванню у пацієнтів гіпертонічної хвороби та подальшої органної дисфункції.

Підсумовуючи особливості клінічної картини порушень гомеостазу у хворих на СОАГС, можна виділити наступні патофізіологічні механізми:

а) виникнення у хворих на СОАГС під час сну багаторазових циклічних зупинок дихання з епізодами гіпоксемії та гіперкапнії;

б) адаптація (пониження чутливості) дихального центру до циклічних епізодів гіпоксемії та гіперкапнії під час сну з формуванням у хворих з часом змішаних причин апное: як обструктивного, так і центрального генезу.

в) активація організмом наступних мобілізаційних механізмів підвищення надходження кисню до організму:

- зі сторони легенів: безпосередньо після кожного епізоду апное відновлення функції зовнішнього дихання у вигляді гіпервентиляції легенів, яке проявляється зростанням частоти і глибини дихання аж до вирівнювання газового складу крові,

- зі сторони серця і судин даний феномен проявляється підвищенням, синхронно тяжкості патології, серцевого викиду та загального периферичного судинного опору;

- зі сторони еритрона – активація еритропоезу та, відповідно, зростання кисневої ємності крові.

Висновки до розділу

1. При СОАГС у нічний час на висоті апное відбувається пониження сатурації артеріальної крові киснем у хворих легкого ступеня до $(85,4 \pm 1,8) \%$, середньої тяжкості – до $(82,2 \pm 1,4) \%$ а тяжкого ступеня – до $(78,5 \pm 1,6) \%$, що корелює зі зростанням результатів функціональних дихальних проб та свідчить про адаптаційну перебудову дихального центру. По мірі наростання тяжкості патології відбувається пониження його чутливості до критичних показників газового складу крові, а у найтяжчого контингенту хворих на фоні обструктивного апное розвивається ще й феномен центрального сонного апное; синдром сонного апное, таким чином, набуває змішаного виду.

2. Під час нічних епізодів апное-гіпопное активація симпатичної нервової системи, викликаючи пробудження хворих, призводить до гіперфункції серцево-судинної системи синхронно тяжкості патології, проявом чого є зростання серцевого викиду, частоти серцевих скорочень та

загального периферичного судинного опору. Найбільш інформативним виявився індекс Робінсона, який у порівнянні з показниками у осіб групи контролю – $(64,8 \pm 1,2)$ – у хворих легкого ступеня склав $(87,4 \pm 2,1)$, при СОАГС середнього ступеня – $(94,2 \pm 2,3)$, а у найтяжчого контингенту – $(113,3 \pm 2,5)$.

Результати наукових досліджень, відображені у даному розділі, опубліковано у наукових працях автора [60, 62, 63].

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ КИСНЕВОГО БАЛАНСУ У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ – ГІПОПНОЕ СНУ У ДЕНЬ ТА ВНОЧІ

5.1 Особливості артеріалізації крові у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну

Оскільки в нормі основний об'єм кисню ($160\text{--}180\text{ мл}\cdot\text{л}^{-1}$) транспортується до тканин людини у сполученні з гемоглобіном, і лише незначна його доля (близько $3\text{ мл}\cdot\text{л}^{-1}$) розчинена у плазмі, тому інтегральними показниками адекватності забезпечення організму киснем є насиченість гемоглобіну артеріальної крові киснем (SpO_2a) та об'єм кисню в одному літрі артеріальної крові (CaO_2) [83].

Ми застосували «поглиблений» спосіб дослідження спроможності артеріальної крові вмістити певний об'єм кисню при СОАГС з тим, щоб забезпечити його доставку до тканин. Провівши ряд лабораторних досліджень та розрахунків за формулами (див. розд. 2), ми отримали важливу інформацію про те, що відбувається у організмі хворих як удень, так і вночі з позицій адекватності доставки кисню до тканин.

5.1.1 Роль гемічного та легеневого компонентів кисневого балансу у артеріалізації крові досліджуваних пацієнтів у денний час

Установлено (табл. 5.1), що по мірі наростання тяжкості патології, в порівнянні з пацієнтами групи контролю, у хворих на СОАГС зростали гемоконцентраційні показники (кількість еритроцитів, гемоглобін та гематокрит). Такий феномен свідчить про те, що при періодично виникаючій гіпоксичній гіпоксії та гіпоксемії під час сну, яка при СОАГС набуває хронічної форми, в організмі відбуваються процеси активізації еритропоезу.

Таблиця 5.1 – Особливості забезпечення кисневого балансу на етапі «легені-кров» у хворих на СОАГС в період активності – удень ($M \pm m$)

Показник	У осіб групи порівняння $n = 20$	Групи хворих за ступенем тяжкості		
		легкий, $n = 28$	середнього ступеня $n = 23$	тяжкий $n = 15$
Еритроцити, 10^{12}л^{-1}	$4,4 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,3$	$4,7 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,2^{**}$
Hb, $\text{г} \cdot \text{л}^{-1}$	$125,4 \pm 2,2$	$126,3 \pm 1,8$	$136,4 \pm 2,5$	$138,2 \pm 3,1^*$
Ht, $\text{л} \cdot \text{л}^{-1}$	$0,42 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,1$	$0,43 \pm 0,2$	$0,45 \pm 0,1^*$
SpO _{2a} , %	$95,5 \pm 0,2$	$94,8 \pm 0,4$	$93,9 \pm 0,3$	$93,8 \pm 0,5$
КЄК, $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$	$170,2 \pm 2,8$	$174,8 \pm 1,2$	$185,5 \pm 2,3^{**}$	$188,8 \pm 1,8^{**}$
CaO ₂ , $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$	$165,0 \pm 4,0$	$165,8 \pm 2,4$	$174,2 \pm 3,1^*$	$177,2 \pm 2,3^{**}$
СГГ, %	$0,0 \pm 0,3$	$-2,7 \pm 0,1^{**}$	$-8,9 \pm 0,3^{**}$	$-10,9 \pm 0,6^{**}$
СЛГ, %	$0,0 \pm 0,3$	$+1,0 \pm 0,3^*$	$+2,0 \pm 0,3^{**}$	$+2,0 \pm 0,4^{**}$

Примітка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ порівняно з показниками в осіб контрольної групи.

При цьому феномен вторинного еритроцитозу, очевидно, зумовлений компенсаторним механізмом: підвищення концентрації переносників кисню (гемоглобіну) сприяє підвищенню спроможності артеріальної крові вмістити додатковий об'єм кисню при гіпоксичній гіпоксії, яка виникає внаслідок обструкції верхніх дихальних шляхів у хворих під час сну та може сягати критичних значень.

З урахуванням константи Гюфнера простий підрахунок засвідчує, що при зростанні гемоглобіну киснева ємність крові (КЄК) збільшується в усіх хворих, з різним ступенем тяжкості: від ($170,2 \pm 2,8$) до ($188,8 \pm 1,8$) $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$. При цьому в усіх пацієнтів гемічної гіпоксії не виявлено, її показник становить цифру зі знаком «мінус», що свідчить про спроможність гемоглобіну «зв'язати» більшу понад норму кількість молекул кисню.

У хворих з легкими проявами патології ступінь гемічної гіпоксії виявився ($- 2,7 \pm 0,1$) %, у пацієнтів з патологією середнього ступеня ($- 8,9 \pm 0,3$) та у тяжких хворих ($- 10,9 \pm 0,6$) %.

Така позитивна, з позицій збереження кисневого гомеостазу організму, набута під впливом гіпоксії компенсаторна вторинна поліцитемія неминуче супроводжується підвищенням в'язкості крові. Підтвердженням цього було зростання у досліджуваних пацієнтів гематокриту: від ($0,42 \pm 0,1$) л·л⁻¹ до ($0,45 \pm 0,2$) л·л⁻¹, що корелювало зі ступенем тяжкості патології. Разом з тим, така особливість зміни густини крові є важливим фактором ризику формування тромбів у судинному руслі та виникнення тромбогенних ускладнень, до яких схильні хворі на СОАГС [88].

Слід відмітити, що по мірі прогресування тяжкості патології у пацієнтів більш інтенсивно зростала кількість еритроцитів (на 12,2 %) у порівнянні з рівнем гемоглобіну (на 10,2 %) (див. табл. 5.1).

Сатурація артеріальної крові у хворих на СОАГС у денний час не була порушеною, цифрові її значення, отримані при пульсоксиметрії, в основному відповідали як таким, що виявлені у осіб групи контролю, так і показникам норми, притаманним людям даної вікової групи. Тому ступінь легеневої гіпоксії в пацієнтів у денний час становив «1-2 %».

Вміст кисню в артеріальній крові (СаО₂) усіх пацієнтів у денний час синхронно тяжкості патології та зростання концентрації гемоглобіну також підвищувався: від ($165,8 \pm 2,4$) мл·л⁻¹ до ($177,2 \pm 2,3$) мл·л⁻¹.

5.1.2 Роль легенів у забезпеченні артеріалізації крові у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну у нічний час.

Оскільки гемоконцентраційні показники (Ht, Hb, Eг) у пацієнтів протягом доби не змінюються, то КЄК також не змінюватиметься, тому на ступінь артеріалізації крові уночі впливають в основному особливості порушень дихальних функцій легенів під час сну.

Про глибину цих порушень указують показники базальної та, особливо, мінімальної сатурації артеріальної крові, які достовірно понижуються у хворих на СОАГС у відповідності з тяжкістю патології (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Особливості порушень кисневого балансу на етапі «легені-кров» у хворих на СОАГС уночі (базальні показники) та під час апное-гіпопное (мінімальні показники) ($M \pm m$)

Показник	У осіб групи порівняння	Хворі на СОАС різного ступеня тяжкості:		
		легкого	середньої тяжкості	тяжкого
КЕК, $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$	$170,2 \pm 3,8$	$174,8 \pm 1,2$	$185,5 \pm 2,3^{**}$	$188,8 \pm 1,8^{**}$
$\text{SpO}_{2\text{баз.}}$, %	$93,5 \pm 0,3$	$92,0 \pm 0,4^*$	$90,3 \pm 0,3^*$	$88,2 \pm 0,5^{**}$
$\text{SpO}_{2\text{мін.}}$, %	$93,5 \pm 0,3$	$85,4 \pm 1,8^{**}$	$82,2 \pm 1,4^{**}$	$78,5 \pm 1,6^*$
$\text{CaO}_{2\text{баз.}}$, $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$	$161,5 \pm 4,0$	$160,9 \pm 2,1$	$167,5 \pm 2,7$	$166,6 \pm 3,0$
$\text{CaO}_{2\text{мін.}}$, $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$	$161,5 \pm 4,0$	$149,4 \pm 1,9^*$	$152,5 \pm 2,3$	$148,3 \pm 2,4^*$
СЛГ баз., %	$+1,0 \pm 0,1$	$+3,1 \pm 0,1^*$	$+3,8 \pm 0,1^*$	$+6,0 \pm 0,3^{**}$
СЛГ мін., %	$+1,0 \pm 0,1$	$+9,8 \pm 0,3^{**}$	$+12,4 \pm 0,4^{**}$	$+16,3 \pm 0,2^{**}$

Примітка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ порівняно з показниками в осіб контрольної групи.

Вимірявши в крові усіх хворих вміст кисню (базальні показники, $\text{CaO}_{2\text{баз}}$), ми виявили, що він фактично не відрізняється від даних, отриманих у осіб контрольної групи. Однак, якщо врахувати підвищену потенційну спроможність підвищеної концентрації гемоглобіну асоціювати більше молекул кисню, то $\text{CaO}_{2\text{баз}}$ та, особливо, мінімальні показники ($\text{CaO}_{2\text{мін.}}$) у хворих усіх груп виявилися суттєво заниженими по відношенню до кисневої ємності крові.

Таке пониження базальних та мінімальних значень вмісту кисню у крові пацієнтів зумовлено феноменом апное-гіпопное під час сну.

Різниця між спроможністю до максимальної оксигенації артеріальної крові (КЄК) та можливістю організму її забезпечити визначає ступінь гіпоксичної гіпоксії [10,11]. Оскільки у даному випадку вона зумовлена суто легневими механізмами, ми її інтерпретували, як «ступінь легеневої гіпоксії» (СЛГ) та вимірювали у відсотках.

Середній (базальний, протягом ночі) ступінь легеневої гіпоксії (зі знаком «+») у пацієнтів першої групи становив $(+3,1 \pm 0,1) \%$, другої групи – $(+3,8 \pm 0,1) \%$ та, відповідно, третьої – $(+6,0 \pm 0,3) \%$; в усіх хворих $p < 0,01$.

Ще більш вражаючі результати неспроможності зовнішнього дихання забезпечити адекватну оксигенацію артеріальної крові виявлені на піку апное (мінімальні показники ступеня легеневої гіпоксії, СЛГмін.): при інспіраторній зупинці дихання, зумовленій спаданням стінок верхніх дихальних шляхів, у хворих з легкими порушеннями оксигенація організму понижувалась на $(+9,8 \pm 0,3) \%$; у пацієнтів середнього ступеня тяжкості – на $(+12,4 \pm 0,4) \%$, а при тяжкій патології – на $(+16,3 \pm 0,2) \%$ – $p < 0,01$.

Такі епізоди артеріальної гіпоксемії, які відбуваються часто, регулярно та систематично, багаторазово – понад 5 разів за годину – кожної ночі, протягом ряду років, очевидно, і зумовлюють патофізіологічні механізми розвитку гіпоксично індукованих захворювань (напр., гіпертонічної хвороби – як наслідок постійних компенсаторних реакцій серцево-судинної системи забезпечувати адекватну киснево-транспортну функцію [92], цукрового діабету – внаслідок хронічної тканинної гіпоксії [121], а також органної патології: серцевої, церебральної, легеневої, ниркової недостатності [38,79] тощо.

При тривалому апное виражена гіпоксія та гіперкапнія можуть призвести до смерті пацієнтів ("смерть уночі") [19,21].

5.2 Особливості киснево-транспортної функції крові у хворих на синдром обструктивного апное-гіпноє сну

Оскільки одна із основних функцій системи гемодинаміки полягає у транспортуванні кисню до клітин організму, ми вирішили дослідити особливості кисневого забезпечення тканин організму у пацієнтів як удень, так і в умовах нічного апное-гіпноє.

5.2.1 Кисневе забезпечення тканинного дихання у хворих у денний час

Вимірявши вміст кисню в одному літрі крові досліджуваних (дані відображені у табл. 5.1) та об'єм серцевого викиду (табл. 4.2), можна обчислити об'єм кисню, який проштовхує серце при кожній систолі ($УОО_2$) і протягом хвилини ($ХОО_2$) та, з розрахунку на площу поверхні тіла у $1m^2$, визначити індекс транспортування кисню реальний ($ІТО_2p$).

Опосередковані цифрові дані відображені у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3 – Особливості кисневого забезпечення тканин у хворих на СОАГС удень ($M \pm m$)

Показник	У осіб групи порівняння	Хворі на СОАГС різного ступеня тяжкості:		
		легкого	середньої тяжкості	тяжкого
1	2	3	4	5
$УОО_2$, мл	$12,0 \pm 0,3$	$13,1 \pm 0,5^*$	$13,8 \pm 0,4^{**}$	$15,3 \pm 0,6^{**}$
$ХОО_2$, мл·хв ⁻¹	$912,4 \pm 39,0$	$1050,2 \pm 47,0^{**}$	$1162,0 \pm 41,4^{**}$	$1318,9 \pm 48,6^{**}$
$ЕВ$, л·м ⁻²	$1,26 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,03$	$1,39 \pm 0,03^{**}$	$1,62 \pm 0,06^{**}$

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5
ІТО _{2о.} , мл·хв ⁻¹ ·м ⁻²	493,4 ± 16,4	506,7 ± 13,9	560,2 ± 16,7**	547,4 ± 21,5**
ІТО _{2р.} , мл·хв ⁻¹ ·м ⁻²	498,3 ± 17,0	500,7 ± 19,8	554,0 ± 22,1*	627,2 ± 24,7**
ШКН, %	+0,5 ± 0,3	+1,2 ± 0,1*	+1,1 ± 0,1*	-14,5 ± 0,4**
Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01 порівняно з показниками в осіб контрольної групи.				

Якщо індекс транспортування кисню оптимальний (ІТО_{2о.}) визначає, який об'єм кисню потрібно проштовхувати серцю у велике коло кровообігу для забезпечення метаболічних реакцій організму (з розрахунку на площу тіла 1м² за хвилину), то індекс транспортування кисню реальний (ІТО_{2р.}) указує на те, який саме об'єм кисню у дану конкретну хвилину перекачує серце.

При співставленні результатів вимірювань індексу транспортування кисню оптимального та індексу транспортування кисню реального можна визначити, на скільки відсотків об'єм транспортованого до тканин кисню понижений (або підвищений) у порівнянні з його спроможністю (див. розд. 2).

Уперше запропонував використовувати цей показник для досліджень кисневого балансу у хворих, які потребують інтенсивної терапії, В.В.Гнатів у своїй роботі [10,11] та назвав його «інтегральним показником кисневої недостатності» (ШКН).

На величину ШКН впливає, з однієї сторони, інтенсивність тканинного дихання (енергетичного обміну), та, з іншої, спроможність організму його забезпечити: гемічним компонентом (його характеризує ступінь гемічної гіпоксії, СГГ), легеньми (вимірюється ступенем легеневої гіпоксії, СЛГ),

серцево-судинною системою (при цьому визначається ступінь циркуляторної гіпоксії, СЦГ).

Цифровий вираз ІПКН складається із суми ступенів гіпоксій, які виникають на наступних етапах кисневого каскаду: надходження кисню до крові (легеневої гіпоксії), сполучення його з гемоглобіном (гемічної гіпоксії), транспортування до тканин (циркуляторної гіпоксії) та вимірюється у відсотках.

$$\text{ІПКН} = \text{СГГ} + \text{СЛГ} + \text{СЦГ} (\%)$$

Показник із знаком «+» вказує на пониження питомої долі даного компонента у забезпеченні кисневого балансу організму (найчастіше – внаслідок патології), а знак «-» – на його підвищення.

Виділивши окремі елементи кисневого балансу, які забезпечують підтримування тканинного метаболізму та вимірявши ступінь їхніх проявів, можна отримати наглядну динамічну картину процесів, які відбуваються в організмі у будь-який конкретний момент при будь-яких його патологічних станах. Такий патофізіологічний «зріз» особливостей забезпечення кисневого гомеостазу організму можна трактувати, як «патерн кисневого балансу організму».

Установлено, що у хворих на СОАГС удень інтегральний показник кисневої недостатності виявився суттєво вищим від норми: на (мінус $14,5 \pm 0,4$) % лише у пацієнтів з найтяжчою патологією, що вказує на найбільш виражену у них компенсаторну реакцію організму – вторинну поліцитемію – на нічні порушення оксигенації. У хворих легкого та середнього ступеня тяжкості ІПКН суттєво не відрізнявся від показника контрольної групи.

Еритроцитний викид (ЕВ) в усіх пацієнтів прогресивно зростає, сягаючи у найтяжчих хворих значень ($1,62 \pm 0,06$) л·м⁻², що достовірно ($p < 0,01$) вище від показників, отриманих у осіб контрольної групи.

При диференціації гіпоксій, які склали загальний результат ШКН у хворих на СОАГС у денний час, виявилася наступна картина (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Ступінь гіпоксій (гемічної, легеневої та циркуляторної) у хворих на СОАГС удень ($M \pm m$)

Показник	У осіб групи порівняння	Хворі на СОАГС різного ступеня тяжкості:		
		легкого	середньої тяжкості	тяжкого
ШКН, %	$+0,5 \pm 0,3$	$+1,2 \pm 0,2$	$+1,1 \pm 0,1$	$-14,5 \pm 0,4^{**}$
СГГ, %	$0,0 \pm 0,3$	$-2,7 \pm 0,2^{**}$	$-8,9 \pm 0,3^{**}$	$-10,9 \pm 0,6^{**}$
СЛГ, %	$+0,4 \pm 0,1$	$+1,0 \pm 0,1$	$+2,0 \pm 0,1^*$	$+2,0 \pm 0,1^*$
СЦГ, %	$+0,1 \pm 0,3$	$+2,9 \pm 0,3^{**}$	$+8,0 \pm 0,2^{**}$	$-5,6 \pm 0,4^{**}$

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ порівняно з показниками в осіб контрольної групи.

У хворих контрольної групи як ШКН, так і ступені усіх гіпоксій суттєво не відрізнялися від їхніх значень у нормі.

У хворих легкого ступеня доставка кисню до тканин удень на $(1,2 \pm 0,2)$ % відрізняється від фізіологічної потреби, причому система гемодинаміки працює у незначному ощадному режимі (СЦГ становить $(+2,9 \pm 0,3)$ %) за рахунок того, що включається компенсаторний механізм гемічного генезу (СГГ становить (мінус $2,7 \pm 0,2$) %), який її нівелює.

У хворих середнього ступеня тяжкості відмічається уже більш значна компенсаторна реакція гемічного компонента, завдяки чому для стабілізації нормальних значень ШКН серцево-судинній системі не потрібно працювати у надмірному режимі для забезпечення кисневого балансу, тому СЦГ становить $+ (8,0 \pm 0,2)$ %.

У хворих на тяжку патологію виявлено суттєве зростання ШКН: до мінус $(14,5 \pm 0,4)$ %, що забезпечується компенсаторною реакцією як

гемічного компонента: СГГ ($- 10,9 \pm 0,6$) %, так і циркуляторного: СЦГ ($- 5,6 \pm 0,4$) %.

У останньому варіанті клінічними проявами такої циркуляторної гіпоксії із знаком «-» у пацієнтів на СОАГС виступає зростання серцевого викиду та артеріальна гіпертензія.

5.2.2 Кисневе забезпечення тканинного дихання у пацієнтів уночі

З урахуванням об'ємів кисню, які надходять до кров'яного русла хворих, зв'язуються з гемоглобіном та розчинені у плазмі крові, виявлені нами у хворих на СОАГС протягом ночі (базальні показники) та під час епізодів затримки дихання (мінімальні показники) та базальних показників роботи серця, киснево-транспортна функція серцево-судинної системи уночі реалізується наступним чином (табл.5.5).

Як впливає із цієї таблиці, вночі протягом кожної систоли лівий шлуночок серця проштовхує у велике коло кровообігу в середньому (базальні показники) у хворих легкого ступеня ($13,1 \pm 0,4$) мл кисню, у хворих середнього ступеня – ($13,6 \pm 0,3$) мл, а у хворих тяжкого ступеня – ($13,9 \pm 0,5$) мл.

При порівнянні із показниками групи контролю, в усіх хворих відмічається пониження (на 6-10 %) УОО₂баз.

Разом з тим, при обчисленні об'єму кисню, який проштовхує серце протягом хвилини, (ХОО₂баз.), то у порівнянні із групою контролю виявлено зростання об'єму транспортованого до тканин кисню: на 1,2 % у хворих 1-ї групи; на 9,6 % – у хворих 2-ї групи та на 20,1 % у найтяжчого контингенту хворих. Таке зростання кисневого забезпечення тканин уночі зумовлено насамперед компенсаторним підвищенням частоти роботи серця (та у меншій мірі – його ударним об'ємом). Така перебудова режиму кровообігу вночі у гіперкінетичний варіант, з позицій організму, не є фізіологічною.

З урахуванням кисневої ємності крові та об'єму серцевого викиду у досліджуваних за хвилину з розрахунку на 1 м^2 ми обчислили, який у них може бути оптимальний індекс транспортування кисню ($\text{ІТО}_{2\text{о}}$). Дані відображені у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5 – Базальні особливості кисневого забезпечення тканин у хворих на СОАГС уночі ($M \pm m$)

Показник	У осіб групи порівняння	Хворі на СОАГС різного ступеня тяжкості:		
		легкого	середньої тяжкості	тяжкого
УО ₂ баз., мл	$14,8 \pm 0,3$	$13,1 \pm 0,2^*$	$13,6 \pm 0,3^*$	$13,9 \pm 0,4^*$
ХОО ₂ баз., мл·хв ⁻¹	$868,6 \pm 33,0$	$879,1 \pm 45,0$	$952,4 \pm 42,3^*$	$1043,3 \pm 48,8^{**}$
ЕВ баз, л·м ⁻²	$1,05 \pm 0,03$	$1,07 \pm 0,03$	$1,19 \pm 0,03^{**}$	$1,38 \pm 0,06^{**}$
ІТО _{2о} , мл·хв ⁻¹ м ⁻²	$427,1 \pm 16,8$	$462,8 \pm 15,5$	$491,0 \pm 16,8^{**}$	$566,4 \pm 22,5^{**}$
ІТО _{2р} .баз., мл·хв ⁻¹ ·м ⁻²	$413,6 \pm 16,8$	$418,6 \pm 29,4$	$453,5 \pm 22,2$	$496,5 \pm 27,7^*$
ПКН баз., %	$+3,1 \pm 0,0$	$+9,5 \pm 0,2^{**}$	$+7,6 \pm 0,1^{**}$	$+12,3 \pm 0,2^{**}$
СЦГбаз.,	$+0,1 \pm 0,3$	$+9,1 \pm 0,2^{**}$	$+12,7 \pm 0,3^{**}$	$+17,2 \pm 0,2^{**}$
Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ порівняно з показниками в осіб контрольної групи.				

Наступним етапом досліджень було порівняння цих показників з реальними даними, що виявлені у хворих на СОАГС: індексом транспортування кисню реальним (ІТО_{2р}). В англійській літературі ІТО_{2р} позначається аббревіатурою DO_2 – доставка кисню (від слова delivery).

Згідно отриманих результатів, опосередковані дані ПКНбаз. протягом ночі в усіх хворих виявилися із знаком «+»: у хворих легкого ступеня $(+9,5 \pm 0,2) \%$, середнього $(+7,6 \pm 0,1) \%$ і тяжкого $(+12,3 \pm 0,1) \%$. У осіб контрольної групи ПКН виявився $(+3,1 \pm 0,0) \%$.

Щоб правильно інтерпретувати такі (понижені, відносно денної норми) показники транспортування кисню до тканин, потрібно враховувати, що у нічний час енергетичні процеси в організмі понижуються до мінімуму, а об'єм використовуваної енергії організмом сягає нижче значень його основного обміну [81].

Підсумовуючи середні (базальні) цифрові дані, отримані нами при дослідженні у хворих на СОАГС у нічний час особливостей функціонування зовнішнього дихання, гемічної складової кисневого балансу та серцево-судинного компонента доставки кисню до тканин, ми отримали наступні результати, відображені у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6. Ступінь вираженості гіпоксій (гемічної, легеневої та циркуляторної) у хворих на СОАГС протягом ночі (баз.)

та під час епізодів апное-гіпопное (мін.) (М ± m)

Показник	У осіб групи порівняння	Хворі на СОАГС різного ступеня тяжкості:		
		легкого	середньої тяжкості	тяжкого
ШКН баз., %	+1,1 ± 0,0	+9,5 ± 0,2**	+7,6 ± 0,3**	+12,3 ± 0,3**
СГГ, %	0,0 ± 0,3	-2,7 ± 0,1**	- 8,9 ± 0,3**	- 10,9 ± 0,6**
СЛГ баз., %	+1,0 ± 0,1	+3,1 ± 0,1**	+3,8 ± 0,1**	+6,0 ± 0,3**
СЦГ баз., %	+0,1 ± 0,3	+9,1 ± 0,2**	+12,7 ± 0,3**	+17,2 ± 0,2**
СЛГ мін., %	+1,0 ± 0,1	+9,8 ± 0,3**	+12,4 ± 0,4**	+16,3 ± 0,2**
СЦГ мін., %	+0,1 ± 0,3	+2,4 ± 0,2**	+4,1 ± 0,3**	+6,9 ± 0,4**

Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01 порівняно з показниками в осіб контрольної групи.

Інтерпретація патернів забезпечення кисневого балансу у хворих на СОАГС (рис. 5.1).

У хворих з патологією легкого ступеня легенева гіпоксія (СЛГбаз.) плюс (3,1 ± 0,1) % практично нівелюється підвищеною кисневою ємністю

крові (СГГ мінус $2,7 \pm 0,1$ %) внаслідок поліцитемії. Ступінь циркуляторної гіпоксії (СЦГбаз.) становить плюс ($9,1 \pm 0,2$) %. На висоті апное-гіпопное зростання СЛГмін. до плюс ($9,8 \pm 0,3$) % компенсується підвищенням серцевого викиду і тахікардією, що забезпечує більш ефективну доставку кисню до тканин. Проявом цього виступає пониження СЦГ на ($6,7 \pm 0,2$) % : від плюс ($9,1 \pm 0,2$) % – базальні показники – до плюс ($2,4 \pm 0,2$) % – мінімальні.

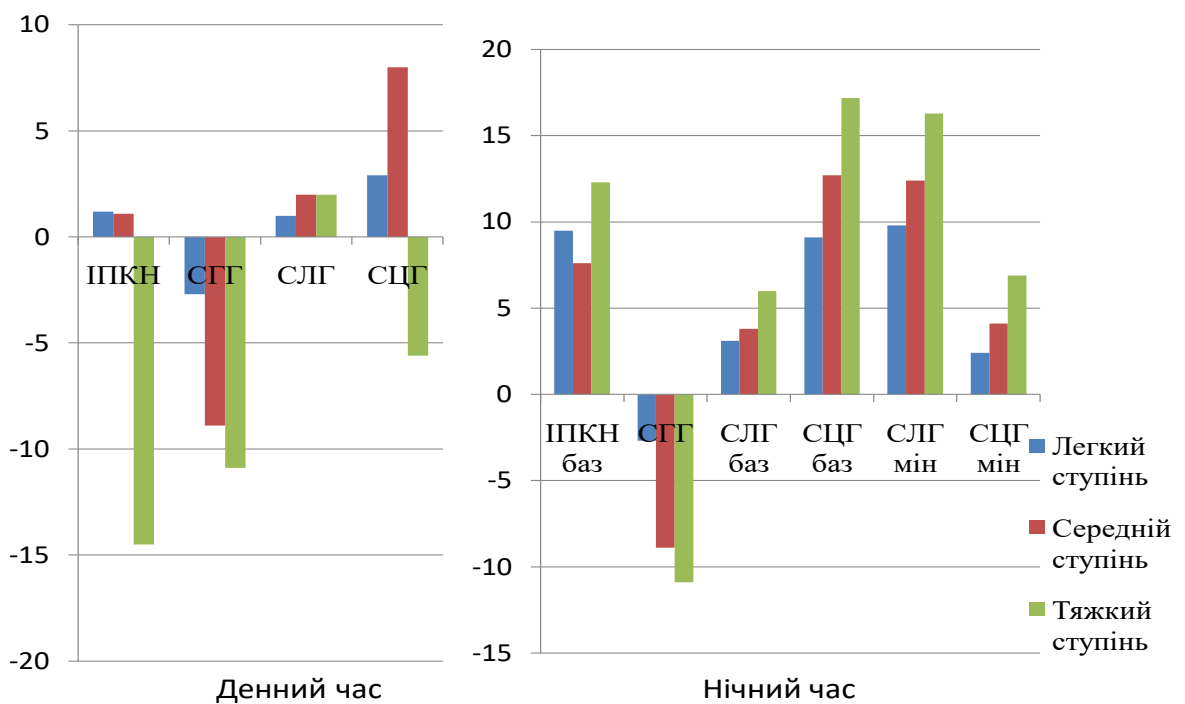


Рисунок 5.1 – Особливості порушень кисневого забезпечення тканин на рівні надходження кисню (ступінь легеневої гіпоксії), його асоціації з гемоглобіном (ступінь гемічної гіпоксії) і транспортування до тканин (ступінь циркуляторної гіпоксії) у хворих з різним ступенем тяжкості СОАГС удень та вночі (у %). Горизонтальна вісь (абсциса) на даному рисунку відображає стандартні фізіологічні показники кисневого балансу в умовах основного обміну.

У хворих середньої тяжкості цифрове значення ПКНбаз., що становить плюс $(7,6 \pm 0,3) \%$, формують легенева та циркуляторна (у більшій мірі) гіпоксії. Показники ступеня гемічної гіпоксії із від'ємним знаком (мінус $8,9 \pm 0,3 \%$) виступають суттєвим компенсаторним механізмом. Під час періодів апное-гіпопное ступінь легеневої гіпоксії зростає до плюс $(12,4 \pm 0,4) \%$, однак у цей час вона значною мірою компенсується підвищенням серцевого викиду: СЦГ понижується на $(8,6 \pm 0,3) \%$: від (плюс $12,7 \pm 0,3) \%$ – базальні дані – до (плюс $4,1 \pm 0,3) \%$ – мінімальні показники.

У найтяжчого контингенту хворих цифрове значення ПКНбаз. зумовлено ступенем легеневої гіпоксії (баз.) у плюс $(6,0 \pm 0,3) \%$ та циркуляторної гіпоксії (баз.) у плюс $(17,2 \pm 0,2) \%$, частково компенсованими СГГ (мінус $10,9 \pm 0,6) \%$. На висоті апное-гіпопное значне підвищення СЛГмін. – до плюс $(17,2 \pm 0,2) \%$ компенсується серцево-судинними механізмами (СЦГ у цей час понижується на $(10,3 \pm 0,3) \%$.

5.3 Особливості енергетичного обміну і тканинного дихання у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну

Вважається, що середня величина належного основного обміну (НОО) у дорослої людини становить 1 ккал за 1 год на 1 кг маси тіла [6, 81]. Для кожного індивідуума більш точно його можна обчислити за допомогою формул або таблиць Гарріса–Бенедікта.

Під час денної активності організм для забезпечення своїх метаболічних потреб витрачає дещо більше калорій: у нормі у стані фізичного та емоційного спокою зазвичай до 115 % від основного обміну (ОО).

Під час сну енергетичний обмін організму знижується, організм витрачає менше калорій, ніж в умовах основного обміну, у середньому на 12-15 % [81].

5.3.1 Енергетичний обмін і тканинне дихання у хворих на синдром обструктивного апное-гіпноє сну удень

У осіб контрольної групи середня величина належного основного обміну, обчислена за таблицями Гарріса-Бенедікта, становила $(2347,0 \pm 17,3)$ ккал. (табл. 5.7). У хворих на СОАГС рівень належного основного обміну виявився практично таким же.

Таблиця 5.7 – Особливості енергетичного обміну і тканинного дихання у хворих на СОАС у активному стані (удень) ($M \pm m$)

Показник	У осіб групи порівняння	Хворі на СОАС різного ступеня тяжкості:		
		легкого	середньої тяжкості	тяжкого
1	2	3	4	5
НОО, ккал	$2347,0 \pm 17,3$	$2332,1 \pm 22,4$	$2367,8 \pm 19,4$	$2392,6 \pm 24,5^*$
ВВ, %	$12,5 \pm 0,3$	$14,1 \pm 0,6^{**}$	$17,3 \pm 0,5^{**}$	$20,1 \pm 0,6^{**}$
НХСПО ₂ мл·хв ⁻¹	$331,9 \pm 12,1$	$329,9 \pm 14,2$	$334,9 \pm 10,9$	$338,4 \pm 12,0$
ЕО, ккал	$2687,1 \pm 15,9$	$2679,5 \pm 21,6$	$2819,1 \pm 20,1^{**}$	$3136,1 \pm 22,4^{**}$
ХСПО ₂ , мл·хв ⁻¹	$380,3 \pm 9,2$	$379,0 \pm 8,6$	$398,7 \pm 8,8^*$	$443,6 \pm 9,1^{**}$
ІСПО ₂ , мл·хв ⁻¹ ·м ⁻²	$181,1 \pm 5,4$	$180,5 \pm 3,9$	$189,9 \pm 4,9$	$211,2 \pm 5,5^{**}$
Da-VO ₂ , мл·л ⁻¹	$68,6 \pm 4,1$	$59,7 \pm 3,2^*$	$59,7 \pm 2,6^*$	$59,6 \pm 2,7^*$
СvO ₂ , мл·л ⁻¹	$105,1 \pm 1,4$	$106,1 \pm 2,0$	$114,5 \pm 1,9^{**}$	$117,6 \pm 2,2^{**}$
SvO ₂ , %	$61,7 \pm 2,1$	$60,7 \pm 1,5$	$61,7 \pm 1,3$	$62,3 \pm 0,9$
ЕТО ₂ , мл·л ⁻¹	$143,7 \pm 5,5$	$143,3 \pm 6,0$	$136,6 \pm 7,2$	$130,4 \pm 6,8^*$

Продовження таблиці 5.7

1	2	3	4	5
ІТЕК,	47,5 ± 0,5	47,4 ± 0,4	42,9 ± 0,7*	36,8 ± 0,6**
ІТкД, %	114,6 ± 0,9	114,9 ± 1,7	119,0 ± 1,3*	131,0 ± 1,5**
КУО ₂ %	36,3 ± 1,4	36,0 ± 2,2	34,3 ± 2,0	33,7 ± 1,9*
Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01 порівняно з показниками в осіб контрольної групи.				

Прості розрахунки показують, що при таких енергозатратах належне хвилине споживання кисню (НХСПО₂) становитиме (329-338) мл·хв⁻¹.

З урахуванням показників гемодинаміки, виміряних в усіх досліджуваних у денний період, та застосувавши формулу Ріда, ми обчислили у них відсоток відхилень (ВВ) енергетичного обміну від належного. У денний час він виявився у пацієнтів усіх груп із знаком «+» та становив від 12,5 % (у осіб контрольної групи) до 20,1 % (у найтяжчих хворих).

Тому енергетичний обмін у денний час, в період активності у досліджуваних пацієнтів усіх груп виявився вищим від належного основного обміну: на 14,5 % у осіб контрольної групи, на 14,8 % у хворих на легку патологію; на 19,1 % при патології середнього ступеня та на 31,1 % у хворих із тяжкою патологією. Відповідно, у період денної активності в усіх осіб виявилася така ж динаміка (і на такі ж величини) зростання об'єму кисню, споживаного тканинами організму протягом хвилини (хвилине споживання кисню, ХСПО₂).

Індекс споживання кисню (ІСПО₂) визначає об'єм кисню, який забирають клітини організму протягом однієї хвилини для забезпечення своїх метаболічних потреб з розрахунку на 1 м² площі поверхні тіла. У досліджуваних хворих цей показник дещо зростав у хворих першої та другої груп, однак достовірно -p<0,01 – лише у найтяжчих пацієнтів.

Співставивши результати вимірювань та обчислень об'ємів споживання кисню тканинами організму хворих під час денної активності (ІСпО₂, табл. 5.7) та серцевого викиду (СІ, табл.4.3), ми отримали цифрові дані показника артеріо-венозної різниці за киснем (Dа-вО₂). Установили, що у хворих на СОАГС із розрахунку на 1 літр крові артеріо-венозна різниця за киснем у осіб групи порівняння становила (68,6 ± 4,1) мл·л⁻¹, а в усіх хворих на СОАГС – стабільну величину у 56-60 мл.

Поясненням цього феномену може бути те, що в усіх хворих на СОАГС серцевий викид виявився підвищеним по відношенню до такого ж показника у осіб групи порівняння. В умовах відсутності порушень механізмів забезпечення організму киснем та не порушеного тканинного дихання інтенсивність серцевої діяльності лімітується необхідністю підтримування енергетичного обміну (та, відповідно споживання кисню тканинами організму).

Оскільки у період денної активності організм хворих споживає більші об'єми кисню, ніж потрібно для забезпечення його основного обміну (див. відсоток відхилень), інтенсивність тканинного дихання (ІТкД) в усіх пацієнтів становила понад 100 %, причому у хворих легкого ступеня цей показник недостовірно перевищував контрольні значення; у хворих середнього ступеня він зростав на 4,4%, а у тяжких хворих – на 16,4 % у порівнянні із групою контролю (результати статистично достовірні, p<0,01).

Коефіцієнт утилізації кисню (КУО₂) визначає, який об'єм кисню (у %) споживає організм по відношенню до об'єму його доставки. Установили, що у період денної активності цей коефіцієнт виявився найвищим у осіб контрольної групи (36,3 ± 1,4) %. У хворих на СОАГС він був дещо нижчим, становлячи від 36,0 % до 33,7 % від того об'єму кисню, який доставляє серцево-судинна система до тканин для забезпечення їхнього метаболізму (див. табл. 5.7).

Показники індексу тканинної екстракції (ІТЕК), який визначає об'єм артеріо-венозної різниці за киснем по відношенню до еритроцитного викиду, та ефективного транспортування кисню (ETO_2), який визначається відношенням індексу споживання кисню до еритроцитного викиду, мають однонаправлену тенденцію, синхронно знижуючись із наростанням тяжкості патології. Такі результати у пацієнтів можна пояснити підвищеним понад норму вмістом гемоглобіну внаслідок гемічної компенсаторної реакції організму на періодично виникаючі нічні епізоди артеріальної гіпоксемії.

Подібними між собою у досліджуваних пацієнтів виявилися показники вмісту кисню у змішаній венозній крові ($СvO_2$) у осіб контрольної групи та в найлегшого контингенту хворих; у хворих 2-ї та 3-ї досліджуваних груп вони виявилися навіть достовірно підвищеними ($p < 0,01$). Останнє зумовлено підвищенням кисневої ємності крові внаслідок компенсаторної поліцитемії, притаманної хворим на СОАГС.

Сатурація венозної крові у хворих на СОАГС достовірно не відрізнялася між собою та в усіх випадках відповідала показникам, виявленим у осіб групи порівняння.

Таким чином, ми установили, що у денний час у хворих на СОАГС венозної гіпоксемії не виникає; навпаки, вміст кисню у венозній крові серед найтяжчих хворих виявився навіть дещо вищим понад норму.

Отримані результати вказують на те, що у денний час у хворих на СОАГС, як і в пацієнтів групи порівняння, енергетичний обмін підвищується понад рівень належного основного обміну, для забезпечення якого серцево-судинна система транспортує більше кисню, а тканини його більше екстрагують, порівняно з нормою. При цьому, не дивлячись на зростання інтенсивності тканинного дихання, яке корелює із тяжкістю патології, зберігається достатній резерв кисню у змішаній венозній крові.

Таким чином, феномену вторинної тканинної гіпоксії [23] у хворих на СОАГС усіх груп у денний час не виявлено.

5.3.2 Особливості енергетичного обміну і тканинного дихання у хворих на синдром обструктивного апное-гіпноное сну уночі

Протягом ночі у хворих на СОАГС базальні показники артеріалізації крові під час приступів апное суттєво знижуються (розд. 4). Внаслідок цього доставка кисню до тканин також повинна зменшуватися. Разом з тим, під час сну у хворих внаслідок відсутності фізичних навантажень повинен знижуватися і енергетичний обмін.

Абсолютні величини особливостей цих змін у досліджуваних пацієнтів відображені у таблиці 5.8.

Таблиця 5.8 – Особливості енергетичного обміну і тканинного дихання (баз.) у хворих на СОАС протягом ночі ($M \pm m$)

Показник	У осіб групи порівняння	Хворі на СОАС різного ступеня тяжкості:		
		легкого	середньої тяжкості	тяжкого
1	2	3	4	5
НОО, ккал	2347,0 ± 47,3	2332,1 ± 42,4	2367,8 ± 37,4	2392,6 ± 44,5
НХСПО ₂ , мл·хв ⁻¹	331,9 ± 40,3	329,9 ± 39,4	334,9 ± 41,1	338,4 ± 36,7
ВВ, %	-5,2 ± 0,5	0,7 ± 0,2**	1,5 ± 0,2**	11,2 ± 0,9**
ЕО _{баз.} ккал	2225,4 ± 37,8	2348,4 ± 39,0**	2403,3 ± 42,4**	2660,5 ± 49,8**
ХСПО ₂ , мл·хв ⁻¹	314,7 ± 7,4	332,2 ± 8,0*	340,0 ± 9,6**	376,1 ± 10,1**
ІСПО ₂ , мл·хв ⁻¹ ·м ⁻²	149,9 ± 3,8	158,2 ± 3,9*	161,9 ± 4,0**	179,10 ± 4,3**
СвО ₂ , мл·л ⁻¹	101,6 ± 2,4	101,2 ± 3,1	107,8 ± 2,9	107,2 ± 2,2*
СвО ₂ , %	59,6 ± 2,5	57,9 ± 1,8	58,1 ± 2,2	56,8 ± 1,2*
Da-вО ₂ , мл·л ⁻¹	59,9 ± 2,5	59,3 ± 3,2	59,7 ± 2,9	59,4 ± 3,0
ЕТО ₂ , мл·л ⁻¹	142,7 ± 5,5	147,8 ± 6,0	136,0 ± 5,9	129,8 ± 6,7*

Продовження таблиці 5.8

1	2	3	4	5
ІТЕК,	57,0 ± 0,5	55,8 ± 0,2*	50,1 ± 0,7**	43,0 ± 0,6**
ІТкД, %	94,8 ± 2,0	100,7 ± 1,7*	101,5 ± 1,2**	111,1 ± 2,1**
КУO ₂ , %	36,2 ± 1,4	37,8 ± 2,2	35,7 ± 2,3	36,0 ± 1,9
Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01 порівняно з показниками в осіб контрольної групи.				

Ми виходили з положення про те, що рівень належного основного обміну та належного хвилиного споживання кисню для забезпечення при цьому метаболічних реакцій організму в умовах основного обміну є сталими величинами (залежними від віку, статі, росту і маси тіла досліджуваного).

У нічний час у осіб групи порівняння відсоток відхилень від належного енергетичного обміну виявився (-5,2 ± 0,5) %. Результати закономірні, адже під час сну понижуються усі енергетичні процеси, особливо тонус м'язів, тому енергетичний обмін вночі стає нижчим від рівня основного обміну.

Проте ми виявили, що у хворих на СОАГС відсоток відхилень енергетичного обміну, на відміну від норми, уночі підвищувався, сягаючи результатів із знаком (+). При цьому простежувалася чітка пропорційна залежність величин цих показників від ступеня тяжкості патології: від (0,7 ± 0,2)% – при легкому ступені патології – до (11,2 ± 0,9) % – у найтяжчого контингенту хворих.

Енергетичний обмін (базальний) у хворих на СОАГС зростав від (2348,4 ± 39,0) до (2660,5 ± 49,8) ккал (у осіб групи порівняння він склав 2225,4 ± 37,8 ккал). Різниця між такими показниками у найбільшій мірі зумовлена стимулюючою дією катехоламінів на інтенсивність метаболізму у хворих на СОАГС внаслідок систематичної циклічної активації симпатичного відділу автономної нервової системи під час зупинок дихання, частота якої корелює з тяжкістю патології.

Під час приступів апное-гіпопное у хворих відбувається зміна фази сну мікропробудженням; у цей час підвищується тонус м'язів, зростає частота серцевих скорочень та серцевий викид, активується тканинне дихання. Тому у хворих спостерігали зростання хвилинного споживання кисню та його індексу, порівняно з контрольними показниками. Разом з тим, при порівнянні з показниками ХСпО₂ під час денної активності (див. табл. 5.7), цифрові дані, виявлені у хворих уночі, були усе ж таки суттєво нижчими.

Показник ефективності транспортування кисню до тканин у хворих у нічний час також мав однонаправлену тенденцію, понижуючись синхронно тяжкості патології. Причому, характерним є те, що у одних і тих же хворих він суттєво не відрізнявся як під час сну, так і при денній активності.

Ми установили, що цифровий вираз індексу тканинної екстракції значною мірою залежить від ступеня тяжкості патології: при зростанні тяжкості він прогресивно знижувався. При цьому у порівнянні з денними його показниками, ІТЕК у одних і тих же пацієнтів – як у хворих, так і у осіб контрольної групи – вночі виявився суттєво (на 12-15 %) вищим.

Вміст кисню у змішаній венозній крові у одних і тих же хворих уночі був нижчим, ніж удень. Його рівень залежить як від адекватності механізмів доставки кисню до тканин, так і від інтенсивності енергетичного обміну. На динаміку венозної гіпоксемії впливали обидва механізми, проте пріоритетною виявилася періодично виникаюча нічна артеріальна гіпоксемія. При цьому сатурація венозної крові також була пониженою (на 2-3 %), порівняно з результатами, отриманими у осіб групи порівняння. Найбільше така різниця спостерігалася у хворих з патологією тяжкого ступеня ($p < 0,05$).

Показники артеріо-венозної різниці за киснем в усіх хворих, незалежно від тяжкості патології, являли собою стабільну величину у 57-61 мл·л⁻¹; при цьому суттєвої різниці між денними та нічними результатами вимірювань у хворих ми не виявили.

Гемодинамічна ефективність транспортування кисню достовірно понижена ($p < 0,05$), порівняно з групою порівняння, лише у хворих тяжкого ступеня; на цей показник найсуттєвіше вплинула вторинна поліцитемія, найбільше притаманна цій групі хворих.

Показник інтенсивності тканинного дихання виявився нижчим від 100 % лише у осіб з групи порівняння. У хворих на СОАГС він становив від $(100,7 \pm 1,7) \%$ – у хворих легкого ступеня – до $(111,1 \pm 2,1) \%$ – у тяжких хворих. Знову ж таки, цифрові його значення виявилися суттєво нижчими від показників, притаманних для цих же пацієнтів у період денної активності.

Коефіцієнт утилізації кисню у нічний час виявляв тенденцію (недостовірно) до пониження у хворих синхронно тяжкості їхньої патології; однак він усе-ж таки був вищим (на 5-8 %) у порівнянні з денними його показниками.

Таким чином, підсумувавши результати досліджень кисневого балансу у хворих на синдром обструктивного апное-гіпноє різних ступеней тяжкості, можна виділити наступні його особливості, відображені у висновках.

Висновки до розділу

1. У хворих на СОАГС уночі, під час приступів апное-гіпноє відбуваються зміни усіх ланок кисневого балансу.

2. Уночі у пацієнтів внаслідок частих епізодів апное виникає легенева гіпоксія, яка складає у хворих легкого ступеня $(+9,8 \pm 0,3) \%$, середньої тяжкості $(+12,4 \pm 0,4) \%$ і тяжкого ступеня $(+16,3 \pm 0,2) \%$.

3. Легеневі порушення компенсуються як підвищенням гемічного компоненту (ступеня гемічної гіпоксії): у хворих легкого ступеня на $(2,7 \pm 0,1) \%$, середньої тяжкості на $(8,9 \pm 0,3) \%$, тяжкого ступеня на $(10,9 \pm 0,6) \%$, так і гіперактивністю серцево-судинної системи (ступеня циркулятоної гіпоксії): у хворих легкого ступеня на $(6,7 \pm 0,2) \%$, середньої тяжкості – на $(8,6 \pm 0,3) \%$, а тяжкого ступеня – на $(10,3 \pm 0,3) \%$.

4. Вночі під час приступів апное-гіпопное гіперкатехоламінемія стимулює енергетичний обмін та підвищення об'єму споживання кисню тканинами, інтенсивність якого зростає понад контрольні значення у $(94,8 \pm 2,0) \%$: у хворих легкого ступеня до $(100,7 \pm 1,7) \%$, при середній тяжкості до $(101,5 \pm 1,2) \%$, а при тяжкій патології до $(111,1 \pm 2,1) \%$.

5. Особливості функціонування кисневого балансу під час сну сприяють його порушенню і у денний період: гіперактивність серцево-судинної системи «закріплюється» на тривалий час, що є предиктором розвитку артеріальної гіпертензії, розладів мікроциркуляції та органних порушень, а зростання гемічного компонента компенсації – підвищенню в'язкості крові, що є важливим фактором ризику тромбоутворень.

Результати наукових досліджень, відображені у даному розділі, опубліковано у наукових працях автора [13, 61, додаток А № 1, 2, 3].

РОЗДІЛ 6

ОСОБЛИВОСТІ ЕМОЦІЙНО-ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ ТА МОРФОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЯ ПРИ СИНДРОМІ СОННОГО АПНОЕ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Гіпоксія є основним патогенетичним елементом усіх легеневих і серцево-судинних захворювань і безпосередньою причиною загибелі організму в несприятливих умовах.

Дослідження проведено на 42-х білих беспорідних щурах-самцях масою (200 ± 10) грамів, які перебували на звичайному харчовому раціоні віварію. Для виключення випадкових впливів усі тварини перебували в однакових умовах і поступали в дослід в один і той же час.



Рисунок 6.1 – Вимірювання у щура внутрішньоплеврального тиску під час звичайного дихання

6.1 Внутрішньоплевральний тиск у інтактних тварин та при моделюванні їм синдрому обструктивного апное-гіпопное сну

Під наркозом (для цього застосовували 1% розчин натрію тіопенталу із розрахунку 60 мг/кг маси тіла, який вводили внутрішньоочеревинно) щурам проводили пункцію плевральної порожнини та вимірювали у них внутрішньоплевральний тиск (рис. 6.1). Для цього дистальний кінець катетера, приєднаний до голки, якою проводили плевральну пункцію, опускали у ємність, заповнену водним розчином фурациліну. Зріз катетера підносили до поверхні розчину, ледь її торкаючись. Завдяки своєму забарвленню розчин фурациліну можна було візуалізувати через прозорі стінки катетера.

Під час звичайного (не утрудненого) дихання у тварин виявляли коливання стовпчика рідини у катетері з частотою, синхронною рухам грудної клітки та амплітудою ($1,5 \pm 0,3$) мм: під час вдиху до мінус 1,5 мм вод.ст., а під час видиху – до 0 мм вод.ст.

У іншій серії експерименту у щурів під наркозом моделювали синдром сонного апное, щільно перекриваючи латексною мембраною, змодельованою у вигляді конуса, верхні дихальні шляхи на рівні носа та рота тривалістю 6-7 секунд (рис. 6.2).

Виявили при цьому, що на фазі вдиху рівень стовпчика розчину фурациліну піднімався до ($8,7 \pm 0,5$) мм вод.ст., що свідчить про виникнення від'ємного тиску у плевральній порожнині на відповідну величину.

Під час такої затримки дихання спостерігали виражену синюшність шкіри тварин; фізіологічне забарвлення шкіри відновлювалось протягом наступних 3-4 хвилин звичайного дихання.

Таким чином, у ході експерименту ми установили, що при модельованому інспіраторному закритті дихальних шляхів внутрішньоплевральний тиск змінюється (з від'ємним знаком) у 5-6 разів.

Під час такого перепаду тиску, відповідно, збільшується й присмоктувальна дія грудної клітки на кровотік, що безпосередньо впливає на роботу серця.



Рисунок 6.2 – Вимірювання у щура внутрішньоплеврального тиску при моделюванні синдрому обструктивного апное-гіпопное сну

При цій зростання присмоктувальної дії грудної клітки внаслідок обструктивного апное спричинює кровонаповнення системи малого кола кровообігу та камер серця.

Згідно літературних даних, у хворих на висоті приступів обструктивного сонного апное відбувається переповнення системи малого кола кровообігу кров'ю та формується правошлуночкова серцева недостатність [39].

6.2 Динаміка емоційно-поведінкових реакцій у щурів при моделюванні у них синдрому обструктивного апное-гіпопное сну

Усі дослідження на тваринах проводили у літній час при температурі 20-22 °С, вологості повітря 50-60 %, у період з 15⁰⁰ по 17⁰⁰ год. У вільний від досліджень час тварини перебували у звичайних умовах віварію на збалансованому харчовому раціоні відповідно до діючих норм.

З метою усунення коливань гормонального фону для експерименту брали нелінійних білих статевозрілих щурів-самців масою 200 ± 10 г. Тварин поділили на 3 групи по 7 особин у кожній: I – інтактні тварини (7 щурів); II – щурі, яким проводили барбітуровий наркоз (14 тварин), III – щурі, у яких під барбітуровим наркозом моделювали синдром обструктивного апное-гіпопное сну (21 тварина).

Забезпечували тваринам медикаментозний сон, вводячи їх у наркоз. Для цього використовували 1% розчин натрію тіопенталу. Анестетик у дозі 60 мг/кг вводили внутрішньоочеревинно у ділянку гіпогастрію.

Тваринам інтактної групи вводили внутрішньоочеревинно еквівалентний об'єм ізотонічного розчину NaCl. Характерно, що кожне наступне введення тварини у наркоз потребувало збільшення дози анестетика: 65мг/кг, 70 мг/кг, 75 мг/кг і т.д.

Після засинання тваринам одягали на мордочки латексні тонкостінні муфти, проксимальна частина яких щільно прилягала до шкіри голови.

Дистальну, виступаючу частину муфти виводили крізь отвір пластикового контейнера, у який поміщали щура у стані наркотичного сну. Потім дистальну (вільну) частину латексної муфти проводили між двома дерев'яними рейками, одна із яких (нижня) була фіксованою, а друга (верхня) мала змогу вільно пересуватись у вертикальному напрямку

від 0 мм (при зімкнутих рейках) до 15 мм (при їхньому максимальному розведенні).

Рушійною силою, яка забезпечувала піднімання верхньої рейки та утворення між ними просвіту, був електромагнітний затвор.

Циклічність та рівномірність чергувань відкривання та змикання просвіту між рейками забезпечував модифікований роликотий насос, який можна було установити на будь-яку швидкість (від 1 до 999 обертів за хвилину).

Таким чином ми одночасно уклали в ряд по 7 наркотизованих тварин, яким проводили експериментальне моделювання синдрому обструктивного сонного апное способом викликання асфіксії внаслідок перекриття ротового та носового просвітів (рис. 6.3, 6.4).



Рисунок 6.3 – Моделювання у щура синдрому обструктивного сонного апное способом перекриття дихальних шляхів



Рисунок 6.4 – Щурі в експерименті: моделювання у них синдрому обструктивного сонного апное

Експериментальним шляхом ми розрахували, що для щурів масою тіла (200 ± 10) г для моделювання СОАГС найоптимальнішим за часом виявився інтервал апное у 2,0-2,5 сек (що еквівалентно зупинці дихання у дорослої людини тривалістю 15-20 секунд). Експеримент у вигляді періодичної асфіксії тривав протягом часу знаходження тварин у наркозі. Після пробудження від наркозу експеримент припиняли, і щурі продовжували дихати звичайним способом.

У якості групи контролю використовували другу групу щурів, яких вводили у наркоз, однак порушень дихання у них не викликали.

Третю групу щурів (контрольну) склали інтактні тварини.

Експеримент проводили з інтервалом у 3 дні, загальною тривалістю 18 днів.

Зміни поведінкової реакції тварин є інтегральним показником їхньої реакції на стрес. Вважається, що частота дефекацій відображає емоційність тварин, а локомоторні реакції – їхню дослідницьку та рухову активність [35].

У щурів оцінювали орієнтувально-пошукову та емоційну активність за тестом «відкрите поле» [72] на 4-ту, 12-ту та 18-ту добу експерименту. Такі інтервали вибрано для того, що у цей час найбільш виражено можна оцінити наступні стадії: тривоги, резистентності та виснаження загального адаптаційного синдрому [7].

Для аналізу поведінкових реакцій використовували нейрофізіологічні показники: горизонтальної рухової активності (кількість перетнутих квадратів), вертикальної активності (кількість стійок), кількість оглянутих нірок); для оцінювання вегетативного балансу – кількість умивань (грумінг) і актів дефекацій (кількість болюсів та сечопуску) [72]. Тривалість спостереження становила 3 хв.

Завдяки такій методиці можливо було одночасно досліджувати рухову та дослідницьку активність і вегетативно-емоційний стан тварин [69].

Для запобігання впливу відволікаючих факторів після кожної тварини поверхню поля обробляли 70 % розчином етанолу.

Результати дослідження засвідчили, що після проведення щурам повторного наркозу та, особливо, при моделюванні у них обструктивного сонного апное виникала суттєва зміна фізіологічного стану. У тварин спостерігали пригнічення поведінкових реакцій внаслідок погіршення фізичного стану (апатія, млявість, тахікардія, зниження рухової активності, дисфункція сечового міхура) (табл. 6.1).

Серед тварин 1-ї групи померло 7 щурів (33,3 %), другої – 2 щури (14,3%).

Таблиця 6.1 – Емоційно-поведінкові реакції щурів при моделюванні у них синдрому обструктивного апное-гіпноное сну ($M \pm m$)

Групи тварин	Доба спос-тереження	Прояви емоційно-поведінкових реакцій				
		рухова активність та дослідницька поведінка			показники вегетативного балансу	
		ГРА	ВРА	Зазирання у нірку	Грумінг, к-сть	Болюси, к-сть
Інтактні тварини 3-тя група, N=7	4-та	14,12 ± 0,66	3,77 ± 0,43	8,62 ± 0,65	0,92 ± 0,35	0
	12-та	12,77 ± 0,58	3,50 ± 0,36	8,40 ± 0,55	1,30 ± 0,44	0,22 ± 0,10
	18-та	11,50 ± 0,0,77	3,03 ± 0,68	7,93 ± 0,53	1,20 ± 0,43	0,1 ± 0,1
Тварини, яким проводили наркоз 2-га група, N=14	4-та	6,80 ± 0,43**	1,03 ± 0,41*	1,50 ± 0,62*	1,00 ± 0,0,44	0,40 ± 0,22
	12-та	5,30 ± 0,43**	0,97 ± 0,22**	2,02 ± 0,33*	0,42 ± 0,31	0,20 ± 0,14
	18-та	4,33 ± 0,63*	1,03 ± 0,24*	0,50 ± 0,44*	1,55 ± 0,23	0,50 ± 0,4
Тварини, яким під наркозом моделювали СОАГС 1-ша група, N=21	4-та	3,04 ± 0,44**	0,55 ± 0,34**	1,54 ± 0,33**	0,46 ± 0,34	0,84 ± 0,35*
	12-та	2,34 ± 0,35**	0,22 ± 0,12**	0,84 ± 0,34**	1,55 ± 0,33	0,44 ± 0,22
	18-та	1,02 ± 0,33**	0,13 ± 0,15**	0,55 ± 0,20**	2,31 ± 0,36*	0,54 ± 0,12*

Примітка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ порівняно з показниками у інтактних тварин.

Протягом тривалості експерименту маса контрольних та експериментальних тварин не відрізнялась і становила (200 ± 15) г, однак ми спостерігали зміни поведінкових реакцій, що проявлялися у зниженні локомоторної та дослідницької активності (перетинання ліній, заглядання у нірки), завмиранням у кутах та підвищення кількості болюсів).

Погіршення значень горизонтальної та вертикальної активності й показників вегетативного балансу у тварин на тлі проведеного наркозу та, особливо, при моделюванні у них синдрому обструктивного апное (рис. 6.5) засвідчувало їхню здатність до погіршення адаптації, на відміну від інтактних тварин.

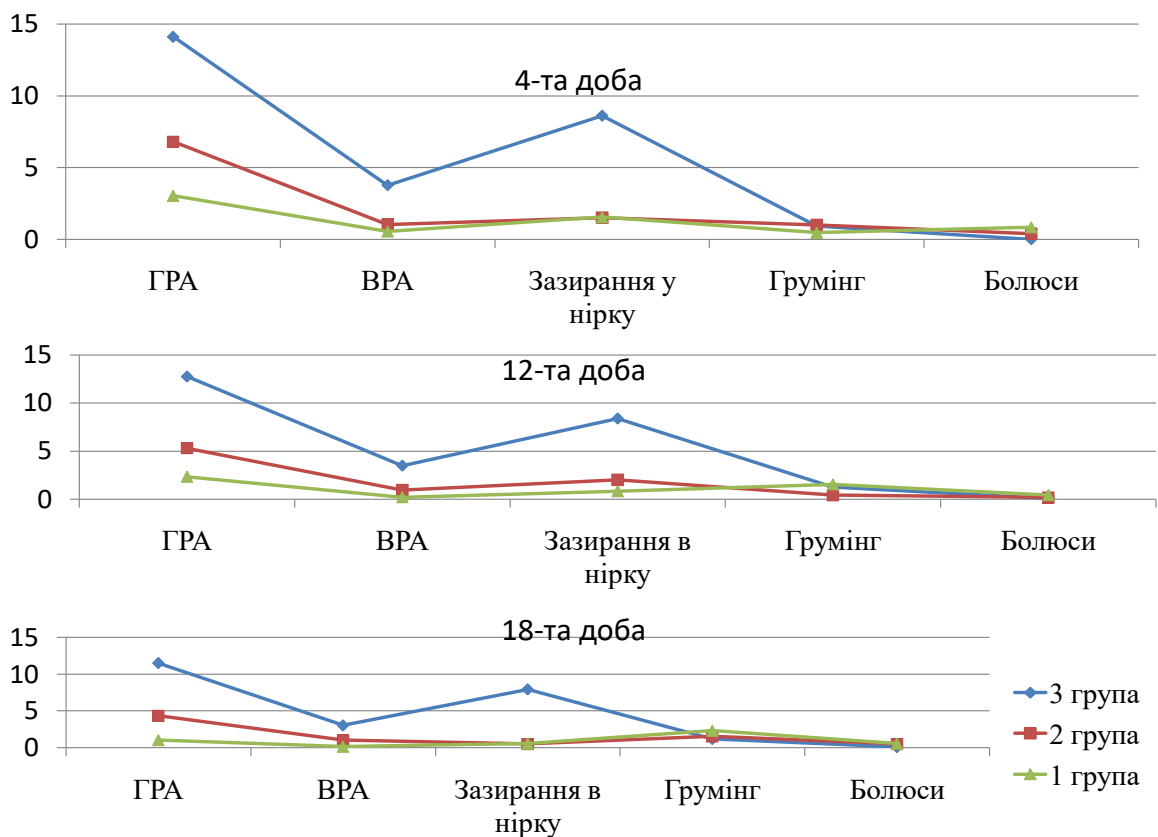


Рисунок 6.5 – Динаміка емоційно – поведінкових реакцій та показників вегетативного балансу у тварин: інтактної групи (3 гр.), яким проводили наркоз (2 гр.), та при моделюванні СОАГС під наркозом (1 гр.)

6.3 Морфологічні порушення серця щурів при моделюванні у них синдрому обструктивного апное-гіпопное сну

Однією з найуразливіших систем організму до тривалого стресового впливу є серцево-судинна [3].

З урахуванням динаміки внутрішньоплеврального тиску, який суттєво змінюється під час асфіксії при моделюванні синдрому обструктивного апное сну що, відповідно, сприяє підвищенню кровонаповнення камер серця, виникла доцільність у дослідженні особливостей змін самого серця.

Масометричні параметри камер неушкодженого серця у щурів та у тварин, яким проводили наркоз (2-га група) і моделювали феномен асфіксії під наркозом (1-ша група), представлені у таблиці 6.2.

Таблиця 6.2 – Масометрична характеристика серця білих щурів, у яких моделювали синдром обструктивного апное-гіпопное сну ($M \pm m$)

Показник	У інтактних тварин	У тварин, яким проводили барбітуровий наркоз	У тварин, яким моделювали СОАГС під барбітуровим наркозом
ЧМС, мг	845,3 ± 8,6	846,9 ± 9,3	922 ± 12,8**
МЛШ, мг	521,4 ± 5,8	525,7 ± 6,1	572,1 ± 8,4**
МПШ, мг	230,4 ± 4,5	232,9 ± 6,5	252,4 ± 5,8**
МЛП, мг	44,8 ± 0,5	43,2 ± 0,4	48,4 ± 0,9**
МПП, мг	48,6 ± 0,7	45,3 ± 0,8	49,2 ± 1,0
ШП	0,442 ± 0,005	0,443 ± 0,004	0,441 ± 0,006**
СІ	0,00430 ± 0,00002	0,00422 ± 0,00002*	0,00461 ± 0,00003**
Примітка. * – $p < 0,05$, * – $p < 0,01$ порівняно з показниками у інтактних тварин.			

При кількісному морфологічному дослідженні серцевого м'яза враховували наступні морфометричні параметри: чиста маса серця (ЧМС) – маса серцевого м'яза без клапанів, великих судин, підепікардіальної жирової клітковини; абсолютна маса лівого шлуночка (МЛШ) і правого шлуночка (МПШ) – маса шлуночка з пропорціональною його масі міжшлуночковою перегородкою, шлуночковий індекс (ШІ) – відношення МПШ до МЛШ, серцевий індекс (СІ) – відношення чистої маси серця до маси тварини, маса лівого передсердя (МЛП) і правого передсердя (МПП).

У досліджуваних щурів, яким проводили моделювання порушень дихання, наприкінці експерименту достовірно виявляли підвищення як загальної маси серця, так і окремих його відділів (табл. 6.2).

Для наглядності дані зміни доцільно відобразити у відсотках. Установлено, що загальна маса серця зростала на $(9,1 \pm 0,1) \%$; маса лівого шлуночка – на $(9,7 \pm 0,1)\%$, а маса правого шлуночка – на $(8,7 \pm 0,2) \%$. При цьому маса лівого передсердя збільшувалась на $(8,0 \pm 0,1) \%$, у той же час маса правого передсердя – на $(1,2 \pm 0,2) \%$.

Достовірно зростали також показники шлуночкового та серцевого індексів ($p < 0,01$). Причому, серцевий індекс був вищим також у тварин контрольної групи, яким проводили барбітурові наркози без моделювання СОАГС ($p < 0,05$).

Отримані результати масометричних досліджень вказують на те, що під впливом циклічних епізодів гіпоксії та гіперкапнії, зумовлених феноменом обструкції дихальних шляхів, а також пониженням у тварин під час інспіраторної асфіксії внутрішньоплеврального тиску виникає гіпертензія у системі малого кола кровообігу.

Такий патофізіологічний механізм порушень гемодинаміки викликає підвищення навантаження на серцевий м'яз, що призводить до феномену формування як абсолютної його гіпертрофії, так і зростання маси шлуночків, що є одним із проявів артеріальної гіпертензії.

Висновки до розділу

1. У білих щурів – самців масою (200 ± 15) г при фізіологічному диханні внутрішньоплевральний тиск змінюється синхронно частоти руху грудної клітки. Амплітуда його становить ($1,5 \pm 0,3$) мм: на вдосі мінус 1,5 мм вод.ст., та на видосі – 0 мм вод.ст.

2. При перекиванні дихальних шляхів під час моделювання тваринам СОАГС при спробі вдихнути у них внутрішньоплевральний тиск стає від'ємним, опускаючись до мінус ($8,7 \pm 0,5$) мм вод.ст. При цім зростання присмоктувальної дії грудної клітки внаслідок обструктивного апное спричинює кровонаповнення системи малого кола кровообігу та камер серця.

3. Для поглибленого вивчення феномену обструктивного апное-гіпопное сну доцільно застосовувати запропоновану експериментальну модель інспіраторного перекриття ротового та носового просвіту тварин експозицією ($2,2 \pm 0,2$) сек. протягом кожної хвилини сну під час наркозу.

4. При моделюванні обструктивного апное-гіпопное сну у щурів відбуваються як функціональні зміни – пониження емоційно-поведінкових реакцій та вегетативного балансу (що вказує на виражені порушення адаптаційних механізмів), так і морфологічні (гіпертрофія серця та його шлуночків), що зумовлено хронічним надмірним кровонаповненням камер серця та одним із проявів артеріальної гіпертензії.

Результати наукових досліджень, відображені у даному розділі, опубліковано у науковій праці автора [додаток А № 4].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Синдром обструктивного апное-гіпопное сну (СОАГС) – патологічний стан організму, який проявляється порушенням нічного сну, зумовлений обструкцією верхніх дихальних шляхів під час вдиху різного генезу та створенням в результаті цього від'ємного тиску в плевральній порожнині. У хворих спостерігаються затримки дихання, тривалі (понад 15 сек.) епізоди гіпоксії та гіперкапнії, які спричинюють активацію симпатичної нервової системи та адреналін-індуковані короткочасні пробудження. Часті епізоди пробуджень (понад 5 протягом години) різко погіршують якість сну, в результаті чого хворі не висипляються, компенсаторно вдень розвивається патологічна сонливість; погіршується якість їхнього життя.

Рівень поширеності СОАГС серед хворих середнього віку становить 9 % у жінок та 17 % у чоловіків, а з віком частота та ступінь тяжкості патології підвищуються. В організмі таких пацієнтів формується цілий симптомокомплекс вторинних функціональних змін, що спричинює розвиток соматичної патології (неврологічної, серцево-судинної, дихальної тощо) та у 6-8 % хворих є безпосередньою причиною смерті.

У дисертаційній роботі наведено наукове обґрунтування і представлені результати вирішення актуальної проблеми дослідження розладів нервової, серцево-судинної та дихальної систем у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну і у експериментальних тварин та особливостей трансформування у них функціональних порушень у соматичну патологію.

Нами проведено клінічне дослідження 86 пацієнтів. Їм здійснювали повне полісомнографічне обстеження, за результатами якого виставляли діагноз – синдром обструктивного апное-гіпопное сну та відповідну ступінь тяжкості: легкого (кількість епізодів апное-гіпопное протягом години сну від 7 до 15); середньої тяжкості (кількість дихальних синкоп від 16 до 25) і

тяжкого ступеня (кількість зупинок дихання під час сну становить понад 26 протягом години).

Із досліджуваних пацієнтів синдром обструктивного апное гіпноє сну підтверджено у 66 осіб. Із них з легким ступенем патології виявилось 28 (20 чоловіків та 8 жінок), середньої тяжкості – 23 (16 чоловіків та 7 жінок), тяжкого ступеня – 15 (10 чоловіків та 5 жінок). Середній вік пацієнтів становив ($57,2 \pm 2,4$) років, маса тіла – ($98,4 \pm 2,0$) кг. Контрольну групу склали 20 осіб приблизно такого ж віку ($58,1 \pm 1,8$) років і маси тіла ($97,1 \pm 1,9$) кг, у яких СОАГС не виявлено.

Хворим проводили первинне обстеження з вислуховуванням скарг; провели опитування за шкалою проявів тривоги Гамільтона (HAM-A), оцінку рівня денної сонливості за шкалою ESS-Epworth; використовували опитувальники суб'єктивної та об'єктивної характеристик сну (оцінка індексу тяжкості безсоння ISI, шкала об'єктивної оцінки сну, оцінка ризику апное уві сні stop-bang).

При огляді хворі скаржилися на денну сонливість (у деякого із них навіть виникали епізоди засинання під час короткочасної зупинки транспортного засобу), неспокій, внутрішнє напруження, соматичні порушення (перебої в роботі серця, утруднення дихання). Вночі вони іноді пробуджувалися, по декілька разів протягом ночі відвідували туалет; пацієнти не отримували відчуття відпочинку після сну.

При проведенні тестування за шкалою проявів тривоги Гамільтона (HAM-A) у хворих виявлені й інші ознаки погіршення якості життя, зумовлені інсомнічними розладами. Характерно, що таке опитування проведено до проходження пацієнтами повного полісомнографічного дослідження та виставлення їм діагнозу. Виявилося, що хворі, яким у подальшому СОАГС підтвердився, згідно опитувальника, набрали ($20,2 \pm 0,4$) балів, що згідно шкали Гамільтона розцінюється, як «симптоматична тривога». У порівнянні у осіб контрольної групи підсумкова

оцінка склала $(13,9 \pm 0,2)$ балів, що попадає в категорію пограничних розладів.

При застосуванні інших опитувальників виявлено, що у хворих на СОАГС достовірно були підвищеними прояви денної сонливості. Вони відмічали, що легко піддаються післяобідньому сну, дрімають при огляді телепередач, на засіданнях і в театрі та навіть можуть заснути за рулем при короткочасних зупинках автомобіля (перед світлофором).

При дослідженні рівня денної сонливості за шкалою ESS-Epworth у хворих на СОАГС виставлено опосередковану оцінку у $(15,5 \pm 0,2)$ балів («помірна сонливість»), у той час як у осіб контрольної групи загальна оцінка становила $(3,8 \pm 0,2)$ бали («нормальний діапазон сонливості у здорових дорослих»).

При оцінці індексу тяжкості безсоння (ISI) хворі висловлювали незадоволення своїм сном, зокрема, на фоні швидкого засинання спостерігалися труднощі із підтриманням сну та дуже раннім прокиданням; удень вони відмічали підвищену втомлюваність, роздратування, проблеми із концентрацією уваги та пам'яттю. В середньому за цим опитуванням вони набирали $(17,7 \pm 0,3)$ балів, що входить у категорію «помірне безсоння»; у той же час у осіб контрольної групи середній бал за цим опитувальником виявився $(9,9 \pm 0,3)$ бали («легке безсоння»).

За результатами тестування хворих на СОАГС за шкалою об'єктивної оцінки сну в усіх пацієнтів виявляли «порушений сон»: у хворих легкого ступеня середній бал виявився $(19,8 \pm 1,8)$, середньої тяжкості – $(18,1 \pm 0,9)$, а у найтяжчого контингенту – $(16,3 \pm 1,7)$, у той час, як у осіб групи контролю виявлено $(21,2 \pm 0,4)$ балів, що практично підпадає під градацію «нормальний сон».

Опитувальник «оцінки ризику апное уві сні stop-bang» допоміг установити, що хворі на СОАГС зазвичай голосно хропуть (зі слів родичів); останні у деяких випадках відмічали у них зупинку дихання під час сну.

Здебільшого це були чоловіки; індекс маси тіла у них виявився понад $35\text{кг}/\text{м}^2$, а розмір обводу шиї – більше 43 см. У досліджуваних пацієнтів загальна оцінка ризику нічного апное виявилась у $(5,7 \pm 0,3)$ балів, що підтверджувало наявність СОАГС. У осіб групи контролю – $(3,0 \pm 0,4)$ балів, що практично не свідчить про наявність у них синдрому сонного апное.

Такі дані, отримані у хворих на СОАГС, свідчать про важливу роль проведення опитувань згідно вищенаведених анкет для виявлення (або принаймні запідозрювання) у досліджуваних синдрому обструктивного апное-гіпопное сну. Відносна простота проведення таких опитувань дозволяє застосовувати їх у якості скринінгу в усіх пацієнтів, які звертаються за медичною допомогою, а також під час планових диспансерних оглядів.

Враховуючи високу частоту випадків СОАГС, яка із віком тільки зростає, особливо у хворих із надмірною масою тіла, погіршує якість їхнього життя та у значній мірі є призвідцею різних системних та органних захворювань, суттєво скорочуючи тривалість життя пацієнтів, сімейним лікарям та медикам усіх інших профілів доцільно застосовувати подібне анкетування з тим, щоб при виявленні у пацієнтів факторів ризику у подальшому провести їм повноцінне полісомнографічне обстеження та призначити адекватне лікування.

При дослідженні діяльності автономної нервової системи (за опитувальниками та за індексом Кердо) виявили, що у обстежуваних пацієнтів у денний час достовірно переважає активність парасимпатичної нервової системи. Така парасимпатикотонія направлена на підтримування динамічної сталості внутрішнього середовища організму (його фізико-хімічних, біохімічних, ферментативних, гуморальних і інших констант у стані відпочинку і розслаблення) – забезпечення т.зв. трофотропної функції.

В умовах нічного відпочинку, при «царюванні вагуса», у хворих на СОАГС на фоні посилення фонових парасимпатикоміметичних проявів організму, під час зупинок дихання (частих, тривалих і багаторазових

протягом ночі), під впливом гіпоксії та гіперкапнії різко збуджується симпатична нервова система, активізуючи у цей час ерготропну функцію. При аналізі циркадної динаміки серцевих скорочень виявлені наступні результати: у осіб контрольної групи -131,0; при патології легкого ступеня – 119,3; середнього – 118,1; тяжкого – 115,2. Такі дані чітко вказують на те, що її динаміка, порівняно з нормою, зміщується у ліву сторону, що характерно для підвищення активації симпатичної нервової системи саме вночі. Хворі пробуджуються, що сприяє відновленню у них функції дихання. Надмірна активація симпато-адреналової системи, яка виникає одразу після апное, призводить до зриву адаптації автономної нервової системи та формування вегетативного дисбалансу.

Таким чином у хворих на СОАГС відбувається дестабілізація вегетативних функцій організму.

При клінічних обстеженнях у 91,7 % чоловіків та у 100 % жінок з досліджуваних груп виявили надмірну масу тіла ($IMT \leq 35$). У 87,5 % чоловіків обвід шиї був понад 44 см. У 22,7 % хворих виявлено патологію ЛОР органів. У переважній більшості хворих відмічали збільшений язик, потовщення м'яких тканин порожнини рота і зменшення його об'єму, зумовлені відкладанням жирової тканини.

При проведенні клінічних досліджень виявлено, що у денний час хворі зазвичай не скаржилися на порушення функцій зовнішнього дихання. У них переважав черевний тип дихання, притаманним було незначне гіперпноє: $(18,8 \pm 1,4)$ дихань за хвилину, а глибина дихання у них на 10-12 % виявилася пониженою, у порівнянні з нормою. У них спостережено високе стояння діафрагми, порівняно з групою контролю. У третини хворих виявили порушення функції зовнішнього дихання різного ступеня вираженості: за обструктивним (у 66 % пацієнтів) та рестриктивним (у 34 % хворих) типом.

При дослідженні спроможності затримки дихання після вдихання повітря (проба Штанге) та його видихання (проба Генче) виявили, що по мірі

наростання тяжкості патології досліджувані хворі могли затримувати дихання на усе довший час, порівняно з особами групи контролю. Такі результати засвідчують про функціональну перебудову дихального центру, який по мірі тяжкості патології у хворих стає усе менш чутливим до гіперкапнії; ймовірно, на фоні синдрому обструктивного апное сну розвивається ще й синдром центрального сонного апное.

Під час сну розширені полісомнографічні дослідження у цих же хворих виявили суттєві порушення функцій зовнішнього дихання. Зокрема, базальна сатурація артеріальної крові киснем склала від $(93,5 \pm 0,3) \%$ (контрольна група крові, варіант норми) до мінімальних її значень $(88,2 \pm 0,5) \%$ у найтяжчого контингенту хворих.

Відмічаються чіткі кореляційні зв'язки індекса апное-гіпопное із загальною кількістю десатурацій та його індексом. При цьому на висоті апное сатурація артеріальної крові киснем понижувалась від $(85,4 \pm 1,8) \%$ – у пацієнтів з легким ступенем – до $(78,5 \pm 1,6) \%$ – у хворих на тяжку патологію.

Особливості серцево-судинної системи. У денний час (в ранкові години) у хворих виявляли підвищену – на 4-9 ударів за хвилину – частоту серцевих скорочень, порівняно з показниками осіб контрольної групи. Також для них притаманною була артеріальна гіпертензія (підвищення артеріального тиску систолічного, діастолічного та середнього).

У 16-ти пацієнтів (24 %) під час огляду в денний час ми вимірювали серцевий викид за допомогою ультразвукового дослідження; в інших хворих – виходячи з позицій основного обміну та його поправки за формулою Ріда, виходячи з позицій, що величина серцевого викиду детермінується рівнем енергетичного обміну.

Виявили, що у денний час ударний об'єм крові та хвилинний об'єм серця дещо вищі (від 5,6 до 14 %), аніж у осіб контрольної групи. Разом з

тим, вони виявилися суттєво вищими (відповідно, на 14,6 %, на 24,6 % та на 37,3 %) у порівнянні з оптимальними показниками для цих груп хворих.

Еритроцитний викид (ЕВ) визначає об'єм формених елементів, який проштовхує серце протягом хвилини з розрахунку на площу поверхні тіла досліджуваного у 1 м^2 . По мірі наростання тяжкості патології, за рахунок зростання серцевого викиду, а також вторинної поліцитемії ЕВ постійно підвищувався.

Коефіцієнт економізації кровообігу (КЕК) в усіх хворих (як досліджуваної, так і контрольної групи) у денний час виявився вищим від норми. Такі показники зумовлені надмірною масою тіла досліджуваних та засвідчують про пониження у них потенційних спроможностей системи кровообігу.

Індекс Робінсона (ІР), який характеризує ефективність функціонування серцево-судинної системи, у денний час прогресивно наростав у відповідності з тяжкістю патології.

Загальний периферичний судинний опір (ЗПОС) у пацієнтів у денний час відповідав показникам верхньої границі норми, або був незначно (недостовірно) підвищеним.

У нічний час усі розрахунки гемодинаміки ми проводили з позицій середніх (базальних) її значень протягом усієї ночі. Під час сну у осіб контрольної групи ЧСС понижувалась від $(76,0 \pm 2,0) \text{ уд} \cdot \text{хв}^{-1}$ (результати денних вимірювань) до $(58,0 \pm 1,2) \text{ уд} \cdot \text{хв}^{-1}$ (вночі), або на 23,6 %. Це зумовлено горизонтальним положенням тіла, яке набуває пацієнт, та мінімальною потребою у діяльності серця у нічний час для забезпечення пониженого енергетичного обміну в періоді «царства вагуса».

У досліджуваного контингенту хворих середня частота серцевих скорочень протягом ночі пришвидшувалась: від 9,0 до $16,8 \text{ уд} \cdot \text{хв}^{-1}$, або на 30% у порівнянні з пацієнтами, які спокійно спали вночі. Причиною нічної

тахікардії є напруження симпато-адrenalової активності під час приступів апное у хворих на СОАГС.

У хворих на СОАГС уночі при неспокійному сні достовірно зростають усі показники артеріального тиску: систолічного, діастолічного та середнього, порівняно з пацієнтами контрольної групи. Така нічна гіпертензія є результируючим показником як періодів не порушеного нічного дихання у хворих, так і епізодів апное-гіпопное. Тому ми застосували у цій випадку термін «базальна гіпертензія».

При цьому базальний артеріальний тиск (діастолічний) зростає на більш суттєву величину, порівняно з систолічним. У хворих 1-ї групи таке зростання становить 44 % при АТсист. та 9 % при АТдіаст.; у хворих 2-ї групи, відповідно, 55,4 % та 12,5 %; у хворих 3-ї групи – 62,6 % та 27,0 %.

Коефіцієнт економичності системи кровообігу у пацієнтів групи контролю під час сну знижувався майже на 40 %, у порівнянні з даними, отриманими удень. У порівнянні з групою контролю, КЕК у хворих 1-ї групи виявився вищим на 11,4 %; у хворих 2-ї групи – на 8,0%; у хворих 3-ї групи – на 25,8 %.

Отримані результати дослідження указують на те, що у хворих на СОАГС серцево-судинна система під час нічного сну працює у більш напруженому режимі, аніж це необхідно для повноцінного відпочинку.

Індекс Робінсона виявився найбільш інформативним: у осіб групи контролю – $64,8 \pm 1,2$, у хворих легкого ступеня – $87,4 \pm 2,1$, при середній тяжкості захворювання – $94,2 \pm 2,3$, а у найтяжчого контингенту – $113,3 \pm 2,5$. У останньої групи досліджуваних цей показник уночі виявився навіть вищим, аніж у осіб контрольної групи удень.

Аналіз показників загального периферичного опору судин засвідчив, що у досліджуваних пацієнтів спостерігається чітка тенденція до його зростання. При показниках норми (1200-1400) $\text{дин} \cdot \text{сек}^{-1} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$ в усіх пацієнтів ЗПОС виявився підвищеним: як у осіб контрольної групи (на 6,4 %

понад верхню межу норми), так і у хворих досліджуваних груп (відповідно, на 6,4 %; на 10,0 % та на 11,5 %).

Отримані результати вказують на роль судинного механізму у формування артеріальної гіпертензії у хворих на СОАГС.

Патофізіологічне обґрунтування феномену більш значного навантаження на серцево-судинну систему та підвищення периферичного опору судин у досліджуваних хворих у нічний час полягає у тому, що зумовлені нічними зупинками дихання епізоди гіпоксії та гіперкапнії спричинюють активацію симпатичного відділу автономної нервової системи та викиданню у кров її медіаторів, які підвищують тонус артеріол, сприяють почашенню серцевих скорочень та підвищенню серцевого викиду.

Очевидно, що часті та тривалі порушення мікроциркуляції у цих випадках також зумовлюють у хворих в подальшому формування органних порушень.

Така багаторазова протягом ночі стимуляція роботи серця і підвищення тону артеріол з часом сприяє формуванню у пацієнтів гіпертонічної хвороби.

Патофізіологічні особливості функціонування кисневого балансу у хворих на СОАГС удень.

По мірі наростання тяжкості патології, в порівнянні з пацієнтами групи контролю, компенсаторно у хворих зростали гемоконцентраційні показники (кількість еритроцитів, гемоглобін та гематокрит). Киснева ємність крові збільшується в усіх хворих на СОАГС, з різним ступенем тяжкості: від $(170,2 \pm 2,8)$ мл·л⁻¹ до $(188,8 \pm 1,8)$ мл·л⁻¹.

Ступінь гемічної гіпоксії виявився $(- 2,7 \pm 0,1)$ % у хворих з легкими проявами, $(- 8,9 \pm 0,3)$ у пацієнтів з патологією середнього ступеня та $(- 10,9 \pm 0,6)$ % у тяжких хворих.

Сатурація артеріальної крові у хворих на СОАГС у денний час не порушувалася; ступінь легеневої гіпоксії в пацієнтів у денний час відповідав показнику «1-2 %».

Вміст кисню у крові пацієнтів у денний час по мірі прогресування патології та зростання вмісту гемоглобіну дещо зростав: від $(165,8 \pm 2,4)$ мл·л⁻¹ до $(177,2 \pm 2,3)$ мл·л⁻¹.

Інтегральний показник кисневої недостатності визначає, на скільки відсотків об'єм транспортованого до тканин кисню понижений (або підвищений) у порівнянні з його максимальною спроможністю для забезпечення основного обміну. На його величину впливає, з однієї сторони, інтенсивність тканинного дихання (енергетичного обміну), та, з іншої, здатність організму його забезпечити: гемічним компонентом (його характеризує ступінь гемічної гіпоксії, СГГ), легеньми (вимірюється ступенем легеневої гіпоксії, СЛГ), серцево-судинною системою (при цьому визначається ступінь циркуляторної гіпоксії, СЦГ) та вимірюється у відсотках.

$$\text{ІПКН} = \text{СГГ} + \text{СЛГ} + \text{СЦГ} (\%)$$

Показник із знаком «+» указує на зниження питомої долі даного компонента у забезпеченні кисневого балансу, а знак «-» – на його підвищення.

Установлено, що у хворих на СОАГС удень інтегральний показник кисневої недостатності виявився суттєво вищим від норми: на (мінус $14,5 \pm 0,4$) % лише у пацієнтів з найтяжчою патологією.

При диференціації гіпоксій, які склали загальний результат ІПКН у хворих на СОАГС, виявилася наступна картина:

- у хворих легкого ступеня доставка кисню до тканин удень на $(1,2 \pm 0,2)$ % відрізняється від фізіологічної потреби, причому система гемодинаміки працює у незначному ощадному режимі (СЦГ становить

($2,9 \pm 0,3$) %), за рахунок того, що включається компенсаторний механізм гемічного генезу (СГГ становить мінус ($2,7 \pm 0,2$) %), який її нівелює;

- у хворих середньої тяжкості відмічається більш значна компенсаторна реакція гемічного компонента, завдяки чому для стабілізації ПКН серцево-судинній системі не потрібно працювати у надмірному режимі для забезпечення стабілізації кисневого балансу, СЦГ становить ($8,0 \pm 0,2$) %;

- у хворих на тяжку патологію виявлено суттєвий ріст ПКН: до мінус ($14,5 \pm 0,4$) %, що забезпечується компенсаторною реакцією як гемічного компонента: СГГ ($- 10,9 \pm 0,6$) %, так і циркуляторного: СЦГ ($- 5,6 \pm 0,4$) %.

У останньому варіанті клінічними проявами такої циркуляторної гіпоксії із знаком «-» у пацієнтів виступає артеріальна гіпертензія.

У осіб контрольної групи середня величина належного основного обміну, обчислена за таблицями Гарріса-Бенедікта, становила ($2347,0 \pm 17,3$) ккал. У хворих на СОАГС належний рівень основного обміну виявився практично таким же. При таких енергозатратах належне хвилине споживання кисню (НХСпО₂) становитиме (328-338) мл·хв⁻¹.

Енергетичний обмін у пацієнтів усіх груп виявився вищим: на 14,5 % (у осіб контрольної групи), на 14,8 % (при легкій патології), на 19,1 % (при патології середнього ступеня) та на 31,1 % (у хворих із тяжкою патологією), у порівнянні із даними належного основного обміну, притаманними цим же обстежуваним.

Аналогічно у період денної активності в осіб усіх досліджуваних груп виявилась така ж динаміка (і на такі ж величини) зростання об'єму кисню, споживаного тканинами організму протягом хвилини (хвилине споживання кисню, ХСпО₂).

Індекс споживання кисню (ІСпО₂) визначає об'єм кисню, який забирають клітини організму протягом хвилини на забезпечення своїх

метаболических потреб з розрахунку на 1 м² площі поверхні тіла. У досліджуваних хворих цей показник дещо зростає у хворих першої та другої груп, та достовірно – $p < 0,01$ – лише у найтяжчих пацієнтів.

Об'єм споживаного кисню у хворих на СОАГС легкого ступеня практично не відрізнявся від показників осіб контрольної групи: (317-320) мл·хв⁻¹; у хворих середнього ступеня він на 40-45 мл, а у хворих 3-ї групи – на 90-100 мл був вищим понад контрольні його значення ($p < 0,01$).

Однак, коли взяти до уваги об'єм крові, який у цей час протікає через судини, забезпечуючи доставку кисню до тканин (СІ), то виявилось, що із розрахунку на 1 літр крові артеріо-венозна різниця за киснем становить у осіб контрольної групи (68,6 ± 4,1)мл·л⁻¹, а в усіх хворих на СОАГС – стабільну величину у 56-60 мл.

Оскільки у денний час організм споживає більші об'єми кисню, ніж потрібно для забезпечення його основного обміну, інтенсивність тканинного дихання (ІТкД) в усіх пацієнтів становить понад 100 %, причому у хворих середнього ступеня цей показник зростає на 4,4%, а у тяжких хворих – на 16,4 % у порівнянні із групою контролю (результати статистично достовірні, $p < 0,01$).

Коефіцієнт утилізації кисню (КУО₂) визначає, який об'єм кисню (у %) споживає організм по відношенню до об'ємів його доставки. У період денної активності організму цей коефіцієнт виявився найвищим у осіб контрольної групи (36,3 ± 1,4) %. У хворих на СОАГС він знижується: організм споживає від 36,0 % до 33,7 % кисню від того його об'єму, який транспортує серцево-судинна система.

Показники індекса тканинної екстракції (ІТЕК, який визначає об'єм артеріо-венозної різниці за киснем по відношенню до еритроцитного викиду), та ефективного транспортування кисню (ЕТО₂, який визначається відношенням індекса споживання кисню до еритроцитного викиду), мають однакову тенденцію, знижуючись синхронно із тяжкістю патології.

Такі результати зумовлені, насамперед, зростанням у хворих вмісту гемоглобіну та відображають гемічну компенсаторну реакцію організму на періодично виникаючі епізоди нічної артеріальної гіпоксемії.

Співставимими між собою у досліджуваних пацієнтів виявилися показники вмісту кисню у змішаній венозній крові (SvO_2), підвищуючись лише понад $(105,1 \pm 1,4)$ мл·л⁻¹ у найтяжчих хворих ($p < 0,05$). Сатурація венозної крові (SvO_2) становила в усіх хворих 61-62 %.

Таким чином, у денний час у хворих на СОАГС венозної гіпоксемії не виявлено, навпаки, рівень кисню у венозній крові найтяжчих хворих виявився навіть дещо вищим понад норму.

Отримані результати указують на те, що у денний час у хворих на СОАГС енергетичний обмін підвищується понад рівень основного обміну, для забезпечення якого серцево-судинна система транспортує більше кисню, а тканини його більше екстрагують, порівняно з нормою. При цьому, не дивлячись на зростання інтенсивності тканинного дихання, яке корелює із тяжкістю патології, зберігається достатній його резерв у змішаній венозній крові.

Особливості енергетичного обміну і тканинного дихання у досліджуваних хворих уночі.

Середній (базальний, протягом ночі) ступінь легеневої гіпоксії у пацієнтів першої групи становив $(3,1 \pm 0,1)$ %, другої групи – $(3,8 \pm 0,1)$ % та, відповідно, третьої – $(6,0 \pm 0,3)$ % (в усіх хворих $p < 0,01$).

СЛГмін. у хворих з легкими порушеннями становив $(9,8 \pm 0,3)$ %; у пацієнтів середнього ступеня тяжкості – на $(12,4 \pm 0,4)$ %, а при тяжкій патології – на $(16,3 \pm 0,2)$ % він виявився вищим понад контрольні значення ($p < 0,01$).

Таке пониження вмісту кисню в артеріальній крові досліджуваних (які відбуваються систематично, багаторазово щогодинно протягом кожної ночі, регулярно протягом ряду років) очевидно, і зумовлюють патофізіологічні

механізми розвитку гіпоксично індукованих захворювань різних органів та систем при цій патології.

Кисневе забезпечення тканинного дихання. Вночі протягом кожної систоли в усіх хворих відмічається пониження (на 6-10 %) $УО_2$ баз. При цьому $ХО_2$ баз. зростає на 1,2 % у хворих 1-ї групи; на 9,6 % – у хворих 2-ї групи та на 20,1 % у найтяжчого контингенту хворих, що зумовлено компенсаторним підвищенням частоти роботи серця.

Опосередковані дані ІПКНбаз. протягом ночі в усіх хворих виявилися із знаком «+»: у хворих легкого ступеня ($9,5 \pm 0,2$) %, середнього ($7,6 \pm 0,1$) % і тяжкого – ($12,3 \pm 0,3$) %. Установлено наступне:

- у хворих з патологією легкого ступеня СЛГбаз. практично нівелюється підвищенням у них кисневої ємності крові внаслідок відносної поліцитемії, СЦГбаз. становить ($9,1 \pm 0,2$) %. На висоті апное-гіпопное СЛГмін. сягає ($9,8 \pm 0,3$)% та займає левову частку ІПКН. У цей час зі сторони серцево-судинної системи включаються додаткові компенсаторні механізми, які забезпечують збільшення доставки кисню до тканин. Проявом цього виступає пониження СЦГмін: від ($9,1 \pm 0,2$)% – базальні показники – до ($2,4 \pm 0,2$) % – мінімальні;

- у хворих середнього ступеня цифрове значення ІПКНбаз., що становить ($7,6 \pm 0,3$) %, формують легенева та циркуляторна (у більшій мірі) гіпоксії. СГГ при цьому ($-8,9 \pm 0,3$) виступає суттєвим компенсаторним механізмом. Під час зупинок дихання легенева гіпоксія зростає до ($12,4 \pm 0,4$) %, що значною мірою компенсується підвищенням серцевого викиду: СЦГмін. у цей час понижується від ($12,7 \pm 0,3$) % – базальні дані – до ($4,1 \pm 0,3$) % – мінімальні показники;

- у тяжкого контингенту хворих цифрове значення ІПКНбаз. зумовлено СЛГбаз. у ($6,0 \pm 0,3$) % та СЦГбаз. у ($17,2 \pm 0,2$) %, частково компенсованими СГГ ($- 10,9 \pm 0,6$) %. На висоті апное-гіпопное значне

підвищення СЛГмін. до $(17,2 \pm 0,2)$ % компенсується серцево-судинними механізмами (СЦГ понижується понад 10 %).

Протягом ночі у хворих на СОАГС базальні показники артеріалізації крові під час приступів апное суттєво знижуються. Доставка кисню до тканин зменшується. Одночасно під час сну у хворих при відсутності фізичних навантажень повинен знижуватися і енергетичний обмін.

У нічний час відсоток відхилень від належного енергетичного обміну у осіб контрольної групи виявився $(-5,2 \pm 0,5)$ %. Це й закономірно, адже вночі, під час сну знижуються усі енергетичні процеси, особливо м'язовий тонус, і енергетичний обмін стає нижчим від основного обміну.

Проте у хворих на СОАГС енергетичний обмін підвищувався, сягаючи результатів із знаком (+). При цьому простежується чітка пряма залежність величини цих показників від тяжкості патології: від $(0,7 \pm 0,2)$ % до $(11,2 \pm 0,9)$ %.

Енергетичний обмін (базальний) у цих хворих зростав від $(2348,4 \pm 39,0)$ ккал. до $(2660,5 \pm 49,8)$ ккал., що зумовлено гіпоксично-гіперкапнічною активацією симпатичного відділу автономної нервової системи, частота якої корелювала з тяжкістю патології. Під час приступів апное-гіпопное у хворих відбувається перехід фази сну у пробудження з підвищенням тону м'язів, зростанням частоти серцевих скорочень та серцевого викиду. Тому у цей час у хворих відмічається зростання хвилинного споживання кисню та його індексу, порівняно з контролем. Однак приведені показники у одних і тих же хворих виявились усе ж таки нижчими, ніж у період денної їхньої активності.

Показник ефективності транспортування кисню до тканин у хворих у нічний час також мав однонаправлену тенденцію, знижуючись синхронно із тяжкістю патології. Причому, характерним є те, що у одних і тих же хворих він суттєво не відрізняється як під час сну, так і при денній активності.

Цифровий вираз індекса тканинної екстракції прямо пропорційно залежав від тяжкості стану хворого, прогресивно понижуючись. При цьому у порівнянні з денними його показниками, ІТЕК у одних і тих же пацієнтів – як у хворих, так і у осіб контрольної групи – виявився суттєво (на 12-15 %) вищим.

Вміст кисню у змішаній венозній крові у хворих та сатурація венозної крові уночі виявилися нижчими, ніж удень (на 3-4 %). На його динаміку найбільше впливала періодично виникаюча нічна артеріальна гіпоксемія.

Інтенсивність тканинного дихання була нижчою від 100 % лише у осіб з групи контролю; у хворих цей показник зростав від $(100,7 \pm 1,7)$ % до $(111,1 \pm 2,1)$ %, що, знову ж таки, було суттєво нижчим від показників, притаманних ІТкД у період денної активності.

Коефіцієнт утилізації кисню у нічний час виявляв тенденцію (недостовірно) до пониження синхронно із тяжкістю патології; однак він усе ж таки був вищим на 5-8 % у порівнянні з денними показниками у цих же груп хворих.

Таким чином, встановлено, що особливості функціонування кисневого балансу під час сну сприяють його порушенню і у денний період: гіперактивність серцево-судинної системи «закріплюється» на тривалий час, що є предиктором розвитку артеріальної гіпертензії, розладів мікроциркуляції та органних порушень, а зростання гемічного компонента компенсації – підвищенню в'язкості крові, що є важливим фактором ризику тромбоутворень.

Для дослідження функціональних та морфологічних змін, які виникають в організмі при синдромі обструктивного апное, ми провели експеримент на 42-х лабораторних білих щурах. У них ми моделювали СОАГС, перекриваючи ротову та носові щілини (на 2,0-2,5 сек. щохвилини) спеціально сконструйованим пристроєм.

Експеримент у вигляді моделювання періодичної асфіксії тривав протягом часу знаходження тварин у барбітуровому наркозі. У щурів СОАГС моделювали під наркозом кожних 3 дні, загальною тривалістю 18 днів.

Шляхом катетеризації плевральної порожнини у тварин вимірювали внутрішньоплевральний тиск. Виявили, що у щурів при спокійному диханні він становить $(1,5 \pm 0,3)$ мм: під час вдиху до мінус 1,5 мм вод.ст., а під час видиху – до 0 мм вод.ст. При моделюванні у них СОАГС при апное під час вдиху він понижувався до мінус $(8,7 \pm 0,5)$ мм вод.ст. , а на фазі видиху – до 0 мм вод.ст.

Під час такого перепаду тиску, відповідно, збільшується й присмоктувальна дія грудної клітки на кровотік, що безпосередньо впливає на роботу серця: відбувається перенаповнення системи малого кола кровообігу кров'ю та формується правошлуночкова серцева недостатність.

На 4-ту, 12-ту та 18-ту добу експерименту у щурів оцінювали орієнтувально-пошукову та емоційну активність за тестом «відкрите поле». Такі інтервали вибрано для того, що у цей час найбільш виражено можна оцінити наступні стадії: тривоги, резистентності та виснаження загального адаптаційного синдрому.

Результати дослідження засвідчили, що при моделюванні у щурів обструктивного сонного апное у них виникали суттєві зміни фізіологічного стану. У тварин спостерігали пригнічення поведінкових реакцій: рухової активності та дослідницької поведінки внаслідок погіршення фізичного стану (апатія, млявість, тахікардія, зниження рухової активності, дисфункція сечового міхура) а також дестабілізацію показників вегетативного балансу, що засвідчувало їхню здатність до погіршення адаптації, на відміну від інтактних тварин.

При проведенні масометричних досліджень серця установили, що у досліджуваних щурів, яким моделювали порушення дихання під час сну, достовірно зростала як загальна маса серця, так і маса окремих його відділів

(правого та лівого шлуночків). Достовірно зростали також показники шлуночкового та серцевого індексів. Це вказує на те, що під впливом циклічних епізодів гіпоксії та гіперкапнії, зумовлених феноменом обструкції дихальних шляхів, а також значним пониженням під час інспіраторної асфіксії внутрішньоплеврального тиску виникає гіпертензія у системі малого кола кровообігу. Останнє викликає підвищення навантаження на серце та формування як абсолютної його гіпертрофії, так і зростання маси шлуночків, що є одним із проявів артеріальної гіпертензії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено наукове обґрунтування і представлені результати вирішення актуальної проблеми дослідження розладів нервової, серцево-судинної та дихальної систем у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну і у експериментальних тварин та особливостей трансформування у них функціональних порушень у соматичну патологію.

1. У хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну відмічаються ознаки погіршення якості життя, зумовлені інсомнічними розладами. При тестуванні за шкалою проявів тривоги Гамільтона (HAM-A) вони набирали $(20,2 \pm 0,4)$ балів, що розцінюється як «симптоматична тривога», в той час як у осіб контрольної групи підсумкова оцінка склала $(13,9 \pm 0,2)$ балів; при оцінюванні рівня денної сонливості за шкалою ESS-Epworth – $(15,5 \pm 0,2)$ балів, а у осіб контрольної групи – $(3,8 \pm 0,2)$ балів. Згідно оцінки індексу тяжкості безсоння (ISI) хворі на СОАГС набирали $(17,7 \pm 0,3)$ балів, тоді як особи контрольної групи – $(9,9 \pm 0,3)$ балів. За шкалою об'єктивної оцінки сну в осіб групи порівняння виявляли $(21,2 \pm 0,4)$ балів, тоді як серед найтяжчого контингенту хворих – $(16,3 \pm 0,6)$ балів; при оцінюванні ризику апное уві сні stop-bang від $(3,0 \pm 0,2)$ – варіант норми – до $(5,7 \pm 0,1)$ – у хворих на СОАГС.

2. У пацієнтів із синдромом сонного апное спостерігаються порушення діяльності автономної нервової системи, які проявляються зміною циркадних її функцій із частим пробудженням уночі та патологічною сонливістю удень. У денний час у них відбувається зсув вегетативного балансу у сторону переважання парасимпатичної нервової системи; уночі під час епізодів апное-гіпопное на цьому фоні відбувається надмірна активація симпато-адреналової системи, що призводить до зриву адаптації автономної нервової системи та формування вегетативного дисбалансу.

3. При СОАГС у нічний час на висоті апное відбувається пониження сатурації артеріальної крові киснем у хворих легкого ступеня до $(85,4 \pm 1,8) \%$, середньої тяжкості – до $(82,2 \pm 1,4) \%$ а тяжкого ступеня – до $(78,5 \pm 1,6) \%$, що корелює зі зростанням результатів функціональних дихальних проб та свідчить про адаптаційну перебудову дихального центру. По мірі наростання тяжкості патології відбувається пониження його чутливості до критичних показників газового складу крові, а у найтяжчого контингенту хворих на фоні обструктивного апное розвивається ще й феномен центрального сонного апное.

4. Під час нічних епізодів апное-гіпопное активація симпатичної нервової системи, викликаючи пробудження хворих, призводить до гіперфункції серцево-судинної системи синхронно тяжкості патології, проявом чого є зростання серцевого викиду, частоти серцевих скорочень та загального периферичного судинного опору. Найбільш інформативним виявився індекс Робінсона, який, у порівнянні з показниками у осіб групи контролю $(64,8 \pm 1,2)$, у хворих легкого ступеня склав $87,4 \pm 2,1$, при СОАГС середнього ступеня – $94,2 \pm 2,3$, а у найтяжчого контингенту – $113,3 \pm 2,5$.

5. У хворих на СОАГС уночі, під час приступів апное-гіпопное відбуваються зміни усіх ланок кисневого балансу. Зокрема, виникає легенева гіпоксія, яка складає у хворих легкого ступеня $(9,8 \pm 0,3) \%$, середньої тяжкості $(12,4 \pm 0,4) \%$, а тяжкого ступеня $(16,3 \pm 0,2) \%$. Ці порушення компенсуються як підвищенням гемічного компоненту (ступеня гемічної гіпоксії): у хворих легкого ступеня на $(2,7 \pm 0,1) \%$, середньої тяжкості на $(8,9 \pm 0,3) \%$, тяжкого ступеня на $(10,9 \pm 0,6) \%$, так і гіперактивністю серцево-судинної системи (ступеня циркулятоної гіпоксії): у хворих легкого ступеня на $(6,7 \pm 0,2) \%$, середньої тяжкості – на $(8,6 \pm 0,3) \%$, а тяжкого ступеня – на $(10,3 \pm 0,3) \%$. Під час приступів апное-гіпопное гіперкатехоламінемія стимулює енергетичний обмін та підвищення об'єму споживання кисню тканинами, інтенсивність якого зростає понад контрольні

значення у $(94,8 \pm 2,0)$ %: у хворих легкого ступеня до $(100,7 \pm 1,7)$ %, при середній тяжкості до $(101,5 \pm 1,2)$ % , а при тяжкій патології до $(111,1 \pm 2,1)$ %.

6. Для поглибленого вивчення феномену обструктивного апное-гіпноє сну розроблено експериментальну модель інспіраторного перекриття ротового та носового просвіту щурів на $(2,2 \pm 0,2)$ сек. протягом кожної хвилини сну під час наркозу. Установлено, що при моделюванні СОАГС на висоті вдиху внутрішньоплевральний тиск у тварин знижується від мінус 1,5 мм вод.ст. до мінус $(8,7 \pm 0,5)$ мм вод.ст., що спричинює зростання присмоктувальної дії грудної клітки та кровонаповнення судин малого кола кровообігу й камер серця.

7. При моделюванні обструктивного апное-гіпноє сну у щурів відбуваються функціональні та морфологічні зміни: зниження емоційно-поведінкових реакцій і вегетативного балансу, що вказує на виражені порушення адаптаційних механізмів. Установлено, що загальна маса серця тварин зростала на $(9,1 \pm 0,1)$ %: маса лівого шлуночка – на $(9,7 \pm 0,1)$ %, а маса правого шлуночка – на $(8,7 \pm 0,2)$ %. При цьому маса лівого передсердя збільшувалась на $(8,0 \pm 0,1)$ %, а маса правого передсердя – на $(1,2 \pm 0,2)$ %. Гіпертрофія серцевого м'яза, яка виникає при моделюванні СОАГС, зумовлена хронічним надмірним кровонаповненням камер серця та є одним із проявів артеріальної гіпертензії.

8. Особливості функціонування кисневого балансу під час сну сприяють його порушенню і у денний період: гіперактивність серцево-судинної системи «закріплюється» на тривалий час, що є предиктором розвитку артеріальної гіпертензії, розладів мікроциркуляції та органних порушень, а зростання гемічного компонента компенсації – підвищенню в'язкості крові, що є важливим фактором ризику тромбоутворень.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для досліджень патофізіологічних та біохімічних процесів, які відбуваються в організмі хворих на СОАГС, розробки способів лікування та оцінки ефективності їхньої корекції доцільно використовувати запропоновану модель формування обструктивного апное-гіпопное сну на експериментальних тваринах: інспіраторного перекриття у них ротового та носового просвіту з експозицією ($2,2 \pm 0,2$) сек. протягом кожної хвилини сну під час наркозу.

2. Сімейним лікарям та медикам усіх профілів з метою раннього виявлення синдрому обструктивного апное-гіпопное сну та попередження трансформування функціональних порушень у соматичну патологію у широкого контингенту хворих та диспансерних громадян доцільно застосовувати наступні види анкетування:

- 1) оцінку рівня денної сонливості за шкалою ESS- Epworth,
- 2) оцінку індексу тяжкості безсоння (ISI),
- 3) шкалу об'єктивної оцінки сну,
- 4) оцінку ризику апное уві сні stop-bang,
- 5) шкалу проявів тривоги Гамільтона (HAM-A).

3. При підозрінні у пацієнтів – за результатами анкетування – наявності синдрому обструктивного апное-гіпопное сну направляти їх у спеціалізовану лабораторію для проведення повного полісомнографічного обстеження та призначення за необхідності індивідуалізованого способу корекції дихальних порушень під час сну.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алексеева О. В., Шнайдер Н. А. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна: критерии степени тяжести, патогенез, клинические проявления и методы диагностики . *Сибирский медицинский журнал*. 2016. № 1. С. 36-41.
2. Андреева Я .О. Оцінка денної сонливості в скринінговій діагностиці порушень дихання уві сні в пацієнтів похилого та старечого віку з хронічними цереброваскулярними захворюваннями *Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського*. 2018. Т. 6. № 1. URL: www.neurology.kiev.ua.
3. Баевский Р. М. Научно-теоретические основы использования анализа variability сердечного ритма для оценки степени напряжения регуляторных систем организма. *Компьютерная электрокардиография на рубеже XX–XXI столетий* : тез. междунар. симпоз. М. 1999. С. 116.
4. Березовский В. А. Словарь-справочник по физиологии и патофизиологии дыхания. К. : Наукова думка, 1984. 256 с.
5. Берштейн С. А., Гуревич М. И., Соловьев А.И. Дефицит кислорода и сосудистый тонус. К. : Наукова думка. 1984. С. 7-49.
6. Брудная Е. М. Функціональні методи дослідження серцево-судинної системи і зовнішнього дихання. К. : Здоров'я. 1975. С. 95-183.
7. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М. : Высшая школа, 1991. 527 с.
8. Вейн А. М., Елигулашвили Т. С., Полуэктов М .Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение.. М. : Эйдос Медиа. 2002. 310 с
9. Галушко О. А. Синдром апное сну при остром інсульті у хворих на цукровий діабет: особливості перебігу та лікування *Медицина неотложных состояний*. 2016. № 2. С. 133-136.

10. Гнатив В. В., Лысенко В. И. Способ диагностики гипоксии : а.с. 1673041 СССР, МКИ А 61 В 5/00, 10/00. Заявл. 16.02.88; опубл. 30.08.91, Бюл. № 12. 3 с.

11. Гнатив В. В. Новий метод діагностики виду та ступеня гіпоксії. Реєстр № 163/17/02. Реєстри галузевих нововведень за 2002 р. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. 2002. № 3. С. 79.

12. Гнатив В. В., Бех М. Д. Спосіб розрахунку об'єму кисню, необхідного для забезпечення належного основного обміну. *Актуальні питання морфології*. Тернопіль. 1996. С. 168-169.

13. Гнатив В. В., Солтані Р.Е. Особливості порушень кисневого балансу у хворих на синдром обструктивного апное сну на етапі артеріалізації крові організмом. *PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE*. 2020. № 1 (90). С. 65.

14. Екстрена та невідкладна медична допомога. Посібник для лікарів-інтернів з підготовки до складання ліцензійного іспиту «Крок-3» / Н. В. Банадига, Б. М. Бегош, Р. Е. Солтані та ін. Тернопіль : «Укрмедкнига» 2017. 383 с.

15. Ермолаева Т. Н. Ночное апноэ у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Влияние сипап-терапии. *Архивъ внутренней медицины*. 2014. № 3 (17). С. 60-66.

16. Западнюк М. П., Западнюк В. И., Захария Е. А. Лабораторные животные. Использование в эксперименте. К. 1983. 383 с.

17. Зволь І. В., Савельєва Л. А., Чумак І. В., Дяченко Н. А. Клінічний випадок лікування синдрому обструктивного апное/гіпопное сну у хворого на бронхіальну астму. *Астма та алергія*. Київ : ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України", 2013. № 4. С. 65-69.

18. Зволь І. В., Москаленко С. М., Олімах С. Г., Чумак І. В. Лікування синдрому обструктивного апное/гіпноє сну у хворого на бронхіальну астму. *Астма та алергія*. 2017. № 1. С. 59-64.
19. Зильбер А. П. Клиническая физиология для анестезиолога. М. : Медицина, 1977. С. 13-258, 386-400.
20. Зильбер А. П. Синдромы сонного апноэ. Петрозаводск : ПГУ.1994.184 с.
21. Зильбер А. П. Этюды респираторной медицины. М. : МЕД-пресс-информ. 2007. 792 с.
22. Золотокрылина Е. С., Василенко Н. И. Простейшие методы контроля за состоянием больных в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология*. 1996. № 5. С. 81-86.
23. Колчинская А. З. (ред.). Вторичная тканевая гипоксия. К. : Наукова думка, 1983. С. 5-139.
24. Колчинская А. З. О классификации гипоксических состояний. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 1984. № 4. С. 3-8.
25. Колчинская А. З., Дударев В. П., Мисюра А. Г. Объективная характеристика гипоксических состояний. *Специальная и клинич. физиология гипоксических состояний*. К. : Наукова думка. 1979. С. 16-20.
26. Колядич Ж. В. Диагностика и лечение пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне : автореферат дисс. на соискание ученой степени д-ра мед. наук. Минск, 2017. 43 с.
27. Конончук Д. О., Окуловский Ю. С. Универсальный пакет поддержки интеллектуальных вычислений GANS. Труды VI Всероссийской межвузовской конференции молодых ученых. конференции. Выпуск 4. Математическое моделирование и программное обеспечение. СПб, 2009. С. 151-15.
28. Крахмалова О. О. Ведення пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та ішемічною хворобою серця при наявності

синдрому обструктивного апное/гіпопное сну: невирішені питання. *Український пульмонологічний журнал*. 2015. № 1. С. 53-57.

29. Крушинська Н. А., Сіренко Ю. М. Можливості СПАП – терапії в корекції порушень пружно-еластичних властивостей артерій у хворих на артеріальну гіпертензію із синдромом обструктивного апное сну. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 3. С. 55-63.

30. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К. : Морион, 2001. 408 с.

31. Лизогуб В. Г., Савченко О. В., Завальська Т. В., Дикуха І. С., Лозюк М. О. Синдром обструктивного апное сну: зв'язок із серцево-судинними захворюваннями та основні методи діагностики. *Лікарська справа. Врачебное дело*. 2012. № 1/2. С. 45-56.

32. Любшина О. В. Нарушения сна у больных с метаболическим синдромом и хроническими цереброваскулярными заболеваниями : автореферат дисс. на соискание ученой степени д-ра мед. наук. Москва, 2010. 36 с.

33. Макаренко А. Н., Савосько С. И. Влияние тиопентала натрия на состояние энергетического обмена в головном мозге. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 2. Т. 1 (128). С. 56-58.

34. Мальцева Л. А., Мосенцев Н. Ф. Лимитация двойным шунтированием зависимого от доставки потребления кислорода у септических больных с полиорганной недостаточностью. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. 2002. № 2. С. 46-50.

35. Маркель А. Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте «открытое поле» *Журнал высшей нервной деятельности*. 1981. 31. № 2. С. 301.

36. Пулик О. Р. Гирявец М. В. Когнітивні порушення при недостатності мозкового кровообігу : методичні рекомендації для

самопідготовки до семінарських занять лікарів за фахом “загальна практика – сімейна медицина”. Ужгород, 2006. URL: http://repository.ldufk.edu.ua/bitstream/34606048/26097/1/%d0%9a%d0%be%d0%b3%d0%bd%d1%96%d1%82%d0%b8%d0%b2%d0%bd%d1%96%20%d0%bf%d0%be%d1%80%d1%83%d1%88%d0%b5%d0%bd%d0%bd%d1%8f_%d0%bc%d0%b5%d1%82%d0%be%d0%b4%20%d1%80%d0%b5%d0%ba%d0%be%d0%bc.pdf

37. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» /Діагностика, клінічна класифікація та лікування хронічного обструктивного захворювання легень. Київ, 2007. С. 63–88.

38. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затверджений Наказом МОЗ № 384 від 24.05.2012 р. К. 2012.108 с.

39. Николин К. М. Синдром обструктивного апное, возможности функциональной диагностики. *Вестник аритмологии* 2004. № 36. С. 10-17.

40. Огороков А. Н. Диагностика болезней сердца и сосудов. Витебск, Москва. 2019. С. 1272-1275.

41. Окуловский Ю. С. A model and implementation of universal engine for neural systems. *Интеллектуальные системы и компьютерные науки* : труды 9-я междунар. конф. II том. М., 2006. С. 21–24.

42. Ординський Ю. М., Денефіль О. В. Зміни біохімічних показників і функціональної активності серця високо – і низькостійких до гострої гіпоксичної гіпоксії щурів різної статі при іммобілізаційному стресі. *Медицина та клінічна хімія*. 2018. Т. 20, № 3. С. 138-142.

43. Остапченко Д. А., Шишкіна Е. В., Мороз В. В. Транспорт и потребление кислорода у больных в критических состояниях. *Анестезиология и реаниматология*. 2000. № 2. С. 68-72.

44. Периоперационное ведение пациентов с сопутствующей дыхательной недостаточностью (второй пересмотр) : Клинические

рекомендации / И. Б. Заболотских, А. И. Грицан, М. Ю. Киров и др. Утверждены на заседании Президиума Федерации анестезиологов-реаниматологов России 27.04.2016 г. URL: <http://www.anest-cfo.ru/wp-content/uploads/2016/05/%D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BE%D0%BF.....%BE%D1%87%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C%D1%8E.pdf>

45. Петраш М. Д., Гребенников В. А. Особенности вегетативной регуляции при воздействии повседневных стрессоров: возрастно-половой аспект. *Интернет-журнал «Мир науки»*. 2018 № 6. URL: <https://mir-nauki.com/PDF/64PSMN618.pdf>.

46. Плаксивий О. Г., Калуцький І. В., Незборецький І. В., Варланович К. В. Найбільш характерні скарги та їх частота при синдромі сонного апное. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2016. № 5. С. 114-115.

47. Плаксивий О. Г., Калуцький І. В., Мазур О. О. та ін. Основні типи і нозологічні форми синдрому сонного апное та його клінічні ознаки. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2016. № 5. С. 113-114.

48. Порухення сну та чинники ризику синдрому обструктивного апное у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням у практиці лікаря-інтерніста / О. М. Радченко, Н. С. Бек, І. М. Зворська, Р. А. Микулинець. *Львівський клінічний вісник*. 2015. № 1 (9). С. 47-49.

49. Протокол исследования больных с нарушениями сна. URL: <http://www.sleepmed.ru>.

50. Роль неинвазивной вентиляции легких в терапии дыхательных расстройств во время сна / Л. А. Яшина, Ю. И. Фещенко, И. В. Джавад и др. *Здоров'я України*. 2010. № 2. С. 14–16.

51. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний. М. : Медицина, 1988. 288 с.

52. Садомов А. С. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії, асоційованої з синдромом обструктивного апное сну, та можливості її

медикаментозної корекції : автореферат дисс. на соискание ученой степени канд. мед. н. Київ, 2008. 19 с.

53. Свиряев Ю. В. Синдром обструктивного апное во сне у больных с артериальной гипертензией и ожирением. *Міжнар. ендокринолог. ж.* 2010. № 2 (26). С. 8-16.

54. Сиренко Ю. Н., Погорецкий Ю. Н. Рекомендации по организации обследования и лечения пациентов с храпом и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС). *УкрТелеМед.* 2010. № 2. С. 1–16.

55. Сідун Г. В. Клініко-функціональні характеристики хворих при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми з синдромом сонного апное : автореферат дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. н. Київ, 2006. 20 с.

56. Сіренко Ю. М., Крушинська Н. А., Сидоренко П. І. та ін. Можливості діагностики синдрому обструктивного апное сну за допомогою портативних моніторів. *Артеріальна гипертензия.* 2015. № 1. С. 31-35.

57. Слабий О. Б. Особливості ремоделювання камер та судинного русла серця при гіпертензії в малому колі кровообігу в залежності від типів кровопостачання, гемодинаміки та вегетативної регуляції серцевого м'яза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.01 ; Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова. Вінниця, 2018. 36 с.

58. Современные возможности диагностики и лечения синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна / Ю. И. Фещенко и др. *Астма та алергія.* 2009. № 3–4. С. 13–18.

59. Солтані Р. Е. Зміни вегетативного статусу та системної гемодинаміки у хворих на синдром сонного апное. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXII наук.-практ. конф., 13 червня 2019 р Тернопіль, 2019. С. 25-26.

60. Солтані Р. Е. Клініко-анамнестичні особливості у пацієнтів з синдромом сонного апное. *Здобутки клінічної та експериментальної*

медицини : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 74-76.

61. Солтані Р. Е. Особливості функціонування серцево-судинної системи у хворих на синдром сонного апное. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XI наук.-практ. конф., 4-5 жовтня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 33.

62. Солтані Р. Е. Роль синдрому сонного апное у формуванні соматичної патології та ризику ускладнень в анестезіологічній практиці. *Біль, знеболювання та інтенсивна терапія*. 2018. № 1 (82). С. 96-98.

63. Солтані Р. Е. Патолофізіологічні особливості системної гемодинаміки у денний час у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну. *II Галицькі читання : Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XII наук.-практ. конф., 29-30 жовтня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 97-98.

64. Солтані Р. Е. Синдром сонного апное: фактори ризику. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали X наук.-практ. конф., 05-06 жовтня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 40

65. Солтані Р. Е. Синдром професійного вигорання у службовців: фактори ризику. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали VIII наук.-практ. конф., 01-02 жовтня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 93-94.

66. Сочетание обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензии: клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества по изучению артериальной гипертензии. *Пульмонология*. 2013. № 2. URL: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/155>

67. Способ диагностики гипоксии : А.с. 1673041 СССР, МКИ А 61 В 5/00, 10/00 / В. В. Гнатив, В. И. Лысенко (СССР). Заявл. 16.02.88 ; опубл. 30.08.91, Бюл. № 12. 3 с.

68. Статистична обробка експериментальних даних / О. П. Мельниченко, І. Л. Якименко та ін. Біла Церква, 2006. 35с.
69. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. реком. К. : Авіценна, 2001. 528 с.
70. Тардов М. В. Храп и синдром обструктивного апноэ во сне. *Русский медицинский журнал*. 2011. № 6. С. 415.
71. Ткаченко В. А. Окисна модифікація білків та шляхи її запобігання за умов експериментальної ішемії міокарда : автореф. дис. канд. біол. н. : спец. 03.00.04 – біохімія. Дніпро, 2019. 21 с.
72. Тозюк О. Ю. Характеристика емоційно-поведінкових реакцій щурів в умовах хронічного імобілізаційного стресу на тлі дії похідного 5-г-тіотетразоло [1,5-с] хіназоліну. *Запорожский медицинский журнал*. 2013. № 5. С. 57-59.
73. Успешное лечение брадиаритмии, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне, методом создания постоянного положительного давления в дыхательных путях / А. В. Яковлев, Р. В. Бузунов, Н. А. Андрюшина, А. Н. Туров, Н. Ф. Яковлева. *Кардиология (kardiologiya)*. 2013. № 8. С. 100-103.
74. Фещенко Ю. І., Назаренко К. В. Порушення ритму серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та синдром обструктивного апноэ-гіпопноэ сну. *Астма та алергія: науково-практичний журнал*. 2014. № 4. С. 5-7.
75. Фещенко Ю. І., Яшина Л. А., Опимах С. Г. Синдром обструктивного апноэ/гіпопноэ сна: история, епідеміологія, фармакоекономічні показателі. *Здоров'я України*. 2015. № 2 (30). С. 12–13.
76. Фещенко Ю. І., Яшина Л. О. , Ігнат'єва В. І. та ін. Вплив авто-CPAP-терапії на параметри дихальних розладів під час сну у хворих на

бронхіальну астму у поєднанні з синдромом обструктивного апное/гіпопное сну. *Астма та алергія*. 2016. № 1. С. 7-13.

77. Фещенко Ю. І., Яшина Л. О., Ігнат'єва В. І. та ін. Вплив фармакотерапії алергічного риніту на перебіг синдрому обструктивного апное-гіпопное сну у хворих на бронхіальну астму. *Астма та алергія*. 2009. № ½. С. 5-10.

78. Фещенко Ю. І., Яшина Л. О., Ігнат'єва В. І. та ін. Немедикаментозні можливості покращення контролю астми у пацієнтів із супутнім синдромом обструктивного апное-гіпопное сну. *Український пульмонологічний журнал*. 2016. № 3. С. 24-29.

79. Фещенко Ю. І., Яшина Л. А. Синдром обструктивного апноэ-гіпопноэ сна – проблема общетерапевтическая. *Здоров'я України*. 2009. № 3. С. 48.

80. Физиология дыхания. Руководство по физиологии / Под ред. акад. В. Н. Черниговского. Л. : Наука, 1973. С. 69-115.

81. Физиология человека : в 3 т. Т. 2: пер. с англ. / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. 3-е изд. М. : Мир, 2005. 314 с.

82. Харина Н. В. Нарушения дыхания во сне у мужчин с артериальной гипертензией в сочетании с ассоциированными клиническими состояниями : дисс.. канд. мед. н. : спец. 14.01.14. Москва, 2015. 126 с.

83. Шанин Ю. Н., Костюченко А. Л., Тищенко М. И., Николаева И. П. Об интегральной оценке кислородного режима в послеоперационном периоде. *Вестн. АМН СССР*. 1976. № 11. С. 42-47.

84. Эдвард Ван Лир, Клиффорд Стикней. Гипоксия : Пер. с англ. М. : Медицина, 1976. 366 с.

85. Эффективное и безопасное лечение синдрома обструктивного апноэ/гіпопноэ сна / Ю. І. Фещенко и др. *Здоров'я України*. 2009. № 23/1. С. 20–22.

86. Яшина Л. О., Опімах С. Г., Ігнат'єва В. І. та ін. Вплив СРАР-терапії на якість життя хворих на бронхіальну астму, поєднану з синдромом обструктивного апное/гіпопное сну. *Астма та алергія*. 2016. № 1. С. 22-26.

87. Яшина Л. О., Джавад І. В., Іщук С. Г. та ін. Синдром обструктивного апное/гіпопное сну у хворого на ХОЗЛ: клінічний випадок. *Астма та алергія*. 2009. № 1/2. С. 74-78.

88. Abrishami A., Khajehdehi A., Chung F. A systemic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can. J. Anaesth.* 2010. Vol. 57. P. 427–438.

89. Agrawal V, Vanhecke T. E., Rai B. et al. Albuminuria and renal function in obese adults evaluated for obstructive sleep apnea. *Nephron. Clin. Pract.* 2009. Vol. 113. P. 140–147.

90. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders (ICSD_2). 2nd ed. Diagnostic and coding manual. Westchester : *American Academy of Sleep Medicine*. 2005.

91. American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.). Arlington, VA : American Psychiatric Publishing. 947 p.

92. Andren A., Sjoquist M., Tegelberg A. Effects on blood pressure after treatment of obstructive sleep apnoea with a mandibular advancement appliance – a three_year follow_up. *J. Oral Rehabil.* 2009. Vol. 36. P. 719–725.

93. Arzt M., Floras J. S., Logan A. G. et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation*. 2007. Vol. 115. P. 3173–3180.

94. Arzt M., Schulz M., Schroll S. et al. Time course of continuous positive airway pressure effects on central sleep apnoea in patients with chronic heart failure. *J. Sleep Res.* 2009. Vol. 18. P. 20–25.

95. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. American Thoracic Society /European respiratory Society. *Am. J. Respir. Care Med.* 2002. Vol. 166. P. 518–624.
96. Barbe F., Duran-Cantolla J., Capote F. et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 181. P. 718–726.
97. Basoglu O.K., Sarac F., Sarac S. et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Ann. Thorac. Med.* 2011. Vol. 6. P. 120–125.
98. Ben-Dov I. Z., Kark J. D., Ben-Ishay D. et al. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension.* 2007. Vol. 49. P. 1235–1241.
99. Bourjeily G., Ankner G., Mohsenin V. Sleep-disordered breathing in pregnancy. *Clin. Chest Med.* 2011. Vol. 32. P. 175–189.
100. Bourjeily G., Raker C.A., Chalhoub M. et al. Pregnancy and fetal outcomes of symptoms of sleep-disordered breathing. *Eur. Respir. J.* 2010. Vol. 36. P. 849–855.
101. Brooks D., Horner R. L., Kozar L. F. et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 99. P. 106-109.
102. Buzunov R. V., Legeyda I. V., Tsaryova E. V. Snoring and obstructive sleep apnea syndrome in adults and children: A Practical Guide for Physicians. Moscow, 2013. 1245 p.
103. Calhoun D. A. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2010. Vol. 12. P. 189-195.
104. Calhoun D. A., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American

Heart Association Professional Education of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008. Vol. 51. P. 1897–1904.

105. Capampangan D. J., Wellik K. E., Parish J. M. et al. Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic. *Neurologist*. 2010. Vol. 16. P. 269–273.

106. Carney C.E. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self monitoring/ C.E. Carney, D.J. Buysse, S. Ancoli-Israel. *Sleep*. 2012. Vol. 5 (2). p. 287-302.

107. Charkoudian N., Rabbitts J.A. Sympathetic neural mechanisms in human cardiovascular health and disease. *Mayo Clin. Proc.* 2009. Vol. 84. P. 822–830

108. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H.R. et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *J.A.M.A.* 2003. Vol. 289. P. 2560–2572.

109. Chung C. M., Cheng H. W., Chang J. J. et al. Relationship between resistant hypertension and arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity in the older patients. *Clin. Interv. Aging*. 2014. Vol. 9. P. 495–502.

110. Continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea/hypopnoea syndrome. National institute for health and clinical excellence, 2008. 25 p.

111. Daugherty S. L., Powers J. D., Magid D. J. et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012. Vol. 125. P. 1635–1642.

112. De la Sierra A., Segura J., Banegas J.R. et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011. Vol. 57. P. 171–174.

113. Dernaika T. A., Kinasewich G. T., Tawk M. M. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep. Medicine*. 2009. Vol. 5. P. 103–107.

114. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults [Text] / Institute for Clinical System Improvement. *Health Care Guideline*. Sixth Edition. 2008. P. 8–9.
115. Doonan R. J., Scheffler P., Lalli M. et al. Increased arterial stiffness in obstructive sleep apnea: a systemic review. *Hypertens. Res.* 2011. Vol. 34. P. 23–32.
116. Drager L. F., Bortolotto L. A., Figueiredo A. C. et al. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 176. P. 706–712.
117. Drager L. F., Bortolotto L. A., Figueiredo A. C. et al. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest.* 2007. Vol. 131. P. 1379–1386.
118. Drager L. F., Polotsky V. Y., Lorenzi-Fiho G. Obstructive sleep apnea an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest.* 2011. Vol. 140. P. 534–542
119. Dudenbostel T., Calhoun D.A. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J. Hum.Hypertens.* 2012. Vol. 26, № 5. P. 281–287.
120. Dursunoglu N., Dursunoglu D., Ozkurt S. et al. Effects of CPAP on left ventricular structure and myocardial performance index in male patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med.* 2007. Vol. 8. P. 51–59.
121. Epstein L. J., Kristo D., Strollo P. J. et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J. Clin. Sleep Med.* 2009. Vol. 5, № 3. P. 263–276.
122. Fagard R. H. Resistant hypertension. *Heart.* 2012. Vol. 98. P. 254–261.
123. Ferran Bars, Jordi Peri, Aracell Musboo et al. Automobile Accidents in Patients with Sleep Apnea Syndrome. An Epidemiological and Mechanistic Study. *Am. J. Respir. Crit. CareMed.* 1998. Vol. 158. P. 18–22.

124. Feshchenko Yu. I. et al. Effektivnoe i bezopasnoe lechenie sindroma obstruktivnogo apnoe/gipopnoe sna (Effective and safe treatment of obstructive sleep apnea / hypopnea syndrome). *Zdorov'ya Ukraïni*. 2009. № 23/1. P. 20–22.
125. Feshchenko Yu. I. et al. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya sindroma obstruktivnogo apnoe/gipopnoe sna (Modern possibilities of diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea / hypopnea syndrome). *Astma ta alergiya*. 2009. № 3–4. P. 13–18.
126. Feshchenko Yu. I., Yashina L. A., Opimakh S. G. Sindrom obstruktivnogo apnoe/gipopnoe sna: istoriya, epidemiologiya, farmakoekonomicheskie pokazateli (Syndrome of obstructive sleep apnea/hypopnea: history, epidemiology, pharmaco-economic indicators). *Zdorov'ya Ukraïni*. 2015 № 2 (30). P. 12–13.
127. Fletcher E. C. Invited review: physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure. *J. Appl. Physiol.* 2001. Vol. 90, № 4. P. 1600–1605.
128. Fletcher E.C., De Behnke R.D., Lovoi M.S. et al. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1985. Vol. 103. P. 190–195.
129. Gaddam K., Pimenta E., Thomas S. J. et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J. Hum. Hypertens.* 2010. Vol. 24. P. 532–537.
130. Garrigue S., Pepin J. L., Defaye P. et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation* 2007. Vol. 115. P. 1703–1709.
131. Goff E. A., O'Driscoll D. M., Simonds A. K. et al. The cardiovascular response to arousal from sleep decreases with age in healthy adults. *Sleep*. 2008. Vol. 31. P. 1009–1017.
132. Gonçalves S. C., Martinez M., Gus et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007. Vol. 132. P. 1858–1862.

133. Gonzaga C. C., Gaddam K. K., Ahmed M. I. et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J. Clin. Sleep Medicine*. 2010. Vol. 6, № 4. P. 363–368.
134. Gottlieb D. J., Yenokyan G., Newman A. B. et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010. Vol. 122. P. 352–360.
135. Grote L., Hedner J., Peter J. H. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J. Hypertens*. 2000. Vol. 18. P. 679–685.
136. Guilleminault C., [Tilkian](#) A., Demen W. C. The sleep apnoea syndromes. *Annu. Rev. Med.* 1976. Vol. 27. P. 465–484.
137. Gus M., Gonçalves S. C., Martinez M. et al. Risk for obstructive sleep apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Amer. J. Hypertension*. 2008. Vol. 21, № 7. P. 832–835.
138. Handbook of Neurological Therapy / C. Colosimo, A. Gil-Nagel, N.E. Gilhus, A. Rapoport, O. Williams (eds.). Oxford : Oxford University Press, 2015. 480 p.
139. Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea. Sixth Edition. 2008. P. 7–9.
140. Horner R. L., Bradley T. D. Update in Sleep and Control of Ventilation 2005. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol. 173. P. 827–832.
141. Izci Balsarak B., Pien G. W. Sleep_disordered breathing and pregnancy: potential mechanisms and evidence for maternal and fetal morbidity. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010. Vol. 16. P. 574–582.
142. Javaheri S., Caref E. B., Chen E. et al. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of Medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 183. P. 539–546.

143. Johansson K., Hemmingsson E., Harlid R. et al. Longer term effects of very low energy diet on obstructive sleep apnoea in cohort derived from randomised controlled trial: prospective observational follow_up study. *Br. Med. J.* 2011. Vol. 342. P. d 3017.
144. Johns M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991. Vol. 14, № 6. P. 540-545.
145. Johns M. W. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest.* 1993. Vol. 103. P. 30–36.
146. Kapa S., Sert Kuniyoshi F. H., Somers V. K. Sleep apnea and hypertension: interactions and implications for management. *Hypertension.* 2008. Vol. 51. P. 605–608.
147. Kapur V. K., Resnick H. E., Gottlieb D. J. Sleep disordered breathing and hypertension: does self_reported sleepiness modify the association? *Sleep* 2008. Vol. 31. P. 1127–1132.
148. Kasai T., Bradley T. D. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 57. P. 119–127.
149. Kasai T., Bradley T.D. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 57. P. 119–127.
150. Khan A., Patel N. K., O’Hearn D. J. et al. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Intern. J. Hypertension.* 2013. Vol. 2013. Article ID 193010.
151. Kohler M., Pepperell J. C., Casadei B. et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 32. P. 1488–1496.
152. Kohli P., Balachandran J.S., Malhotra A. Obstructive sleep apnea and the risk for cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2011. Vol. 13. P. 138–146.

153. Lang R. M., Badano R. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015. Vol. 28, № 1. P. 1-39.

154. Lam B., Sam K., Lam J. C. et al. The efficacy of oral appliances in the treatment of severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2011. Vol. 15. P. 195–201.

155. Malhotra A., Orr J. E., Owens R. L. On the cutting edge of obstructive sleep apnoea: where next? *Rapid Review*. 2015. Vol. 3. P. 397-402.

156. Management of obstructive sleep apnea/hypopnoea syndrome in adults. A national clinical guideline. *Scottish intercollegiate guidelines network*. 2003. P. 3–7.

157. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guide lines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens*. 2007. Vol. 25. P. 1105–1187.

158. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European. *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34, № 28. P. 2159–2219.

159. Mancia G., Laurent S., Gabiti+Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens*. 2009. Vol. 27. P. 2121–2158.

160. Marshall N. S., Wong K. K., Liu P. Y. et al. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008. Vol. 31. P. 1079–1085.

161. Martines-Garsia M. A., Campos-Rodriges F., Catalan-Serra P. et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly. Role of long-term CPAP treatment: a prospective observational trial. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2012. Vol. 186, № 9. P. 909-915.
162. Martinez-Garcia M. A., Gomez-Aldavari R., Soler-Cataluna J. J. et al. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult to-treat hypertension. *Eur. Respiratory J.* 2007. Vol. 29, № 5. P. 951–957.
163. Martins L. C., Figueiredo V. N., Quinaglia T. et al. Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. *J. Hum. Hypertens.* 2011. Vol. 25. P. 632–653.
164. Mayer G., Wang-Weigand S., Roth-Schechter B. et al. Efficacy and Safety of 6- Month Nightly Ramelteon Administration in Adults with Chronic Primary Insomnia. *Sleep.* 2009. Vol. 32, № 3. P. 351-360.
165. Mc Kelvie R. S., Moe G. W., Cheung A. et al. The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care. *Can. J. Cardiol.* 2011. Vol. 27. P. 319–338.
166. Mc Nicholas W. T., Bonsignore M.R. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 29. P. 156–178.
167. Morin C. M., Benca R. Chronic insomnia. *Lancet.* 2012. Vol. 379, № 9821. P. 1129-1141.
168. Morin C. M. Prevalence of insomnia and East European Journal of Parkinson's Disease and Movement disorders. 2015. Vol. 1. P. 2.
169. Noda A., Nakata S., Koike Y. et al. Continuous positive air way pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens. Res.* 2007. Vol. 30. P. 669–676.

170. O'Brien E., Parati G, Stergiou G. et al.; the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31. P. 1731–1767.
171. O'Donnell C. P., Ayuse T., King E. D. et al. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J. Appl. Physiol.* 1996. Vol. 80. P. 773-781.
172. O'Rourke M. F. Clinical assessment of arterial stiffness. *Am. J. Hypertens.* 2007. Vol. 20. P. 839.
173. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the vitoria sleep cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 184. P. 1299–1304.
174. O'Connor G. T., Caffo B., Newman A. B. et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. Vol. 179. P. 1159–1164.
175. Olivarez S. A., Ferres M., Antony K. et al. Obstructive sleep apnea screening in pregnancy, perinatal outcomes, and impact of maternal obesity. *Am. J. Perinatol.* 2011. Vol. 28. P. 651–658.
176. Otto M. E., Belohlavek M., Romero+Corral A. et al. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 99. P. 1298–1302.
177. Pack A. I., Platt A. B., Pien G. W. Does untreated obstructive sleep apnea lead to death? A commentary on Young et al. *Sleep* 2008; 31: 1071–1078 and Marshall et al. *Sleep* 2008; 31: 1079–1085. *Sleep.* 2008. Vol. 31. P. 1067–1068.
178. Pack A. I. Centennial Review. Advances in Sleep-disordered Breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol. 173. P. 7–15.

179. Pack A. I. Centennial Review. Advances in Sleep-disordered Breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol. 173. P. 7–15.

180. Pannain S., Mokhlesi B. Bariatric surgery and its impact on sleep architecture, sleep_disordered breathing, and metabolism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 24. P. 745–761.

181. Parati G., Lombardi C. Control of hypertension in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 181. P. 650–652.

182. Parati G., Lombardi C., Hedner J. et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Coperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J. Hypertens.* 2012. Vol. 30. P. 633–646.

183. Parati G., Lombardi C., Hedner J. et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. ERS/ESH Task force report. *Eur. Resp. J.* 2013. Vol. 41. P. 523–538.

184. Parati G., Ochoa J. E., Bilo G. et al. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension. *Hypertension Research.* 2014. Vol. 37. P. 601–613.

185. Parati G., Pickering T.G. Home blood_pressure monitoring: US and European consensus. *Lancet.* 2009. Vol. 373. P. 876–878.

186. Parati G., Stergiou G. S., Asmar R. et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J. Hum. Hypertens.* 2010. Vol. 24. P. 779–785.

187. Patil Susheel P. et al. Adult obstructive sleep apnea. Pathophysiology and diagnosis. *Chest.* 2007. Vol. 132. P.325–337.

188. Pedrosa R. P., Drager L. F. Gonzaga C. C. et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011. Vol. 58, № 5. P. 811–817.
189. Peppard P. E., Young T., Barnet J. H. Increased prevalence of sleep-disordered breathing sn adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013. Vol. 177, № 9. P. 1006-1014.
190. Persell S. D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension*. 2011. Vol. 57. P. 1076–1080.
191. Pratt-Ubunama M. N., Nishizaka M. K., Boedefeld R. L. et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest*. 2007. Vol.131. P. 453–459.
192. Punjabi N., Beamer B. C-reactive protein is associated with sleep disordered breasing independent of adiposity. *Sleep*. 2007. Vol. 30, № 1. P. 29–34.
193. Punjabi N.M., Newman A, Young T., et al. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008. Vol. 177. №10. P. 1150-1155.
194. Rahangdale S., Yeh S. Y., Novack V. et al. The influence of intermittent hypoxemia on platelet activation in obese patients with obstructive sleep apnoea. *J. Clin. Sleep Med*. 2011. Vol. 7, № 2. P. 172-178.
195. Rashe K., Keller T., Tautz B. et al. Obstructsve sleep apnea and type 2 diabetes. *Eur. J. Med. Res*. 2010. Vol. 15. P. 152-156.
196. Redline S., Yenokyan G., Gottlieb D. J. et al. Obstructive sleep apnea_hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010. Vol. 182. P. 269–277.
197. Riha R. L., Diefenbach K., Jennum P. et al. Genetic aspects of hypertension and metabolic disease in the obstructive sleep apnoea_hypopnoea syndrome. *Sleep Med. Rev*. 2008. Vol. 12. P. 49–63.

198. Roca G. O., Shot A. M. Sleep disordered breathing: hypertension and cardiac structure and function. Division of Cardiovascular medicine. *Curr. Hypertens. Rep.* 2015. Vol. 17. P. 91.
199. Roth T., Roehrs T. Pharmacotherapy for insomnia. *Sleep Med. Clin.* 2010. Vol. 5. P. 529-539.
200. Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D. et al. Canadian Medical Association. Guideline for Adult Primary Insomnia: Diagnosis to Management. *J. Clin. Sleep Med.* 2008. Vol. 4, № 5. P. 487-504.
201. Selim B., Won C., Yaggi H. K. Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Clin. Chest Med.* 2010. Vol. 31. P. 203–220.
202. Shahar E., Whitney C.W., Redline S., et al. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 163. P. 19-25.
203. Silverberg D. S., Oksenberg A., Laina A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1998. Vol. 7. P. 353-357,
204. Sim J. J., Rasgon S. A., Derosé S. F. Review article: Managing sleep apnoea in kidney diseases. *Nephrology (Carlton)*. 2010. Vol. 15. P. 146–152.
205. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999. Vol. 22. P. 667-689.
206. Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertension*. 2013. Vol. 31. P. 1281–1357.
207. Somers V. K., White D. P., Amin R. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from American heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Educational Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular

Nursing. In collaboration with with the National Heart, Lung and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institute of Heart). *Circulation*. 2008. Vol. 118. P. 1080–1111.

208. Somers V. K., White D. P., Amin R. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association / American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52. P. 686–717.

209. Stein J. D., Kim D. S., Mundy K. M. et al. The Association between glaucomatous and other causes of optic neuropathy and sleep apnea. *Am. J. Ophthalmol.* 2011. Vol. 152. P. 898–998.

210. Su M. C., Chiu K. L., Ruttanaumpawan P. et al. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2008. Vol. 161. P. 306–312.

211. Tavitil Y., Kanbay A., Sen N. et al. Comparison of right ventricular functions by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnea syndrome with or without hypertension. *Int. J. Cardiovasc. Imag.* 2007. Vol. 23. P. 469–477.

212. Thornton A. T., Singh P., Ruehland W. R., Rochford P. D. AASM criteria for scoring respiratory events: interaction between apnea sensor and hypopnea definition. *Sleep*. 2012. Vol. 35, № 3. P. 425–432.

213. Van Bortel L. M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J. Hypertens.* 2012. Vol. 30. P. 445–448.

214. Vein A. M., Eligulashvili T. S., Polouektov M. G. Sleep apnea syndrome. Moscow : Eidos Media, 2002. 310 p.

215. Williams B. The aorta and resistant hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53. P. 452–454.

216. Wilson S. J., Nutt D. J., Alford C. et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of

insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 24, № 11.. P. 1577-1600.

217. Witkowski A., Prejbisz A., Florczak E. et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension.* 2011. Vol. 58. P. 559–565.

218. Wolf J., Hering D., Narkiewicz K. Non-dipping pattern of hypertension and obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens. Res.* 2010. Vol. 33. P. 867–871.

219. Yashina L. A. et al. Rol' neinvazivnoy ventilyatsii legkikh v terapii dykhatel'nykh rasstroystv v ovramyasna. *Астма и аллергия.* 2017. № 1.

220. Yashina L. A., Ishchuk S. G. Bronkhial'naya astma u bol'nykh s ozhireniem – osobyy fenotip zabolevaniya (Bronchial asthma in patients with obesity is a specific phenotype of the disease). *Astma ta alergiya.* 2011. Vol. 4. P. 46–49.

221. Yee B. J., Phillips C. L., Banerjee D. et al. The effect of sibutramine-assisted weight loss in men with obstructive sleep apnoea. *Int. J. Obes. (Lond).* 2007. Vol. 31. P. 161–168.

222. Young T., Finn L., Peppard P.E., Szklo-Coxe M., et al. Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep.* 2009. Vol. 31. № 8. P. 1071–1078.

223. Yumino D., Bradley T. D. Central sleep apnea and Cheyne Stokes respiration. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008. Vol. 5. P. 226–236.

224. Ziegler M. G., Milic M., Sun P. Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2011. Vol. 20. P. 50–55.

225. Zimin Y. V., Buzunov R. V. Cardiovascular disorders in obstructive sleep apnea syndrome: whether they are an independent risk factor for mortality in patients with this disease? *Kardiologia.* 1997. Vol. 37, № 9. P. 85–97.

226. Zintzaras E., Kaditis A. G. Sleep-disordered breathing and blood pressure in children: a meta-analysis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2007. Vol. 161. P. 172–178.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

1. Солтані Р. Е. Патологічні особливості системної гемодинаміки та кисневого забезпечення тканин у хворих на синдром обструктивного апное-гіпноє сну у денний час. *Шпитальна хірургія*. 2020. № 4. С. 58–63.
2. Солтані Р. Е. Особливості функціонування серцево-судинної системи у хворих на синдром обструктивного апное-гіпноє у нічний час. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2020. № 4. С. 114–117.
3. Soltani R. E. Energy metabolism and tissue respiration in patients with obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 10. P. 252–258.
4. Солтані Р. Е. Особливості емоційно-поведінкових реакцій у щурів при моделюванні у них синдрому апное сну. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2020, № 4. С. 63–68.
5. Солтані Р. Е. Синдром професійного вигорання у службовців: фактори ризику. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали VIII наук.-практ. конф., 01-02 жовтня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 93–94.
6. Солтані Р. Е. Синдром сонного апное: фактори ризику. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали X наук.-практ. конф., 05-06 жовтня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 40.
7. Солтані Р. Е. Клініко-анамнестичні особливості у пацієнтів з синдромом сонного апное. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 74–76.
8. Солтані Р. Е. Особливості функціонування серцево-судинної системи у хворих на синдром сонного апное. *Актуальні питання патології за*

умов дії надзвичайних факторів на організм : матеріали XI наук.-практ. конф., 4–5 жовтня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 33.

9. Солтані Р. Е. Роль синдрому сонного апное у формуванні соматичної патології та ризику ускладнень в анестезіологічній практиці. *Біль, знеболювання та інтенсивна терапія*. 2018. № 1 (82). С. 96–98.

10. Солтані Р. Е. Зміни вегетативного статусу та системної гемодинаміки у хворих на синдром сонного апное. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини: зб. матеріалів підсумкової наук.-практ. конф. 13 червня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 25–26.*

11. Гнатів В. В., Солтані Р. Е. Особливості порушень кисневого балансу у хворих на синдром обструктивного апное сну на етапі артеріалізації крові організмом. *Біль, знеболювання та інтенсивна терапія*. 2020. № 1 (90). С. 65–66

12. Солтані Р. Е. Патофізіологічні особливості системної гемодинаміки у денний час у хворих на синдром обструктивного апное-гіпопное сну. *II Галицькі читання : Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : матеріали XII наук.-практ. конф., 29-30 жовтня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 97–98.*

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- VIII науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 01-02 жовтня 2015 р.) *(публікація)*;
- X науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 05-06 жовтня 2017 р.) *(публікація)*;
- LXI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 7 червня 2018 р.) *(публікація)*;
- XI науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 4-5 жовтня 2018 р.) *(доповідь, публікація)*;
- IV науково-практична конференція «Галицькі анестезіологічні читання: Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (м. Тернопіль, 15-16 лютого 2018 р.) *(публікація)*;
- LXII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 13 червня 2019 р.) *(публікація)*;
- V науково-практична конференція «Галицькі анестезіологічні читання: Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (м. Тернопіль, 20-21 лютого 2020 р.) *(доповідь, публікація)*;
- XII науково-практична конференція «II Галицькі читання : Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 29-30 жовтня 2020 р.) *(публікація)*.

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор комунального
некомерційного підприємства
«Тернопільська комунальна міська лікарня №2»

Р.Д.Левчук
10.10.2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1 Назва пропозиції для впровадження.
Прогнозування впливу ймовірної супутньої патології – синдрому обструктивного апное-гіпноное сну - на порушення функцій зовнішнього дихання у хворих у ранньому післяопераційному періоді.
2. Заклад, що розробив, його поштова адреса. Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Воли, 1 46000
- 3 Прізвище, ім'я, по-батькові автора Солтані Руслана Ераджовна, аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України.
4. Джерело інформації: Солтані Р.Е. Роль синдрому сонного апное у формуванні соматичної патології та ризику ускладнень в анестезіологічній практиці. PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE. 2018, 1 (82): 96-98.
- 5 Назва лікувального закладу: КНП ТКМЛ №2 м. Тернопіль, вул. Р.Купчинського, 14
6. Термін впровадження 04.2018-10.2020 р.
- 7 Загальна кількість спостережень – 45
8. Ефективність впровадження
Прогнозування наявності ймовірної супутньої патології - синдрому обструктивного апное-гіпноное сну, виявленого за допомогою опитувальників при передопераційному огляді пацієнтів анестезіологом, сприяло зменшенню післяопераційної депресії дихання на 8,5 %.
- 9 Зауваження та пропозиції організації, яка впровадила розробку
Рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження

Зав. кардіологічного відділення КНП ТКМЛ № 2

Орищин Лідія Юрївна

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП «Тернопільський обласний
 клінічний онкологічний диспансер» ТОР
 д.мед.н., проф. Л.В.Шкробот

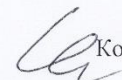


20.11.2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1 Назва пропозиції для впровадження.
 Прогнозування впливу ймовірної супутньої патології – синдрому обструктивного апное-гіпноє сну - на порушення функцій зовнішнього дихання у хворих у ранньому післяопераційному періоді.
2. Заклад, що розробив, його поштова адреса. «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі,1 46000
- 3 Прізвище, ім'я, по-батькові автора Солтані Руслана Ераджовна, аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
4. Джерело інформації: Солтані Р.Е. Роль синдрому сонного апное у формуванні соматичної патології та ризику ускладнень в анестезіологічній практиці. PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE. 2018, 1 (82): 96-98.
- 5 Назва лікувального закладу:КНП «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» ТОР м. Тернопіль, вул. Р Купчинського, 8.
6. Термін впровадження 04.2018-11.2020 р.
- 7 Загальна кількість спостережень – 62
- 8 Ефективність впровадження
 Прогнозування наявності ймовірної супутньої патології - синдрому обструктивного апное-гіпноє сну, виявленого за допомогою опитувальників при передопераційному огляді пацієнтів анестезіологом, сприяло зменшенню у них післяопераційної депресії дихання на 11,0 %.
- 9 Зауваження та пропозиції організації, яка впровадила розробку
 Не виявлено.

Відповідальний за впровадження
 Зав. відділенням анестезіології та інтенсивної терапії

 Кочан М.М.

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
д.мед.н., проф. Шутькай А.Г.



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 5 **Пропозиція для впровадження:** Виявлення синдрому обструктивного апное-гіпноное сну у пацієнтів, що звертаються за медичною допомогою, за результатами тестувань. оцінки рівня денної сонливості за шкалою ESS- Epworth, оцінки індексу тяжкості безсоння (ISI); шкали об'єктивної оцінки сну; оцінки ризику апное уві сні stop-bang та шкали проявів тривоги Гамільтона (HAM-A) сприятиме ранній постановці діагнозу та застосуванню спеціалізованої респіраторної терапії під час сну
6. **Установа-розробник, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України м. Тернопіль, Майдан Волі,1, аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Солтані Руслана Ераджовна
3. **Джерело інформації:** Солтані Р.Е. Клініко-анамнестичні особливості у пацієнтів з синдромом сонного апное. Матеріали підсумкової LXI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» Тернопіль. 2018.С.74-76.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження** кафедра медичної біохімії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
5. **Термін впровадження** 2019/2020 навчальний рік
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять для студентів.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри медичної біохімії
ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського
д.мед.н., професор

С.Р Підручна

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
д.мед.н., проф. Шуклай А.Г.



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Виявлення синдрому обструктивного апное-гіпноє сну у пацієнтів, що звертаються за медичною допомогою, за результатами тестувань. оцінки рівня денної сонливості за шкалою ESS- Epworth, оцінки індексу тяжкості безсоння (ISI); шкали об'єктивної оцінки сну; оцінки ризику апное уві сні stop-bang та шкали проявів тривоги Гамільтона (HAM-A) сприятиме ранній постановці діагнозу та застосуванню спеціалізованої респіраторної терапії під час сну
2. **Установа-розробник, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України м. Тернопіль, Майдан Волі,1, аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Солтані Руслана Ераджовна
3. **Джерело інформації:** Солтані Р.Е. Клініко-анамнестичні особливості у пацієнтів з синдромом сонного апное. Матеріали підсумкової LXI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» Тернопіль. 2018.С.74-76.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження** кафедра анестезіології та інтенсивної терапії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
5. **Термін впровадження** 2019/2020 навчальний рік
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять для студентів V курсу та інтернів-анестезіологів (тема. «Гостра дихальна недостатність»).

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри анестезіології
та інтенсивної терапії
ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського
д.мед.н., професор

В.В. Гнатів

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
д.мед.н., проф. Шухай А.Г.



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 7 **Пропозиція для впровадження:** Виявлення синдрому обструктивного апное-гіпноное сну у пацієнтів, що звертаються за медичною допомогою, за результатами тестувань. оцінки рівня денної сонливості за шкалою ESS- Epworth; оцінки індексу тяжкості безсоння (ISI); шкали об'єктивної оцінки сну; оцінки ризику апное уві сні stop-bang та шкали проявів тривоги Гамільтона (HAM-A) сприятиме ранній постановці діагнозу та застосуванню спеціалізованої респіраторної терапії під час сну
8. **Установа-розробник, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України м. Тернопіль, Майдан Волі,1, аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Солтані Руслана Ераджовна
3. **Джерело інформації:** Солтані Р.Е. Клініко-анамнестичні особливості у пацієнтів з синдромом сонного апное. Матеріали підсумкової LXI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» Тернопіль. 2018.С.74-76.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження** кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
5. **Термін впровадження** 2019/2020 навчальний рік
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять для студентів.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри патологічної фізіології
ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського
д.мед.н., професор

О.В. Денефіль

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету

д.мед.н., проф. Вакашук І.П.

«14» січня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ



1. **Пропозиція для впровадження:** Виявлення синдрому обструктивного апное-гіпноє сну у пацієнтів, що звертаються за медичною допомогою, за результатами тестувань: оцінки рівня денної сонливості за шкалою ESS- Epworth; оцінки індексу тяжкості безсоння (ISI); шкали об'єктивної оцінки сну; оцінки ризику апное увісні stop-bang та шкали проявів тривоги Гамільтона (HAM-A) сприятиме ранній постановці діагнозу та застосуванню спеціалізованої респіраторної терапії під час сну.
2. **Установа-розробник, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, аспірант Солтані Руслана Ераджовна.
3. **Джерело інформації:** Солтані Р.Е. Клініко-анамнестичні особливості у пацієнтів з синдромом сонного апное. Матеріали підсумкової LXI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» Тернопіль, 2018. С.74-76.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету
5. **Термін впровадження** 2020/2021 навчальний рік
6. **Форма впровадження:** в наукову роботу кафедри та навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять для студентів.
7. **Обговорено і затверджено на засіданні кафедри:** протокол № 8 від «13» січня 2021 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри патологічної фізіології
Івано-Франківського національного
медичного університету
д.мед.н., професор

Л.М. Заяць