

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ЮЗВЕНКО ВІОЛЕТТА СЕРГІЇВНА**

УДК 616.5-008.46:616.5-008.1:616.411-008.11

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ВПЛИВ ПОРУШЕНЬ СЛУХУ НА ДИНАМІКУ МАСИ ТІЛА В ОСІБ З  
ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії  
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів  
і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело  
\_\_\_\_\_Юзвенко В.С.

Наукові керівники  
д.мед.н., професор **Комісаренко Юлія Ігорівна**  
д.мед.н., професор **Товкай Олександр Андрійович**

Київ – 2026

## АНОТАЦІЯ

*Юзвенко В.С.* Вплив порушень сну на динаміку маси тіла в осіб з інсулінорезистентністю. – Кваліфікована наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. Київ, 2026.

Дисертаційна робота присвячена актуальній темі сучасної медицини – дослідженню порушень сну у пацієнтів, які мають інсулінорезистентність на тлі надмірної маси тіла та/або ожиріння, а також вивченню впливу синдрому обструктивного апное сну (СОАС) на гормональне здоров'я чоловіків.

Особливу увагу у дослідженні приділено вдосконаленню ранньої діагностики та прогнозуванню прогресування СОАС шляхом аналізу патофізіологічних показників, пов'язаних з ожирінням та інсулінорезистентністю. Одержані результати розширюють уявлення про механізми, що лежать в основі взаємозв'язку між порушенням дихання під час сну, метаболічними змінами та системними проявами ожиріння. Це, у свою чергу, відкриває перспективи для удосконалення методів раннього виявлення СОАС, стратифікації ризиків за метаболічним профілем та впровадження персоналізованих підходів до ведення пацієнтів із коморбідними станами, включно з інсулінорезистентністю та надмірною масою тіла.

**Метою дослідження** було оптимізувати діагностику та лікування синдрому обструктивного апное сну та асоційованих з ним серцево-судинних факторів ризику у пацієнтів з інсулінорезистентністю шляхом комплексного вивчення взаємозв'язку між розладами сну та гормонально-метаболічними порушеннями на тлі динаміки маси тіла.

Для досягнення мети дослідження була поставлена низка **завдань**, а саме:

1. Оцінити частоту порушень сну і встановити ступінь тяжкості СОАС у осіб з інсулінорезистентністю за даними об'єктивних та суб'єктивних методів досліджень;
2. Встановити рівень забезпечення вітаміном D у пацієнтів з різним ступенем тяжкості СОАС;
3. Визначити вплив та взаємозв'язок між обструктивним апное сну (залежно від форми тяжкості) та рівнем тестостерону в чоловіків із надмірною масою тіла та ожирінням та оцінити ефективність CPAP терапії у таких пацієнтів;
4. Вивчити рівень фракталіну (ФКН/СХ3СL1) у пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, гіпогонадізмом та СОАС;
5. Оцінити взаємозв'язок між якістю сну (за PSQI) та якістю життя/станом здоров'я (за EQ-5D-5L) у дорослих пацієнтів та визначити асоціацію гіршої якості сну з нижчими індексами EQ-5D-5L та шкалою EQ-VAS після корекції на ключові коваріати (область проведення анкетування, вік, індекс маси тіла, коморбідність тощо).

Для вирішення поставлених мети та завдань здійснено проспективне, когортне, моноцентрове дослідження на базі ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України». Комплексне обстеження містило проведення кардіореспіраторного моніторингу за допомогою апарату SOMNOtouch RESP eco (SOMNOmedics, Німеччина) 79 пацієнтів та 12 здорових осіб без ожиріння та СОАС. За допомогою валідованих опитувальників EQ-5D-5L та Пітсбурського опитувальника якості сну (PSQI) проведено респондентування 31 особи щодо якості сну.

Всі дослідження проведені з дотриманням заходів по забезпеченню безпеки здоров'я людини, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до

принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України, що було підтверджено Комісією з питань етики при НМУ імені О.О. Богомольця. З усіма учасниками дослідження були підписані інформовані згоди.

У роботі використовувалися наступні методи дослідження: загальноклінічне обстеження (скарги, анамнез, фізикальне обстеження), клінічні, лабораторні (біохімічні, гормональні), опитування, інструментальні, функціональні, ультразвукові та методи статистичного аналізу. Антропометричні показники оцінювались шляхом вимірювання індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС). З інструментальних методів використовувався кардіореспіраторний моніторинг SOMNOtouch RESP eco (SOMNOmedics, Німеччина), СРАР апарат, комп'ютерна техніка. Лабораторні дослідження проводились шляхом використання наборів реагентів для біохімічних, імунологічних аналізів крові, а саме виконувалось вимірювання глюкози крові натще, індекс НОМА-IR = (глюкоза натще x інсулін натще)/22,5, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), ліпидограми, фракталкіну (ФКН/СХ3СL1), загального тестостерону, вітаміну D (25(OH)D).

Дисертаційна робота виконувалась в декілька етапів. Перший етап містив проведення кардіореспіраторного моніторингу 78 пацієнтам (11 жінок, 67 чоловіків) з різними метаболічними порушеннями та ступнем тяжкості СОАС, які звернулись за консультативною допомогою в ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканини МОЗ України». Проведено оцінку впливу СОАС на клініко-інструментальні показники, а саме рівня офісних значень систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ), антропометричних параметрів, індексу десатурації при кардіореспіраторному моніторингу та ступеня виразності СОАС у пацієнтів з ожирінням, встановлено кореляційні зв'язки між характеристиками кардіореспіраторного моніторингу сну та

морфофункціональними параметрами, показниками вуглеводного та ліпідного обміну.

В проведеному дослідженні статистично значуще переважали чоловіки ( $p < 0,001$ ), особи з ожирінням III ступеня ( $p < 0,001$ ) та пацієнти, які мали цукровий діабет (ЦД) середнього ступеня тяжкості ( $p < 0,001$ ). Всім пацієнтам після проведення кардіореспіраторного моніторингу було визначено індекс апное/гіпопное (ІАГ), за яким і визначався ступінь тяжкості СОАС. У пацієнтів визначали індекс десатурації (ІД), який перебував в межах від 0,6 до 111,3 та порівнювали з тяжкістю СОАС та ступенем виразності ожиріння.

Залучених до дослідження пацієнтів було поділено на три групи. У першу групу увійшли 26 пацієнтів з ожирінням та/або порушенням вуглеводного обміну та ІАГ  $< 30$  епізодів на годину, у другу групу – 26 осіб з ожирінням та/або порушенням вуглеводного обміну з ІАГ  $> 30$  епізодів на годину, у третю групу – 26 хворих на ожиріння без СОАС. При проведенні кореляційного аналізу враховували показники зросту, маси тіла, ІМТ, окружності талії (ОТ) та стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС, насичення периферичних капілярів киснем ( $SpO_2$ ), рівень АТ. Визначали рівень холестерину, тригліцеридів, HbA<sub>1c</sub>, інсуліну та індексу НОМА.

Виявлено прямо пропорційний зв'язок між кількістю епізодів апное/гіпопное та ІМТ ( $r = +0,57$ ;  $p < 0,05$ ), а також між ІАГ і рівнем тригліцеридів ( $r = +0,55$ ). При подальшому лінійному регресійному аналізі встановлено, що лише ІМТ достовірно впливав на значення ІАГ –  $R^2_{adj} = 0,083$ ,  $p = 0,24$  ( $R^2_{adj}$  – уточнений коефіцієнт). Таким чином, при збільшенні ІМТ зростає значення ІАГ і відповідно ступінь тяжкості СОАС.

Наступним етапом було визначення вітаміну D у 69 пацієнтів з інсулінорезистентністю за індексом НОМА  $\geq 2,5$  та чинниками ризику СОАС. Проведено порівняльний аналіз залежно від ступеня тяжкості СОАС та рівня вітаміну D. Порівняння частоти змін рівня вітаміну D залежно від ступеня ожиріння

в пацієнтів із різною тяжкістю С ОАС не виявило статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ).

Третім етапом було визначення рівня фракталкіну (ФКН/СХЗСЛ1) у 46 пацієнтів із комбінацією складових метаболічного синдрому (ожирінням, порушенням вуглеводного обміну, СОАС, гіпогонадізмом) і 12 соматично здорових осіб (контрольна група).

Встановлено, що концентрація ФКН/СХЗСЛ1 статистично значуще зростає зі збільшенням ІМТ та ступеня тяжкості СОАС і достовірно перевищує відповідні значення у здорових осіб. Вплив ІМТ та індексу апное/гіпопное на рівні ФКН/СХЗСЛ1 підтверджує роль фракталкіна як маркера низькоінтенсивного системного запалення при коморбідних метаболічних станах. Доведено, що у пацієнтів з ЦД 2 типу при збільшенні тяжкості СОАС статистично достовірно ( $p = 0,003$ ) у 2,5 раза зростає дисперсія рівнів ФКН/СХЗСЛ1 у крові. На даному етапі дослідження продемонстровано, що підвищення рівня ФКН/СХЗСЛ1 асоціюється як із ризиком розвитку важкого ступеня СОАС у хворих на ЦД 2 типу на тлі ожиріння, так і з загальним високим ризиком первинного гіпогонадізму у хворих на ЦД 2 типу.

Продемонстровано ефективність СРАР-терапії у зниженні концентрації фракталкіну у пацієнтів із тяжким СОАС через 6 місяців лікування, тоді як у хворих без СРАР-терапії достовірної динаміки показника не виявлено. Не встановлено асоціації рівнів ФКН/СХЗСЛ1 з показниками глікемічного контролю та забезпеченістю вітаміном D.

Виявлено, що у чоловіків із гіпогонадізмом концентрації ФКН/СХЗСЛ1 є статистично значуще вищими та обернено корелюють із рівнем загального тестостерону. Доведено, що підвищення рівня фракталкіну асоціюється зі зростанням ризику гіпогонадізму у чоловіків із ЦД 2 типу та СОАС. При цьому прогностичну значущість має визначення порогових значень ФКН/СХЗСЛ1.

Всім чоловікам (68 осіб) в дослідженні вивчався вплив СОАС на андрогенний

статус. Залежно від рівня тестостерону та важкості СОАС проводили персоналізоване лікування. Вік пацієнтів перебував в межах від 24 до 72 років (середній вік –  $(47,8 \pm 11,4)$  року). Пацієнтів було поділено залежно від типу проведеного лікування на 3 групи. Спостереження за пацієнтами складало 6 місяців. Пацієнти першої групи ( $n = 26$ ) отримували терапію постійним позитивним тиском у дихальних шляхах (CPAP-терапію). Чоловікам другої групи ( $n = 17$ ) проводили CPAP-терапію в поєднанні із замісною гормональною терапією тестостероном (ЗГТ). Пацієнти третьої групи порівняння отримували лише ЗГТ ( $n = 25$ ).

Рівень загального тестостерону в усіх групах, який до лікування був приблизно однаковий, статистично значущо підвищився ( $p < 0,001$ ). При цьому у хворих третьої групи це підвищення було особливо виразним. Досягнутий середній рівень тестостерону в третій групі був значущо вищим, ніж у першій та другій групах ( $p < 0,001$  і  $p < 0,01$  відповідно).

Варто зазначити, що отримані дані підтверджують наявність виразного взаємозв'язку між СОАС та зниженням концентрації тестостерону в сироватці крові у чоловіків. Це дозволяє розглядати СОАС як клінічно значущий чинник, що негативно впливає на гормональний гомеостаз і репродуктивну функцію.

Завершальним етапом дослідження було опитування осіб з метою оцінки взаємозв'язку між якістю сну (за PSQI) та якістю життя/станом здоров'я (за EQ-5D-5L), які проживають на прифронтовій території Сумської області ( $n=17$ ), та внутрішньо переміщених осіб (ВПО) із Сумської області в м. Київ ( $n=14$ ).

Отримані нами дані демонструють високу інформативність, адже низькі показники при опитуванні вказують на ймовірні порушення сну та потребу в діагностиці та подальшому лікуванні. Навіть незначне погіршення якості сну асоціюється зі зменшенням індексу корисності, а саме погіршенням якості життя. Це обґрунтовує необхідність скринінгу порушень сну серед соматичних пацієнтів

та подальшого використання показників якості життя для оцінки ефективності лікування.

Результати дисертаційної роботи показують важливість мультидисциплінарного підходу до обстеження та лікування пацієнтів з інсулінорезистентністю та обструктивним апное сну та мають як наукове, так і прикладне значення та можуть бути використані в рутинній клінічній практиці лікарями різних спеціальностей, зокрема ендокринологами, кардіологами, урологами, фахівцями загальної практики – сімейної медицини та терапевтами.

Напрацювання впроваджені у лікувально-діагностичну діяльність ендокринологічного відділення ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України», консультативно-діагностичне відділення університетської клініки імені О.О. Богомольця, відділення гастроентерології, ендокринології та терапії ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», відділ діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» та інтегровані в освітній процес на кафедрі ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

У дисертації розв'язано актуальне завдання сучасної ендокринології та внутрішньої медицини, а саме, оптимізовано діагностику та лікування синдрому обструктивного апное сну та асоційованих з ним серцево-судинних факторів ризику у пацієнтів з інсулінорезистентністю шляхом комплексного вивчення взаємозв'язку між розладами сну та гормонально-метаболічними порушеннями на тлі динаміки маси тіла.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковані 5 статей у фахових наукових вітчизняних виданнях (із них – 5 статей у вітчизняному виданні, яке індексується у міжнародній наукометричній базі SCOPUS та 2 статті без співавторів), 3 тез доповідей та 10 доповідей на науково-практичних конференціях.



**Ключові слова:** синдром обструктивного апное сну, розлади сну, індекс якості сну, індекс десатурації, ожиріння, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу, метаболічні зміни, вуглеводний та ліпідний обміни, артеріальна гіпертензія, серцево судинні захворювання, коморбідність, фракталкін, тестостерон, вітамін D.

## ANNOTATION

**Yuzvenko V.S.** *The Impact of Sleep Disorders on Body Weight Dynamics in Individuals with Insulin Resistance.* – Qualified scientific work submitted as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the field of knowledge 22 Health Care in the specialty 222 Medicine.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2026.

The dissertation is devoted to a relevant issue of modern medicine—the study of sleep disorders in patients with insulin resistance in the presence of excess body weight and/or obesity, as well as the investigation of the impact of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) on male hormonal health.

Particular attention in the study is given to improving early diagnosis and predicting the progression of OSAS through the analysis of pathophysiological indicators associated with obesity and insulin resistance. The obtained results expand current understanding of the mechanisms underlying the relationship between sleep-disordered breathing, metabolic alterations, and systemic manifestations of obesity. This, in turn, opens new perspectives for improving early detection of OSAS, metabolic risk stratification, and the implementation of personalized approaches to the management of patients with comorbid conditions, including insulin resistance and excess body weight.

**The aim of the study** was to optimize the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome and its associated cardiovascular risk factors in patients with insulin resistance by comprehensively investigating the relationship between sleep disorders and hormonal-metabolic disturbances in the context of body weight dynamics.

**To achieve this aim, the following objectives were set:**

1. To assess the prevalence of sleep disorders and determine the severity of obstructive sleep apnea syndrome in individuals with insulin resistance using objective and subjective research methods.
2. To determine vitamin D status in patients with different degrees of severity of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).
3. To assess the impact and relationship between obstructive sleep apnea (depending on severity) and testosterone levels in overweight and obese men, as well as to evaluate the effectiveness of CPAP therapy in this patient population.
4. To investigate fractalkine (FKN/CX3CL1) levels in patients with obesity, type 2 diabetes mellitus (T2DM), hypogonadism, and OSAS.
5. To evaluate the relationship between sleep quality (assessed by the PSQI) and quality of life/health status (assessed by the EQ-5D-5L) in adult patients and to determine the association between poorer sleep quality and lower EQ-5D-5L indices and EQ-VAS scores after adjustment for key covariates (survey location, age, body mass index, comorbidities, etc.).

To achieve these objectives, a clinical study was conducted at the premises of the State Non-Profit Enterprise «Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine». A prospective, cohort, single-center study was performed, which included a comprehensive examination with cardiorespiratory monitoring using the SOMNOtouch RESP eco device (SOMNOmedics, Germany). The study involved 79 patients and 12 healthy individuals without obesity or OSAS who were receiving outpatient or inpatient treatment at the above-mentioned center. In addition, 31 individuals completed sleep quality questionnaires using two validated instruments: the EQ-5D-5L questionnaire and the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

All investigations were conducted in compliance with measures ensuring human health protection, dignity, and ethical standards in accordance with the principles of the

Declaration of Helsinki, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and the relevant legislation of Ukraine. Ethical approval was granted by the Ethics Committee of Bogomolets National Medical University. Written informed consent was obtained from all study participants.

The following research methods were used in the study: general clinical assessment (complaints, medical history, physical examination), clinical, laboratory (biochemical and hormonal), questionnaire-based, instrumental, functional, ultrasound, and statistical analysis methods. Anthropometric parameters were assessed by measuring body mass index (BMI), waist circumference (WC), and hip circumference (HC). Instrumental methods included cardiorespiratory monitoring using the SOMNOtouch RESP eco system (SOMNOmedics, Germany), CPAP devices, and computer-based data processing. Laboratory investigations were performed using reagent kits for biochemical and immunological blood analyses and included measurements of fasting plasma glucose, the HOMA-IR index (fasting glucose  $\times$  fasting insulin / 22.5), glycated hemoglobin (HbA1c), lipid profile, fractalkine (FKN/CX3CL1), total testosterone, and vitamin D [25(OH)D].

The dissertation research was conducted in several stages. The first stage included cardiorespiratory monitoring of 78 patients (11 women and 67 men) with various metabolic disorders and different degrees of OSAS severity who sought consultative care at the State Non-Profit Enterprise «Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine». This stage aimed to evaluate the impact of OSAS on clinical and instrumental parameters, including office systolic and diastolic blood pressure, anthropometric indicators, desaturation index obtained during cardiorespiratory monitoring, and OSAS severity in obese patients. Correlations between cardiorespiratory sleep monitoring parameters and morphofunctional characteristics, as well as carbohydrate and lipid metabolism indices, were also assessed.

In the study population, men ( $p < 0.001$ ), individuals with stage III obesity ( $p < 0.001$ ), and patients with moderate T2DM ( $p < 0.001$ ) predominated statistically. After cardiorespiratory monitoring, the apnea–hypopnea index (AHI) was determined in all patients and used to classify OSAS severity. The desaturation index (DI), which ranged from 0.6 to 111.3, was assessed and compared with OSAS severity and the degree of obesity.

The patients involved in the study were divided into three groups. The first group included 26 patients with obesity and/or carbohydrate metabolism disorders and AHI  $< 30$  episodes per hour, the second group included 26 people with obesity and/or carbohydrate metabolism disorders with AHI  $> 30$  episodes per hour, and the third group included 26 obese patients without OSAS. When conducting correlation analysis, height, body weight, BMI, waist and hip circumference, peripheral capillary oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>), and blood pressure were taken into account. The levels of cholesterol, triglycerides, HbA1c, insulin, and NOMA index were determined.

Correlation analysis included assessment of height, body weight, BMI, waist and hip circumferences, waist-to-hip ratio, oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>), and blood pressure measurements. Levels of total cholesterol, triglycerides, HbA1c, insulin, and the HOMA index were also analyzed. A direct positive correlation was identified between the number of apnea/hypopnea episodes and BMI ( $r = +0.57$ ;  $p < 0.05$ ), as well as between AHI and triglyceride levels ( $r = +0.55$ ).

Based on the results of this stage, further linear regression analysis demonstrated that BMI was the only parameter that significantly influenced AHI values (adjusted  $R^2 = 0.083$ ,  $p = 0.24$ ). Thus, an increase in BMI was associated with higher AHI values and, consequently, with greater OSAS severity.

The next stage involved assessment of vitamin D levels in 69 patients with insulin resistance, defined by a HOMA index  $\geq 2.5$ , and risk factors for OSAS. Serum 25(OH)D levels were measured in all patients, and a comparative analysis was performed according to OSAS severity and vitamin D status. Comparison of the frequency of vitamin D level

alterations depending on the degree of obesity in patients with varying OSAS severity did not reveal statistically significant differences ( $p > 0.05$ ).

The third stage of the study involved determination of fractalkine (FKN/CX3CL1) levels in 46 patients with a combination of metabolic syndrome components (obesity, disorders of carbohydrate metabolism, OSAS, and hypogonadism) and in 12 somatically healthy individuals (control group).

This section presents the results of a comprehensive analysis of fractalkine (CX3CL1) levels in patients with metabolic disorders, taking into account the presence and severity of obstructive sleep apnea syndrome. It was demonstrated that CX3CL1 concentrations increase significantly with rising BMI and increasing severity of OSAS and are significantly higher than those observed in healthy individuals. An independent effect of BMI and the apnea–hypopnea index on CX3CL1 levels was identified, confirming its role as a marker of low-grade systemic inflammation in comorbid metabolic conditions.

It was established that in patients with T2DM, increasing severity of OSAS was associated with a statistically significant ( $p = 0.003$ ) 2.5-fold increase in the variance of blood FKN levels. At this stage of the study, it was demonstrated that elevated FKN levels are associated both with an increased risk of severe OSAS in obese patients with T2DM and with an overall high risk of primary hypogonadism in patients with T2DM.

The effectiveness of CPAP therapy in reducing fractalkine concentrations in patients with severe OSAS after 6 months of treatment was demonstrated, whereas no significant changes in this parameter were observed in patients who did not receive CPAP therapy. No association was found between CX3CL1 levels and indicators of glycemic control or vitamin D status.

It was found that men with hypogonadism have significantly higher CX3CL1 concentrations, which are inversely correlated with total testosterone levels. It was proven that elevated fractalkine levels are associated with an increased risk of hypogonadism in

men with T2DM and OSAS, with the identification of CX3CL1 threshold values that have prognostic significance.

All men included in our study (68 participants) underwent assessment of the impact of OSAS on androgen status. Based on testosterone levels and the severity of OSAS, a personalized treatment approach was recommended. The age of the patients ranged from 24 to 72 years, with a mean age of  $47.8 \pm 11.4$  years. Patients were divided into three groups according to the type of treatment received, and the follow-up period was 6 months.

Group 1 included patients treated with continuous positive airway pressure therapy (CPAP) (n = 26); group 2 comprised patients receiving CPAP therapy in combination with testosterone replacement therapy (TRT) (n = 17); group 3 (comparison group) included patients receiving testosterone replacement therapy alone (n = 25).

Baseline total testosterone levels were comparable across all groups and increased significantly after treatment ( $p < 0.001$ ). The increase was particularly pronounced in patients of the third group. The mean achieved testosterone level in Group 3 was significantly higher than in Groups 1 and 2 ( $p < 0.001$  and  $p < 0.01$ , respectively).

It should be noted that the obtained data confirm a strong association between OSAS and reduced serum testosterone concentrations in men. This allows OSAS to be considered a clinically significant factor that adversely affects hormonal homeostasis and reproductive function.

The final stage of the study involved a questionnaire-based assessment aimed at evaluating the relationship between sleep quality, assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and quality of life/health status, assessed using the EQ-5D-5L instrument. The survey included individuals residing in frontline areas of the Sumy region as well as internally displaced persons (IDPs) from the Sumy region living in Kyiv. A total of 17 residents of the Sumy region and 14 IDPs in Kyiv were surveyed to determine whether poorer sleep quality was associated with lower EQ-5D-5L indices and EQ-VAS scores.

The data obtained at this stage of the study demonstrate the high informative value of the applied questionnaire-based assessments, as low scores may indicate the presence of potential sleep disorders and the need for further diagnostic evaluation and treatment. Even mild deterioration in sleep quality is associated with a reduction in the utility index, reflecting a decline in quality of life. This supports the necessity of screening for sleep disorders among patients with somatic conditions and the subsequent use of quality-of-life indicators to assess treatment effectiveness.

The results of the dissertation demonstrate the importance of a multidisciplinary approach to the examination and management of patients with insulin resistance and obstructive sleep apnea. The findings have both scientific and practical significance and may be applied in routine clinical practice by physicians of various specialties, including endocrinologists, cardiologists, urologists, general practitioners/family physicians, and internists.

The outcomes of the study have been implemented in the clinical and diagnostic practice of the Endocrinology Department of the State Non-Profit Enterprise “Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine”, the Consultative and Diagnostic Department of the Bohomolets University Clinic, the Department of Gastroenterology, Endocrinology and Internal Medicine of the State Scientific Institution “Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine”, and the Diabetology Department of the State Institution “V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”. The results have also been integrated into the educational process at the Department of Endocrinology of Bohomolets National Medical University.

**Publications.** Based on the materials of the dissertation, 5 articles have been published in peer-reviewed national scientific journals (including 5 articles in a national journal indexed in the international scientometric database SCOPUS, and 2 single-author

articles), as well as 3 conference abstracts and 10 oral presentations at scientific and practical conferences.

**Keywords:** obstructive sleep apnea syndrome, sleep disorders, sleep quality index, desaturation index, obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, metabolic alterations, carbohydrate and lipid metabolism, arterial hypertension, cardiovascular diseases, comorbidity, fractalkine, testosterone, vitamin D.



## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Список праць, в яких опубліковані основні матеріали дисертації:

1. Юзвенко, В. С., Товкай, О. А., & Комісаренко, Ю. І. (2025). Наслідки порушення сну у пацієнтів з інсулінорезистентністю під час воєнного стану в Україні. *International Journal of Endocrinology/Mižnarodnij Endokrinologičnij Žurnal*, 21(7). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.7.2025.1633> SCOPUS (Здобувачка здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала статтю до друку. Співавтори проф. Товкай О.А. та проф. Комісаренко Ю.І. надавали консультативну допомогу).
2. Товкай, О. А., Юзвенко, В. С., Комісаренко, Ю. І., Третяк, О. Е., & Іщук, В. В. (2025). Взаємозв'язок обструктивного апное сну й рівня тестостерону в чоловіків із надмірною масою тіла та ожирінням. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (3), 35-40. <https://doi.org/10.30978/CEES-2025-3-35> SCOPUS (Здобувачка здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала статтю до друку. Співавтор проф. Товкай О.А. та Комісаренко Ю.І. надавали консультативну допомогу).
3. Юзвенко, В. С. (2025). Синдром обструктивного апное сну в осіб з інсулінорезистентністю та його зв'язок із рівнем вітаміну D. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (2), 31-36. <https://doi.org/10.30978/CEES-2025-2-31> SCOPUS.
4. Юзвенко, В. С. (2024). Вплив синдрому обструктивного апное уві сні на клініко-інструментальні показники у хворих на ожиріння. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (1), 34-38. <https://doi.org/10.30978/CEES-2024-1-34> SCOPUS.
5. Юзвенко, В. С., & Товкай, О. А. (2023). Скринінг синдрому обструктивного апное сну у пацієнта з метаболічним синдромом. Клінічний випадок. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (2), 43-47. <https://doi.org/10.30978/CEES->

2023-2-43 SCOPUS (Здобувачка здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала статтю до друку. Співавтор проф. Товкай О.А. надавав консультативну допомогу).

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Юзвенко В. (2024). Синдром обструктивного апное уві сні як предиктор ускладнення супутніх патологій в осіб з ожирінням. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія, (4), 92. <https://doi.org/10.30978/CEES-2024-4-92> (Здобувачка здійснила формування мети, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку)
2. Третяк ОЕ, Іщук ВВ, Юзвенко ВС. (2024). Аналіз рівня фракталкіну/СХ3СL1 у пацієнтів з ожирінням, ускладненим синдромом обструктивного апное сну. Науково-практична конференція з міжнародною участю змішаного формату «Ендокринна патологія: мультидисциплінарний підхід»: 30-31 травня 2024 року. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія, (2), 77. <https://doi.org/10.30978/CEES-2024-2-68> (Здобувачка здійснила підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку. Співавтор Третяк О.Е. здійснила статистичну обробку матеріалу, співавтор Іщук В.В.. надавав консультативну допомогу)
3. Юзвенко ВС, Товкай ОА, Комісаренко ЮІ. (2023). Респіраторний кардіомоніторинг для визначення наявності синдрому обструктивного апное сну в пацієнтів з інсулінорезистентністю. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії»: 28-29 вересня 2023 року. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія, (4), 50–59. <https://doi.org/10.30978/CEES-2023-4-50> (Здобувачка здійснила підбір

*та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку. Співавтор Комісаренко Ю.І. здійснила статистичну обробку матеріалу, співавтор Товкай О.А. надавав консультативну допомогу).*

## ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	23
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМУ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ОСІБ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	33
1.1. Сучасні погляди на синдром обструктивного апное сну в світі та вплив на серцево-судинну систему	36
1.2. Зв'язок між СОАС та інсулінорезистентністю: сучасні дослідження і теорії	40
1.3. Потенційна роль лабораторних факторів у формуванні метаболічних та гемодинамічних порушень у пацієнтів з апное сну та інсулінорезистентністю	47
1.4. Можливості корекції синдрому обструктивного апное сну у пацієнтів з інсулінорезистентністю: перспективи комплексної терапії	49
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	53
2.1. Дизайн дослідження, загальна характеристика груп пацієнтів та визначення головних змінних дослідження та обсягу дослідження	53
2.2. Методи дослідження	55
2.3. Методи загальноклінічного обстеження	55
2.4. Лабораторні методи дослідження.	56
2.5. Інструментальні методи дослідження	61

2.6. Оцінка якості життя та якості сну у пацієнтів з синдромом обструктивного апное сну та інсулінорезистентністю (анкетування)	62
2.7. Статистичні методи дослідження	66
2.8. Дотримання вимог біоетики	67
РОЗДІЛ 3. КАРДІОРЕСПІРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ І СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ ТА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З РІВНЕМ ВІТАМІНУ Д	68
3.1. Порівняльна характеристика індексу десатурації, індексу апное/гіпопное та супутніх метаболічних розладів у досліджуваних групах пацієнтів	68
3.2. Кореляційний аналіз взаємозв'язків кардіореспіраторних показників із антропометричними та біохімічними параметрами	72
3.3. Характеристика вибірки та порівняння рівня вітаміну D залежно від антропометричних та клінічних параметрів	74
3.4. Взаємозв'язок забезпечення вітаміном D із тяжкістю обструктивного апное сну та наявністю супутнього цукрового діабету	77
РОЗДІЛ 4. ВИЗНАЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ ЗНАЧИМОСТІ ФРАКТАЛКІНУ/СХ3СL1 ТА ТЕСТОСТЕРОНУ В МЕНЕДЖМЕНТІ ПАЦІЄНТІВ З СОАС, СУПУТНІМИ МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ І ГІПОАНДРОГЕНІЗМОМ	84
4.1. Рівень фракталкіну (ФКН/СХ3СL1) у пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, гіпогонадізмом та обструктивним апное сну	84
4.2. Клініко-лабораторні характеристики пацієнтів чоловічої статі залежно від наявності гіпогонадізму	97

РОЗДІЛ 5. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ СНУ, ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА КЛІНІКО-ДЕМОГРАФІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ПАЦІЄНТІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ОПИТУВАЛЬНИКІВ	104
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	116
ВИСНОВКИ	124
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	126
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	127
ДОДАТКИ	147

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

- АГ – артеріальна гіпертензія  
АТ – артеріальний тиск  
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я  
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск  
ЕКГ – електрокардіограма, електрокардіографія  
ЕхоКГ – ехокардіографія  
ІР – інсулінорезистентність  
ІД – індекс десатурації  
ІХС – ішемічна хвороба серця  
ІМТ – індекс маси тіла  
ІАГ – індекс апное\гіпопное  
ІЛ-6 – інтерлейкін-6  
ЛП – ліве передсердя  
ЛШ – лівий шлуночок  
ЛГ – легенева гіпертензія  
МАУ – мікроальбумінурія  
МТ – маса тіла  
МС – метаболічний синдром  
МАЗХП – метаболічно асоційована жирова хвороба печінки  
ОТ – окружність талії  
ОШ – окружність шиї  
ОАС – обструктивне апное сну  
САТ – систолічний артеріальний тиск  
СОАС – синдром обструктивного апное сну  
ССЗ – серцево-судинні захворювання  
СН – серцева недостатність

СРБ – С-реактивний білок

ТГ – тригліцериди

ФП – фібриляція передсердь

ХС – холестерин, загальний холестерин

ХС ЛПВГ – холестерин ліпопротеїдів високої густини

ХС ЛПДНГ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької густини

ХС ЛПНГ – холестерин ліпопротеїдів низької густини

ХХН – хронічна хвороба нирок

ЦД 2 типу – цукровий діабет 2 типу

ЧСС – частота серцевих скорочень

ЯЖ – якість життя

ADA – American Diabetic Association

НbA1c – глікований гемоглобін

TNF- $\alpha$  – фактору некрозу пухлин-альфа



## ВСТУП

**Актуальність теми.** Останнім часом вчені й медики все більше уваги приділяють дослідженню механізмів інсулінорезистентності (ІР) та порушенням сну. Сьогодні вже доведено, що ІР є одним із ключових факторів розвитку різних захворювань, таких як цукровий діабет (ЦД), атеросклероз, полікістоз яєчників, гіпотиреоз, артеріальна гіпертензія тощо.

ІР характеризується зниженням чутливості периферичних тканин (скелетних м'язів, печінки та жирової тканини) до інсуліну, що призводить до відносного дефіциту інсуліну та підвищення рівня глюкози в крові.

Ожиріння є одним із основних факторів ризику розвитку ІР та супутніх захворювань, що спричиняють передчасне старіння, інвалідизацію і скорочення тривалості життя. Це хронічне захворювання, яке характеризується надмірним накопиченням жирової тканини внаслідок дисбалансу між споживанням та витратами енергії, що може бути зумовлено спадковою схильністю або іншими чинниками. Згідно зі статистикою, у 2021 році в Україні в середньому 20% осіб працездатного віку мали ожиріння і 25% – надлишкову масу тіла.

Світові показники ІР, ожиріння та ЦД 2 типу невпинно зростають, а також зростає частота депривації та порушень сну, що негативно впливає на метаболічні та гормональні показники.

Надмірна маса тіла та ожиріння відіграє провідну роль в розвитку синдрому обструктивного апное сну (СОАС) [1]. Обструктивне апное сну – це зупинка дихання під час сну, яка повторюється та триває більше 10 секунд через обструкцію верхніх дихальних шляхів, яка призводить до фрагментації сну та зниження рівня сатурації крові [1]. Дослідження показують, що поширеність даного синдрому стрімко зростає та становить від 9 % до 38 % серед дорослих [2].

СОАС збільшує ризик несприятливих наслідків з боку серцево-судинної системи, зокрема гострих серцево-судинних подій (інсульту, інфаркту міокарда) [3, 4]. Також асоціюється з підвищеним ризиком виникнення серцевої недостатності у пацієнтів із середнім ступенем тяжкості апное сну або тяжким перебігом синдрому ризик СН був у 2,38 рази вищим, ніж у пацієнтів з його відсутністю, незалежно від наявності факторів ризику [5].

Розуміння взаємозв'язків між сном, ІР та ожирінням може сприяти розробці ефективніших стратегій профілактики та лікування цих патологій. Актуальність цієї проблеми зумовлена витратами пацієнтів на медичне обслуговування та економічними наслідками для країни, пов'язаними з ІР та ожирінням (ЦД 2 типу, серцево-судинні захворювання, онкологічні захворювання, смертність).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконувалась на базі ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України», у рамках планової науково-дослідної роботи відділу нейроендокринології та загальної ендокринології «Вивчення нейро-гормональних порушень у пацієнтів з ожирінням на тлі цукрового діабету та методи їх корекції» (2022-2024 рр), номер державної реєстрації 0122U001184. Дисертантка є співвиконавцем науково-дослідної роботи.

**Мета дослідження** – оптимізувати діагностику та лікування синдрому обструктивного апное сну та асоційованих з ним серцево-судинних факторів ризику у пацієнтів з інсулінорезистентністю шляхом комплексного вивчення взаємозв'язку між розладами сну та гормонально-метаболічними порушеннями на тлі динаміки маси тіла.

Відповідно до мети нами окреслені наступні **завдання дослідження**:

1. Оцінити частоту порушень сну у осіб з інсулінорезистентністю за даними об'єктивних та суб'єктивних методів досліджень;
2. Встановити рівень забезпечення вітаміном D у пацієнтів з різним ступенем тяжкості синдрому обструктивного апное сну;
3. Визначити вплив та взаємозв'язок між обструктивним апное сну (залежно від форми тяжкості) та рівнем тестостерону в чоловіків із надмірною масою тіла та ожирінням та оцінити ефективність CPAP терапії у таких пацієнтів.
4. Вивчити рівень фракталкіну (ФКН/СХ3СL1) у пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, гіпогонадізмом та СОАС.
5. Оцінити взаємозв'язок між якістю сну (за PSQI) та якістю життя/станом здоров'я (за EQ-5D-5L) у дорослих пацієнтів та визначити асоціацію гіршої якості сну з нижчими індексами EQ-5D-5L та шкалою EQ-VAS після корекції на ключові коваріати (область проведення анкетування, вік, індекс маси тіла, коморбідність тощо).

**Об'єкт дослідження:** синдром обструктивного апное сну, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, інсулінорезистентність.

**Предмет дослідження:** параметри вуглеводного, гормонального, ліпідного обмінів, інсулінорезистентності, динаміка маси тіла у пацієнтів, які мають синдром обструктивного апное сну.

**Методи дослідження:**

- Загальноклінічні: збір анамнезу, аналіз скарг, антропометричні вимірювання (ІМТ, ОТ, ОС, АТ), опитувальники якості сну (за PSQI) та якістю життя/станом здоров'я (за EQ-5D-5L);
- Лабораторні: HbA1c, загальний тестостерон, інсулін, індекс НОМА, показники ліпідограми, фракталкін, 25(ОН)D;

- Інструментальні: ЕКГ, кардіореспіраторний моніторинг;
- Статистичні: для аналізу даних використовували непараметричні методи статистичного аналізу. Середні значення представлено у вигляді медіани з 25 та 75 персентилями – Me[QI QIII]. Для порівняння середніх значень використовували критерій для незалежних вибірок Манна-Уїтні, критерій хі-квадрат (двобічна критична ділянка) із z-критерієм, критерії Спірмена. Для встановлення причино-наслідкових зв'язків використовували лінійний та багатофакторний регресійний аналіз зі значеннями уточненим R2 (adjR2); Параметричний критерій t Стьюдента; критерій Вілкоксона; критерій Шапіро — Уїлка та Колмогорова — Смірнова; критерій Краскела — Уоліса (ANOVA). Статистично значущою вважали різницю при  $p < 0,05$ .

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

У дисертаційній роботі вперше в умовах української популяції здійснено комплексну оцінку порушень сну у пацієнтів з інсулінорезистентністю із застосуванням поєднання об'єктивних та суб'єктивних методів дослідження, що дозволило поглибити уявлення про поширеність і клінічні особливості СОАС.

Вперше встановлено особливості забезпеченості вітаміном D у пацієнтів із різними ступенями тяжкості СОАС та визначено його можливу роль у формуванні клінічних проявів захворювання.

Уперше досліджено взаємозв'язок між тяжкістю СОАС та рівнем загального тестостерону у чоловіків із надмірною масою тіла та ожирінням, а також доведено ефективність СРАР-терапії щодо корекції гормональних порушень у цієї групи пацієнтів.

Уперше проведено комплексний аналіз рівня фракталкіну (CX3CL1) у пацієнтів з ожирінням, ЦД 2 типу, гіпогонадізмом та СОАС, що дозволило

обґрунтувати його потенційну роль, як маркера низькоінтенсивного системного запалення та метаболічних порушень.

Вперше встановлено незалежний взаємозв'язок між якістю сну, оціненою за шкалою PSQI, та показниками якості життя і стану здоров'я за EQ-5D-5L та EQ-VAS у дорослих пацієнтів після корекції на ключові коваріати, зокрема вік, ІМТ, коморбідність та регіон проведення анкетування, що підкреслює клінічну значущість скринінгу порушень сну.

**Практичне значення одержаних результатів.** Практичну значущість має розробка комплексного підходу до діагностики та оцінки клінічних, метаболічних і гормональних порушень у пацієнтів з ожирінням та СОАС. Запропоновано проведення скринінгу якості сну та денної сонливості з використанням валідизованих опитувальників, здійснення кардіореспіраторного моніторингу сну з метою визначення ступеня тяжкості СОАС у пацієнтів, які мають ожиріння або надлишкову масу тіла, з оцінкою показників вуглеводного та ліпідного обміну, інсулінорезистентності, гормонального статусу та маркерів системного запалення.

Оцінено та обґрунтовано вплив СРАР-терапії на клінічні, лабораторні та функціональні показники у пацієнтів з тяжким СОАС. Отримані дані використані для обґрунтування практичних рекомендацій щодо ранньої діагностики, прогнозування перебігу захворювання та оптимізації лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з ожирінням і СОАС.

**Впровадження результатів дисертаційного дослідження в практику.** Отримані результати впроваджені в практику ендокринологічного відділення ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України», консультативно-діагностичне відділення університетської клініки імені О.О. Богомольця, відділення гастроентерології, ендокринології та терапії ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», відділ діабетології ДУ «Інститут ендокринології та

обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» для оптимізації ранньої діагностики та лікування пацієнтів з СОАС у осіб з інсулінорезистентністю.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертанткою обраний напрямок наукового дослідження, сформульовані мета та завдання, розроблений дизайн дослідження, план та методологія дослідження. Особисто проведено клінічний етап дослідження, який складався з відбору хворих на підставі критеріїв включення та виключення, проведено комплексне клінічне обстеження та сформовані групи дослідження. Здобувачкою особисто здійснювалося спостереження за хворими в динаміці, систематизовані результати досліджень, проведений аналіз, узагальнення й статистична обробка отриманих результатів. Дисертанткою самостійно написані розділи дисертації, сформульовані висновки й практичні рекомендації. За результатами роботи підготовлені до публікації наукові статті й тези. У публікаціях, які виконані в співавторстві, використано матеріали самостійних досліджень дисертантки, частка її особистого внеску перевищує 50%. Здобувачкою забезпечено впровадження результатів дисертаційної роботи в практичну роботу закладів охорони здоров'я та у навчальний процес. Концепція дисертації та практичні рекомендації здійснені за участю наукових керівників д.мед.н., проф. Ю.І. Комісаренко та д.мед.н., проф. О.А. Товкая. Ідеї дослідження, запропоновані керівниками роботи, були втілені особисто здобувачкою.

Дисертант висловлює щирю подяку науковим керівникам, д.мед.н., проф. Комісаренко Ю.І. та д.мед.н., проф. Товкаю О.А. за наукове керівництво, підтримку та цінні поради під час виконання роботи. Також автор вдячний співробітникам лабораторії та наукового відділу ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин» МОЗ України та кафедрі ендокринології НМУ імені О.О. Богомольця.

### **Апробація матеріалів дисертації.**

Основні питання та матеріали дисертації обговорено на:

1. Усна доповідь, «Українська асоціація медичної освіти» 23.01.2025. Тема доповіді: «Синдром обструктивного апное сну та метаболічні порушення»
2. Усна доповідь, науково-практична конференція «У пошуках істини: коморбідний пацієнт у практиці невролога та ендокринолога» 4-6 квітня 2024. с. Солотвино, Закарпатська область. Тема доповіді: «Мультидисциплінарний підхід в діагностиці та лікуванні коморбідного пацієнта» Юзвенко Т.Ю., Юзвенко В.С.
3. Усна доповідь, науково-практична конференція з міжнародною участю «Ендокринна патологія: мультидисциплінарний підхід», 30-31 травня 2024, с. Татарів. Тема доповіді: «Синдром обструктивного апное сну у кардіометаболічного пацієнта».
4. Усна доповідь, «Українська школа ендокринології» 6 червня 2024. Тема доповіді: «Мультидисциплінарний підхід в діагностиці та лікуванні коморбідного пацієнта». Юзвенко Т.Ю., Юзвенко В.С.
5. Усна доповідь, науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії», 19-21.09.2024, м. Київ. Тема доповіді: «Комбінація складових метаболічного синдрому: діагностичні можливості».
6. Усна доповідь, Онлайн платформа Ассемедін, Ендокринологічні вівторки. 27.02.2024, Київ. Тема доповіді: «Як ендокринна патологія впливає на розлади сну?»
7. Усна доповідь, науково-практична конференція «Ендокринна патологія у віковому аспекті», 21-22 листопада 2024 р. Онлайн захід. Тема доповіді: «Зв'язок ожиріння з синдромом обструктивного апное сну. Діагностичні можливості».

8. Усна доповідь, конференція «Sleep apnea: інтегральні підходи в діагностиці і лікуванні дорослих та дітей» 29.04.2023, змішаний формат, Київ. Тема доповіді: «Синдром апное сну в ендокринології: фокус на метаболічний синдром».
9. Усна доповідь, науково-практична конференція з міжнародною участю «Ендокринна патологія: мультидисциплінарний підхід», 25-26.05.2023, с. Татарів. Тема доповіді: «Синдром апное сну в ендокринології».
10. Усна доповідь, науково-практична конференція з міжнародною участю на тему: «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії», 28-29.09.2023, Київ. Тема доповіді: «Сомнологічні аспекти в ендокринології і сучасні можливості діагностики та лікування порушень сну та дихання уві сні».

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковані 5 статей у фахових наукових вітчизняних виданнях (із них – 5 статей у вітчизняному виданні, яке індексується у міжнародній наукометричній базі SCOPUS та 2 статті без співавторів), 3 тез доповідей, та 10 доповідей на науково-практичних конференціях.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 155 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літературних джерел, розділу, в якому відображені матеріали та методи дослідження, а також клінічна характеристика хворих, трьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Роботу проілюстровано 9 рисунками та 36 таблицями. Список використаних джерел містить 142 найменування, із яких 19 кирилицею та 123 латиницею.



## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМУ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ОСІБ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

За останні 20-30 років частота ожиріння збільшується в геометричній прогресії, але тільки в 2013 році Сполучені Штати Америки визнали ожиріння, як захворювання. Ожиріння – це фактор ризику таких патологій як, ЦД 2 типу, метаболічно асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП), СОАС. Частка пацієнтів з ІР та СОАС зростає разом зі збільшенням поширеності ожиріння в країні [6].

За результатами глобального дослідження ожиріння в 195 країнах 2015 року 604 мільйони дорослих і 108 мільйонів дітей мали встановлений діагноз ожиріння. З 1980 року поширеність ожиріння збільшилась вдвічі в 73 країнах і зросла в більшості інших країн. Ще більше занепокоєння викликає істотне зростання темпів розвитку ожиріння в дитячому віці [7]. Результати дослідження Х. Zhang і співавт. [8] показали, що кожна п'ята дитина або підліток мають надмірну масу тіла.

Ожиріння стало однією з найактуальніших проблем громадського здоров'я ХХІ століття. Порівняно з 1990 роком, глобальна поширеність ожиріння зросла на 155,1% у чоловіків та на 104,9% у жінок [9].

Ожиріння досягло масштабів епідемії у всьому світі: у 2022 році понад 1 мільярд людей страждали на ожиріння, що становить 13% населення світу. Дослідники прогнозують, що до 2035 року у близько 1,9 мільярда дорослих – приблизно 25% населення світу – розвинеться ожиріння. Ба більше, до 2050 року, за оцінками вчених, 3,8 мільярда дорослих, що становить понад половину очікуваного дорослого населення світу, житимуть із надмірною масою тіла або ожирінням [10].

Метааналіз 2025 року [11] охопив 44 дослідження із загальним розміром вибірки 45745944 осіб. При цьому поширеність ожиріння серед людей похилого віку досягла 25,3%. Встановлено, що найвища поширеність ожиріння серед людей похилого віку спостерігається у Південній Америці (40,4%), а в континентальній Європі цей показник становить 33,6%.

СОАС є одним з найрозповсюдженим та клінічно значимим синдромом з усіх порушень сну. Класифікація порушень сну також включає в себе центральне апное, розлади безсоння, розлади дихання, пов'язані зі сном, розлади циркадного ритму сну та неспання, рухові розлади, пов'язані зі сном, парасомнії, синдром гіпоксемії та синдром гіповентиляції під час сну [12].

СОАС поширений у всій популяції та трапляється в будь-якому віці. Важливим є той факт, що СОАС пов'язаний із супутніми серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), включаючи артеріальну гіпертензію (АГ), аритмії, інсульт, ішемічну хворобу серця (ІХС), атеросклероз та загальне підвищення серцево-судинної смертності, а також метаболічну дисфункцію [13].

Діагностика СОАС на сьогоднішній день починає широко входити в спектр обстеження пацієнтів з коморбідними патологіями. Апное сну являється однією з найчастіших проблем порушення сну та є клінічно значущим синдромом.

Через обструкцію верхніх дихальних шляхів відбувається зупинка дихання під час сну. Класичний портрет пацієнта, у якого наявне апное сну, це людина з ожирінням, зниженим лібідо, сонливістю протягом дня, болем голови та підвищенням артеріального тиску [14].

Апное сну характеризується епізодами припиненням (апное) або зменшенням (гіпопное) повітряного потоку під час сну через обструкцію верхніх дихальних шляхів. До характерних скарг належать денна сонливість, втому протягом дня, зниження концентрації уваги, ніктурія, нічний енурез, вранішній біль голови [14].

Через дані скарги знижується якість життя населення та можуть виникати ускладнення, які в свою чергу призводять до економічних наслідків для країни в цілому. В літературі є дослідження, які стверджують, що СОАС збільшує ризик автотранспортних пригод. Якщо взяти до уваги військовослужбовців, то через депривацію та фрагментацію сну, засипання було однією з головних причин дорожньотранспортних пригод [15].

Тяжкість СОАС визначається за допомогою індексу апное/гіпопное (ІАГ або *eng. АНІ*) як показника зупинок дихання за 1 год. Тяжка форма встановлюється на підставі 30 та більше зупинок дихання під час сну за одну годину в ході дослідження. За даними деяких авторів ризик ішемічного інсульту підвищується у пацієнтів із недіагностованим або нелікованим СОАС, особливо у чоловіків з АНІ більше 19 подій на годину або у жінок з АНІ більше 25 подій на годину [14].

Причина обструкції дихальних шляхів різна. Вона може виникати через анатомічні особливості, наприклад, вузькі дихальні шляхи або збільшені мигдалини [16]. В разі ожиріння спостерігається збільшення накопичення жиру в тканинах глотки [17] та/або зниження нервово-м'язового тонусу [18]. Пацієнти з тяжким ступенем СОАС можуть мати рівень насичення крові киснем до  $\sim 76\%$  [19], тому вважають, що це зниження відіграє ключову роль у багатьох патологічних станах, пов'язаних із СОАС.

В результаті хронічної гіпоксемії, збудження під час сну та нейрогуморальних змін обструктивне апное сну може спричинити метаболічні порушення, включаючи резистентність до інсуліну, незалежно від інших відомих факторів ризику [20].

СОАС виявляють у 40–80 % пацієнтів із гіпертонічною хворобою, серцевою недостатністю (СН), ІХС, легеневою гіпертензією (ЛГ), фібриляцією передсердь (ФП) та перенесеним інсультом, що підкреслює його високу поширеність серед осіб із серцево-судинною патологією [21].

Незважаючи на високу розповсюдженість цього синдрому серед пацієнтів із захворюваннями серця та вразливість кардіологічних пацієнтів до пов'язаних із апное сну несприятливих серцево-судинних наслідків, СОАС часто не діагностується та не лікується в кардіологічній та ендокринологічній практиці [22].

Таким чином, СОАС є важливим аспектом для ранньої діагностики та лікування у пацієнтів, які мають надлишкову вагу тіла або ожиріння та/або серцево-судинні патології.

### **1.1. Сучасні погляди на синдром обструктивного апное сну та вплив на серцево-судинну систему**

Останніми роками науковці та лікарі частіше приділяють увагу вивченню проблеми обструктивного апное сну у пацієнтів. Це пов'язано із сучасними можливостями діагностики та стрімким збільшенням виявлення СОАС. За даними літератури, діагноз СОАС виставлений майже в одного мільярда людей у всьому світі і значно впливає на їх якість життя [23]. Крім того, СОАС є потенційно модифікованим фактором ризику серцево-судинної патології, гострого порушення мозкового кровообігу, когнітивних порушень, які призводять до інвалідизації та зниження працездатності [24].

Відповідно до наукового визначення, обструктивне апное сну – це епізоди зупинки дихання під час сну, які проявляються повним або майже повним (понад 90% від вихідного рівня) припиненням інспіраторного повітряного потоку тривалістю щонайменше 10 секунд та більше за наявності збережених дихальних зусиль. Тобто в основі цього стану лежать повторювані паузи дихання, спричинені спадінням верхніх дихальних шляхів. Повне їх закриття призводить до зупинки руху повітря та вентиляції легень на 10 секунд і більше.

У випадку часткового звуження дихальних шляхів виникає гіпопное – епізод, коли повітряний потік зменшується принаймі на 30% від базального рівня, триває

не менше 10 секунд і супроводжується зниженням сатурації кисню на  $\geq 3\%$  та/або реакцією активації мозку [24, 25, 26, 27].

Наявні результати багатоцентрового крос-секційного дослідження, проведеного у Японії, відповідно до яких 64,5% хворих на АГ, що зверталися за первинної консультацією до медичної установи, мали ІАГ  $> 22$  [28].

Встановленими та одними з головних факторів ризику обструктивного апное сну є чоловіча стать, ожиріння, літній вік. Додаткові ризики пов'язані з расовою/етнічною приналежністю, сімейним анамнезом і черепно-лицьовими дисморфізмами [29].

Статеві категорії мають відмінності під час сну. Дослідження Valencia-Flores et al. продемонстрували, що у пацієнтів із СОАС жінки мали більшу затримку сну, більшу кількість повільного сну та менше пробуджень протягом ночі, ніж чоловіки, попри відсутність істотних відмінностей у віці, індексі дихальних розладів або насиченні киснем [30].

Як відомо, СОАС трапляється в чоловіків частіше в 2-4 рази, а у жінок зв'язок між показниками ушкодження міокарда та ризиком розвитку СН в контексті обструктивного апное сну виявляється більш вираженим, ніж у чоловіків [31].

Надзвичайно важливим фактором, який впливає на серцево-судинний ризик, є рівень гіпоксії організму людини під час сну, оскільки апное сну призводить до зниження рівня насичення киснем крові. Нещодавні дослідження показують тісний взаємозв'язок між смертністю від серцево-судинних подій та кількісним показником гіпоксемічного навантаження. Зокрема, у дослідженні Labarca та співавт. [32] було виявлено суттєву різницю в показниках загальної смертності серед пацієнтів із помірним та тяжким СОАС, що супроводжувався вираженою гіпоксією. Аналогічно, Azarbarzin та співавт. [33] показали, що тяжкість СОАС, оцінена за величиною гіпоксичного навантаження, пов'язаного з респіраторними

подіями, є незалежним предиктором смертності від серцево-судинних причин. Водночас рівень ІАГ не продемонстрував зв'язку з серцево-судинною смертністю, коли розглядався як окремий прогностичний показник.

Ще одним поширеним показником гіпоксії, який визначають у дослідженнях сну, є тривалість періодів, протягом яких насичення киснем знижується нижче 90% - загальна тривалість сну за умови  $SpO_2 < 90\%$  (Total Sleep Time With  $SpO_2 < 90\%$  (TST90)). Дослідження Oldenburg та співавт. [34] продемонструвало, що величина TST90 є більш інформативним предиктором загальної смертності серед пацієнтів із СОАС та СН, навіть після корекції на потенційні змішані чинники. У цій роботі встановлено, що ризик летального наслідку зростає на 16% із кожною додатковою годиною TST90.

Результати ретроспективного когортного аналізу M.A. Khan et al., де приймала участь 501 молода особа віком від 13 до 21 року, встановлений взаємозв'язок обструктивного апное сну та АГ у підлітків, який найбільшою мірою корелював зі ступенем ожиріння [35]. У пацієнтів із СОАС виявили значно більшу поширеність прихованої АГ, ніж у здорових осіб (контрольна група), близько 30,2% проти 11,1% відповідно ( $p < 0,05$ ) [36].

Характеристика АГ, асоційованої із СОАС, включає низку специфічних клінічних проявів, а саме, резистентну АГ (погано контрольовану АГ, яка не відповідає на стандартну антигіпертензивну терапію [28, 37]) і порушений добовий ритм артеріального тиску (АТ).

У пацієнтів із СОАС зазвичай реєструють підвищені як денні, так і нічні показники АТ. Характерним є відсутність фізіологічного нічного зниження або навіть парадоксальне підвищення ДАТ, що пов'язано з надмірною симпатичною активацією у нічні години [28, 37, 38].

Кумулятивний вплив посиленого симпатичного тону разом із вивільненням вазоактивних медіаторів у відповідь на гіпоксію сприяє формуванню стабільно підвищеного денного АТ. Нестійкий нічний профіль (non-dipping, ранковий підйом тиску) асоціюється з підвищеним серцево-судинним ризиком та більш частим виникненням подій у нічний період [28, 37].

Доведено, що відсутність нічного зниження АТ корелює з вищою частотою коронарних подій, інсультів та загальної і серцево-судинної смертності: відносний ризик становить 1,57–1,89 порівняно з пацієнтами нормального dipping-типу [28, 39].

У частини хворих із СОАС нормальні офісні показники АТ поєднуються з гіпертензією, зареєстрованою при добовому моніторингу, що ускладнює діагностику [28, 37]. Характерною є ранкова гіпертензія, що відображає різкий стрибок симпатичної активності та гемодинамічних навантажень після пробудження [28, 37, 38]. Посилений симпатичний тонус сприяє формуванню гіпертензії, що супроводжується тахікардією. У підлітків і молодих дорослих СОАС найчастіше асоціюється саме з переважним підвищенням ДАТ. Для СОАС характерні виражені коливання АТ: як дуже короткочасні (між серцевими циклами), так і короткочасні добові коливання, що відображає нестабільність автономної регуляції [28, 37].

Базових методів діагностики апное сну є декілька, «золотим стандартом» є полісомнографія, але недоліком даного дослідження є вища вартість проведення дослідження та необхідність медичного персоналу контролювати процес сну пацієнта. Тому аналогом є «домашній» прилад, який є надійним, дешевшим та практичним для різних типів відділень. Даний прилад також відомий як портативний/амбулаторний моніторинг, використовується для скринінгу та/або діагностики СОАС, у варіантах від пристроїв з 1-2 датчиками (наприклад,

пульсоксиметрія або повітряний потік) до багатоканальних пристроїв з кількома сигналами сну та серцево-легеневих сигналів [40].

Тема зв'язку та поширеності обструктивного апное сну із серцево-судинною системою стає більш актуальніша в наш час. Особи з високим ризиком апное сну мають бути продіагностовані та виявлені для того, щоб зосередити на них лікувальні зусилля для подальшого покращення якості життя, підвищення працездатності та зменшення економічних наслідків для пацієнта та держави [41].

## **1.2 Зв'язок між СОАС та інсулінорезистентністю: сучасні дослідження і теорії**

ІР є одним з ключових факторів в механізмі метаболічних порушень, а саме за рахунок зниження чутливості тканин до інсуліну, яке призводить до порушення засвоєння глюкози. ІР справляє безпосередній вплив не лише на зміни регуляції глікемії, а й на ліпідний профіль, білковий метаболізм, функцію ендотеліальних клітин та експресію генів [42, 43].

СОАС є не лише поширеним порушенням сну, але й чинником розвитку численних метаболічних порушень, зокрема ІР – ключового компоненту метаболічного синдрому. Дані сучасних досліджень свідчать про те, що СОАС і ІР мають двобічний патофізіологічний зв'язок, який не обмежується лише впливом надмірної маси тіла.

Важливим фактором, який сприяє формуванню ІР, є ожиріння. Накопичення жирової тканини може збільшити ризик ускладнень [44, 45]. Наразі поширеність надмірної маси тіла в світі досягла пандемічних масштабів та стає соціально-економічним тягарем для сучасного суспільства [46, 45].

ІР є одним із провідних механізмів формування ЦД 2 типу. Її поширеність суттєво змінюється залежно від популяції, віку та наявності супутніх станів, зокрема ожиріння. Водночас спостерігається стійка глобальна тенденція до



зростання частоти цього порушення, що підтверджується сучасними епідеміологічними даними [47].

Одним із провідних патогенетичних механізмів СОАС є інтермітуюча гіпоксія, що виникає внаслідок повторюваних епізодів апное та гіпопное під час сну. Така гіпоксія активує симпато-адреналову систему, сприяє генерації вільних кисневих радикалів, підвищує рівень оксидативного стресу, запускає каскад прозапальних реакцій, що в підсумку порушує інсуліновий сигнальний шлях у периферичних тканинах. Це було підтверджено експериментально в роботах V.Y. Polotsky та співавт., де встановлено, що інтермітуюча гіпоксія підвищує ІР навіть у генетично обтяжених тваринних моделях [48].

Окрему роль у формуванні ІР відіграють адипокіни, зокрема лептин та адипонектин. У пацієнтів із СОАС часто виявляють підвищені рівні лептину, які, за умов лептинорезистентності, втрачають здатність пригнічувати апетит та регулювати енергетичний обмін. Одночасно спостерігається зниження рівня адипонектину — гормону, що сприяє підвищенню чутливості до інсуліну [49].

Хронічне системне запалення, характерне для пацієнтів із СОАС, є ще одним фактором, що поглиблює ІР. У сироватці крові таких хворих виявляють підвищені концентрації прозапальних цитокінів — інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактору некрозу пухлин-альфа (TNF- $\alpha$ ), С-реактивного білка (СРБ). Ці медіатори запалення не лише інгібують передачу сигналу інсуліну, але й можуть безпосередньо пригнічувати секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози [50]. Також важливим медіатором є цитокін із хемотаксичними властивостями – фракталкін (CX3CL1), який запускає каскад процесів від локальної вазоконстрикції та вивільнення факторів росту до процесів ремоделювання судинної стінки [51 - 55].

Фракталкін є великим багатодоменним білком із молекулярною масою близько 95 кДа. Його синтезують різні типи клітин, проте основними продуцентами

вважають активовані ендотеліальні клітини, гладеньком'язові клітини судин та макрофаги.

Цей хемокін сприяє переходу лейкоцитів із кров'яного руслу у тканини, посилюючи селектин-залежні механізми взаємодії між клітинами, що забезпечує їхню адгезію та подальшу трансендотеліальну міграцію.

Крім того, в експериментальних дослідженнях на культурах гладеньком'язових клітин продемонстровано, що фракталкін (CX3CL1) здатний гальмувати апоптоз і стимулювати проліферативні процеси в цих клітинах [56-58].

Результати епідеміологічних досліджень вказують на те, що СОАС є незалежним предиктором розвитку ЦД 2 типу. У когортному дослідженні Botros et al. (2009) встановлено, що особи з тяжким СОАС мали у 2–3 рази вищий ризик розвитку діабету в порівнянні з контрольними групами навіть після врахування ІМТ [59].

На сьогоднішній день найбільш ефективним методом лікування СОАС є СРАР-терапія (Continuous Positive Airway Pressure). Рандомізовані дослідження показали, що використання СРАР сприяє покращенню чутливості до інсуліну, зменшенню глікемії натще, а також нормалізації рівнів інсуліну, особливо при високій комплаєнтності пацієнтів. Однак результати не є однозначними, що вказує на необхідність подальших досліджень, особливо з урахуванням фенотипів пацієнтів [60].

Таким чином, наявність СОАС може виступати як незалежний чинник розвитку ІР через складну взаємодію між гіпоксією, активацією стресових систем, запаленням і дисфункцією жирової тканини. Розуміння цих механізмів має важливе клінічне значення для розробки комплексного підходу до ведення пацієнтів із поєднаними респіраторними та метаболічними порушеннями.

Ожиріння є одним із провідних факторів ризику як СОАС, так і ІР. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), поширеність ожиріння продовжує зростати в усьому світі, що безпосередньо корелює з частотою метаболічних та респіраторних порушень серед населення [61]. Швидко зростаюча поширеність ожиріння викликає особливе занепокоєння через її внесок у численні неінфекційні захворювання (НІЗ), включаючи ССЗ, рак, хворобу Альцгеймера та ЦД [62].

Згідно з наказом від 03.03.2023 року №427 Про затвердження Стандартів медичної допомоги "Ожиріння у дорослих" рекомендовано кожній особі, яка звертається за медичною допомогою з приводу будь-якої патології, проводити антропометричні вимірювання: вимірювання маси тіла (МТ) та зросту, з наступним обчисленням ІМТ та вимірюванням ОТ. Діагностування надлишкової маси тіла або ожиріння здійснюється за допомогою обчислення ІМТ, що розраховується за формулою: маса (кг) / зріст ( $m^2$ ) відповідно до класифікації, наведеної у таблиці 1.1 [63].

Таблиця 1.1

**Класифікація надлишкової ваги тіла та ожиріння у дорослих пацієнтів**

Класифікація	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>
Здорова маса тіла	18,5-24,9
Надлишкова маса тіла	25-29,9
Ожиріння I ступеня	30-34,9
Ожиріння II ступеня	35-39,9
Ожиріння III ступеня	≥ 40
Ожиріння IV ступеня	≥ 50
Ожиріння V ступеня	≥ 60

\* згідно з наказом МОЗ України від 03.03.2023 № 427 "Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дорослих»"

Сильний зв'язок між ожирінням і СОАС можна пояснити двома схожими гіпотезами. Перша з них полягає в тому, що апное сну призводить до ожиріння та метаболічної дисфункції. Дійсно, було неодноразово виявлено, що асоційована з СОАС і фрагментація сну викликають і загострюють кардіометаболічні захворювання [64].

Таблиця 1.2

**Компоненти СОАС пов'язані зі зниженим глікемічним контролем,  
резистентністю до інсуліну, підвищенням рівня лептину та зниженням  
хемочутливості**

Модель	Результати
Обструктивне апное сну	↓ Гіпоксична вентиляційна відповідь; ↓ Гіперкапнічна вентиляційна відповідь; ↓ Глікемічний контроль; ↑ Інсулінорезистентність; ↑ Лептин
Цукровий діабет 2 типу + обструктивне апное сну	↓ Глікемічний контроль; ↑ Індекс апное-гіпопное; ↑ Центральне апное сну; ↑ Інсулінорезистентність
Фрагментація сну	↓ Глікемічний контроль; ↑ Інсулінорезистентність; ↑ Лептин
Інтермітуюча гіпоксія	↓ Глікемічний контроль; ↑ Інсулінорезистентність; ↑ Лептин; ↑ Хемочутливість
Ожиріння + інтермітуюча гіпоксія	↑ Інсулінорезистентність; ↓ Гіпоксична вентиляційна відповідь; ↓ Гіперкапнічна вентиляційна відповідь

Фізіологічні компоненти ожиріння, включаючи контроль глікемії, дію інсуліну та передачу сигналів лептину, сприяють розвитку СОАС. Фізіологія

ожиріння призводить до більшого зниження тонузу дилататорних м'язів глотки та призводить до збільшення ймовірності обструкції під час сну [65]. Зниження м'язового тонузу може бути наслідком хронічно підвищеної м'язової активності, через посилення вегетативної відповіді та/або гістологічних змін самої м'язової тканини через запальні шляхи [66]. З іншого боку, фізіологія ожиріння може призвести до порушення дихання та посилення центрального апное уві сні через зниження хемочутливості [67].

Обструктивне апное сну (ОАС) та ЦД 2 типу дедалі частіше розглядаються як взаємозалежні хронічні стани, що посилюють перебіг одне одного. У структурованому огляді Passali та співавт. підкреслюється, що взаємодія між цими захворюваннями має двобічний характер: ОАС сприяє формуванню ІР, тоді як метаболічні порушення при ЦД 2 типу можуть підсилювати тяжкість дихальних розладів під час сну [68].

ЦД 2 типу продовжує поширюватися у світі, і за прогнозами кількість хворих зросте з 463 млн у 2019 році до понад 700 млн у 2045 році. Патогенез захворювання охоплює ІР, дисфункцію  $\beta$ -клітин та комплексні метаболічні порушення. Водночас ОАС, що характеризується повторними епізодами обструкції верхніх дихальних шляхів, асоціюється з інтермітентною гіпоксією, фрагментацією сну та стійкою активацією симпатичної нервової системи, які істотно впливають на метаболічний баланс.

Аналіз 33 досліджень, опублікованих у 2020-2024 роках, показав, що пацієнти з ОАС мають гірший глікемічний контроль, ІР та більший ризик ускладнень ЦД 2 типу, включно з нефропатією та нейропатією. У хворих на ЦД 2 типу тяжчі форми ОАС були пов'язані з прогресуванням судинних порушень та вищим кардіометаболічним ризиком [68]. Щодо терапії, результати застосування CPAP-апаратів залишаються неоднозначними. Поліпшення глікемічних параметрів

відзначають переважно у пацієнтів з високою прихильністю до лікування, причому деякі дослідження вказують на необхідність не менше семи годин використання СРАР за ніч. Водночас багато робіт не враховують реальний рівень дотримання терапії, що обмежує узагальнення результатів. Окремим питанням є інформативність ІАГ: його значення не завжди корелюють із метаболічними показниками. Показники гіпоксії, фрагментація сну та суб'єктивна сонливість можуть мати більшу прогностичну вагу, ніж сам ІАГ. В літературі також визначено перспективні напрями досліджень: біомаркери, пов'язані з запаленням та мітохондріальною дисфункцією, застосування сучасних антидіабетичних препаратів, а також комбіновані підходи, які об'єднують СРАР-терапію, зміну способу життя та фармакологічну корекцію. Отримані дані підсилюють необхідність регулярного скринінгу ОАС у пацієнтів із ЦД 2 типу, ширшого використання показників гіпоксії замість орієнтації лише на ІАГ та впровадження комплексних стратегій лікування, спрямованих на зниження кардіометаболічних ризиків [68].

### **1.3 Потенційна роль лабораторних факторів у формуванні метаболічних та гемодинамічних порушень у пацієнтів з апное сну та інсулінорезистентністю**

СОАС становить велику проблему в світі та його поширеність складає від 9 до 38 % [69]. Чоловіча стать є одним з факторів ризику, тому частіше тяжкі форми апное сну виявляють саме у чоловіків [70].

Патологічні зміни при СОАС призводять до дисфункції складної гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, які в свою чергу можуть мати вплив на рівень тестостерону у осіб чоловічої статі [71,72].

Водночас дефіцит андрогенів може формуватися не лише внаслідок порушень у роботі гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі. Дані *in vitro* свідчать, що гіпоксемія здатна знижувати експресію ядерного респіраторного фактора-1, що викликає швидке пригнічення стероїдогенних регуляторних білків. У результаті

рівень тестостерону зменшується незалежно від гонадотропін-опосередкованих механізмів [73].

Чоловічий гіпогонадізм визначається, як нездатність яєчок виробляти нормальну кількість чоловічого гормону тестостерону та/або виробляти нормальну кількість сперматозоїдів [74,75].

Як зазначено вище, поширеність СОАС вища у пацієнтів із системними захворюваннями, а саме у пацієнтів, які мають метаболічний синдром (МС). Чоловічий гіпогонадізм пов'язаний з такими захворюваннями, зокрема з ЦД, ожирінням та МС [76,77], створюючи зв'язок між гіпогонадізмом та ожирінням [78]. Таким чином ці стани пов'язані один з одним. В 2023 році був проведений метааналіз для оцінки зв'язку між СОАС та концентрацією загального тестостерону, враховуючи 24 дослідження випадок-контроль із загальною кількістю 1268 пацієнтів чоловічої статі та 745 осіб чоловічої статі контрольної групи, виявив, що концентрація тестостерону в сироватці крові у пацієнтів з СОАС була значно нижчою порівняно з контрольною групою, що свідчить про кореляцію між СОАС та концентрацією тестостерону в сироватці крові [79].

Слід пам'ятати патофізіологічні механізми погіршення СОАС при тяжкому нелікованому апное сну. У чоловіків з гіпогонадізмом потрібно проводити опитування з приводу можливого апное сну [80]. Лікування гіпогонадізму замісною гормональною терапією (ЗГТ) може знижувати тонус дихальних м'язів і спричиняти колапс дихальних шляхів; підвищувати метаболічну потребу в кисню, викликаючи гіпоксію; впливати на центральні нейросенсорні реакції на гіпоксію та гіперкапнію [81].

Найбільш правдоподібна модель даного стану це – дестабілізація дихальної регуляції центрального типу у поєднанні з підвищеним метаболічним навантаженням [82].



Епідеміологічні дані, які наведені в великому когортному дослідженні свідчать про те, що частота розвитку СОАС була вищою серед тих, хто отримував замісну гормональну терапію (ЗГТ) (16,5 %) у порівнянні з контрольною групою (12,7 %) [83].

Лептинорезистентність сприяє зменшенню секреції гонадотропін-рилізінг-гормону, що, у свою чергу, веде до зниження рівня тестостерону в чоловіків. Крім того, підвищена концентрація лептину опосередковано пригнічує тестостерон утворення в яєчках [84]. Рецептори лептину виявляються у тканинах яєчок, зокрема на сперматогоніях, сперматоцитах та клітинах Сертолі [85].

Метааналіз 44 досліджень, що охопив 20 367 пацієнтів з ожирінням та 1386 осіб із цукровим діабетом, показав, що як ожиріння, так і ЦД асоціюються не лише зі зниженням рівня тестостерону, але й із погіршенням показників спермограми. Зокрема, відзначено зменшення об'єму еякуляту, кількості та рухливості сперматозоїдів порівняно з групами пацієнтів без ожиріння, а також із групами з нормальним рівнем глікемії [86, 87].

#### **1.4. Можливості корекції СОАС у пацієнтів з інсулінорезистентністю: перспективи комплексної терапії**

Враховуючи роль та наслідки від вище перелічених станів, пацієнтам потрібно проводити діагностичні обстеження для виявлення обструктивного апное сну на будь якому рівні медичної допомоги [88].

Насамперед, лікування складається з деяких етапів. Перший – це зміна способу життя, який дозволить зменшити інсулінорезистентність та покращить харчову поведінку пацієнта. До зміни способу життя відноситься: модифікація харчування, раціональне харчування; приєднання щоденної фізичної активності, різного ступеню сили залежно від можливостей та стану здоров'я пацієнта.

В дослідженні, де брали участь 146 учасників оцінювалась динаміка зниження інсуліну, ліпідограми та загального стану, а саме рівень АТ, пульсу – зменшення маси тіла та лікування СРАР-терапією, комбінована терапія супроводжувалось зниженням ІР, тригліцеридів та зниженням ознак запалення [89].

Відповідне харчування в загальному сприяє покращенню якості та тривалості життя в будь якому віці, зниженням виникнення ризику серцево-судинних подій, порушення толерантності до вуглеводів, виникнення ЦД. Починаючи з ранніх стадій життя адекватне забезпечення поживними речовинами має глобальний вплив на майбутнє та вирішальне значення для забезпечення фізичного та розумового розвитку [90].

В теперішніх умовах хронічного стресу фіксується збільшення розладів харчової поведінки, таких як конвульсивне переїдання або нестачу харчування. В даному випадку потрібна своєчасна підтримка лікарів, які зможуть розпізнати причину та надати кваліфіковану медичну допомогу, яка в свою чергу дасть позитивну відповідь на даний стан [91].

Наступний етап полягає у використанні золотого стандарту для лікування тяжкого ступеня ОАС, зокрема СРАР-терапії. Це безперервний позитивний тиск у дихальних шляхах, який запобігає перекриттю верхніх дихальних шляхів [92]. Генератор потоку налаштований на певний тиск, щоб створити силу, достатню для підтримки прохідності дихальних шляхів і подолання дихальних розладів.

Забезпечення даним методом лікування під час сну зменшує фрагментацію сну та долає симптоми обструктивного апное. Постійний позитивний тиск у дихальних шляхах є довгостроковим лікуванням, яке вимагає комплаєнсу та відповідальності пацієнта [93].

Лікування за допомогою CPAP терапії доведено покращує цифри АТ, як вночі так і вдень. Науковці досліджували зменшення рецидивів ФП у пацієнтів, які пройшли лікування в кардіохірургії [94,95].

Прихильність пацієнтів до терапії та загальна тривалість нічного використання CPAP є важливими чинниками, що визначають її клінічну ефективність. Дослідження демонструють, що дотримання лікування суттєво залежить від коректного підбору параметрів CPAP-терапії та досягнення відчутного терапевтичного ефекту. Це має особливе значення для хворих із середньою формою тяжкості і тяжким перебігом ОАС, у яких оптимізація налаштувань пристрою безпосередньо впливає на результати лікування [96].

У низці досліджень, присвячених впливу CPAP-терапії на ІР у пацієнтів із предіабетом, отримано обнадійливі результати. Дані двох невеликих клінічних робіт показали, що у хворих із порушеною толерантністю до глюкози застосування CPAP сприяє суттєвому підвищенню чутливості до інсуліну. Важливо підкреслити, що в обох дослідженнях ефективність терапії тісно корелювала з достатньою тривалістю нічного використання апарату [97,98].

Зокрема, у рандомізованому дослідженні за участю 39 пацієнтів, яким CPAP-терапію проводили в умовах лабораторії сну протягом двох тижнів із щонічним застосуванням не менше восьми годин, було відзначено покращення інсулінової чутливості та результатів перорального глюкозотолерантного тесту [97]. Аналогічні позитивні зміни продемонстровано й в іншому дослідженні, де середня тривалість нічного використання CPAP становила 4,8 години [98].

Фінальним – третім – етапом лікування є поповнення дефіцитних станів організму. На сьогоднішній день є надзвичайно важлива тема, а саме роль вітаміну D на перебіг ІР та/або МС. Його рецептори знаходяться по всьому організму та беруть участь в активних біологічних процесах [99]. Багато науковців досліджують

вітамін D з різними патологічними станами та демонструють зв'язок між рівнем вітаміну D і ЦД 2 типу, МС та ІР.

У метааналізі, опублікованому в 2021р. (огляд досліджень до грудня 2020р.: 38 крос-секційних досліджень, 1 – типу випадок-контроль і 4 когортних дослідження з репрезентативними вибірками), показано, що нормальний вміст вітаміну D порівняно з його дефіцитними станами значущо впливав на зниження ризику розвитку МС; у розвинених країнах – на 43 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,49-0,65), у країнах, що розвиваються, – на 40 % (95 % ДІ 0,52-0,70) [100].

Дефіцит або недостатність вітаміну D за даними деяких авторів є фактором ризику виникнення або прогресування ендокринних захворювань, а саме ожиріння та ЦД 2 типу [101,102]. В іншому дослідженні було обстежено 192 особи, 96 осіб з ОАС та 96 здорових учасників, в контрольній групі. Результати виявили вищу поширеність дефіциту вітаміну D серед групи з ОАС порівняно з контрольною групою [103].

**Резюме:** У зв'язку з актуальністю теми особливої уваги потребує детальне дослідження та вивчення синдрому обструктивного апное сну та інсулінорезистентності. СОАС слід розглядати не лише як порушення дихання під час сну, а як системне захворювання, що має багатовекторний вплив на гормональний гомеостаз та перебіг коморбідної ендокринної патології, що підкреслює необхідність комплексного міждисциплінарного підходу до діагностики та лікування таких пацієнтів. Тому важливою складовою є рання та своєчасна діагностика та усунення небажаних серцево-судинних ускладнень.

## **РОЗДІЛ 2**

### **МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

#### **2.1. Дизайн дослідження, загальна характеристика груп пацієнтів та визначення головних змінних дослідження та обсягу дослідження**

Науково-дослідна робота виконувалася на базі ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України» та на кафедрі ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в період з 2022 по 2025 рр.

Поставленої мети дослідження досягнуто шляхом обстеження 79 пацієнтів та 12 здорових осіб контрольної групи, без ожиріння та СОАС, які проходили амбулаторне або стаціонарне лікування в ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України» та 31 особа, яка пройшла опитування щодо якості осіб. В подальшому на кожному етапі дослідження вони були розподілені на групи для подальшого проведення дисертаційної роботи. Діагноз виставляли на підставі скарг, анамнезу, даних фізикального обстеження та результатів загально-клінічних, діагностичних та лабораторних методів обстеження відповідно до сучасних настанов та клінічних протоколів.

Критеріями включення в дослідження були: пацієнти з ІР та клінічними проявами СОАС; вік пацієнтів старше 18 років. Підписана індивідуальна згода пацієнта на участь у дослідженні. Критеріями виключення були пацієнти з центральним апное сну.

Критерії не включення: відмова пацієнта від підписання інформованої згоди; вік пацієнта до 18 років; участь в будь-якому іншому клінічному випробуванні; вагітність, лактація; пацієнти з гострими станами та важкою супутньою патологією.

#### **Дизайн дослідження**

Дисертаційна робота виконувалась в декілька етапів.

Перший етап включав в себе проведення кардіореспіраторного моніторингу 78 пацієнтам з різними метаболічними порушеннями та ступнем тяжкості СОАС за допомогою кардіореспіраторного моніторингу SOMNOtouch RESP есо (SOMNOmedics, Німеччина). Оцінювали вплив СОАС на клініко-інструментальні показники у хворих на ожиріння, завданням було встановити кореляційні зв'язки між характеристиками кардіореспіраторного моніторингу сну та морфофункціональними параметрами, показниками вуглеводного та ліпідного обміну. Визначили 3 групи пацієнтів. До першої групи увійшло 26 хворих з легким і середнім ступенями СОАС з ожирінням, до другої (n = 26) – з тяжкою формою СОАС з ожирінням та до третьої групи порівняння (n = 26) – хворі на ожиріння без СОАС.

Другий етап містив обстеження 69 пацієнтів, які мали показник індексу НОМА  $\geq 2,5$  та чинники ризику СОАС. Кінцевою точкою дослідження було визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові та порівняння його залежно від ступеня тяжкості СОАС. Пацієнти були розподілені на 4 групи. Перша група – пацієнти з тяжкою формою СОАС (n = 34), друга група – середня форма тяжкості (n = 17), третя група – легкий ступінь (n = 7) та четверта група порівняння (n = 11). Визначався рівень вітаміну D у пацієнтів залежно від ступеня тяжкості СОАС.

Третім етапом було залучено 46 пацієнтів із комбінацією складових метаболічного синдрому (ожирінням, порушенням вуглеводного обміну, СОАС, гіпогонадізмом) і 12 соматично здорових осіб (контрольна група). У всіх пацієнтів методом імуноферментного аналізу визначали рівень ФКН/СХЗСL1.

На наступному етапі було залучено 77 осіб чоловічої статі, які мали надмірну масу тіла або ожиріння для дослідження впливу СОАС на андрогенний статус пацієнтів. Пацієнтів було розділено на 3 групи: перша група – пацієнти на СРАР терапії (n = 26); друга група – СРАР + ЗГТ (n = 17); та третя група порівняння – лише ЗГТ (n = 25).

Завершальним етапом дослідження було проведення опитування та порівняння територіальних складових, а саме місто Київ та Сумська область з метою оцінки взаємозв'язку між якістю сну (за PSQI) та якістю життя/станом здоров'я (за EQ- 5D-5L) у дорослих пацієнтів та визначити, чи асоціюється гірша якість сну з нижчими індексами EQ-5D-5L та шкалою EQ-VAS. Було опитано 17 осіб з Сумської області та 14 осіб ВПО з м. Києва.

## **2.2. Методи дослідження**

У процесі виконання дослідження використовували наступні методи обстеження пацієнтів: аналіз скарг, анамнезу хвороби, анамнезу життя; фізикальне обстеження, в тому числі, із визначенням антропометричних показників (ІМТ, окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС)); загальноприйнятні лабораторні тести за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України проводились в лабораторії ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України» (сертифікат № ПТ-2/25 від 03.01.2025 року), а саме: біохімічне дослідження крові (глюкоза крові, індекс НОМА-IR = (глюкоза натще x інсулін натще)/22,5, рівень HbA1c, фракталкіну, ліпідограми, загального тестостерону, вітаміну D).

Для діагностики СОАС використовувався кардіореспіраторний моніторинг SOMNOtouch RESP eco (SOMNOmedics, Німеччина). Сертифікат відповідності UA.TR.001.0753.30.01058-23 від 26.10.2023 року. Додатково проводили анкетування за допомогою уніфікованих опитувальників для оцінки якості життя (опитувальник EQ-5D-5L) та Пітсбурзький опитувальник якості сну (PSQI). Проведено статистичний аналіз.

## **2.3 Методи загальноклінічного обстеження**

Фізикальне обстеження проводили за загальноприйнятими методиками [104]. Визначали зріст (у см), масу тіла (у кг) та обчислювали ІМТ: маса тіла (кг) / зріст<sup>2</sup> (м) або за допомогою калькулятора ІМТ [105], вимірювали окружність талії (ОТ) (у см) [106].

При оцінці ІМТ користувались класифікацією, рекомендованою настановами [106]:

Нормальна маса тіла – вважалась при ІМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>;

Надлишкова маса тіла – 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>;

Ожиріння I ступеня – 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>;

Ожиріння II ступеня – 35-39,9 кг/м<sup>2</sup>;

Ожиріння III ступеня  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>.

ОТ визначали на видосі (за умови невтягування живота) по уявній лінії, що проходить по верхньому краю гребенів клубових кісток, за допомогою сантиметрової стрічки та окружність стегон на рівні великих відростків стегнових кісток [107], ОТ – менше ніж 80 см у жінок, менше ніж 94 см у чоловіків [105] визначали за норму. При оцінці показника ОТ для чоловіків показник ОТ <94 см вважали низьким, 94-102 см – високим, >102 см – дуже високим. Для жінок показник ОТ <80 см вважали низьким, 80-88 см – високим, >88 см – дуже високим [106].

Визначали співвідношення ОТ/ОС. Величина цього співвідношення більше 0,95 (0,95), у чоловіків і більше 0,85 у жінок свідчить про патологічне відкладення жиру в абдомінальній ділянці.

Із методів фізикальної оцінки стану серцево-судинної системи також проводили вимірювання артеріального тиску (на правій руці, сидячи, після 5 хвилин відпочинку (за допомогою механічного тонометра Longevita LS-4, Китай) і підрахунок частоти серцевих скорочень згідно чинних рекомендацій [108].

#### **2.4 Лабораторні методи дослідження**

Зразки венозної крові брали у досліджених осіб натще у ранковий час після 10-12 годинного голодування.

Виконання усіх лабораторних тестів проводили відповідно до вимог положень належної лабораторної практики (Good Laboratory Practice – GLP) [109].

Біохімічні дослідження виконували на аналізаторі BECKMAN Coulter Access (США). Визначення рівня 25-ОН Vitamin D Total представляє собою



хемілюмінесцентний імунний аналіз з використанням парамагнітних частинок, застосовуваний для кількісного визначення концентрації загального 25-гідроксिवітаміну D [25(OH)D] в людській сироватці і плазмі з використанням систем імунного аналізу Access 2. Результати є допоміжними в оцінці достатності вітаміну D.

Принцип методології 25-0H Vitamin D Total є двостадійним імуноферментним аналізом конкурентного зв'язування. При першій інкубації проба додається до реакційного посуду з ВДЗБ-вивільнюючим агентом і парамагнітними частинками, покритими моноклональними антитілами вівці анти-25-0H вітамін D. 25-0H вітамін D вивільнюється з ВДЗБ і зв'язується з іммобілізованими моноклональними антитілами анти-25-0H вітамін D на твердій фазі. Далі додається кон'югат аналога 25-0H вітаміну D лужної фосфатази, який конкурує за зв'язування з іммобілізованими моноклональними антитілами анти-25-0H вітамін D. Після другої інкубації матеріали, зв'язані з твердою фазою, утримуються в магнітному полі, а незв'язані матеріали вимиваються. Після цього в пробірку додається хемілюмінесцентний субстрат Lumi-Phos\* 530, а випромінювання, що генерується в процесі реакції, вимірюється люмінометром. Світіння обернено пропорційне концентрації 25-0H вітаміну D в пробі. Кількість аналізованої речовини в пробі визначається за зберігаємою багатокрапковою калібрувальною кривою. Комплект реагентів Access 25-0H Vitamin D Total (для використання на системах імунологічного аналізу Access 2 Immunoassay).

Таблиця 2.1

**Інтерпретація рівня вітаміну D згідно з інструкцією до використання**

Вміст вітаміну D	Діапазон концентрацій вітаміну D
	нг/мл
Дефіцит	< 20
Недостатність	Від 20 до < 30
Достатній	30-100
Верхня межа безпеки	> 100

Концентрацію загального тестостерону в крові верифікували за допомогою набору реагентів (Access Testosterone Reagent Pack). Принцип визначення заключається Тест Access Testosterone на методі конкурентного імуоферментного зв'язування.

Зразок додається в реакційну пробірку, що містить розчин для підготовки проб мишачі моноклональні антитіла до тестостерону, кон'югати лужної фосфатази з тестостероном та парамагнітні частинки, покриті козячими антимишачими поліклональними антитілами.

Тестостерон у зразку завдяки дії розчину для підготовки проб звільняється від зв'язуючого транспортного білка і конкурує з кон'югатами тестостерону та лужної фосфатази за зв'язування з обмеженою кількістю специфічних моноклональних антитіл до тестостерону. В результаті комплекси антиген-антитіло зв'язуються з антитілами, нанесеними на парамагнітні частки (твердофазний аналіз).

Після інкубації реакційного середовища виконується відділення зв'язаного матеріалу в магнітному полі та відмивання незв'язаної речовини. До реакційного середовища додається хемілюмінесцентний субстрат, Lumi-Phos\* 530; генерується в результаті реакції випромінювання вимірюється люмінометром. Інтенсивність світла обернено пропорційна концентрації тестостерону у зразку. Кількість речовини, що визначається, встановлюється за допомогою збереженої

калібрувальної кривої, побудованої по кількох точках. Референтні норми для загального тестостерону 13-27 нмоль/л.

HbA1c у крові визначали за допомогою аналізатора BIO-RAD (США) з використанням набору реагентів «D-10™ Dual Program HbA» («BIO RAD», США). Програма визначення гемоглобіну A1c D-10™ компанії Біо-Рад призначена для визначення відсотка гемоглобіну A1c у цілісній крові людини за допомогою іонообмінної вискоєфективної рідинної хроматографії. Програма визначення гемоглобіну A1c, з D-10 призначена для використання лише у поєднанні із системою визначення гемоглобіну D-10 компанії Біо-Рад. Програма для використання з метою діагностики *in vitro*.

Програма визначення гемоглобіну A1c, D-10 заснована на принципах іонообмінної вискоєфективної рідинної хроматографії. D-10 автоматично розводить пробу, після чого здійснюється ін'єкція проби аналітичний картридж. D-10 створює в картриджі запрограмований буферний градієнт зростання концентрації іонів, завдяки якому здійснюється поділ гемоглобінів на основі їх іонних взаємодій з матеріалом картриджа. Потім розділені гемоглобіни проходять через проточний осередок фільтрального фотометра, де здійснюються вимірювання змін поглинання при довжині хвилі 415 нм. Референтні значення та критерії визначення діагнозу згідно наказу МОЗ України від 24.07.2024 № 1300 "Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу у дорослих»

Таблиця 2.2

## Значення рівня глікованого гемоглобіну

Норма	HbA1c $\leq$ 5,6
Предіабет	HbA1c 5,7-6,4%
Цукровий діабет	HbA1c $\geq$ 6,5% (48 ммоль/моль)

\*Згідно з наказом МОЗ України від 24.07.2024 № 1300

Глюкозу крові визначали за допомогою ферментативного УФ-тесту (гексокіназний метод) для кількісного визначення глюкози в сироватці на аналізаторах Beckman Coulter серії AU. Принцип методу полягає в: глюкоза фосфорилується гексокіназою (ГК) в присутності аденозинтрифосфату (АТФ) та іонів магнію з утворенням глюкозо-6-фосфату й аденозиндифосфату (АДФ). Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (Г-6Ф-ДГ) специфічно окисняє глюкозо-6-фосфат до глюконат-6-фосфату з одночасним відновленням НАД<sup>+</sup> до НАДН. Збільшення абсорбції при 340 нм пропорційне концентрації глюкози в пробі.

Референтні значення для дорослих в сироватці крові натще 4,1-5,9 ммоль/л. Разом з глюкозою крові визначався рівень інсуліну за допомогою наборів реагентів на методі конкурентного імуоферментного зв'язування. Референтні значення інсуліну крові 1,9-23,00 мкМОл./мл. З отриманих результатів вираховувався індекс НОМА за формулою:

$$\text{інсулін натще (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)} / 22,5.$$

Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ).

Рівень ЗХС, ТГ, ХС ЛПНГ, тригліцериди у сироватці крові визначали аналізатором BECKMAN Coulter Access (США) ферментативним колориметричним тестом для кількісного визначення холестерину та холестерину ЛПНГ в сироватці та плазмі людини на аналізаторах Beckman Coulter серії AU.

Методика визначення холестерину ґрунтується на послідовних ферментативних реакціях, у яких холестерин перетворюється на забарвлений

продукт, що підлягає спектрофотометричному вимірюванню. У цій процедурі складні ефіри холестерину в пробі гідролізуються холестеринестеразою (СНЕ). Утворений вільний холестерин окиснюється холестериноксидазою (СНО) до холестен-3-она з одночасним формуванням пероксиду водню ( $H_2O_2$ ). Надалі пероксид водню реагує з 4-аміноантипірином і фенолом у присутності пероксидази (РОD), утворюючи хромофор. Синтезований червоний хіноніміновий барвник оцінюють спектрофотометрично при 540/600 нм за збільшенням абсорбції.

Нормою для ХС, вважали  $< 4,5$  ммоль/л, нормою ТГ вважали рівень  $< 1,7$  ммоль/л.

Рівень ХС ЛПНГ вираховували за алгоритмом діагностики дисліпопротеїнемії за допомогою математичної формули W. T. Friedwald:

$$\text{ХС ЛПНГ} = 3\text{ХС} - [\text{ХС ЛПВГ} + (\text{ТГ}/2,2)] \quad (2.6).$$

За норму вважали ХС ЛПНГ  $< 2,6$  ммоль/л для пацієнтів із помірним серцево-судинним ризиком,  $< 1,8$  ммоль/л – для осіб високого серцево-судинного ризику та  $< 1,4$  ммоль/л – для дуже високого серцево-судинного ризику згідно з оновленими європейськими рекомендаціями з лікування дисліпідемії за 2025 р. [110].

Визначення рівня фракталкіну імуноферментним методом проводилось із використанням реактивів «Human CX3CL1(Chemokine C-X3-C-Motif Ligand 1) ELISA Kit» (Німеччина).

## 2.5. Інструментальні методи дослідження

Кардіореспіраторний моніторинг SOMNOtouch RESP eco (SOMNOmedics, Німеччина) – це скринінгова кардіореспіраторна система, призначена для реєстрації, збереження та аналізу біосигналів пацієнта під час сну. Її використовують для виявлення дихальних порушень (апноє), епізодів пробудження, зниження рівня сатурації крові та інших факторів ризику з метою підтримки діагностики, корекції лікування та подальшого контролю терапії.

Пристрій може застосовуватися у пацієнтів як у домашніх умовах, з попереднім інструктажем так і в стаціонарі. Усі зареєстровані дані зберігаються й

опрацьовуються безпосередньо в апараті, а результати аналізу відображаються на комп'ютері на наступний день, після використання через USB-інтерфейс для подальшої детальної обробки.

Під час сну визначаються такі параметри: вимірювання потоку/тиску СРАР/хропіння, насичення киснем крові (SpO<sub>2</sub>), частоти пульсу, плетизмограма – графічне зображення змін об'єму окремих органів і частин організму або всього тіла людини, активністю під час ночі, дихальні зусилля та положення тіла. Дихання вимірюється за допомогою індивідуальної назально-оральної або назальної канюлі.

У всіх пацієнтів оцінювали індекс апное/гіпопное, а саме тривалість та кількість зупинок дихання під час сну.

Таблиця 2.3

### Ступінь тяжкості синдрому обструктивного апное сну СОАС [111]

Ступінь тяжкості СОАС	Кількість подій за год
Легкий ступінь	$\geq 5$ та $< 15$
Середній ступінь	$\geq 15$ та $\leq 30$
Тяжкий ступінь	$> 30$ /год

### 2.6. Оцінка якості життя та якості сну у пацієнтів з синдромом обструктивного апное сну та інсулінорезистентністю (анкетування)

Опитувальник EQ-5D-5L: візуальна шкала оцінки якості життя. Даний опитувальник складається з двох частин. У першій частині пацієнту необхідно вибрати одне твердження, яке характеризує його стан здоров'я на даний момент (включно хода, самообслуговування, повсякденна активність, наявність болу/дискомфорту, наявність тривоги/депресії), які пацієнт заповнює шляхом відмітки (рис. 2.1). Друга – візуальна шкала оцінки якості життя з градуванням від 0 до 100, визначеної для суб'єктивної оцінки стану власного здоров'я пацієнтом, де 100 – найвищий можливий рівень, а 0 – це найнижчий (рис. 2.2).

Рисунок 2.1

## Опитувальник EQ-5D-5L якості життя

Для кожної групи тверджень позначте, будь ласка, ОДНУ клітинку, що найбільш точно передає СЬОГОДНІШНІЙ стан Вашого здоров'я.

**РУХЛИВІСТЬ**

- У мене немає проблем з пересуванням пішки
- У мене є незначні проблеми з пересуванням пішки
- У мене є помірні проблеми з пересуванням пішки
- У мене є серйозні проблеми з пересуванням пішки
- Я не можу ходити пішки

**ДОГЛЯД ЗА СОБОЮ**

- У мене немає проблем із самостійним миттям або одяганням
- У мене є незначні проблеми із самостійним миттям або одяганням
- У мене є помірні проблеми із самостійним миттям або одяганням
- У мене є серйозні проблеми із самостійним миттям або одяганням
- Я нездатний(-а) самостійно митися або вдягатися

**ЗВИЧАЙНА ПОВСЯКДЕННА ДІЯЛЬНІСТЬ** (наприклад, робота, навчання, хатня робота, участь у справах сім'ї або дозвілля)

- Я можу без труднощів займатися своєю звичайною повсякденною діяльністю
- Виконуючи звичайну повсякденну діяльність, я відчуваю незначні труднощі
- Виконуючи звичайну повсякденну діяльність, я відчуваю помірні труднощі
- Виконуючи звичайну повсякденну діяльність, я відчуваю серйозні труднощі
- Я нездатний(-а) займатися звичайною повсякденною діяльністю

**БІЛЬ / ДИСКОМФОРТ**

- Я не відчуваю болю або дискомфорту
- Я відчуваю незначний біль або дискомфорт
- Я відчуваю помірний біль або дискомфорт
- Я відчуваю сильний біль або дискомфорт
- Я відчуваю надзвичайно сильний біль або дискомфорт

**ТРИВОГА / ДЕПРЕСІЯ**

- Я не відчуваю тривоги або депресії
- Я відчуваю незначну тривогу або депресію
- Я відчуваю помірну тривогу або депресію
- Я відчуваю сильну тривогу або депресію
- Я відчуваю надзвичайно сильну тривогу або депресію

• Ми хотіли би дізнатися, наскільки гарний або поганий стан Вашого здоров'я СЬОГОДНІ.  
 • На шкалі подано значення від 0 до 100.  
 • 100 відповідає найкращому стану здоров'я, який Ви можете собі уявити.  
 • 0 відповідає найгіршому стану здоров'я, який Ви можете собі уявити.  
 • Щоби показати, який у Вас СЬОГОДНІ стан здоров'я, поставте на шкалі хрестик (X).  
 • У поданій нижче клітинці запишіть, будь ласка, число, яке Ви відмітили на шкалі.

СТАН ВАШОГО ЗДОРОВ'Я СЬОГОДНІ =

3

Ukraine (Ukrainian) © 2010 EuroQol Group EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

Другий опитувальник PSQI, містить сім компонентів (суб'єктивна якість сну, затримка сну, тривалість сну, ефективність сну, порушення сну, вживання снодійних препаратів та денна дисфункція) [112,113,114]. Кожний компонент оцінюють окремо та нараховують бали від 0 до 3. Якщо сумарний бал  $> 5$ , то це свідчить про порушення сну.



Рисунок 2.2

## Пітсбурзький опитувальник якості сну

**Пітсбурзький опитувальник якості сну (PSQI)***Наступні питання стосуються Вашого сну протягом минулого МІСЯЦЯ.***1. В який час Ви зазвичай лягали спати протягом останнього місяця?**

Звичайний час відходу до сну

**2. Скільки часу (хвилин) Вам зазвичай потрібно, щоб заснути (протягом останнього місяця)?**

Кількість хвилин

**3. В який час Ви зазвичай прокидалися протягом останнього місяця?**

Звичайний час підйому

**4. Скільки годин в середньому Ви спали за ніч протягом останнього місяця? (Кількість годин може відрізнятись від кількості часу, проведеного в ліжку).**

Кількість годин сну за ніч

*Для кожного з решти питань виберіть одну найбільш прийнятну відповідь. Будь ласка, дайте відповіді на всі питання.***5. Протягом минулого місяця як часто у Вас були проблеми зі сном, тому що Ви (а) не могли заснути протягом 30 хвилин**

Жодного разу за останній місяць	Менше ніж раз на тиждень	Один-два рази на тиждень	Три та більше разів на тиждень

**(б) прокидалися посеред ночі або під ранок**

Жодного разу за останній місяць	Менше ніж раз на тиждень	Один-два рази на тиждень	Три та більше разів на тиждень

**(в) були змушені вставати, щоб скористатися ванною кімнатою**

Жодного разу за останній місяць	Менше ніж раз на тиждень	Один-два рази на тиждень	Три та більше разів на тиждень

**(г) не могли вільно дихати**

Жодного разу за останній місяць	Менше ніж раз на тиждень	Один-два рази на тиждень	Три та більше разів на тиждень

**(г) кашляли чи голосно хропіли**

Жодного разу за останній місяць	Менше ніж раз на тиждень	Один-два рази на тиждень	Три та більше разів на тиждень

**(д) відчували, що Вам холодно**

Жодного разу за останній місяць	Менше ніж раз на тиждень	Один-два рази на тиждень	Три та більше разів на тиждень

**(е) відчували, що Вам жарко**

Жодного разу за останній місяць	Менше ніж раз на тиждень	Один-два рази на тиждень	Три та більше разів на тиждень

**(е) бачили погані сні**

Жодного разу за останній місяць	Менше ніж раз на тиждень	Один-два рази на тиждень	Три та більше разів на тиждень

(ж) вічували біль

Жодного разу за останній місяць	Менше ніж раз на тиждень	Один-два рази на тиждень	Три та більше разів на тиждень
---------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------------

(з) інша причина, будь ласка, напишіть

Як часто за минулий місяць у Вас були проблеми зі сном через цю причину?

Жодного разу за останній місяць	Менше ніж раз на тиждень	Один-два рази на тиждень	Три та більше разів на тиждень
---------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------------

6. Як би Ви охарактеризували якість Вашого сну за останній місяць?

Дуже висока	
Досить висока	
Швидше низька	
Дуже низька	

7. За минулий місяць як часто Ви приймали ліки, які допомагають заснути?

Жодного разу за останній місяць	Менше ніж раз на тиждень	Один-два рази на тиждень	Три та більше разів на тиждень
---------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------------

8. Як часто за минулий місяць Вам було складно «не спати» під час керування автомобілем, в період прийому Ёжі або в процесі соціальної діяльності?

Жодного разу за останній місяць	Менше ніж раз на тиждень	Один-два рази на тиждень	Три та більше разів на тиждень
---------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------------

9. За минулий місяць наскільки складно було Вам зберігати достатній настрій для того, щоб зробити всі справи?

Зовсім не складно	
Лише трохи складно	
В деякій мірі складно	
Дуже складно	

10. Чи є у Вас партнер, з яким Ви ділите ліжко, або сусід по кімнаті?

Ні, проживаю один(на) в кімнаті	
Партнер/сусід живуть в іншій кімнаті	
Партнер/сусід в тій же кімнаті, в іншому ліжку	
Ділимо одне ліжко (з партнером)	

11. Якщо у Вас є статевий партнер або сусід по кімнаті, запитасте його/її, як часто за минулий місяць у Вас були:

(а) Гучне хрюпіння

Жодного разу за останній місяць	Менше ніж раз на тиждень	Один-два рази на тиждень	Три та більше разів на тиждень
---------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------------

(б) Тривалі затримки дихання під час сну

Жодного разу за останній місяць	Менше ніж раз на тиждень	Один-два рази на тиждень	Три та більше разів на тиждень
---------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------------

(в) Посмикування ногами під час сну

Жодного разу за останній місяць	Менше ніж раз на тиждень	Один-два рази на тиждень	Три та більше разів на тиждень
---------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------------

(г) Епізоди дезорієнтації в період сну

Жодного разу за останній місяць	Менше ніж раз на тиждень	Один-два рази на тиждень	Три та більше разів на тиждень
---------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------------

(г) Інші прояви неспокою під час Вашого сну: будь ласка, опишіть

Жодного разу за останній місяць	Менше ніж раз на тиждень	Один-два рази на тиждень	Три та більше разів на тиждень
---------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------------

## 2.7 Статистичні методи дослідження

Статистичний аналіз виконано із використанням програмного забезпечення SPSS v. 25.0 (IBM, USA). Статистичну обробку виконано після формування бази даних у Microsoft Excel. Для аналізу даних використовували непараметричні методи статистичного аналізу у зв'язку з малим об'ємом вибірки та розподілом показників,

що відрізняється від нормального. Середні значення представлено у вигляді медіани з 25 та 75 персентилями – Me[QI QIII]. Для порівняння середніх значень використовували критерій для незалежних вибірок Манна-Уїтні. Порівняння частот (якісні змінні) виконували за допомогою методу кутового перетворення Фішера з урахуванням поправки Йейтса, критерію хі-квадрат (двобічна критична ділянка) із z-критерієм для апостеріорного аналізу. Кореляційний аналіз проводили за допомогою критерію Спірмена. Для встановлення причино-наслідкових зв'язків використовували лінійний та багатофакторний регресійний аналіз зі значеннями уточненим R2 (adjR2).

При нормальному розподілі даних застосовували параметричний критерій t Стьюдента. Результати наведено у вигляді середньої арифметичної величини (M) і стандартного відхилення (SD). Для перевірки нульової гіпотези застосовували непараметричний ранговий критерій Вілкоксона для зв'язаних груп.

Перевірку розподілу показників здійснювали за критеріями Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова. Для міжгрупових порівнянь застосовували критерій Краскела-Уоліса (ANOVA). Статистично значущою вважали різницю при  $p < 0,05$ .

## **2.8 Дотримання вимог біоетики**

Робота проводилась на засадах етичних принципів щодо досліджень за участю людей (Гельсінська декларація) [115], положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP – good clinical practice) та чинним законодавством України. Перед початком дослідження та до проведення будь-яких процедур учасникам було повністю роз'яснено мету і методологію дослідження, після чого вони надали письмову інформовану згоду на участь.

Формуляр інформованої згоди та протокол обстеження пацієнтів були затверджені комісією з етики НМУ імені О.О. Богомольця для планування дисертаційної роботи (Протокол №164 від 21.11.2022) та захисту (Протокол №200 від 24.11.2025)

## РОЗДІЛ 3

### КАРДІОРЕСПІРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ І СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ ТА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З РІВНЕМ ВІТАМІНУ D

#### **3.1 Порівняльна характеристика індексу десатурації, індексу апное/гіпопное та супутніх метаболічних розладів у досліджуваних групах пацієнтів**

На даному етапі дослідження проводили кардіореспіраторний моніторинг пацієнтам (n=78) з різними метаболічними порушеннями та ступнем тяжкості СОАС, які звернулись за консультативною допомогою в ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканини» МОЗ України.

Узагальнена характеристика пацієнтів, що були включені в дане дослідження наведено в таблиці 3.1.

У загальній вибірці пацієнтів, що були включені у даний етап дослідження, статистично значуще переважали чоловіки ( $p < 0,001$ ), пацієнти з ожирінням III ступеня ( $p < 0,001$ ), ЦД середнього ступеня тяжкості ( $p < 0,001$ ) та з дефіцитом/недостатністю вітаміну D ( $p = 0,009$ ).

У пацієнтів брався до уваги індекс десатурації – це середня кількість епізодів апное за годину із зниженим насиченням крові киснем більше ніж на 4% від початкової точки.

Індекс десатурації (ІД) у цих пацієнтів перебував в межах від 0,6 до 111,3 (в середньому – 49,2 [10,4; 79,8]).

Таблиця 3.1

**Антропометричні, клінічні та лабораторні характеристики пацієнтів**

<b>Характеристика</b>	<b>Значення</b>
Вік, роки (Ме [Q1; Q3]*)	46,0 [39,5; 53,5]
Стать, n (%)	
• Чоловіки	67 (85,9)
• Жінки	11 (14,1)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> (Ме [Q1; Q3])	39,6 [33,7; 46,3]
Ступінь надлишкової маси тіла, n (%):	
• Норма	2 (2,5)
• Надлишкова вага	7 (8,9)
• Ожиріння I ступеня	19 (24,3)
• Ожиріння II ступеня	15 (19,2)
• Ожиріння III ступеня	35 (44,9)
Супутнє порушення метаболізму глюкози, n (%):	
• Цукровий діабет 2 типу, середньої форми тяжкості	31 (39,8)
• Цукровий діабет 2 типу, тяжка форма	5 (6,4)
• Предіабет	7 (8,9)
• Відсутність ЦД	35 (44,9)
HbA1c, % (Ме [Q1; Q3])	6,3 [5,6; 8,5]
Інсулін (Ме [Q1; Q3])	23,0 [11,0; 37,6]
Індекс НОМА (Ме [Q1; Q3])	6,8 [3,6; 17,1]
Глюкоза (Ме [Q1; Q3])	6,2 [5,6; 7,8]
Холестерин (Ме [Q1; Q3])	5,6 [5,0; 6,5]
ЛПНЩ (Ме [Q1; Q3])	3,7 [3,1; 4,4]
ІАГ, за 1 год (Ме [Q1; Q3])	35,6 [11,2; 65,8]
Індекс десатурації	49,2 [10,4; 79,8]
Ступінь тяжкості ОАС, n (%)	
• Легкий	8 (10,4)
• Помірний	18 (23,0)
• Тяжкий	26 (33,3)
• СОАС відсутня	26 (33,3)
Рівні вітаміну D, нг/мл (Ме [Q1; Q3])	21,0 [15,9; 25,9]

**Примітка.** Середні значення представлені у вигляді медіани з 25 % та 75 % - Ме [Q1; Q3].  
ІМТ – індекс маси тіла, HbA1c – глікований гемоглобін, ІАГ – індекс апное/гіпопное, СОАС – синдром обструктивного апное сну.

При порівнянні (критерій Крускала – Воліса) середніх значень ІД між пацієнтами з різним ступенем СОАС та надлишкової маси тіла встановлено наявність статистично значущих відмінностей –  $p < 0,001$  та  $p = 0,003$  відповідно (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Порівняльна характеристика середніх значень ІД у пацієнтів з різним ступенем надлишкової маси тіла та тяжкості СОАС**

Показник	Ступінь надлишкової маси тіла					P-value
	Норма (n = 2)	Надлишкова вага (n = 7)	Ожиріння I ст. (n = 19)	Ожиріння II ст. (n = 15)	Ожиріння III ст. (n = 35)	
ІД	1,1 [0,5;-]	9,2 [1,5;-]	15 [6,3;52,4]	51,4 [2,5;85,8]	70,5 [23,0;85,8]	0,003
Показник	Ступінь тяжкості СОАС				P-value	
	Легкий (n = 8)	Середній (n = 18)	Тяжкий (n = 26)	Відсутній (n = 26)		
ІД	9,2 [1,6;14,6]	16,0 [9,8;23,0]	76,8 [56,2;85,9]	3,1 [0,8;3,9]	< 0,001	

**Примітка.** Середні значення представлені у вигляді медіани з 25 % та 75 % - Me [Q1; Q3]; порівняння здійснювали з використанням критерію Крускала-Воліса з апостеріорними множинними порівняннями за допомогою критерія Данна з урахуванням поправки Бонферроні, статистично значущою вважали різницю  $p < 0,05$ .

Апостеріорні множинні порівняння (критерій Данна з урахуванням поправки Бонферроні) отриманих результатів показали, що середні значення ІД статистично значуще відрізнялись між групами пацієнтів з ожирінням I та III ступенів ( $p = 0,013$ ). У пацієнтів з тяжким ступенем СОАС медіана ІД була статистично значуще більшою порівняно з відсутністю СОАС ( $p=0,001$ ), легким та середнім СОАС ( $p \leq 0,001$ ).

Статистично значущих відмінностей між пацієнтами за даним показником в залежності від тяжкості ЦД не виявлено,  $p = 0,05$  (критерій Крускала-Воліса) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Порівняльна характеристика середніх значень ІД (Me [Q1; Q3]) у пацієнтів з супутніми метаболічними порушеннями**

Показник	Супутні метаболічні порушення				P-value
	Предіабет (n = 7)	ЦД 2 типу, середня важкість (n = 31)	ЦД 2 типу, важка форма (n = 5)	ЦД відсутній (n = 35)	
ІД	48,4 [23,3;]	68,1 [25,0;81,3]	5,5 [0,8;34,2]	20,9 [3,8;78,8]	0,05

**Примітка.** Середні значення представлені у вигляді медіани з 25 % та 75 % - Me [Q1; Q3]; порівняння здійснювали з використанням критерію Крускала-Воліса з апостеріорними множинними порівняннями за допомогою критерія Данна з урахуванням поправки Бонферроні, статистично значущою вважали різницю  $p < 0,05$ .

Встановлено, що у загальній вибірці пацієнтів значення ІД статистично значуще корелювали (коефіцієнт Спірмена) зі значеннями ІМТ ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,001$ , зв'язок прямий, слабкий), холестерину ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,03$ , зв'язок прямий, слабкий), ІАГ ( $r = 0,92$ ,  $p < 0,001$ , зв'язок прямий, сильний), інсуліну ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,001$ , зв'язок прямий, середньої сили) та індексу НОМА ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,001$ , зв'язок прямий, середньої сили). Проте, подальший лінійний регресійний аналіз показав, що значення ІД достовірно залежали лише від значень ІАГ ( $\text{adj}R^2 = 0,838$ ,  $p < 0,001$ ). Значення ІД статистично значуще не відрізнялись у пацієнтів з різним забезпеченням вітаміном D,  $p = 0,28$ .

### 3.2 Кореляційний аналіз взаємозв'язків кардіореспіраторних показників із антропометричними та біохімічними параметрами

У подальшому пацієнтів було розділено на 3 групи. У першу групу залучено 26 пацієнтів з ІАГ < 30 епізодів на годину (нетяжкий ступінь СОАС), у другу групу – 26 хворих з ІАГ > 30 епізодів на годину (тяжкий ступінь СОАС), у третю групу – 26 хворих на ожиріння без СОАС. Групи були порівнянні за відсотковим співвідношенням чоловіків і жінок, середнім віком та ІМТ (табл. 3.4) [116].

Таблиця 3.4

#### Характеристика груп пацієнтів

Показник	Перша група (n = 26)	Друга група (n = 26)	Третя група (n = 26)
Маса тіла, кг	98,1 ± 18,3	114,2 ± 17,8*	96,2 ± 14,1
Зріст, м	170,9 ± 7,6	169,7 ± 8,1	171,9 ± 6,7
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,8 ± 2,3	37,4 ± 3,1*	33,1 ± 1,9
Окружність талії, см	114,7 ± 10,3	125,4 ± 11,7*	115,9 ± 10,5
Систолічний АТ, мм рт. ст.	145,1 ± 12,4	149,4 ± 12,5	144,8 ± 12,3
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	85,1 ± 4,9	88,3 ± 4,7	86,3 ± 4,2

**Примітка.** \* Різниця щодо показників першої групи статистично значуща (p < 0,05).

З антропометричних показників у кореляційний аналіз залучили зріст, масу тіла, ІМТ, ОТ та ОС, співвідношення ОТ/ОС.

Згідно з отриманими результатами збільшення маси тіла та величини ІМТ у хворих на ожиріння пов'язано зі збільшенням кількості й загальної тривалості епізодів апное/гіпопное, ІАГ, а також зі зниженням рівня SpO<sub>2</sub>. Параметри ОТ, ОС, ОТ/ОС прямо пропорційно корелювали з кількістю та тривалістю епізодів апное/гіпопное, ІАГ, негативно – з SpO<sub>2</sub>. Додатні значення коефіцієнта Спірмена r становили від 0,23 до 0,57, від'ємні – від –0,26 до –0,48 (p < 0,05). Підвищення



офісних значень САТ і ДАТ було пов'язане з наростанням ІАГ, загальної тривалості та кількості епізодів апное/гіпопное, а також зниженням SpO<sub>2</sub> [116].

Згідно з результатами дослідження показники маси тіла, ІМТ, ОТ й ОТ/ОС були асоційовані з рівнем SpO<sub>2</sub>. Від'ємні значення коефіцієнта Спірмена становили від -0,54 до -0,63 ( $p < 0,05$ ). Збільшення ОТ було пов'язане зі зменшенням SpO<sub>2</sub> ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,01$ ). Виявлено прямо пропорційний зв'язок між кількістю епізодів апное/гіпопное та ІМТ ( $r = +0,57$ ;  $p < 0,05$ ), а також між ІАГ і рівнем тригліцеридів ( $r = +0,55$ ) [116].

Із параметрів ліпідного спектра вміст ЗХС, ХС ЛПНГ і тригліцеридів прямо пропорційно корелював з кількістю та тривалістю епізодів апное/гіпопное ( $r = +0,46$ ,  $r = +0,48$ ,  $r = +0,42$ ), обернено пропорційно — із SpO<sub>2</sub> ( $r = -0,52$ ,  $r = 0,51$ ,  $r = -0,34$  відповідно,  $p < 0,05$ ). Виявлено обернено пропорційний зв'язок між показниками ЗХС, ХС ЛПНГ і SpO<sub>2</sub> ( $r = -0,32$  та  $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Установлено статистично значущу обернено пропорційну кореляцію між значеннями HbA<sub>1c</sub> і SpO<sub>2</sub> ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ). Показник SpO<sub>2</sub> обернено пропорційно корелював із рівнем глікемії ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,05$ ) [116].

### **Резюме:**

Нами вперше виявлено кореляційні зв'язки параметрів кардіореспіраторного моніторингу сну з деякими антропометричними характеристиками, показниками вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на ожиріння. Установлено негативний вплив СОАС на показники вуглеводного та ліпідного обміну в пацієнтів з ожирінням.

На даному етапі дослідження проведено поглиблену оцінку антропометричних, клініко-метаболічних та кардіореспіраторних параметрів у 78 пацієнтів з різним ступенем ожиріння та тяжкості СОАС. У вибірці статистично значуще переважали чоловіки, пацієнти з ожирінням III ступеня, ЦД 2 типу та дефіцитом/недостатністю вітаміну D.

Встановлено, що ІД достовірно відрізняється залежно від ступеня ожиріння та тяжкості СОАС, досягаючи максимальних значень у хворих із тяжким СОАС та ожирінням III ступеня. Апостеріорний аналіз підтвердив статистично значущі відмінності між окремими групами пацієнтів. При цьому тяжкість ЦД не впливала на рівень ІД.

Кореляційний аналіз виявив прямі зв'язки ІД із ІМТ, рівнем інсуліну, індексом НОМА, холестерином і, найбільшою мірою, з ІАГ. Подальший регресійний аналіз показав, що саме ІАГ є ключовим предиктором ІД. При стратифікації пацієнтів на три групи встановлено, що збільшення маси тіла, окружності талії та ІМТ супроводжується підвищенням кількості та тривалості епізодів апное/гіпопное, зростанням ІАГ і зниженням середнього рівня SpO<sub>2</sub>. Параметри абдомінального ожиріння (ОТ, ОТ/ОС) виявили найбільш стабільні зв'язки з погіршенням кардіореспіраторних показників. Також продемонстровано негативний вплив метаболічних порушень – гіперглікемії, підвищеного HbA1c, дисліпідемії – на рівень SpO<sub>2</sub> та тяжкість дихальних порушень у сні.

Таким чином, отримані результати свідчать про тісний взаємозв'язок між ступенем ожиріння, порушеннями вуглеводного та ліпідного обміну й вираженістю СОАС. Виявлені кореляції підкреслюють взаємообтяжувальний характер метаболічних змін та респіраторних розладів сну у хворих на ожиріння, що має важливе клінічне значення для ранньої діагностики та вибору оптимальної тактики лікування.

### **3.3 Характеристика вибірки та порівняння рівня вітаміну D залежно від антропометричних та клінічних параметрів**

Проаналізовано результати лабораторного обстеження 69 пацієнтів з визначення рівнів вітаміну D. Узагальнену характеристику пацієнтів наведено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

**Антропометричні, клінічні та лабораторні характеристики пацієнтів**

<b>Характеристика</b>	<b>Значення</b>
Вік, роки (Me [Q1; Q3]*)	46,0 [39,0; 54,0]
Стать, n (%)	
• Чоловіки	58 (84,1)
• Жінки	11 (15,9)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> (Me [Q1; Q3])	39,2 [33,5; 45,9]
Ступінь надлишкової маси тіла, n (%)	
• Надлишкова вага	5 (7,2)
• Ожиріння I ступеня	19 (27,5)
• Ожиріння II ступеня	13 (18,8)
• Ожиріння III ступеня	32 (46,4)
Супутнє порушення метаболізму глюкози, n (%)	
• Цукровий діабет 2 типу, середня форма тяжкості	30 (43,5)
• Цукровий діабет 2 типу, тяжка форма	5 (7,2)
• Відсутність ЦД	34 (49,3)
НьА1с, % (Me [Q1; Q3])	6,6 [5,7; 8,8]
ІАГ, за 1 год (Me [Q1; Q3])	29,9 [10,65; 61,7]
Ступінь тяжкості ОАС, n (%)	
• Легкий	7 (10,1)
• Помірний	16 (23,1)
• Тяжкий	26 (37,6)
• СОАС відсутня	20 (28,9)
Рівні вітаміну D, нг/мл (Me [Q1; Q3])	21,0 [16,03; 25,8]

Забезпеченість вітаміном D, n (%)	
• Дефіцит	29 (42,0)
• Недостатність	30 (43,5)
• Норма	10 (14,5)

**Примітка.** Середні значення представлені у вигляді медіани з 25 % та 75 % - Me [Q1; Q3]. ІМТ – індекс маси тіла, HbA1c – глікований гемоглобін, ІАГ – індекс апное/гіпопное, СОАС – синдром обструктивного апное сну.

Серед пацієнтів, включених у дане дослідження, статистично значуще переважали чоловіки, пацієнти з ожирінням III ступеня, наявністю ЦД 2 типу, середньої форми тяжкості, тяжким ступенем САОС та з дефіцитом/недостатністю вітаміну D, на рівні значущості  $p < 0,001$ .

Рівні вітаміну D та ІАГ серед пацієнтів з різним ступенем надлишкової маси тіла наведено в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

**Порівняльна характеристика середніх значень (Me [Q1; Q3]) вітаміну D та індексу апное/гіпопное у пацієнтів з різним ступенем надлишкової маси тіла**

Показник	Ступінь надлишкової маси тіла				P-value
	Надлишкова вага (n=5)	Ожиріння I ст. (n=19)	Ожиріння II ст. (n=13)	Ожиріння III ст. (n=32)	
Вітамін D, нг/мл	26,3[22,9;29,3]	18,5[15,8;21,0]	27,4[20,7;32,3]	20,7[15,4;24,5]	0,014
ІАГ	8,0[4,8; 17,5]	18,5[4,2;42,3]	16,9[2,8;51,6]	48,9[20,4;76,5]	0,001

**Примітка.** Середні значення представлені у вигляді медіани з 25 % та 75 % - Me [Q1; Q3]; ІАГ – індекс апное/гіпопное; порівняння здійснювали з використанням критерію Крускала-Воліса з апостеріорними множинними порівняннями за допомогою критерія Данна з урахуванням поправки Бонферроні, статистично значущою вважали різницю  $p < 0,05$ .

Як видно з таблиці 3.6, що середні значення вітаміну D та ІАГ статистично значуще відрізнялись в залежності від ступеня ожиріння –  $p = 0,014$  та  $p = 0,001$

(критерій Крускала-Воліса) відповідно. Однак подальші апостеріоні порівняння (критерій Данна з урахуванням поправки Бонферроні) виявили, що середні значення вітаміну D статистично значуще відрізнялись між пацієнтами з ожирінням I та II ступенів ( $p = 0,009$ ) та з надлишковою вагою і ожирінням I ступеня ( $p = 0,013$ ). Медіани ІАГ статистично значуще різнились між групами: «Надлишкова вага» vs. «Ожиріння III ст.»,  $p = 0,021$ ; «Ожиріння I ст.» vs. «Ожиріння III ст.»,  $p = 0,026$ ; «Ожиріння II ст.» vs. «Ожиріння III ст.»,  $p = 0,028$  (критерій Данна з урахуванням поправки Бонферроні).

У загальній вибірці (тобто незалежно від ступеня надлишку МТ), кореляційний аналіз (коефіцієнт Спірмена) не показав статистично значущих зв'язків між значеннями вітаміну D та значеннями ІАГ,  $r = -0,23$ ,  $p = 0,53$ .

### 3.4 Взаємозв'язок забезпечення вітаміном D із тяжкістю СОАС та наявністю супутнього цукрового діабету

Таблиця 3.7

**Порівняльна характеристика середніх значень (Me [Q1; Q3]) вітаміну D, індексу маси тіла та глікованого гемоглобіну у пацієнтів з різним ступенем тяжкості синдрому обструктивного апное сну**

Показник	Ступінь тяжкості СОАС				P-value
	Легкий (n=7)	Середній (n=16)	Важкий (n=26)	Норма (n=20)	
Вітамін D, нг/мл	22,9[18,8;26,8]	21,0[16,3;28,3]	20,4[15,5;23,5]	25,4[12,6;30,9]	0,36
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,1[27,1;49,0]	37,1[31,0;44,9]	41,6[37,1;47,6]	35,4[33,1;39,2]	0,04
НьА1с, %	6,0[5,3;8,1]	8,0[6,1;9,1]	6,7[5,8;9,2]	5,5[5,3;5,8]	0,005

**Примітка.** Середні значення представлені у вигляді медіани з 25 % та 75 % - Me [Q1; Q3]; ІАГ – індекс апное/гіпопное; порівняння здійснювали з використанням критерію Крускала-Воліса з апостеріорними множинними порівняннями за допомогою критерія Данна з урахуванням поправки Бонферроні, статистично значущою вважали різницю  $p < 0,05$ .

Як видно з таблиці 3.7, середні значення вітаміну D у пацієнтів з різним ступенем тяжкості СОАС статистично значуще не відрізнялись ( $p = 0,36$ ), однак виявлено статистично значущу різницю за показником ІМТ та HbA1c ( $p = 0,04$  та  $p = 0,005$ ) (критерій Крускала-Воліса). Апостеріорний аналіз (критерій Данна з урахуванням поправки Бонферроні) показав, що у пацієнтів з тяжким СОАС середні значення ІМТ були достовірно більшими порівняно з пацієнтами без СОАС та з середньою тяжкістю СОАС –  $p = 0,02$  та  $p = 0,031$  відповідно. Середні значення HbA1c без СОАС були достовірно меншими, ніж при середній тяжкості та тяжкій СОАС -  $p = 0,014$  та  $p = 0,008$  відповідно [117].

У загальній вибірці пацієнтів, що були включені у даний етап дослідження, статистично значущих кореляційних зв'язків (коефіцієнт Спірмана) між рівнями вітаміну D та ІМТ, HbA1c не виявлено –  $p = 0,8$  та  $0,9$  відповідно. Однак, виявлено статистично значущі кореляційні зв'язки між значеннями: ІАГ та ІМТ ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,001$ , зв'язок прямий, середньої сили), ІАГ та HbA1c ( $r = 0,302$ ,  $p = 0,033$ , зв'язок прямий, слабкий сили). Подальший лінійний регресійний аналіз встановив, що тільки значення ІМТ достовірно впливали на значення ІАГ –  $R^2_{adj} = 0,083$ ,  $p = 0,24$  ( $R^2_{adj}$  – уточнений коефіцієнт). Тобто при збільшенні ІМТ збільшується значення ІАГ і відповідно ступінь тяжкості СОАС [117].

Дані щодо забезпечення пацієнтів вітаміном D залежно від тяжкості СОАС наведено в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

**Порівняльна характеристика частоти діагностування порушень забезпечення вітаміном D залежно від ступеня тяжкості синдрому обструктивного апное сну**

Вітамін D	Ступінь СОАС				P- value
	Легкий (n=7)	Середній (n=16)	Важкий (n=26)	Норма (n=20)	
Дефіцит	2 (28,6)	8 (47,1)	16 (47,1)	3 (27,3)	0,7
Недостатність	4 (57,1)	6 (35,3)	15 (44,1)	5 (45,5)	
Норма	1(14,3)	3 (17,6)	3 (8,8)	3 (27,3)	

**Примітка.** Використано критерій  $\chi^2$  Пірсона, з апостеріорними порівняннями за допомогою z-тесту з порівнянням пропорцій стовпчиків та з урахуванням поправки Бонферроні. СОАС - синдром обструктивного апное сну

Статистичний аналіз (критерії  $\chi^2$  Пірсона, з апостеріорними порівняннями пропорції стовбців - z-test з урахуванням поправки Бонферроні) не виявив статистично значущих відмінностей між групами пацієнтів з різним ступенем тяжкості СОАС та рівнем вітаміну D ( $p = 0,695$ ).

Також порівняння частоти змін рівня вітаміну D залежно від ступеня ожиріння в пацієнтів із різним ступенем синдрому ОАС не виявило статистично значущих відмінностей,  $p > 0,05$  (таблиця 3.9) [117].

Таблиця 3.9

**Порівняльна характеристика частоти діагностування порушень забезпечення вітаміном D залежно від ступеня тяжкості синдрому обструктивного апное сну та ступеня надлишкової маси тіла**

Ступінь СОАС	Ступінь ожиріння	Рівні вітаміну D			P-value
		Дефіцит	Недостатність	Норма	
Легкий	Надлишкова вага	-	1 (25,0)	1 (100,0)	0,05
	Ожиріння I	2,0 (100,0)	-	-	
	Ожиріння III	-	3 (75,0)	-	
Середній	Надлишкова вага	-	3 (50,0)	-	0,11
	Ожиріння I	2 (25,0)	1 (16,7)	1 (33,3)	
	Ожиріння II	1 (12,5)	2 (33,3)	1 (33,3)	
	Ожиріння III	5 (62,5)	-	1 (33,3)	
Важкий	Ожиріння I	6 (37,5)	2 (13,3)	-	0,28
	Ожиріння II	1 (6,3)	3 (20,0)	-	
	Ожиріння III	9 (56,3)	10 (66,7)	3 (100,0)	
Норма	Ожиріння I	2 (66,7)	3 (60,0)	-	0,25
	Ожиріння II	-	2 (40,0)	2 (66,7)	
	Ожиріння III	1 (33,3)	-	1 (33,3)	

**Примітка.** Використано критерій  $\chi^2$  Пірсона та точний критерій Фішера з апостеріорними порівняннями за допомогою z-тесту з порівнянням пропорцій стовпчиків та з урахуванням поправки Бонферроні. СОАС - синдром обструктивного апное сну.

Попри відсутність статистично значущих відмінностей, можна прослідкувати клінічно значущу тенденцію, яка показує, що у пацієнтів з ожирінням III ступеня частіше діагностується дефіцит та недостатність вітаміну D (табл. 3.9).

При аналізі середніх значень рівнів вітаміну D, ІМТ та ІАГ залежно від наявності супутнього ЦД нами не встановлено статистично значущих відмінностей,  $p > 0,05$  (табл. 3.10) [117].



Таблиця 3.10

**Порівняльна характеристика середніх значень (Me [Q1; Q3]) вітаміну D, індексу маси тіла та індексу апное/гіпопное у пацієнтів залежно від супутнього порушення метаболізму глюкози**

Показник	ЦД 2 типу, середня форма тяжкості (n=30)	ЦД 2 типу, тяжка форма (n=5)	Відсутні прояви ЦД (n=34)	P-value
Вітамін D, нг/мл	19,3[14,6;25,0]	21,9[17,1;24,9]	21,0[17,8;28,1]	0,46
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	40,0[34,3;47,8]	33,0[26,8;42,3]	39,6[33,1;45,3]	0,16
ІАГ, за 1 год	38,1[16,3;65,8]	16,2[10,9;49,5]	21,9[3,4;61,2]	0,55

**Примітка.** Середні значення представлені у вигляді медіани з 25 % та 75 % - Me [Q1; Q3]; ІМТ – індекс маси тіла, ІАГ – індекс апное/гіпопное; порівняння здійснювали з використанням критерію Крускала-Воліса з апостеріорними множинними порівняннями за допомогою критерія Данна з урахуванням поправки Бонферроні, статистично значущою вважали різницю  $p < 0,05$ .

Таблиця 3.11

**Порівняльна характеристика частоти діагностування СОАС залежно від наявності супутнього порушення обміну глюкози**

Ступінь тяжкості СОАС	Порушення обміну глюкози			P-value
	ЦД 2 типу, середня форма тяжкості (n=30)	ЦД 2 типу, тяжка форма (n=5)	Відсутні прояви ЦД (n=34)	
Легкий	3 (10,0)	-	4 (11,8%)	0,16
Середній	8 (26,7)	3 (60,0)	6 (17,6)	
Тяжкий	17 (56,7)	2 (40,0)	15 (44,1)	
Норма	2 (6,7)	-	9 (26,5)	

**Примітка.** Використано критерій  $\chi^2$  Пірсона з апостеріорними порівняннями за допомогою z-тесту з порівнянням пропорцій стовпчиків та з урахуванням поправки Бонферроні, статистично значущою вважали різницю  $p < 0,05$ . СОАС - синдром обструктивного апное сну.

При аналізі частоти діагностування СОАС різного ступеня тяжкості у пацієнтів з/без ЦД статистично значущих відмінностей не виявлено,  $p = 0,16$ . При

чому тяжкий СОАС однаково часто спостерігали у пацієнтів як з ЦД обох форм, так і без нього (таблиця 3.11).

Таблиця 3.12

**Порівняльна характеристика частоти забезпечення вітаміном D залежно від наявності супутнього порушення обміну глюкози**

Вітамін D	Порушення обміну глюкози			P-value
	ЦД 2 типу, середня форма тяжкості (n=30)	ЦД 2 типу, тяжка форма (n=5)	Відсутні прояви ЦД (n=34)	
Дефіцит	15 (50,0)	1 (20,0)	13 (38,2)	0,15
Недостатність	13 (43,3)	4 (80,0)	13 (38,2)	
Норма	2 (6,7)	-	8 (23,5)	

**Примітка.** Використано критерій  $\chi^2$  Пірсона з апостеріорними порівняннями за допомогою z-тесту з порівнянням пропорцій стовпчиків та з урахуванням поправки Бонферроні, статистично значущою вважали різницю  $p < 0,05$ . СОАС - синдром обструктивного апное сну.

Нами також не виявлено статистично значущої різниці між частотою діагностування порушень забезпечення вітаміном D залежно від наявності/відсутності ЦД,  $p = 0,15$  [117].

**Резюме:**

У даному розділі проведено комплексну оцінку рівнів вітаміну D та їхніх можливих зв'язків із антропометричними показниками, параметрами метаболічного статусу й тяжкістю синдрому обструктивного апное сну у вибірці з 69 пацієнтів. Установлено, що в групі переважно чоловіків із високим ІМТ найчастіше діагностували дефіцит та недостатність вітаміну D. Середні значення вітаміну D статистично значуще відрізнялися залежно від ступеня ожиріння, однак не залежали від тяжкості СОАС чи наявності ЦД. Водночас визначено чіткі асоціації між ІАГ та показниками метаболічного стану, зокрема ІМТ та HbA1c.

Лінійний регресійний аналіз засвідчив, що саме збільшення ІМТ є ключовим предиктором зростання ІАГ, тобто тяжчого перебігу СОАС. Попри відсутність статистично значущих відмінностей у забезпеченні вітаміном D залежно від ступеня СОАС чи наявності ЦД, простежується клінічно важлива тенденція до частішої недостатності/дефіциту вітаміну D у пацієнтів з ожирінням III ступеня.

**Результати даного розділу висвітлені у наступних публікаціях:**

Юзвенко, В. С. (2025). Синдром обструктивного апное сну в осіб з інсулінорезистентністю та його зв'язок із рівнем вітаміну D. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (2), 31-36. <https://doi.org/10.30978/CEES-2025-2-31> SCOPUS.

Юзвенко, В. С. (2024). Вплив синдрому обструктивного апное уві сні на клініко-інструментальні показники у хворих на ожиріння. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (1), 34-38. <https://doi.org/10.30978/CEES-2024-1-34> SCOPUS.

## РОЗДІЛ 4

**ВИЗНАЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ ЗНАЧИМОСТІ ФРАКТАЛКІНУ/СХ3СL1  
ТА ТЕСТОСТЕРОНУ В МЕНЕДЖМЕНТІ ПАЦІЄНТІВ З СОАС,  
СУПУТНИМИ МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ І  
ГІПОАНДРОГЕНІЗМОМ****4.1 Рівень ФКН/СХ3СL1 у пацієнтів з ожирінням, ЦД 2 типу,  
гіпогонадізмом та СОАС.**

На даному етапі дослідження проведено аналіз результатів лабораторного обстеження 48 пацієнтів з метаболічними порушеннями та з/без СОАС. Основним лабораторним показником, який оцінювали, був фракталкін/СХ3СL1. Узагальнена характеристика пацієнтів наведено у таблиці 4.1 [118].

Чинниками розвитку інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу, які запускають метаболічний каскад порушень, можуть виступати дефіцит соматотропного гормону, субклінічна ендогенна гіперкортизолемія, а також недостатність статевих гормонів (андрогенів і естрогенів) на тлі інтермітуючої гіпоксії, асоційованої з ожирінням. Важливим напрямом зниження серцево-судинного ризику та покращення прогнозу є ідентифікація біомаркерів із високою діагностичною та прогностичною інформативністю і специфічністю. Згідно з сучасними даними, до таких маркерів належить фракталкін (СХ3СL1) – цитокін із родини хемокінів.

У загальній вибірці пацієнтів статистично значуще за частотою переважали пацієнти чоловічої статі ( $p < 0,001$ ), пацієнти з ЦД середньої форми тяжкості ( $p = 0,002$ ), з ожирінням III ст. ( $p < 0,001$ ) та СОАС тяжкого ступеня ( $p = 0,001$ ).

Таблиця 4.1

**Антропометричні, клінічні та лабораторні характеристики пацієнтів**

<b>Характеристика</b>	<b>Значення</b>
Вік, роки (Ме [Q1; Q3]*)	48,0 [39,3; 58,0]
Стать, n (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>● Чоловіки</li> <li>● Жінки</li> </ul>	41 (85,4) 7 (14,6)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> (Ме [Q1; Q3])	39,6 [33,1; 46,5]
Ступінь надлишкової маси тіла, n (%): <ul style="list-style-type: none"> <li>● Надлишкова вага</li> <li>● Ожиріння I ступеня</li> <li>● Ожиріння II ступеня</li> <li>● Ожиріння III ступеня</li> </ul>	6 (12,5) 13 (27,1) 5 (10,4) 24 (50,0)
Супутне порушення метаболізму глюкози, n (%): <ul style="list-style-type: none"> <li>● Цукровий діабет 2 типу, середня форма тяжкості</li> <li>● Цукровий діабет 2 типу, тяжка форма</li> <li>● Відсутність ЦД</li> </ul>	24 (50) 5 (10,4) 19 (39,5)
НbA1c, % (Ме [Q1; Q3])	6,6 [5,8; 8,8]
ІАГ, за 1 год (Ме [Q1; Q3])	24,4 [11,4; 61,8]
Ступінь тяжкості ОАС, n (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>● Легкий</li> <li>● Помірний</li> <li>● Тяжкий</li> <li>● СОАС відсутня</li> </ul>	6 (12,5) 13 (27,1) 23 (47,9) 6 (12,5)
Рівні вітаміну D, нг/мл (Ме [Q1; Q3])	24,2 [17,9; 30,6]
Порушення рівнів вітаміну D, n (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>● Дефіцит</li> <li>● Недостатність</li> <li>● Норма</li> </ul>	17 (35,4) 19 (39,6) 12 (25,0)
Тестостерон, нмоль/л (Ме [Q1; Q3])	9,3 [7,7; 13,7]

**Примітка.** Середні значення представлені у вигляді медіани з 25 % та 75 % - Ме [Q1; Q3].  
ІМТ – індекс маси тіла, НbA1c – глікований гемоглобін, ІАГ – індекс апное/гіпопное, СОАС – синдром обструктивного апное сну.

Медіана рівнів фракталкіну/СХЗСЛ1 у загальній вибірці пацієнтів даного етапу дослідження становила 880,2 [742,5; 954,6] пг/мл (min – 607,01 пг/мл, max – 1163,8 пг/мл). Встановлено, що середні значення даного показника статистично значуще відрізнялись у пацієнтів з різним ступенем надлишкової маси тіла та ступенем тяжкості СОАС –  $p < 0,001$  та  $p = 0,014$  відповідно (табл. 4.2) [118].

Таблиця 4.2

**Порівняльна характеристика середніх значень ФКН/ СХЗСЛ1 (Ме [Q1; Q3]) у пацієнтів з різним ступенем надлишкової маси тіла та тяжкості СОАС**

Показник	Ступінь надлишкової маси тіла				P-value
	Надлишкова вага (n = 6)	Ожиріння I ст. (n = 13)	Ожиріння II ст. (n = 5)	Ожиріння III ст. (n = 24)	
ФКН/ СХЗСЛ1	631,0 [613,2;684,3]	812,4 [741,4;918,7]	802,4 [727,2;894,5]	941,0 [863,8;986,0]	< 0,001
Показник	Ступінь тяжкості СОАС				P-value
	Легкий (n = 6)	Середній (n = 13)	Тяжкий (n = 23)	Відсутній (n = 6)	
ФКН/ СХЗСЛ1	831,5 [661,3;953,9]	843,4 [726,6;935,1]	919,4 [819,8;982,6]	726,7 [677,8;822,2]	0,014

**Примітка.** Середні значення представлені у вигляді медіани з 25 % та 75 % - Ме [Q1; Q3]; порівняння здійснювали з використанням критерію Крускала-Воліса з апостеріорними множинними порівняннями за допомогою критерія Данна з урахуванням поправки Бонферроні, статистично значущою вважали різницю  $p < 0,05$ .

Апостеріорні множинні порівняння (критерій Данна з урахуванням поправки Бонферроні) отриманих результатів показали, що середні значення ФКН/СХЗСЛ1 статистично значуще відрізнялись між групами пацієнтів з надлишковою вагою та ожирінням III ступеня ( $p < 0,001$ ) і між групами хворих без СОАС та його тяжким ступенем ( $p = 0,014$ ).

Кореляційний аналіз (коефіцієнт Спірмена) також показав статистично значущий зв'язок між значеннями рівнів ФКН/СХЗСЛ1 та ІМТ, ІАГ –  $r = 0,7$ ,  $p < 0,001$  (зв'язок прямий, середньої сили) та  $r = 0,56$ ,  $p < 0,001$  (зв'язок прямий, середньої сили) відповідно. Подальший лінійний регресійний аналіз виявив, що

збільшення значень ІМТ та ІАГ достовірно впливають на підвищення рівнів ФКН/СХЗСL1 –  $R^2_{adj} = 0,49$ ,  $p < 0,001$ .

Також проведено порівняльний аналіз отриманих результатів з групою контролю ( $n=12$ ) – здорові особи. Медіана ФКН/СХЗСL1 у осіб групи контролю становила 254,0 [209,1;318,6] пг/мл,  $\min$  – 176,0 пг/мл,  $\max$  – 401,43 пг/мл.

Встановлено, що значення ФКН/СХЗСL1 у здорових осіб були статистично значуще нижчими порівняно з пацієнтами з/без САОС та супутньої надлишковою масою тіла,  $p < 0,05$  (критерій Крускала-Воліса з апостеріорними порівняннями за допомогою критерія Данна з урахуванням поправки Бонферроні) (рис. 4.1 та рис. 4.2) [118].

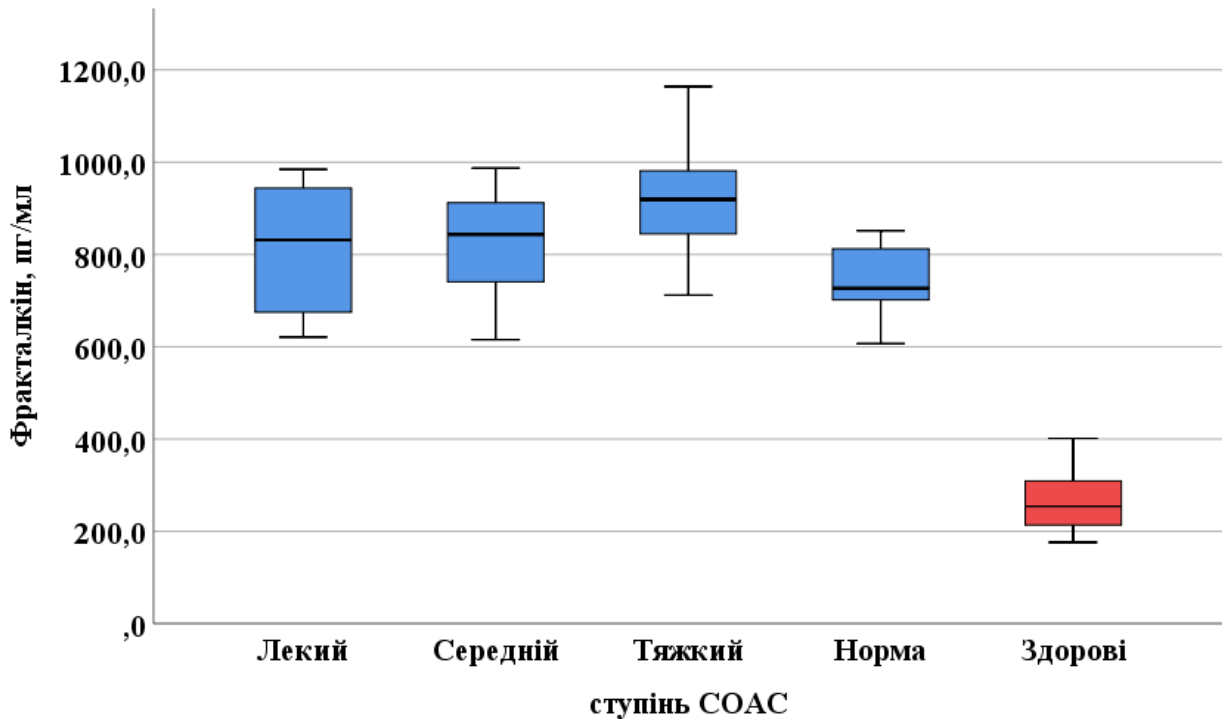


Рис. 4.1. Медіани значень ФКН/СХЗСL1 у пацієнтів з/без САОС та здорових осіб

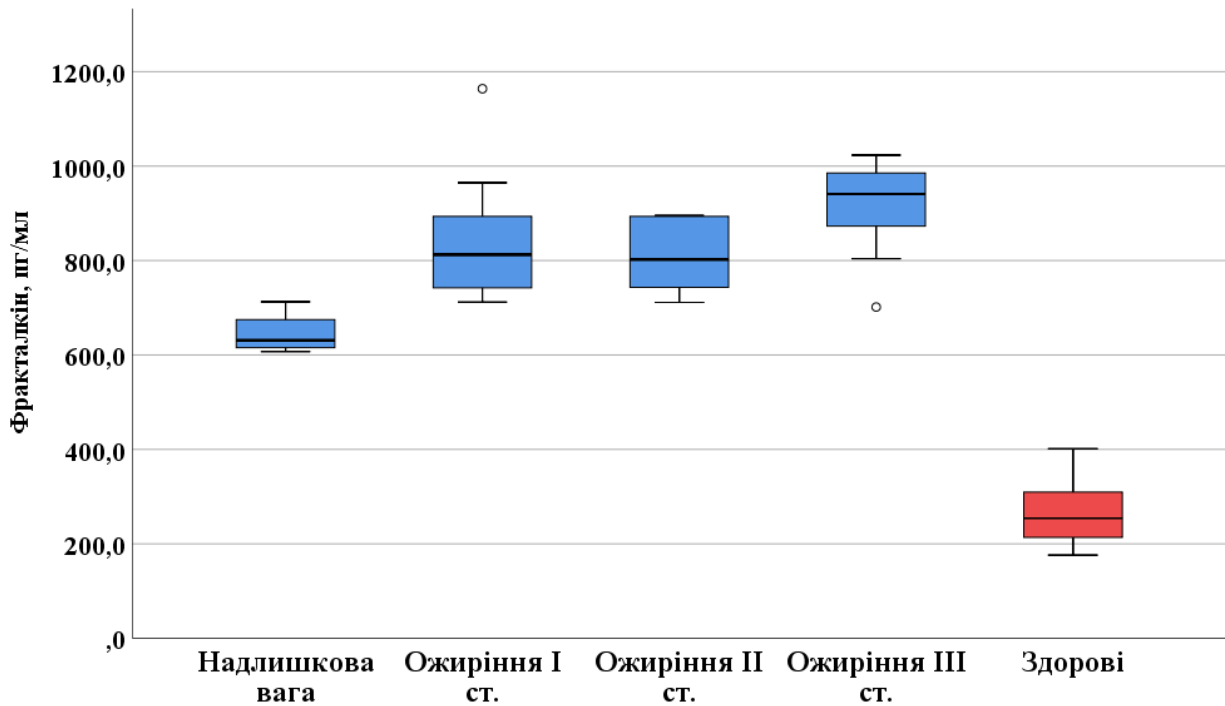


Рис. 4.2. Медіани значень ФКН/CX3CL1 у пацієнтів з різним ступенем надлишкової маси тіла та здорових осіб

СІРАР терапію проведено 10 пацієнтам, що мали прояви тяжкого САОС (n = 23). Оцінку змін лабораторних показників проводили через 6 місяців від початку терапії.

Результати змін ФКН/CX3CL1 у пацієнтів з тяжким САОС (n=23) наведено у таблиці 4.3.



Таблиця 4.3

**Порівняльна характеристика змін середніх значень ФКН/СХЗСЛ1 у пацієнтів з тяжким ступенем СОАС до та через 6 місяців**

Показник	З СІРАР (n=10)		Без СІРАР (n=13)		Контрольна група (n=12)
	До лікування	Через 6 міс	До лікування	Через 6 міс	
ФКН/ СХЗСЛ1	909,6 [799,2;968,6]	759,3 [668,8;887,8]	919,4 [880,2;1003,1]	899,5 [808,5;990,5]	254,0 [209,1;318,6]

**Примітка.** Середні значення представлені у вигляді медіани з 25 % та 75 % - Ме [Q1; Q3].

Встановлено, що у групі пацієнтів, яким проводили СІРАР терапію, середні значення ФКН/СХЗСЛ1 статистично значуще відрізнялись до та через 6 місяців від початку лікування –  $p = 0,005$ . Зокрема, відмічали зменшення рівнів ФКН/СХЗСЛ1. У пацієнтів без СІРАР терапії – статистично значущого зниження ФКН/СХЗСЛ1 не виявлено. Через 6 місяців спостереження встановлено статистично значущі відмінності між даними групами пацієнтів.

При порівнянні отриманих результатів до та через 6 місяців спостереження зі значеннями ФКН/СХЗСЛ1 у здорових осіб встановлено, що значення даного лабораторного показника у пацієнтів з/без СІРАР статистично значуще відрізнялись на рівні значимості  $p < 0,001$ .

Тобто рівні ФКН/СХЗСЛ1 у пацієнтів з тяжким СОАС з/без СІРАР були достовірно вищими порівняно зі здоровими.

Статистично значущих відмінностей між пацієнтами з та без супутнього цукрового діабету за значеннями ФКН/СХЗСЛ1 не встановлено,  $p = 0,91$  (критерій Манна - Уїтні). Також не виявлено статистично значущої різниці за даним показником залежно від тяжкості ЦД,  $p = 0,89$  (критерій Крускала-Воліса) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Порівняльна характеристика середніх значень ФКН/ СХЗСЛ1 (Ме [Q1; Q3]) у пацієнтів із супутніми метаболічними порушеннями**

Показник	Супутні метаболічні порушення			P-value
	ЦД 2 типу, середня форма тяжкості (n = 24)	ЦД 2 типу, тяжка форма (n = 5)	ЦД відсутній (n = 19)	
ФКН/ СХЗСЛ1	893,5 [742,5;944,0]	812,8 [664,0;973,7]	854,7 [802,4;958,1]	0,89

**Примітка.** Середні значення представлені у вигляді медіани з 25 % та 75 % - Ме [Q1; Q3]; порівняння здійснювали з використанням критерію Крускала-Воліса з апостеріорними множинними порівняннями за допомогою критерія Данна з урахуванням поправки Бонферроні, статистично значущою вважали різницю  $p < 0,05$ .

Також не встановлено статистично значущих кореляційних зв'язків між значеннями ФКН/ СХЗСЛ1 та HbA1c,  $p = 0,08$  (коефіцієнт Спірмена).

Значення ФКН/ СХЗСЛ1 статистично значуще не відрізнялись у пацієнтів з різним забезпеченням вітаміном D,  $p = 0,84$  (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Порівняльна характеристика середніх значень ФКН/ СХЗСЛ1 (Ме [Q1; Q3]) у пацієнтів з різним забезпеченням вітаміном D**

Показник	Забезпечення вітаміном D			P-value
	Дефіцит (n = 24)	Недостатність (n = 5)	Норма (n = 19)	
ФКН/ СХЗСЛ1	854,7 [796,1;962,1]	891,3 [740,6;964,8]	852,9 [713,8;948,2]	0,84

**Примітка.** Середні значення представлені у вигляді медіани з 25 % та 75 % - Ме [Q1; Q3]; порівняння здійснювали з використанням критерію Крускала-Воліса з апостеріорними множинними порівняннями за допомогою критерія Данна з урахуванням поправки Бонферроні, статистично значущою вважали різницю  $p < 0,05$ .

Кореляційних зв'язків між значеннями ФКН/ CX3CL1 та вітаміну D не виявлено,  $p = 0,21$  (коефіцієнт Спірмена).

У осіб контрольної групи показники ФКН/ CX3CL1 були статистично значуще нижчими порівняно з пацієнтами з/без ЦД та різним ступенем забезпечення вітаміном D,  $p < 0,05$  (критерій Крускала-Воліса з апостеріорними порівняннями за допомогою критерія Данна з урахуванням поправки Бонферроні) (рис. 4.3 та рис. 4.4).

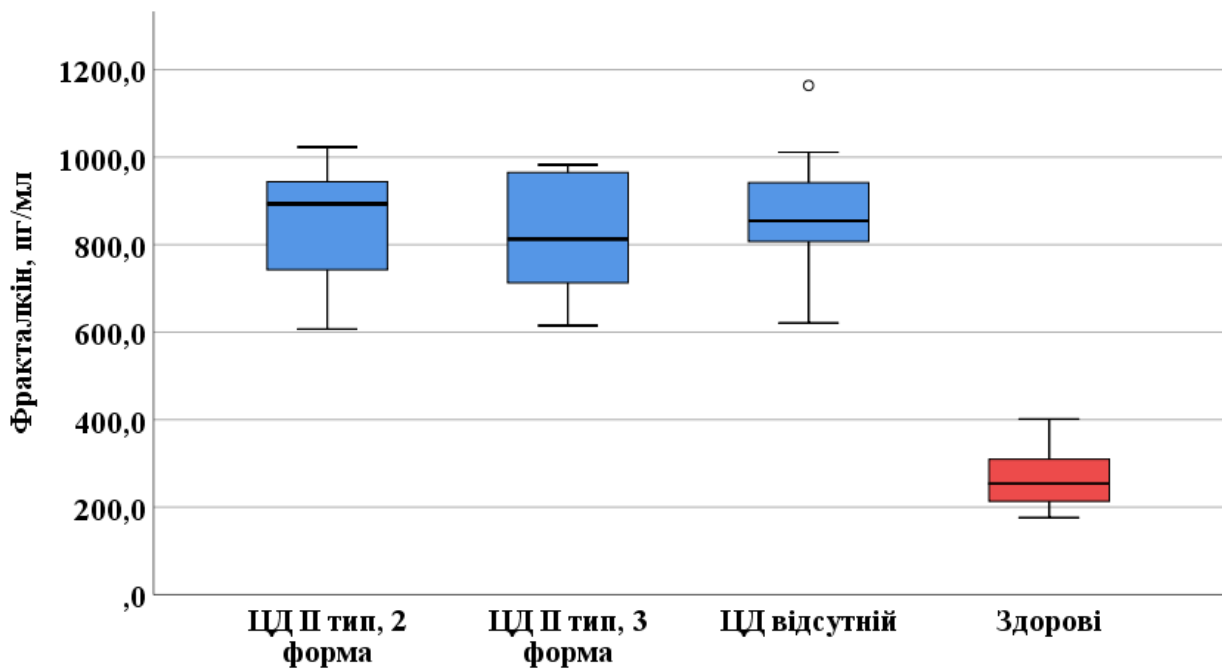


Рис. 4.3 Медіани значень ФКН/CX3CL1 у пацієнтів з/без цукрового діабету та здорових осіб

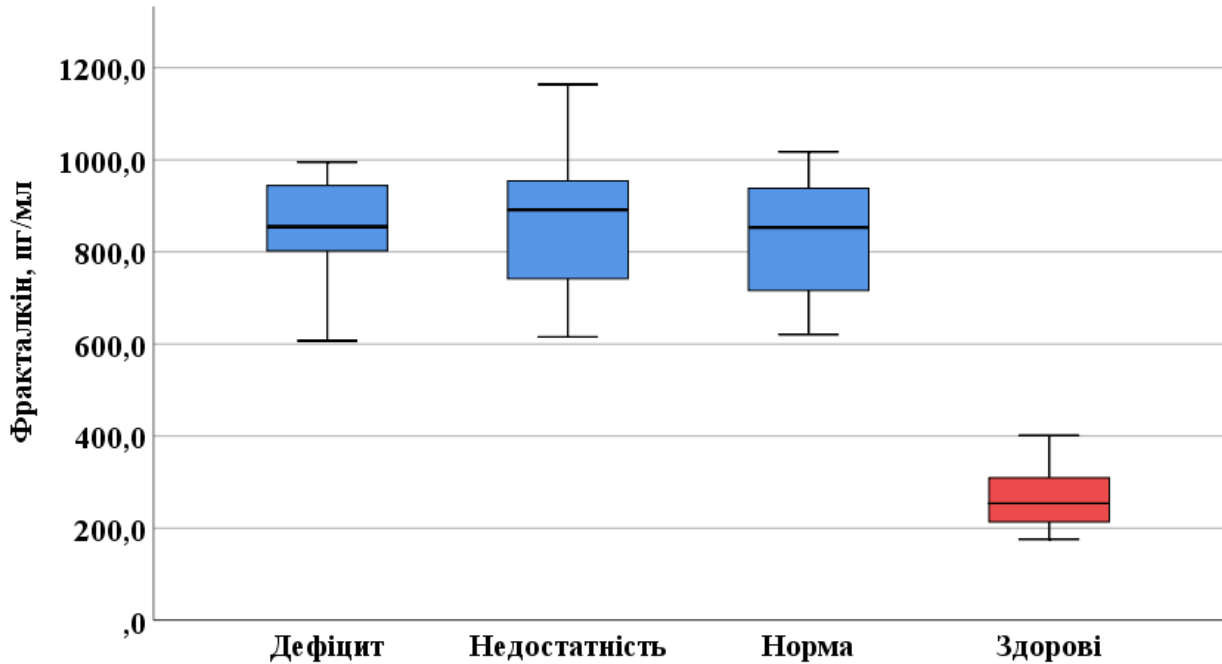


Рис. 4.4 Медіани значень ФКН/CX3CL1 у пацієнтів з різним забезпеченням вітаміном D та здорових осіб

Рівень загального тестостерону визначали лише у пацієнтів чоловічої статі (n=41). Медіана значень загального тестостерону становила 9,3 [7,7; 13,7] нмоль/л (min – 4,5 нмоль/л, max – 22,5 нмоль/л). Порівняння клінічних та лабораторних характеристик хворих залежно від наявності гіпогонадізму наведено у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

**Порівняльна характеристика клінічних та лабораторних характеристик  
хворих в залежності від наявності гіпогонадізму**

Показник	Рівень загального тестостерону		P-value
	Гіпоандрогенемія (n = 16)	Норма (n = 20)	
<b>Клінічні характеристики</b>			
Вік, роки	47,0 [40,5;53,3]	48,0 [38,5;58,0]	0,91
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	45,3 [39,3;48,2]	34,0 [31,5;43,8]	0,014
ІАГ	56,8[19,2;68,2]	22,2 [9,1;63,7]	0,13
Ступінь надлишкової маси тіла, n (%): Надлишкова вага Ожиріння I Ожиріння II Ожиріння III	0 (0,0) 2 (12,5) 2 (12,5) 12 (75,0)	4 (16,0) 11 (44,0) 1 (4,0) 9 (36,0)	0,024
Супутнє порушення метаболізму глюкози, n (%): ЦД 2 типу, середня форма тяжкості ЦД 2 типу, тяжка форма Відсутність ЦД	8 (50,0) 2 (12,5) 6 (37,5)	13 (52,0) 1 (4,0) 11 (44,0)	0,59
Ступінь тяжкості ОАС, n (%) Легкий Помірний Тяжкий СОАС відсутня	1 (6,3) 5 (31,3) 9 (56,3) 1 (6,3)	3 (12,0) 5 (20,0) 12 (48,0) 5 (20,0)	0,53
Рівні вітаміну D, n (%) Дефіцит Недостатність Норма	9 (56,3) 4 (25,0) 3 (18,8)	8 (32,0) 10 (40,0) 7 (28,0)	0,31
<b>Лабораторні характеристики</b>			
ФКН/ CX3CL1	922,6 [864,4; 981,0]	812,4 [712,4; 951,1]	0,024
Вітамін D	19,0 [13,4;26,3]	26,0 [18,0;31,5]	0,07
НbA1c, %	6,6 [6,1;8,7]	6,3 [5,8;8,7]	0,38

**Примітка.** Середні значення представлені у вигляді медіани з 25 % та 75 % - Ме [Q1; Q3]; порівняння середніх значень використовували критерій Мана-Уїтні, для порівняння частот – критерій хі-квадрат Пірсона з порівнянням пропорцій стовбців за допомогою z-тесту, статистично значущою вважали різницю  $p < 0,05$ .

Як видно з таблиці 4.6, у пацієнтів з гіпогонадізмом середні значення ІМТ та частота ожиріння III ступеня були статистично значуще вищими, ніж у хворих з нормоандрогенемією -  $p=0,014$  та  $p < 0,05$  відповідно. Також відмічали, що пацієнти з гіперандрогенемією мали статистично значуще вищі показники ФКН/ CX3CL1 порівняно з пацієнтами з нормальними рівнями загального тестостерону,  $p = 0,024$ . Значення загального тестостерону у пацієнтів з гіпо- та нормоандрогенемією були статистично значуще вищими, ніж у осіб контрольної групи  $p < 0,05$  (критерій Крускала-Воліса з апостеріорними порівняннями за допомогою критерія Данна з урахуванням поправки Бонферроні) (рис. 4.5) [118].

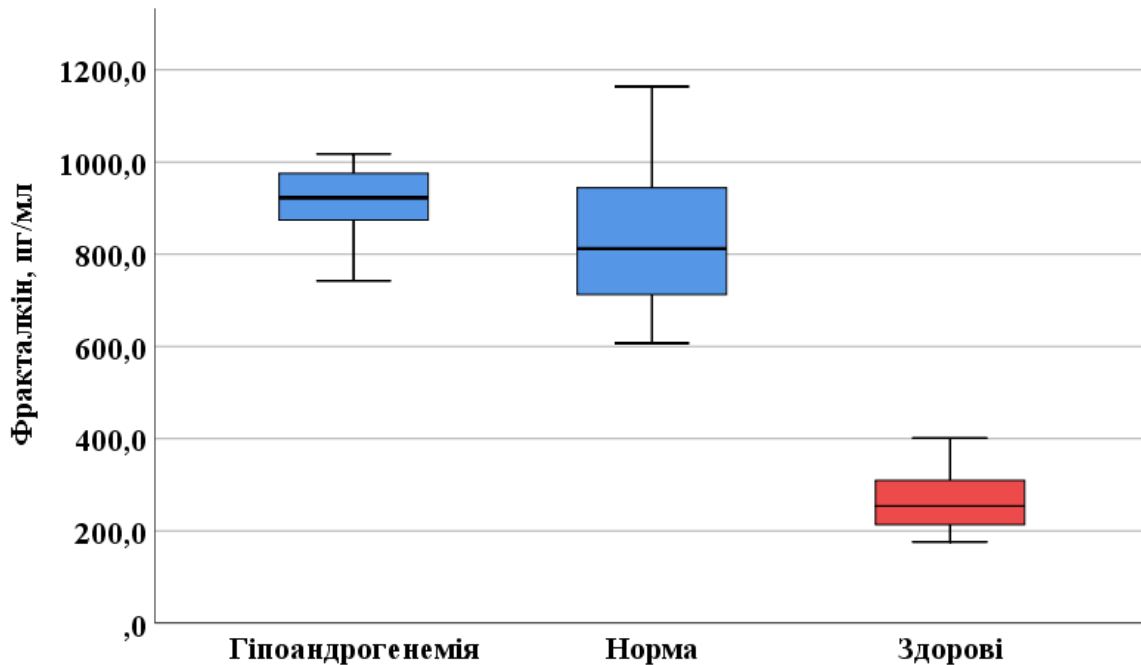


Рис. 4.5. Медіани значень ФКН/CX3CL1 у пацієнтів з/без гіпогонадізмом та здорових осіб

У подальшому встановлено, що значення ФКН/ CX3CL1 статистично значуще корелювали (коефіцієнт Спірмена) зі значеннями загального тестостерону

та ІМТ –  $r = -0,32$ ,  $p = 0,04$  (зв'язок обернений, слабкої сили) та  $r = 0,65$ ,  $p < 0,001$  (зв'язок прямий, середньої сили) відповідно. При чому, лінійний регресійний аналіз встановив, що саме підвищення рівнів ФКН/ СХЗСL1 достовірно впливає на зниження рівнів загального тестостерону у таких пацієнтів –  $R^2_{adj} = 0,13$ ,  $p = 0,013$ . У чоловіків із ЦД 2 типу, надмірною масою тіла та СОАС встановлено статистично значуще підвищення ймовірності зниженого рівня загального тестостерону зі зростанням концентрації ФКН у сироватці крові на кожні 1 мкг/мл ( $p = 0,02$ ). Відношення шансів становило 1,04 (95% ДІ: 1,01–1,08). Пороговим значенням рівня ФКН визначено 79,0 мкг/мл: при його перевищенні ймовірність підтвердження гіпогонадізму становила 85,0–87,2 %, тоді як при нижчих показниках – 43,9 % [118].

Показано, що у пацієнтів із СОАС та надмірною масою тіла, але без ЦД 2 типу, рівень ФКН не має асоціації з ризиком зниження загального тестостерону. Натомість у хворих на ЦД 2 типу зі зростанням ступеня тяжкості СОАС у 2,5 раза ( $p = 0,003$ ) збільшується дисперсія концентрацій ФКН у крові.

Крім того, у пацієнтів із ЦД 2 типу в міру збільшення тяжкості СОАС статистично значущо ( $p = 0,003$ ) у 2,5 раза зростає дисперсія рівнів ФКН у крові. У хворих на ЦД 2 типу статистично значущо зменшуються шанси наявності високого рівня загального тестостерону на кожний 1 нг/мл. Зв'язок між рівнем фракталкіну та високим показником загального тестостерону середньої сили. Порогове значення вмісту ФКН у сироватці крові для нормального/високого ( $\geq 12$  нг/мл) рівня загального тестостерону – 1,632 нг/мл (чутливість тесту – 42,9 %, специфічність – 88,4 %) (табл. 4.7) [118].

Таблиця 4.7

## Узагальнення результатів дослідження ФКН та тестостерону

Показник	Результат
Зв'язок ФКН із низьким тестостероном у чоловіків із ЦД 2 типу та СОАС	OR = 1,04 на кожен 1 мкг/мл ФКН (95% ДІ: 1,01–1,08), p = 0,02
Порогове значення ФКН для високого ризику гіпогонадізму	79,0 мкг/мл
Ймовірність гіпогонадізму при рівні ФКН > 79,0 мкг/мл	85,0–87,2 %
Ймовірність гіпогонадізму при рівні ФКН < 79,0 мкг/мл	43,9 %
Зв'язок ФКН із тестостероном у хворих без ЦД 2 типу	Асоціації не виявлено
Зміна дисперсії рівня ФКН зі зростанням тяжкості СОАС у хворих на ЦД 2 типу	Збільшення у 2,5 рази (p = 0,003)
Зв'язок між ФКН і високим рівнем тестостерону ( $\geq 12$ нг/мл)	Помірний
Порогове значення ФКН для нормального/високого тестостерону	1,632 нг/мл
Чутливість/специфічність цього порогу	42,9 % / 88,4 %



#### 4.2 Клініко-лабораторні характеристики пацієнтів чоловічої статі залежно від наявності гіпогонадізму

Як зазначалось, рівень загального тестостерону визначали лише у пацієнтів чоловічої статі. На даному етапі дослідження було проведено аналіз результатів діагностики та лікування 68 пацієнтів.

Медіана значень загального тестостерону становила 7,9 [6,1; 10,9] нмоль/л (min – 2,99 нмоль/л, max – 55,48 нмоль/л). Порівняння клінічних та лабораторних характеристик хворих залежно від наявності гіпогонадізму наведено у таблиці 4.8 [119].

Таблиця 4.8

#### Порівняльна характеристика клінічних та лабораторних характеристик хворих (n = 68) залежно від наявності гіпогонадізму

Показник	Рівень загального тестостерону		P-value
	Гіпоандрогенемія (n = 48)	Норма (n = 20)	
Вік	46,5 [41,8;51,3]	43,0 [32,5;58,5]	0,23
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	45,1 [38,7;48,8]	34,1 [32,7;39,6]	< 0,001*
ІАГ	60,6 [34,0;75,7]	16,4 [3,0;39,6]	< 0,001*
Вітамін D, нг/мл	17,9 [13,7;22,9]	21,9 [18,5;27,5]	0,036**
HbA1c, %	6,3 [5,7;8,0]	5,9 [5,5;8,5]	0,58
Холестерин, ммоль/л	5,8[5,1;6,5]	5,6[4,2;6,5]	0,41
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,8[3,3;4,4]	3,5[2,8;4,2]	0,31
Інсулін, ОД/мл	31,6[20,0;63,0]	14,0[7,2;26,0]	0,001
Індекс НОМА	11,4[5,3;20,9]	4,9[2,1;8,5]	0,002
Глюкоза, ммоль/л	6,7[5,7;7,9]	6,0[5,6;8,3]	0,61

**Примітка.** Середні значення представлені у вигляді медіани з 25 % та 75 % - Me [Q1; Q3]; порівняння середніх значень використовували критерій Мана-Уїтні, статистично значущою вважали різницю  $p < 0,05$ .

Як видно з таблиці 4.8, у пацієнтів з гіпогонадізмом середні значення ІМТ, ІАГ, вітаміну D, інсуліну та індексу НОМА були статистично значуще вищими, ніж у хворих з нормоандрогенемією на рівні значущості  $p < 0,001$  та  $p < 0,05$ . Встановлено, що значення загального тестостерону статистично значуще

корелювали зі значеннями ІМТ ( $r = -0,502$ ,  $p < 0,001$ , зв'язок обернений середньої сили), ІАГ ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,001$ , зв'язок обернений середньої сили), інсуліну ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,001$ , зв'язок обернений середньої сили) та індексу НОМА ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,001$ , зв'язок обернений слабкий). При чому лінійний регресійний аналіз встановив, що саме підвищення ІМТ та ІАГ є факторами, що можуть впливати на зниження значень загального тестостерону ( $\text{adj}R^2 = 0,25$ ,  $p < 0,001$ ) [119].

Пацієнти даної вибірки були розподілені на 3 групи: група 1 ( $n = 26$ ) отримувала СРАР-терапію (Continuous positive airway pressure, постійний позитивний тиск у дихальних шляхах), друга група ( $n = 25$ ) – ЗГТ, третя група ( $n = 17$ ) – поєднання СРАР-терапії та ЗГТ.

Вік пацієнтів перебував в межах від 24 до 72 років (середній вік –  $(47,8 \pm 11,4)$  року). У 37 (48,1 %) хворих діагностовано ЦД 2 типу, у 16 (20,8 %) – предіабет, у 24 (31,2 %) – стан ІР без порушень вуглеводного обміну. За величиною індексу ІАГ пацієнтів розподілили на три групи:  $< 15,0$  ( $n = 11$ ),  $15,0-29,9$  ( $n = 23$ ), і  $\geq 30,0$  ( $n = 43$ ). Тяжку форму СОАС зареєстровано в 55 % пацієнтів. Розподіл пацієнтів в залежності від наявності ЦД та ступеня тяжкості СОАС у групах дослідження наведено в таблиці 4.9 [119].

Таблиця 4.9

**Розподіл пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу залежно від ступеня тяжкості синдрому обструктивного апное сну**

Група	ЦД 2 типу	Ступінь СОАС		
		Легкий	Середній	Тяжкий
1 група	16 (61,5)	-	-	16 (100,0)
2 група	10 (40,0)	-	4 (40,0)	6 (60,0)
3 група	11 (64,7)	5 (45,4)	3 (27,2)	3 (27,2)

Усі обстежені пацієнти мали ожиріння різного ступеня. Групи хворих достовірно не відрізнялися за антропометричними показниками, рівнями глікемії, НbA1c, тестостерону та загального холестерину (табл. 4.10) [119].

Таблиця 4.10

**Характеристика пацієнтів груп дослідження із синдромом обструктивного апное сну**

Показник	Група 1 (n = 26)	Група 2 (n = 25)	Група 3 (n = 17)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	41,67 ± 7,66	40,19 ± 9,79	39,59 ± 7,62
НbA1c, %	6,44 ± 1,28	6,73 ± 1,55	7,54 ± 2,06
Глюкоза в крові, ммоль/л	6,6 ± 1,58	6,9 ± 2,05	9,64 ± 5,07
Індекс НОМА	7 (3,7; 17,3)	5,7 (3,9;10,26)	8,55 (2,2; 16,11)
Загальний холестерин, ммоль/л	5,54 ± 1,09	5,01 ± 1,45	5,84 ± 1,11
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,36 ± 0,89	3,25 ± 1,00	3,92 ± 0,91
Тестостерон загальний, нмоль/л	7,84 ± 3,26	11,96 ± 11,8	9,92 ± 4,55

**Примітка.** ХС ЛПНГ — холестерин ліпопротеїнів низької густини.

Під впливом лікування в усіх групах хворих відзначено достовірне зниження ІМТ (табл. 4.11-4.12-4.13).

Таблиця 4.11

**Динаміка антропометричних і лабораторних показників у першій групі хворих із синдромом обструктивного апное сну**

Показник	Група 1 (n = 26)	
	До лікування	Через 6 міс
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	40,3 (9,1) 36,5 (33,7; 44,8)	38,2 (8,9)* 34,4 (32,1; 43,3)
НbA1c, %	6,9 (1,5) 6,2 (5,9; 8,1)	6,3 (0,7)** 6,0 (5,9; 6,9)
ЗХС, ммоль/л	5,9 (1,2) 6,2 (5,2; 6,5)	4,4 (0,7)** 4,2 (4,0; 6,0)
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,6 (0,9) 3,8 (2,7; 4,5)	2,0 (0,7)** 2,1 (1,6; 2,3)
Тестостерон загальний, нмоль/л	9,7 (3,2) 9,5 (7,8; 12,3)	12,5 (2,0)* 12,4 (11,2; 13,0)

Примітка. Дані наведено у вигляді середнього значення, стандартного відхилення (М (SD)) та медіани і міжквартильного розмаху (Ме (Q1; Q3)). ЗХС — загальний холестерин. Різниця щодо показників до лікування статистично значуща: \* p < 0,001; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,05.

Таблиця 4.12

**Динаміка антропометричних і лабораторних показників у другій групі хворих із синдромом обструктивного апное сну**

Показник	Група 2 (n = 25)	
	До лікування	Через 6 міс
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	42,1 (6,0)	40,2 (5,8)*
	45,2 (40,3; 46,7)	43,0 (37,5; 44,2)
НьА1с, %	8,1 (2,2)	6,7 (1,1)**
	7,9 (6,3; 9,3)	7,0 (5,8; 7,4)
ЗХС, ммоль/л	6,4 (1,3)	4,9 (1,1)*
	6,1 (5,2; 7,8)	4,5 (4,0; 6,0)
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,9 (1,1)	2,0 (0,7)*
	4,2 (2,9; 4,3)	2,1 (1,6; 2,3)
Тестостерон загальний, нмоль/л	9,6 (5,6)	18,5 (3,0)*
	7,8 (6,5; 10,0)	18,6 (17,3; 21,0)

Примітка. Дані наведено у вигляді середнього значення, стандартного відхилення (М (SD)) та медіани і міжквартильного розмаху (Ме (Q1; Q3)). ЗХС – загальний холестерин. Різниця щодо показників до лікування статистично значуща: \* p < 0,001; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,05.

Таблиця 4.13

**Динаміка антропометричних і лабораторних показників у третій групі хворих із синдромом обструктивного апное сну**

Показник	Група 3 (n = 17)	
	До лікування	Через 6 міс
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	41,8 (7,9)	40,4 (7,6)*
	41,5 (34,0; 48,4)	40,2 (33,0; 47,0)
НьА1с, %	6,6 (1,3)	6,2 (0,8)***
	6,0 (5,8; 7,4)	5,9 (5,7; 6,8)
ЗХС, ммоль/л	5,5 (1,5)	4,4 (0,9)*
	5,4 (4,9; 6,3)	4,1 (3,7; 5,1)
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,4 (1,0)	2,1 (0,5)*
	3,4 (2,9; 3,9)	2,1 (1,9; 2,3)
Тестостерон загальний, нмоль/л	10,7 (3,2)	23,3 (3,6)*
	9,5 (8,2; 12,8)	24,0 (21,2; 25,6)

Також як видно з таблиць 4.11-4.12-4.13, рівень загального тестостерону в усіх групах, який до лікування був приблизно однаковий, статистично значущо підвищився ( $p < 0,001$ ), у хворих третьої групи це підвищення було особливо виразним. Лише в одного хворого показник загального тестостерону практично не змінився, тоді як у більшості пацієнтів збільшився більше ніж удвічі. Досягнутий середній рівень тестостерону в третій групі був значущо вищим, ніж у першій та другій групах ( $p < 0,001$  і  $p < 0,01$  відповідно) [119].

**Резюме:** Отримані дані свідчать про те, що поєднання метаболічних порушень із хронічною інтермітуючою гіпоксією може сприяти активації запальних механізмів та ендотеліальної дисфункції, одним із маркерів якої є підвищення рівня ФКН.

Під час аналізу біохімічних кластерів метаболічного синдрому із застосуванням дисперсійного та дискримінантного аналізу було виявлено, що тривалість перебігу ЦД 2 типу від моменту встановлення діагнозу, а також наявність СОАС виступають ключовими факторами, які впливають на формування та прогресування гіпогонадизму у чоловіків. Це підкреслює важливість комплексного підходу до оцінки репродуктивної функції у пацієнтів із метаболічними порушеннями.

Додатково встановлено прогностичну значущість ФКН як маркера судинної дисфункції при ЦД 2 типу, особливо у поєднанні з гіпогонадизмом та СОАС. Підвищення рівня цього хемокіну може бути пов'язане з більш несприятливим метаболічним профілем, що вказує на потенційну роль ФКН у ранньому виявленні пацієнтів із підвищеним ризиком ендокринних та судинних ускладнень.

Разом із тим встановлено, що у пацієнтів із надмірною масою тіла та СОАС, але без цукрового діабету 2 типу, рівень загального тестостерону не має асоціації з концентрацією ФКН у сироватці крові. Це свідчить про те, що вплив ФКН на статеві гормони є більш вираженим саме в умовах хронічної гіперглікемії та метаболічної дизрегуляції, тоді як за відсутності порушень вуглеводного обміну механізми

взаємодії між ФКН і андрогенним статусом можуть бути менш значущими або модифікуватися іншими факторами.

У цьому розділі проведено комплексну оцінку стану андрогенної функції у 68 пацієнтів чоловічої статі з ожирінням та різним метаболічним статусом. Доведено, що гіпогонадізм асоціюється з більш вираженими порушеннями – підвищеним ІМТ, вищими значеннями ІАГ, інсуліну, НОМА-ІР та нижчим рівнем вітаміну D. Кореляційний аналіз засвідчив наявність обернених зв'язків середньої сили між загальним тестостероном та ключовими метаболічними параметрами. Регресійна модель підтвердила, що саме надлишкова маса тіла та зростання ІАГ суттєво сприяють зниженню тестостерону. Оцінка ефективності різних методів лікування показала, що всі режими сприяли поліпшенню антропометричних і лабораторних показників, а комбінована терапія (СРАР + ЗГТ) продемонструвала найбільш виражений позитивний вплив на рівень загального тестостерону.

Отримані результати свідчать про наявність тісного взаємозв'язку між СОАС і зниженням рівня тестостерону в сироватці крові чоловіків. Тому можна стверджувати, що СОАС слід розглядати не лише як порушення дихання під час сну, а й як чинник, який суттєво впливає на гормональний баланс та репродуктивне здоров'я [119].

#### **Результати даного розділу висвітлені у наступних публікаціях:**

Товкай, О. А., Юзвенко, В. С., Комісаренко, Ю. І., Третяк, О. Е., & Іщук, В. В. (2025). Взаємозв'язок обструктивного апное сну й рівня тестостерону в чоловіків із надмірною масою тіла та ожирінням. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (3), 35-40. <https://doi.org/10.30978/CEES-2025-3-35> SCOPUS.

Третяк ОЕ, Іщук ВВ, Юзвенко ВС. (2024). Аналіз рівня фракталкіну/СХЗСL1 у пацієнтів з ожирінням, ускладненим синдромом обструктивного апное сну. Науково-практична конференція з міжнародною участю змішаного формату «Ендокринна патологія: мультидисциплінарний підхід»: 30-31 травня 2024 року.

Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія, (2), 77.  
<https://doi.org/10.30978/CEES-2024-2-68>.

## РОЗДІЛ 5

### ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ СНУ, ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА КЛІНІКО-ДЕМОГРАФІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ПАЦІЄНТІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ОПИТУВАЛЬНИКІВ

У дослідження включено 31 пацієнт, яких було розподілено на дві групи залежно від регіону проведення опитування: I група – Сумська обл., II група – Київ, внутрішньо переміщенні особи (ВПО).

Вік пацієнтів становив від 16 до 70 років (в середньому 38,0 [29,0; 52,0] років). Медіана ІМТ становила 25,3 [22,2; 30,0] кг/м<sup>2</sup>, мінімум – 17,0 кг/м<sup>2</sup>, максимум – 43 кг/м<sup>2</sup>.

Групи статистично значимо не відрізнялись за віком, статтю, значеннями ІМТ та градацією ваги,  $p > 0,05$ . Узагальнена характеристика пацієнтів наведена у табл. 5.1 [120].

Таблиця 5.1

#### Гендерні та антропометричні характеристики пацієнтів груп дослідження

Показник	Група I (n=17)	Група II (n=14)	P-value
Вік, років	40,0 [31,5; 57,5]	37,50 [28,50; 44,00]	0,38
Стать, n (%):			0,73*
● Жінки	10 (58,8)	7 (50,0)	
● Чоловіки	7 (41,2)	7 (50,0)	
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,50 [20,90; 30,05]	26,90 [22,95; 30,33]	0,38
Вага, n (%)			0,42**
● Недостатня	2 (11,8)	0 (0,0)	
● Нормальна	8 (47,1)	5 (35,7)	
● Надмірна	2 (11,8)	5 (35,7)	
● Ожиріння I ст.	4 (23,5)	3 (21,4)	
● Ожиріння III ст.	1 (5,9)	1 (7,1)	

**Примітка.** ІМТ – індекс мас тіла; середні значення представлені у вигляді медіани з 25% та 75% – Me [QI; QIII]; для порівняння середніх значень використовували критерій Манна-Уїтні, статистично значимою вважали різницю при  $p < 0,05$ ; для порівняння часток використовували точний критерій Фішера (\*) та коефіцієнт асоціації Крамера (\*\*) з порівнянням пропорцій стовпців z-критерій, статистично значимою вважали різницю при  $p < 0,05$ .



Таблиця 5.2

**Результати обстеження якості здоров'я за опитувальником EQ-5D-5L у осіб з Сумської області та м. Києва**

Компоненти	Бали	Група I (n=17)	Група II (n=14)	P-value
EQ-5D-5L, узагальнений бал, Me [QI; QIII]		70,0 [50,0; 77,5]	80,0 [67,5; 85,0]	0,077
Рухливість	1	10 (58,8)	10 (71,4)	0,14
	2	2 (11,8)	4 (28,6)	
	3	3 (17,6)	0 (0,0)	
	4	2 (11,8)	0 (0,0)	
Догляд	1	16 (94,1)	13 (92,9)	0,36
	2	0 (0,0)	1 (7,1)	
	4	1 (5,9)	0 (0,0)	
Повсякденна діяльність	1	7 (41,2)	4 (28,6)	0,65
	2	4 (23,5)	4 (28,6)	
	3	5 (29,4)	6 (42,9)	
	4	1 (5,9)	0 (0,0)	
Біль	1	1 (5,9)	7 (50,0)	0,028
	2	13 (76,5)	7 (50,0)	
	3	1 (5,9)	0 (0,0)	
	4	2 (11,8)	0 (0,0)	
Тривога/Депресія	1	1 (5,9)	1 (7,1)	0,27
	2	11 (64,7)	5 (35,7)	
	3	3 (17,6)	7 (50,0)	
	4	2 (11,8)	1 (7,1)	

**Примітка.** Середні значення представлені у вигляді медіани з 25% та 75% – Me [QI; QIII]; для порівняння середніх значень використовували критерій Манна-Уїтні, статистично значимою вважали різницю при  $p < 0,05$ ; для порівняння часток використовували точний критерій Фішера та коефіцієнт асоціації Крамера з порівнянням пропорцій стовпців z-критерій, статистично значимою вважали різницю при  $p < 0,05$

Середній бал опитувальника EQ-5D-5L серед всіх опитаних пацієнтів становив 70,00 [60,00; 85,00] (мінімум – 10, максимум – 90), а PSQI - 9,00 [6,00; 12,00] (мінімум – 3, максимум – 17). Порівняння вказаних показників між групами дослідження представлено в табл. 5.2 та табл. 5.3.

Як видно з таблиці 5.2 статистично значущі відмінності між групами дослідження спостерігали лише в категорії «Біль»,  $p = 0,028$ , за рахунок того, що відповідь з оцінкою в «1 бал» частіше відзначали серед респондентів з Києва, ніж з Сумської області,  $p < 0,05$ . При порівнянні частот варіантів відповідей в групі I (Сумська область), встановлено статистично значущі відмінності за всіма категоріями запитань, окрім «Повсякденна діяльність»,  $p = 0,22$ . Зокрема, в категоріях «Рухливість» та «Догляд» статистично частіше зустрічалась оцінка «1 бал»,  $p = 0,015$  та  $p < 0,001$  відповідно, а в категоріях «Біль» та «Тривога/Депресія» - «2 бали»,  $p < 0,001$  та  $p = 0,002$  відповідно. На відміну від жителів сільської місцевості Сумської області, серед киян статистично значущими були відмінності тільки за категорією «Догляд», яку найчастіше оцінювали в «1 бал»,  $p = 0,002$  [120].

Таблиця 5.3

**Результати обстеження якості сну за опитувальником PSQI у осіб з Сумської області та м. Києва**

Компоненти	Відповіді	Група I (n=17)	Група II (n=14)	P-value
PSQI, узагальнені бали, Me [QI; QIII]		9,00 [7,0; 11,5]	8,50 [6,0; 15,0]	0,95
Суб'єктивна якість сну n(%)	Дуже добре (0)	3 (17,6)	2 (14,3)	0,28
	Досить добре(1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Досить погано (2)	12 (70,6)	7 (50,0)	
	Дуже погано (3)	2 (11,8)	5 (35,7)	
Латентність сну**, n(%)	0 балів	1 (5,9)	3 (21,4)	0,4
	1 бал	4 (23,5)	5 (35,7)	
	2 бали	7 (41,2)	4 (28,6)	
	3 бали	5 (29,4)	2 (14,3)	

Тривалість сну, n(%)	> 7 годин	8 (47,1)	7 (50,0)	0,49
	6-7 годин	1 (5,9)	3 (21,4)	
	5-6 годин	7 (41,2)	3 (21,4)	
	< 5 годин	1 (5,9)	1 (7,1)	
Ефективність сну, n(%)	> 85%	10 (58,8)	7 (50,0)	0,88
	75-84%	5 (29,4)	4 (28,6)	
	65-74%	1 (5,9)	2 (14,3)	
	< 65%	1 (5,9)	1 (7,1)	
Порушення сну**, n(%)	0 балів	0 (0,0)	0 (0,0)	0,61
	1 бал	6 (35,3)	3 (21,4)	
	2 бали	9 (52,9)	8 (57,1)	
	3 бали	2 (11,8)	3 (21,4)	
Вживання снодійних, n(%)	Жодного разу протягом останнього місяця	12 (70,6)	8 (57,1)	0,60
	Менше, ніж один раз на тиждень	2 (11,8)	2 (14,3)	
	Один або два рази на тиждень	2 (11,8)	1 (7,1)	
	Три або більше разів	1 (5,9)	3 (21,4)	
Денна дисфункція***, n(%)	0 балів	2 (11,8)	1 (7,1)	0,96
	1 бал	9 (52,9)	8 (57,1)	
	2 бали	3 (17,6)	3 (21,4)	
	3 бали	3 (17,6)	2 (14,3)	

**Примітка.** \* - узагальнений бал на питання 2 «Скільки часу (хвилин) Вам зазвичай потрібно, щоб заснути (протягом останнього місяця)?» та 5а «Протягом минулого місяця як часто у Вас були проблеми зі сном, тому що Ви не могли заснути протягом 30 хвилин», з різними варіаціями; \*\* - узагальнений бал на питання 5 від (б) до (г) з різними варіаціями; \*\*\* - узагальнений бал на питання 8 «Як часто за минулий місяць Вам було складно «не спати» під час керування автомобілем, в період прийому їжі або в процесі соціальної діяльності?» та питання 9 «За минулий місяць наскільки складно було Вам зберігати достатній настрій для того, щоб зробити всі справи?» з різними варіаціями;

Середні значення представлені у вигляді медіани з 25% та 75% – Me [QI; QIII]; для порівняння середніх значень використовували критерій Манна-Уїтні, статистично значимою вважали різницю при  $p < 0,05$ ; для порівняння часток використовували точний критерій Фішера та коефіцієнт асоціації Крамера з порівнянням пропорцій стовпців z-критерій, статистично значимою вважали різницю при  $p < 0,05$

Статистично значущої різниці за частотою відповідей на питання опитувальника PSQI між групами не встановлено,  $p > 0,05$ .

Також не встановлено статистично значущих відмінностей між групами за частотою виявлення порушення якості сну (сумарно  $\geq 5$  балів) – 14 (82,4%) vs. 12 (85,7%),  $p = 1,0$ .

При аналізі результатів анкетування PSQI в кожній окремій групі встановлено, що в групі I (Сумська область) статистично значуще частіше пацієнти відзначали: “Суб’єктивна якість сну” – Досить погано (70,6%),  $p = 0,005$ ; «Тривалість сну» - більше 7 годин та 5-6 годин (47,1% та 41,2% відповідно),  $p = 0,018$ ; «Формула звичайна ефективність сну» -  $\geq 85\%$  (58,8%),  $p = 0,005$ ; “Використання снодійних ліків” – Жодного разу протягом останнього місяця (70,6%),  $p < 0,001$ . Частота «Значне порушення якості сну» в даній групі статистично значимо переважала «Гарній якості сну» – 82,4% ( $n=14$ ) vs. 17,6% ( $n=3$ ),  $p = 0,008$ . Серед киян (група II) статистично значущі відмінності відмічали лише за категоріями “Використання снодійних ліків” – Жодного разу протягом останнього місяця (57,1%),  $p = 0,04$  та «Денна дисфункція» - узагальнений бал «1»,  $p = 0,04$ . «Значне порушення якості сну» в даній групі також статистично значуще переважало «Гарну якість сну» – 85,7% ( $n=12$ ) vs. 14,3% ( $n=2$ ),  $p = 0,013$ .

Бали анкет EQ-5D-5L та PSQI всіх респондентів ( $n = 31$ ) статистично значуще обернено корелювали між собою,  $r = - 0,397$  (середній зв’язок),  $p = 0,027$  (коефіцієнт кореляції Спірмена). Подальший лінійний регресійний аналіз підтвердив наявність причинно-наслідкового зв’язку між результатами анкетувань -  $\text{adj}R^2 = 0,18$ ,  $p = 0,011$ . Тобто чим більший узагальнений бал за результатами анкетування всіх респондентів за PSQI (погана якість сну), тим менший бал за EQ-5D-5L (гірша якість здоров’я). Хоча, у осіб з «Погана якість сну» (сумарно  $\geq 5$  балів) середнє значення балів EQ-5D-5L становило 70,0 [53,8; 81,3] (мінімум – 10 балів, максимум - 90 балів), і статистично значуще не відрізнялось від осіб з «Гарна якість сну» - 75,0 [65,0; 87,5] (мінімум – 60 балів, максимум - 90 балів),  $p = 0,48$  (критерій Мана-Уїтні).

Більш детальний аналіз отриманих результатів показав, що 19 з 26 осіб з «Погана якість сну» за PSQI оцінювали власне здоров'я у від 60 до 90 балів за EQ-5D-5L і лише 7 осіб - менше 60 балів. На відміну від категорії «Погана якість сну» всі респонденти з «Гарна якість сну» (5 з 26) мали бали виключно в діапазоні від 60 до 90 балів (рис. 5.1) [120].

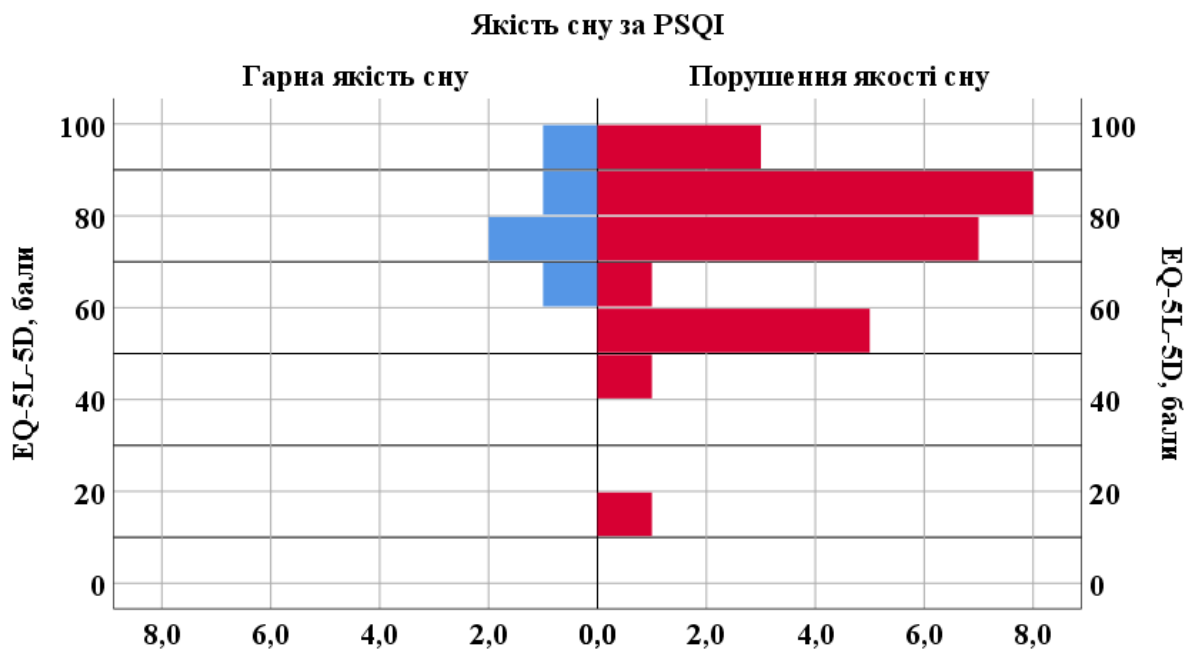


Рис. 5.1 Розподіл узагальнених балів за EQ-5D-5L залежно від якості сну за PSQI у всіх пацієнтів, що включені у дослідження

Подальший аналіз наявності кореляційних зв'язків серед респондентів груп дослідження встановив, відсутність статистично значущої кореляції між балами анкет у осіб із Сумської області,  $r = -0,18$ ,  $p = 0,502$  (коефіцієнт кореляції Спірмена). Однак виявлено сильний обернений зв'язок у киян,  $r = -0,72$ ,  $p = 0,002$  (коефіцієнт кореляції Спірмена). Лінійний регресійний аналіз також підтвердив наявність причинно-наслідкового зв'язку в останній групі респондентів -  $\text{adj}R^2 = 0,58$ ,  $p = 0,001$ . Середнє значення балів EQ-5D-5L з характеристикою «Погана якість сну» за PSQI становило 80,0 [62,5; 83,8] (мінімум – 50 балів, максимум – 90 балів), а з

«Гарна якість сну» – 87,5 [85,0; -] (мінімум – 85 балів, максимум – 90 балів), що також статистично значуще не відрізнялись,  $p = 0,088$  (критерій Мана-Уїтні). При оцінці розподілу балів за EQ-5D-5L в залежності від якості сну відмічали тенденцію подібну до результатів загальної вибірки. Тобто, у всіх киян з «Гарною якістю сну» бали за EQ-5D-5L були не нижче 85, а з «Поганою якістю сну» – переважно (9 з 12) 80 і менше (рис. 5.2) [120].

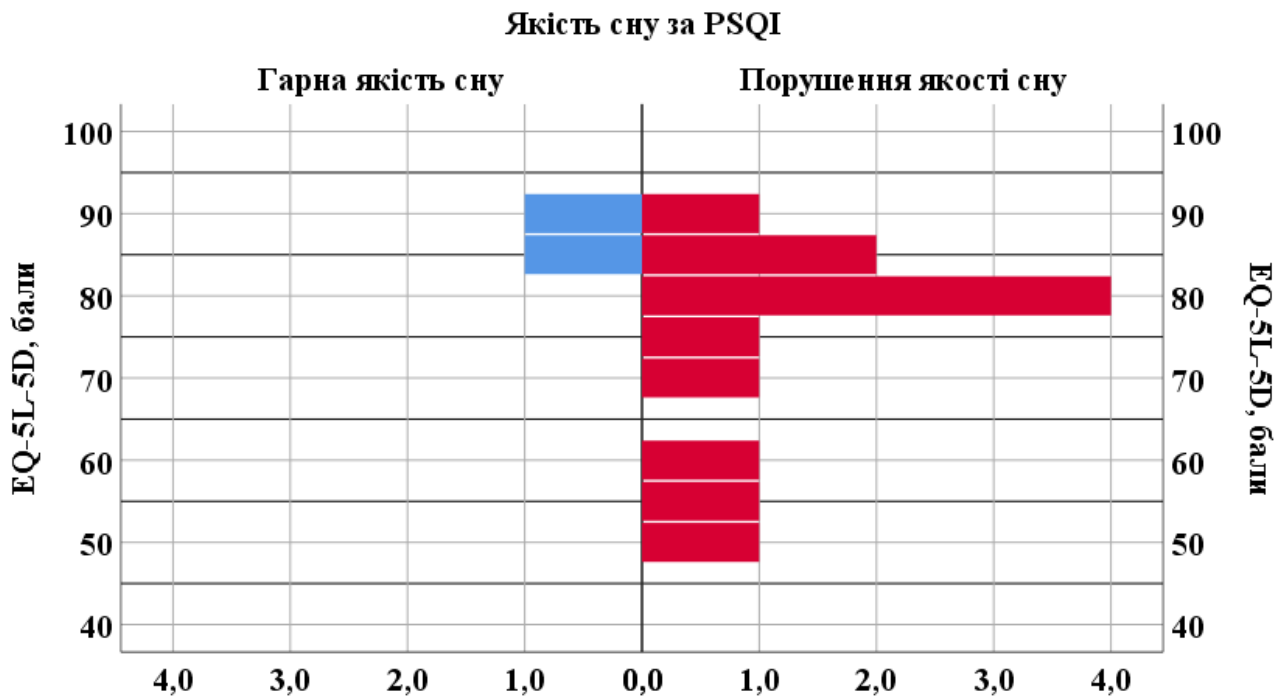


Рис. 5.2. Розподіл узагальнених балів за EQ-5D-5L залежно від якості сну за PSQI у осіб з м. Києва

На основі даного аналізу можна дійти до попереднього висновку, що «Гарна якість сну» асоціюється з балами за EQ-5D-5L щонайменше 60 і вище. Однак, для перевірки даної гіпотези необхідно продовжити дослідження з більшим об'ємом вибірки.

Крім того, подальший багатофакторний регресійний аналіз показав, що найбільший вплив на оцінку якості здоров'я за EQ-5L-5D всіх респондентів мав

ІМТ -  $\text{adj}R^2 = 0,26$ ,  $p = 0,002$ . Такі фактори як вік, стать та узагальнений бал якості сну за PSQI були виключені як фактори, що впливають на якість здоров'я,  $p > 0,05$ .

При аналізі кореляцій між балами на різні категорії питань анкет встановлено наявність наступних статистично значущих зв'язків,  $p < 0,05$  (табл. 5.4):

- Бали за «Рухливість» статистично значуще прямо корелювали з балами за «Латентність сну», «Тривалість сну» та «Формула звична ефективність сну»;
- Бали за «Догляд» – з балами «Суб'єктивна якість сну», «Тривалість сну», «Формула звична ефективність сну», «Порушення сну» та «Денна функція»;
- Бали за «Повсякденна діяльність» – з балами «Суб'єктивна якість сну», «Порушення сну» та «Денна функція»;
- Бали за «Біль» – з балами «Тривалість сну», «Формула звична ефективність сну»;
- Бали за «Тривога/депресія» – з балами «Формула звична ефективність сну».

Отримані кореляційні зв'язки характеризувались переважно середньою силою зв'язу і були прямо пропорційними [120].

Таблиця 5.4

**Кореляційні зв'язки (коефіцієнт кореляції Спірмена) між балами анкет EQ-5D-5L та PSQI у загальній вибірці**

EQ-5L-5D		PSQI						
		Суб'єктивна якість сну	Латентність сну	Тривалість сну	Формула звична ефективність сну	Порушення сну	Використання снодійних ліків	Денна дисфункція
Рухливість	r	0,240	0,440	0,439	0,440	0,339	0,007	0,180
	p	0,193	0,013*	0,013*	0,013*	0,062	0,969	0,331
Догляд	r	0,405	0,092	0,369	0,433	0,425	-0,189	0,420
	p	0,024*	0,623	0,041*	0,015*	0,017*	0,308	0,019*
Повсякденна діяльність	r	0,385	0,276	0,233	0,347	0,420	-0,043	0,641
	p	0,032*	0,132	0,207	0,056	0,019*	0,820	0,001**
Біль	r	0,213	0,254	0,583	0,386	0,123	-0,043	0,060
	p	0,251	0,169	0,001**	0,032*	0,508	0,816	0,747
Тривога/депресія	r	0,188	0,073	0,171	0,391	0,117	0,083	0,133
	p	0,311	0,697	0,359	0,029*	0,531	0,658	0,474

**Примітка.** r – значення коефіцієнту кореляції, p – p-value, \* - статистично значущі відмінності на рівні  $p < 0,05$ , \*\* - статистично значущі відмінності на рівні  $p < 0,001$ .

Серед респондентів Сумської області статистично значущі кореляції було виявлено між балами за категорію «Повсякденна діяльність» та «Використання снодійних ліків» і «Денна дисфункція». Також відмічали зв'язок між категорією «Біль» та «Тривалість сну», «Формула звична ефективність сну». При чому майже всі кореляції були прямо пропорційними та мали середню силу зв'язку (табл. 5.5).



Таблиця 5.5

**Кореляційні зв'язки (коефіцієнт кореляції Спірмена) між балами анкет EQ-5D-5L та PSQI у осіб із Сумської області**

EQ-5L-5D		PSQI						
		Суб'єктивна якість сну	Латентність сну	Тривалість сну	Формула звична ефективність сну	Порушення сну	Використання снодійних ліків	Денна дисфункція
Рухливість	r	0,212	0,157	0,262	0,343	0,36	-0,306	0,179
	p	0,413	0,546	0,31	0,177	0,156	0,232	0,492
Догляд	r	0,477	0,0	0,449	0,464	0,426	-0,159	0,389
	p	0,053	1,0	0,071	0,06	0,089	0,543	0,122
Повсякденна діяльність	r	0,056	0,208	0,124	0,298	0,232	-0,561	0,612
	p	0,832	0,424	0,636	0,246	0,37	0,019*	0,009*
Біль	r	0,279	-0,281	0,585	0,579	0,296	-0,375	0,153
	p	0,277	0,275	0,014*	0,015*	0,249	0,138	0,558
Тривога/депресія	r	-0,207	-0,138	-0,108	0,023	0,194	-0,192	0,155
	p	0,425	0,598	0,681	0,93	0,456	0,461	0,554

**Примітка.** r – значення коефіцієнту кореляції, p – p-value, \* - статистично значущі відмінності на рівні  $p < 0,05$ .

Як видно з таблиці 5.6 серед респондентів-киян бали за «Рухливість» статистично значущо корелювали з балами за «Латентність сну», «Тривалість сну», «Формула звична ефективність сну» та «Використання снодійних ліків», за «Повсякденна діяльність» – з балами «Суб'єктивна якість сну», «Порушення сну» та «Денна дисфункція», за «Біль» – лише з «Тривалість сну» і за «Тривога/депресія» – з «Тривалість сну» та «Формула звична ефективність сну». Кореляційні зв'язки в даній групі були прямими та мали середній/сильний зв'язок за силою [120].

Таблиця 5.6

**Кореляційні зв'язки (коефіцієнт кореляції Спірмена) між балами анкет EQ-5D-5L та PSQI у осіб з Києва**

EQ-5L-5D		PSQI						
		Суб'єкти вна якість сну	Латентні сть сну	Тривалі сть сну	Формула звична ефективні сть сну	Поруше ння сну	Використа ння снодійних лікв	Денна дисфунк ція
Рухливіст ь	r	0,516	0,735	0,846	0,786	0,483	0,590	0,241
	p	0,059	0,003	0,000	0,001	0,080	0,026	0,407
Догляд	r	0,340	0,215	0,334	0,373	0,424	-0,230	0,460
	p	0,235	0,461	0,243	0,190	0,131	0,429	0,098
Повсякде нна діяльніст ь	r	0,694	0,464	0,435	0,388	0,664	0,486	0,653
	p	0,006	0,095	0,120	0,170	0,010	0,078	0,011
Біль	r	0,525	0,498	0,745	0,518	0,218	0,435	0,020
	p	0,054	0,070	0,002	0,058	0,454	0,120	0,947
Тривога/ депресія	r	0,499	0,511	0,647	0,816	0,000	0,344	0,086
	p	0,069	0,062	0,012	0,000	1,000	0,229	0,770

**Примітка.** r – значення коефіцієнту кореляції, p – p-value, \* - статистично значущі відмінності на рівні  $p < 0,05$ .

**Резюме:**

У проведеному нами дослідженні було визначено низку ключових показників, зокрема оцінку індексу якості сну за допомогою Пітсбурзького індексу якості сну (PSQI), оцінку якості життя з використанням європейського опитувальника EuroQol-5D-5L, а також ІМТ. Анкетування проводилося у двох регіонах України – місті Києві серед осіб, які є тимчасово переміщеними внаслідок війни та серед мешканців Сумської області. Окрему увагу було приділено фактору бойових дій на території України, який потенційно може негативно впливати на якість та структуру сну.

Таким чином, анкетування є важливим діагностичним інструментом, оскільки знижені показники можуть свідчити про наявність потенційних порушень

сну, що, у свою чергу, створює передумови для своєчасного виявлення таких станів та організації відповідної медичної допомоги.

Клінічна значущість проведеного нами дослідження полягає в підтвердженні того, що навіть помірні порушення сну асоціюються зі зниженням індексу корисності, що відображає втрату якості життя. Отримані результати обґрунтовують доцільність проведення скринінгу розладів сну серед соматичних пацієнтів, а також оцінки ефективності лікувальних заходів із використанням показників якості життя.

Показник анкетування «гарна якість сну» асоціюється зі значеннями за шкалою EQ-5D-5L на рівні не менше 60 балів.

За результатами багатофакторного регресійного аналізу встановлено, що найбільший вплив на оцінку якості здоров'я за шкалою EQ-5D-5L серед усіх респондентів мав індекс маси тіла ( $\text{adj}R^2 = 0,26$ ;  $p = 0,002$ ). Частота виявлення синдрому обструктивного апное сну була статистично порівнюваною серед респондентів Сумської області та м. Києва ( $p > 0,05$ ). Особи з наявністю або відсутністю СОАС не відрізнялися за статтю та віком ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів із клінічними проявами СОАС середні значення показника EQ-5D-5L були статистично значуще нижчими порівняно з особами без СОАС і коливалися в межах від 10 до 85 балів ( $p = 0,005$ ). Водночас середні значення індексу PSQI були статистично значуще вищими у пацієнтів із СОАС (від 9 до 17 балів) порівняно з особами без ознак СОАС ( $p < 0,001$ ). У всіх пацієнтів із СОАС якість сну відповідала категорії «погана якість сну».

#### **Результати даного розділу висвітлені у наступних публікаціях:**

Юзвенко, В. С., Товкай, О. А., & Комісаренко, Ю. І. (2025). Наслідки порушення сну у пацієнтів з інсулінорезистентністю під час воєнного стану в Україні. *International Journal of Endocrinology/Mižnarodnij Endokrinologičnij Žurnal*, 21(7). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.7.2025.1633> SCOPUS.

## АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Синдром обструктивного апное сну є актуальною темою сьогодення, діагностика та лікування цього захворювання є важливим напрямом практичної та клінічної охорони здоров'я [121]. Це пов'язано з високою поширеністю СОАС [122].

ЦД 2 типу є хронічним метаболічним захворюванням, що супроводжується стійкою гіперглікемією та розвитком низькоінтенсивного системного запалення. Серед хемокінів, залучених до формування діабет-асоційованого запального процесу, провідну роль відіграє фракталкін/ CX3CL1, підвищений рівень якого пов'язують із розвитком інсулінорезистентності та прогресуванням судинних ускладнень [123]. Результати метааналізів свідчать про наявність асоціації між підвищеними рівнями CX3CL1 та розвитком цукрового діабету 2 типу, що підтверджує залучення фракталкіну/CX3CL1 до механізмів формування інсулінорезистентності та запальної відповіді. Дані експериментальних досліджень на тваринних моделях демонструють, що сигнальний шлях CX3CL1-CX3CR1 бере участь у регуляції функціональної активності  $\beta$ -клітин підшлункової залози, моделює поляризацію макрофагів та впливає на розвиток інсулінорезистентності. Крім того, блокування цього сигнального каскаду розглядається як потенційно перспективний терапевтичний підхід у лікуванні цукрового діабету [123,124].

Встановлення взаємозв'язків між якістю сну, ІР та надмірною масою тіла сприятиме розробці більш ефективних стратегій профілактики та лікування таких розладів є актуальним та обґрунтованим.

Мета роботи полягала в оптимізації діагностики та лікування СОАС та асоційованих з ним серцево-судинних факторів ризику у пацієнтів з ІР шляхом комплексного вивчення взаємозв'язку між розладами сну та гормонально-метаболічними порушеннями на тлі динаміки маси тіла.

Для досягнення мети дослідження були поставлені завдання оцінити частоту порушень сну і встановити ступінь тяжкості СОАС у осіб з ІР; встановити рівень забезпечення вітаміном D у пацієнтів з різним ступенем тяжкості СОАС, визначити вплив та взаємозв'язок між СОАС та рівнем тестостерону в чоловіків із надмірною масою тіла та ожирінням та оцінити ефективність CPAP терапії у таких пацієнтів, вивчити рівень фракталкіну у пацієнтів з ожирінням, ЦД 2 типу, гіпогонадізмом та СОАС, оцінити взаємозв'язок між якістю сну та якістю життя/станом здоров'я.

Виконання дисертації здійснено на базі ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України» та на кафедрі ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в період з 2022 по 2025 рр. Для досягнення поставленої мети обстежено 79 пацієнтів та 12 здорових осіб контрольної групи, без ожиріння та СОАС та 31 особа, яка пройшла опитування щодо якості життя. В подальшому на кожному етапі дослідження вони були розподілені на групи для подальшого проведення дисертаційної роботи.

У роботі використовувалися наступні методи дослідження: загальноклінічне обстеження (скарги, анамнез, фізикальне обстеження), клінічні, лабораторні (біохімічні, гормональні), опитування, інструментальні, функціональні, ультразвукові та методи статистичного аналізу. Антропометричні показники оцінювались шляхом вимірювання ІМТ, ОТ, ОС. З інструментальних методів використовувався кардіореспіраторний моніторинг SOMNOtouch RESP eco (SOMNOmedics, Німеччина), CPAP апарат, комп'ютерна техніка. Лабораторні дослідження проводились шляхом використання наборів реагентів для біохімічних, імунологічних аналізів крові, а саме виконувалось вимірювання глюкози крові натще, індекс НОМА-IR = (глюкоза натще x інсулін натще)/22,5, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), ліпидограми, фракталкіну (ФКН/СХ3СL1), загального тестостерону, вітаміну D (25(OH)D).

На початковому етапі дослідження нами вперше встановлено кореляційні зв'язки між параметрами кардіореспіраторного моніторингу сну і антропометричними характеристиками, показниками вуглеводного та ліпідного обміну. При цьому доведено негативний вплив СОАС на показники вуглеводного та ліпідного обміну в пацієнтів з ожирінням. Встановлено, що ІД достовірно відрізняється залежно від ступеня ожиріння та тяжкості СОАС, досягаючи максимальних значень у хворих із тяжким СОАС та ожирінням III ступеня. Регресійний аналіз показав, що саме ІАГ є ключовим предиктором ІД. При стратифікації пацієнтів на три групи встановлено, що збільшення маси тіла, окружності талії та ІМТ супроводжується підвищенням кількості та тривалості епізодів апное/гіпопное, зростанням ІАГ і зниженням середнього рівня SpO<sub>2</sub>. Отримані результати свідчать про тісний взаємозв'язок між ступенем ожиріння, порушеннями вуглеводного та ліпідного обміну й виразністю СОАС.

Виявлені кореляції підкреслюють взаємообтяжувальний характер метаболічних змін та респіраторних розладів сну у хворих на ожиріння, що має важливе клінічне значення для ранньої діагностики та вибору оптимальної тактики лікування. СОАС пов'язаний з численними супутніми захворюваннями, включаючи ЦД 2 типу, ожиріння. Його розвитку передують зміни в початковій фазі вуглеводного обміну, що характеризуються ІР.

Отримані нами дані узгоджуються з даними інших досліджень. Так, в дослідженні [125] проведено оцінку періодичної гіпоксії та фрагментації сну, притаманних для СОАС, ризику розвитку ІР серед 92 пацієнтів із СОАС без ЦД. Авторами встановлено наявність ІР у 52,2% пацієнтів із СОАС. У цих осіб ІР була незалежно пов'язана з індексом апное під час фази швидкого сну (скориговане відношення шансів [OR] 1,09; 95% ДІ, від 1,03 до 1,16;  $p = 0,004$ ), індексом десатурації (OR 1,08; 95% ДІ: від 1,04 до 1,13;  $p = 0,027$ ) та часом сну із сатурацією кисню нижче 90% (OR 1,04; 95% ДІ від 1,00 до 1,08;  $p = 0,049$ ). Крім того, рівень НОМА-ІР також був безпосередньо пов'язаний з індексом десатурації

(стандартизований коефіцієнт регресії  $[B] = 0,514, p < 0,001$ ) та з індексом апное під час фази швидкого сну ( $B = 0,344, p = 0,002$ ). Отже, періодична гіпоксія та порушення фази швидкого сну є основними факторами, що сприяють розвитку ІР у пацієнтів із СОАС, у яких ще не розвинувся ЦД.

Нами проведено комплексну оцінку рівнів вітаміну D та їхніх можливих зв'язків із антропометричними показниками, параметрами метаболічного статусу й тяжкістю СОАС у вибірці з 69 пацієнтів. Найчастіше діагностували дефіцит та недостатність вітаміну D в групі чоловіків із високим ІМТ. При цьому середні значення вітаміну D не залежали від тяжкості СОАС чи наявності ЦД. Водночас визначено чіткі асоціації між ІАГ та показниками метаболічного стану, зокрема ІМТ та HbA1c. Збільшення ІМТ належить до ключового предиктора зростання ІАГ і тяжчого перебігу СОАС.

Відомо, що поєднання метаболічних порушень із хронічною інтермітуючою гіпоксією сприяє активації запальних механізмів та ендотеліальної дисфункції, одним із маркерів якої є підвищення рівня ФКН. Під час аналізу біохімічних кластерів метаболічного синдрому із застосуванням дисперсійного та дискримінантного аналізу нами встановлено, що тривалість перебігу ЦД 2 типу від моменту встановлення діагнозу, а також наявність СОАС виступають ключовими факторами, які впливають на формування та прогресування гіпогонадізму у чоловіків.

У проведеному дослідженні встановлено прогностичну значущість ФКН як маркера судинної дисфункції при ЦД 2 типу, особливо у поєднанні з гіпогонадізмом та СОАС. Отримані результати вказують на потенційну роль ФКН у ранньому виявленні пацієнтів із підвищеним ризиком ендокринних та судинних ускладнень.

СОАС та ЦД 2 типу часто взаємообтяжують перебіг один одного [126]. Однією із зв'язуючих ланок між ЦД і порушеннями сну розглядається проблема

ожиріння. Дослідження показують, що порушення сну істотно збільшують ризик розвитку надмірної маси тіла та ожиріння [127]. Внаслідок порушень дихання уві сні запускається каскад палогічних реакцій за участю різних функціонних систем [128]. Натепер механізм взаємного обтяження ЦД та СОАС остаточно не з'ясований, однак підтверджено зв'язок між зупинками дихання уві сні, ожирінням, ІР та початком ЦД 2 типу [129]. Ще одним доказом є позитивний вплив на ІР і перебіг ЦД 2 типу лікування СОАС за допомогою СРАР. Цей вид терапії знижує ІР, рівень глікемії, а також рівень АТ та інших маркерів серцево-судинного ризику [130].

Нами доведено, що у чоловіків із надмірною масою тіла та СОАС, але без ЦД 2 типу, рівень загального тестостерону не має асоціації з концентрацією ФКН у сироватці крові. Це вказує на той факт, вплив ФКН на статеві гормони є більш виразним саме за умов хронічної гіперглікемії та метаболічної дизрегуляції, тоді як за відсутності порушень вуглеводного обміну механізми взаємодії між ФКН і андрогенним статусом можуть бути менш значущими або модифікуватися іншими чинниками.

Встановлено, що гіпогонадизм асоціюється з підвищеним ІМТ, вищими значеннями ІАГ, інсуліну, НОМА-ІР та нижчим рівнем вітаміну D. Кореляційний аналіз засвідчив наявність обернених зв'язків середньої сили між загальним тестостероном та ключовими метаболічними параметрами. Регресійна модель підтвердила, що саме надлишкова маса тіла та зростання ІАГ суттєво сприяють зниженню тестостерону. Отримані результати свідчать про наявність тісного взаємозв'язку між СОАС і зниженням рівня тестостерону в сироватці крові чоловіків. Важливим є результат дослідження, що СОАС слід розглядати не лише як порушення дихання під час сну, а й як чинник, який суттєво впливає на гормональний баланс та репродуктивне здоров'я [119].

У зарубіжній літературі опубліковано низку результатів популяційних досліджень, в яких визначено рівень захворюваності на СОАС серед дорослого



працездатного населення [131]. В цих дослідженнях наявність нічних апное підтверджується за допомогою об'єктивного дослідження сну – полісомнографії [132]. За даними популяційного дослідження [133] поширеність СОАС з клінічними проявами, підтвердженого при полісомнографії, досягала 4% серед чоловіків та 2% серед жінок. При цьому поширеність мінімальних порушень дихання уві сні без виразної клінічної симптоматики була ще вищою - 24% серед чоловіків та 9% серед жінок. Отже, СОАС має популяційно-значущий характер і потребує втручання медичної спільноти та держави для інформування населення та лікарів про хворобу, профілактику, своєчасну діагностику та адекватне лікування.

Сомнологічна служба в органах охорони здоров'я України перебуває на етапі формування. Враховуючи, що проведення досліджень поширеності апное сну на популяційному рівні з використанням «золотого» діагностичного стандарту – полісомнографії потребує вагомих матеріальних витрат, можливе використання анкетування серед населення України. У проведеному нами дослідженні також було проведено оцінку індексу якості сну за допомогою Пітсбурзького індексу якості сну (PSQI), оцінку якості життя з використанням європейського опитувальника EuroQol-5D-5L. Анкетування проводилося у двох регіонах України – місті Києві серед осіб, які є тимчасово переміщеними внаслідок війни та серед мешканців Сумської області. Окрему увагу було приділено фактору бойових дій на території України, який потенційно може негативно впливати на якість та структуру сну. Таким чином, анкетування є важливим діагностичним інструментом, оскільки знижені показники можуть свідчити про наявність потенційних порушень сну, що, у свою чергу, створює передумови для своєчасного виявлення таких станів та організації відповідної медичної допомоги.

Дані про вплив СОАС та відновлення структури сну на динаміку маси тіла на тлі лікування ожиріння суперечливі [134]. На думку одних авторів, на тлі проведення комплексного лікування ожиріння, що містило регулярну СРАР-терапію, відзначалося клінічно значуще зниження маси тіла у більшості хворих

[135]. Однак, за результатами нещодавно проведеного мета-аналізу [136], застосування СРАР-терапії на тлі лікування ожиріння не призвело до значної втрати маси тіла. Тому потрібне подальше вивчення зв'язку порушень сну і маси тіла, зокрема їх впливу на ефективність лікування ожиріння.

Отримані нами дані узгоджуються з даними робіт Н. Wang і співавт., які показали, що у чоловіків середнього віку з ожирінням фрагментація сну і нічна гіпоксемія були пов'язані зі зниженням секреції тестостерону [137]. Нами також встановлено дисрегуляцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у хворих на СОАС незалежно від ступеня ожиріння. Результати досліджень інших авторів [138] продемонстрували, що при поєднанні ожиріння та СОАС відзначаються вищі рівні кортизолу в плазмі крові у вечірній і нічний час, ніж у пацієнтів з ожирінням без розладів дихання уві сні.

Навіть помірні порушення сну асоціюються зі зниженням індексу корисності, що відображає втрату якості життя. В цьому полягає клінічна значущість проведеного нами дослідження. Отримані результати обґрунтовують доцільність проведення скринінгу розладів сну серед осіб із різною соматичною патологією, а також оцінки ефективності лікувальних заходів із використанням показників якості життя.

За результатами багатофакторного регресійного аналізу встановлено, що найбільший вплив на оцінку якості здоров'я за шкалою EQ-5D-5L серед усіх респондентів мав ІМТ ( $\text{adj}R^2 = 0,26$ ;  $p = 0,002$ ). Частота виявлення СОАС була статистично порівнюваною серед респондентів Сумської області та м. Києва ( $p > 0,05$ ). Особи з наявністю або відсутністю СОАС не відрізнялися за статтю та віком ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів із клінічними проявами СОАС середні значення показника EQ-5D-5L були статистично значуще нижчими порівняно з особами без СОАС і перебували в межах від 10 до 85 балів ( $p = 0,005$ ). Водночас середні значення індексу PSQI були статистично значуще вищими у пацієнтів із СОАС (від 9 до 17

балів) порівняно з особами без ознак СОАС ( $p < 0,001$ ). У всіх пацієнтів із СОАС якість сну відповідала категорії «погана якість сну».

Лікування СОАС незмінно включає покращення сну та способу життя, при цьому втрата ваги досягається шляхом зменшення споживання калорій та збільшення фізичної активності. Справді, симптоматика СОАС стає менш виразною після зменшення маси тіла, досягнутої шляхом медикаментозного чи хірургічного втручання. Однак залишається не з'ясованим той факт, чи залежить кращий метаболічний контроль, що спостерігається у пацієнтів з ЦД 2 типу, від покращення СОАС незалежно від самої втрати ваги [139]. При цьому низький рівень ремісії СОАС після бариатричної хірургії свідчить про те, що синдром залежить не лише від ожиріння як такого, але й від інших показників.

Постійний позитивний тиск у дихальних шляхах (СРАР), який використовується під час нічного сну, є першою лінією та найефективнішим методом лікування СОАС. Як вже було доведено, СРАР позитивно впливає на метаболізм глюкози у пацієнтів з ожирінням та без ожиріння з предіабетом, покращуючи чутливість до інсуліну та 24-годинний профіль АТ порівняно з плацебо [140]

Мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень із загальною кількістю 240 пацієнтів без ЦД 2 типу показав достовірне покращення індексу НОМА після лікування СРАР [141]. Інші дослідження за останні 5 років також показали чіткий позитивний вплив лікування СРАР на метаболічні маркери, більш виражені при предіабеті, ніж при ЦД 2 типу [142]. Можна припустити, що ЦД 2 типу відображає більш виразну форму метаболічної дисрегуляції, яка частіше трапляється серед осіб старшого віку із коморбідними захворюваннями.

Усі отримані результати вказують на необхідність ранньої діагностики СОАС та стійкого дотримання режиму лікування у осіб з ризиком розвитку ЦД 2 типу.

Представлені вище дані дають підставу вважати, що мета цього дисертаційного дослідження виконана.

## ВИСНОВКИ

У дисертації розв'язано актуальне завдання сучасної ендокринології та внутрішньої медицини, а саме, оптимізовано діагностику та лікування синдрому обструктивного апное сну та асоційованих з ним серцево-судинних факторів ризику у пацієнтів з інсулінорезистентністю шляхом комплексного вивчення взаємозв'язку між розладами сну та гормонально-метаболічними порушеннями на тлі динаміки маси тіла.

1. У більш ніж половини обстежених пацієнтів було діагностовано тяжкий ступінь синдрому обструктивного апное сну, який становив 55 % від загальної кількості випадків, що свідчить про високу поширеність клінічно значущих форм СОАС у досліджуваній когорті. У пацієнтів на ожиріння із СОАС параметри кардіореспіраторного моніторингу сну (індекс апное-гіпопное, загальна тривалість епізодів апное) прямо пропорційно корелювали з індексом маси тіла, обводом талії, рівнем артеріального тиску, загального холестерину, тригліцеридів у крові. Обернено пропорційний зв'язок виявлено між сатурацією кисню та глікемією натще і рівнем глікованого гемоглобіну.
2. Порівняння частоти змін рівня вітаміну D залежно від ступеня тяжкості ожиріння в осіб із різним ступенем синдрому ОАС не виявило статистично значущих відмінностей.
3. Встановлено наявність тісного взаємозв'язку між СОАС та зниженням рівня тестостерону в сироватці крові чоловіків. Зареєстровано статистично значуще підвищення рівня загального тестостерону ( $p < 0,001$ ), найбільш виразне – у пацієнтів третьої групи, які отримували СПАП-терапію та замісну терапію тестостероном. У більшості хворих концентрація гормону зросла більш ніж удвічі, що зумовило статистично значуще вищий середній показник порівняно з групами 1 та 2 ( $p < 0,001$  і  $p < 0,01$  відповідно). Така динаміка свідчить про потенційні переваги застосованого лікувального підходу для

корекції гіпогонадизму в пацієнтів, які отримують СІПАП-терапію при СОАС.

4. За результатами дослідження рівня фракталкіну, встановлено, що у пацієнтів з ожирінням, ЦД 2 типу та СОАС статистично значущо вищий рівень, ніж у пацієнтів із ЦД 2 типу за відсутності порушень сну. При дослідженні біохімічних кластерів метаболічного синдрому за допомогою дисперсійного та дискримінаційного аналізу виявлено, що тривалість ЦД 2 типу після встановлення діагнозу та наявність СОАС впливають на розвиток гіпогонадизму. З'ясовано прогностичну цінність ФКН, чинника судинної дисфункції, при ЦД 2 типу в поєднанні з гіпогонадизмом та СОАС. Виявлено, що рівень тестостерону у хворих із СОАС на тлі надмірної маси тіла за відсутності ЦД 2 типу та вміст ФКН у сироватці крові не асоціюються із ризиком низького значення загального тестостерону
5. Багатофакторний регресійний аналіз показав, що найбільший вплив на оцінку якості здоров'я за опитувальником EQ-5L-5D всіх респондентів мав ІМТ –  $\text{adj}R^2 = 0,26$ ,  $p = 0,002$ . Частота виявлення СОАС у респондентів траплялася статистично значуще однаково часто як в Сумській області, так і в Києві ( $p > 0,05$ ). При цьому особи з/без СОАС статистично значущо не відрізнялись за статтю і віком ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів з клінічними прояви СОАС середній бал за EQ-5L-5D був статистично значуще нижчим, ніж без СОАС, і перебував в діапазоні від 10 до 85 балів ( $p=0,005$ ). У той же час середні значення балів за PSQI були статистично значуще вищими (мінімально – 9, максимально – 17) у пацієнтів з СОАС порівняно з відсутністю ознак СОАС ( $p < 0,001$ ). У всіх пацієнтів з СОАС якість сну відповідала показнику «Погана якість сну».

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Акцентувати увагу лікарів на необхідності оцінки порушення сну та вчасної діагностики синдрому обструктивного апное сну у пацієнтів із ЦД 2 типу, надмірною масою тіла чи ожирінням, яке має включати скринінгове обстеження за допомогою кардіореспіраторного моніторингу та/або анкетування.
2. Кардіореспіраторний моніторинг доцільно включати до комплексного обстеження пацієнтів із ЦД 2 типу, надмірною масою тіла чи ожирінням, зважаючи на високу поширеність даних захворювань.
3. Пацієнтам чоловічої статі з встановленим діагнозом СОАС на етапі лабораторного дослідження слід визначати рівень загального тестостерону.
4. Застосування поетапної схеми лікування у пацієнтів із тяжкою формою СОАС що передбачає: СПАП-терапію; а також у чоловіків з лікованим СОАС подальше приєднання замісної гормональної терапії (при гіпогонадізмі), також корекцію порушень вуглеводного обміну та дефіциту вітаміну D, що сприяє достовірному покращенню функціонального стану організму та підвищенню якості життя пацієнтів.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Meyer, E. J., & Wittert, G. A. (2024). Approach the patient with obstructive sleep apnea and obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 109(3), e1267-e1279. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad572>.
2. Senaratna, C. V., Perret, J. L., Lodge, C. J., Lowe, A. J., Campbell, B. E., Matheson, M. C., ... & Dharmage, S. C. (2017). Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. *Sleep medicine reviews*, 34, 70-81. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.07.002>.
3. Gottlieb, D. J., Yenokyan, G., Newman, A. B., O'Connor, G. T., Punjabi, N. M., Quan, S. F., ... & Shahar, E. (2010). Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*, 122(4), 352-360. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801>.
4. Варна, О. М. (2020). Симпатическая гиперактивация и синдром ночного апноэ. *Ліки України*, (2 (238)), 49-56. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.2\(238\).214214](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.2(238).214214).
5. Shahar, E., Whitney, C. W., Redline, S., Lee, E. T., Newman, A. B., Javier Nieto, F., ... & Samet, J. M. (2001). Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 163(1), 19-25. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.1.2001008>.
6. Jehan, S., Myers, A. K., Zizi, F., Pandi-Perumal, S. R., Jean-Louis, G., & McFarlane, S. I. (2018). Obesity, obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Epidemiology and pathophysiologic insights. *Sleep medicine and disorders: international journal*, 2(3), 52.

7. Hay, S., & Global Burden of Disease 2015 Obesity Collaborators. (2017). Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England journal of medicine*, 377.
8. Zhang, X., Liu, J., Ni, Y., Yi, C., Fang, Y., Ning, Q., ... & Li, Z. (2024). Global prevalence of overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA pediatrics*, 178(8), 800-813. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2024.1576>.
9. Ng, M., Gakidou, E., Lo, J., Abate, Y. H., Abbafati, C., Abbas, N., ... & Azargoonjahromi, A. (2025). Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, 405(10481), 813-838. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00355-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00355-1).
10. Ahmed, S. K., & Mohammed, R. A. (2025). Obesity: Prevalence, causes, consequences, management, preventive strategies and future research directions. *Metabolism Open*, 100375. <https://doi.org/doi:10.1016/j.metop.2025.100375>.
11. Khaleghi, A. A., Salari, N., Darvishi, N., Bokaee, S., Jafari, S., Hemmati, M., & Mohammadi, M. (2025). Global prevalence of obesity in the older adults: A meta-analysis. *Public Health in Practice*, 9, 100585. <https://doi.org/10.1016/j.puhip.2025.100585>.
12. Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders. *Chest*, 146(5), 1387-1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>.
13. Lévy, P., Kohler, M., McNicholas, W. T., Barbé, F., McEvoy, R. D., Somers, V. K., ... & Pépin, J. L. (2015). Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nature reviews Disease primers*, 1(1), 1-21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.15>.
14. Laratta, C. R., Ayas, N. T., Povitz, M., & Pendharkar, S. R. (2017). Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *Cmaj*, 189(48), E1481-E1488. <https://doi.org/10.1503/cmaj.170296>.



15. Kalsi, J., Tervo, T., Bachour, A., & Partinen, M. (2018). Sleep versus non-sleep-related fatal road accidents. *Sleep medicine*, 51, 148-152. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.04.017>.
16. Friedman, M., Ibrahim, H., & Joseph, N. J. (2004). Staging of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a guide to appropriate treatment. *The Laryngoscope*, 114(3), 454-459. <https://doi.org/10.1097/00005537-200403000-00013>.
17. Kim, A. M., Keenan, B. T., Jackson, N., Chan, E. L., Staley, B., Poptani, H., ... & Schwab, R. J. (2014). Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep*, 37(10), 1639-1648. <https://doi.org/10.5665/sleep.4072>.
18. Jordan, A. S., McSharry, D. G., & Malhotra, A. (2014). Adult obstructive sleep apnoea. *The Lancet*, 383(9918), 736-747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60734-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60734-5).
19. Chung, F., Liao, P., Elsaid, H., Islam, S., Shapiro, C. M., & Sun, Y. (2012). Oxygen desaturation index from nocturnal oximetry: a sensitive and specific tool to detect sleep-disordered breathing in surgical patients. *Anesthesia & Analgesia*, 114(5), 993-1000. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318248f4f5>.
20. Kendzerska, T., Gershon, A. S., Hawker, G., Tomlinson, G., & Leung, R. S. (2014). Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 190(2), 218-225. <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2209OC>.
21. Javaheri, S., Barbe, F., Campos-Rodriguez, F., Dempsey, J. A., Khayat, R., Javaheri, S., ... & Somers, V. K. (2017). Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(7), 841-858. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.069>.
22. Yeghiazarians, Y., Jneid, H., Tietjens, J. R., Redline, S., Brown, D. L., El-Sherif, N., ... & Somers, V. K. (2021). Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease:

- a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 144(3), e56-e67. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000988>.
23. Benjafield, A. V., Ayas, N. T., Eastwood, P. R., Heinzer, R., Ip, M. S., Morrell, M. J., ... & Malhotra, A. (2019). Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *The Lancet respiratory medicine*, 7(8), 687-698. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5).
24. Шуть, С. В., Трибрат, Т. А., Іваницька, Т. А., Сакевич, В. Д., & Боряк, В. П. (2022). Синдром обструктивного апное сну та його коморбідна асоціація з ожирінням: сучасний стан проблеми. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.03.037>.
25. Kapur, V. K., Auckley, D. H., Chowdhuri, S., Kuhlmann, D. C., Mehra, R., Ramar, K., & Harrod, C. G. (2017). Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of clinical sleep medicine*, 13(3), 479-504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>.
26. Ramar, K., Dort, L. C., Katz, S. G., Lettieri, C. J., Harrod, C. G., Thomas, S. M., & Chervin, R. D. (2015). Clinical practice guideline for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring with oral appliance therapy: an update for 2015: an American Academy of Sleep Medicine and American Academy of Dental Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of clinical sleep medicine*, 11(7), 773-827. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4858>.
27. Marshall, N. S., Wong, K. K., Cullen, S. R., Knuiman, M. W., & Grunstein, R. R. (2014). Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 10(4), 355-362. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3600>.
28. Мостбауер, Г. В. (2021). Синдром обструктивного апное сну та артеріальна гіпертензія.

29. Chen, X., Wang, R., Zee, P., Lutsey, P. L., Javaheri, S., Alcántara, C., ... & Redline, S. (2015). Racial/ethnic differences in sleep disturbances: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep*, 38(6), 877-888. <https://doi.org/10.5665/sleep.4732>.
30. Lin, C. M., Davidson, T. M., & Ancoli-Israel, S. (2008). Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep medicine reviews*, 12(6), 481-496. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.11.003>.
31. Roca, G. Q., Redline, S., Claggett, B., Bello, N., Ballantyne, C. M., Solomon, S. D., & Shah, A. M. (2015). Sex-specific association of sleep apnea severity with subclinical myocardial injury, ventricular hypertrophy, and heart failure risk in a community-dwelling cohort: the Atherosclerosis Risk in Communities–Sleep Heart Health Study. *Circulation*, 132(14), 1329-1337. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016985>.
32. Kendzerska, T., Gershon, A. S., Povitz, M., Boulos, M. I., Murray, B. J., McIsaac, D. I., ... & Leung, R. S. (2022). Polysomnographic markers of obstructive sleep apnea severity and cancer-related mortality: a large retrospective multicenter clinical cohort study. *Annals of the American Thoracic Society*, 19(5), 807-818. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202106-738OC>.
33. Azarbarzin, A., Sands, S. A., Stone, K. L., Taranto-Montemurro, L., Messineo, L., Terrill, P. I., ... & Wellman, A. (2019). The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: the Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study. *European heart journal*, 40(14), 1149-1157. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy624>.
34. Oldenburg, O., Wellmann, B., Buchholz, A., Bitter, T., Fox, H., Thiem, U., ... & Wegscheider, K. (2016). Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *European heart journal*, 37(21), 1695-1703. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv624>.

35. Khan, M. A., Mathur, K., Barraza, G., Sin, S., Yang, C. J., Arens, R., ... & Mahgerefteh, J. (2020). The relationship of hypertension with obesity and obstructive sleep apnea in adolescents. *Pediatric pulmonology*, 55(4), 1020-1027. <https://doi.org/10.1002/ppul.24693>.
36. Drager, L. F., Diegues-Silva, L., Diniz, P. M., Bortolotto, L. A., Pedrosa, R. P., Couto, R. B., ... & Krieger, E. M. (2010). Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men. *American journal of hypertension*, 23(3), 249-254. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.256>.
37. Marrone, O., & Bonsignore, M. R. (2018). Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nature and science of sleep*, 229-242. <https://doi.org/10.2147/NSS.S148543>.
38. Phillips, C. L., & O'Driscoll, D. M. (2013). Hypertension and obstructive sleep apnea. *Nature and science of sleep*, 43-52. <https://doi.org/10.2147/NSS.S34841>.
39. Salles, G. F., Reboldi, G., Fagard, R. H., Cardoso, C. R., Pierdomenico, S. D., Verdecchia, P., ... & Roush, G. C. (2016). Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension*, 67(4), 693-700. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981>.
40. Ferber, R., Millman, R., Coppola, M., Fleetham, J., Friederich Murray, C., Iber, C., ... & Williams, A. (2018). Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. *Sleep*, 41(9), zsy134. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy134>.
41. Yasir, M., Pervaiz, A., & Sankari, A. (2022). Cardiovascular outcomes in sleep-disordered breathing: are we under-estimating?. *Frontiers in Neurology*, 13, 801167. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.801167>.
42. Furuhashi, M. (2020). New insights into purine metabolism in metabolic diseases: role of xanthine oxidoreductase activity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00378.2020>.

43. Munteanu, C. (2023). Hydrogen sulfide and oxygen homeostasis in atherosclerosis: a systematic review from molecular biology to therapeutic perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 8376. <https://doi.org/10.3390/ijms24098376>.
44. Lin, X., & Li, H. (2021). Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Frontiers in endocrinology*, 12, 706978. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>.
45. Todoriv, T. V., Voronych-Semchenko, N. M., & Didushko, O. M. (2023). Changes of endothelial function and oxidant status in insulin resistance and obesity under the conditions of iodine deficiency. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine)*, 19(2), 111-117. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1255>.
46. Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism*, 92, 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>.
47. Saklayen, M. G. (2018). The global epidemic of the metabolic syndrome. *Current hypertension reports*, 20(2), 1-8. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>.
48. Polotsky, V. Y., Li, J., Punjabi, N. M., Rubin, A. E., Smith, P. L., Schwartz, A. R., & O'Donnell, C. P. (2003). Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *The Journal of physiology*, 552(1), 253-264. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.048173>.
49. Ryan, S., Nolan, G. M., Hannigan, E., Cunningham, S., Taylor, C., & McNicholas, W. T. (2007). Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome and correlation with obesity. *Thorax*, 62(6), 509-514. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.066720>.
50. Punjabi, N. M., & Beamer, B. A. (2009). Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 179(3), 235-240. <https://doi.org/10.1164/rccm.200809-1392OC>.

51. Townsend, N., Wilson, L., Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Rayner, M., & Nichols, M. (2016). Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European heart journal*, 37(42), 3232-3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>.
52. Katsiki, N., Mikhailidis, D. P., & Banach, M. (2018). Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacologica Sinica*, 39(7), 1176-1188. <https://doi.org/10.1038/aps.2018.40.9>.
53. Pérez-Pérez, A., Vilariño-García, T., Fernández-Riejos, P., Martín-González, J., Segura-Egea, J. J., & Sánchez-Margalet, V. (2017). Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine & growth factor reviews*, 35, 71-84. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.03.001>.
54. Pankiv, V. I. (2018). Антигіперглікемічна терапія хворих похилого та старечого віку в умовах реальної клінічної практики. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine)*, 14(2), 199-204. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.2.2018.130567>.
55. Кобринська, О. Я. (2023). Рівень фракталкіну у хворих на цукровий діабет 2 типу із різною масою тіла. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (1), 20-25. <https://doi.org/10.30978/CEES-2023-1-20>.
56. Cimato, T. R., & Palka, B. A. (2014). Fractalkine (CX3CL1), GM-CSF and VEGF-a levels are reduced by statins in adult patients. *Clinical and Translational Medicine*, 3(1), 14. <https://doi.org/10.1186/2001-1326-3-14>.
57. Solovyuk, O. A. (2020). Клініко-діагностичне та прогностичне значення порушення біомаркера жирової тканини у хворих на цукровий діабет 2-го типу із ожирінням та порушенням вуглеводного обміну. *Буковинський медичний вісник*, 24(1 (93)), 134-141.
58. Mourouzis, K., Oikonomou, E., Siasos, G., Tsalamadris, S., Vogiatzi, G., Antonopoulos, A., ... & Tousoulis, D. (2020). Pro-inflammatory cytokines in acute

- coronary syndromes. *Current pharmaceutical design*, 26(36), 4624-4647. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200413082353>.
59. Botros, N., Concato, J., Mohsenin, V., Selim, B., Doctor, K., & Yaggi, H. K. (2009). Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *The American journal of medicine*, 122(12), 1122-1127. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.04.026>.
60. Harsch, I. A., Schahin, S. P., Radespiel-Tröger, M., Weintz, O., Jahreiß, H., Fuchs, F. S., ... & Ficker, J. H. (2004). Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 169(2), 156-162. <https://doi.org/10.1164/rccm.200302-206OC>.
61. World Health Organization. (2021, June). Obesity and overweight. 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
62. Okunogbe, A., Nugent, R., Spencer, G., Powis, J., Ralston, J., & Wilding, J. (2022). Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ global health*, 7(9), e009773. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-009773>.
63. НАКАЗ від 03. 03. 2023 року №427 Про затвердження Стандартів медичної допомоги "Ожиріння у дорослих» <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-03032023--427-pro-zatverdzhennja-standartiv-medichnoi-dopomogi-ozhirinnja-u-doroslih>.
64. Drager, L. F., Togeiro, S. M., Polotsky, V. Y., & Lorenzi-Filho, G. (2013). Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(7), 569-576. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.045>.
65. Mezzanotte, W. S., Tangel, D. J., & White, D. P. (1996). Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 153(6), 1880-1887. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.6.8665050>.

66. Ryan, C. M., & Bradley, T. D. (2005). Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Journal of applied physiology*, 99(6), 2440-2450. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00772.2005>.
67. Piper, A. J., & Grunstein, R. R. (2010). Big breathing: the complex interaction of obesity, hypoventilation, weight loss, and respiratory function. *Journal of Applied Physiology*, 108(1), 199-205. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00713.2009>.
68. Passali, D., Bellussi, L. M., Santantonio, M., & Passali, G. C. (2025). A Structured Narrative Review of the OSA–T2DM Axis. *Journal of Clinical Medicine*, 14(12), 4168. <https://doi.org/10.3390/jcm14124168>.
69. Iannella, G., Pace, A., Bellizzi, M. G., Magliulo, G., Greco, A., De Virgilio, A., ... & Maniaci, A. (2025). The Global Burden of Obstructive Sleep Apnea. *Diagnostics*, 15(9), 1088. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15091088>.
70. Basheti, M. M., Bawa, Z., Grunstein, R., Grivell, N., Saini, B., & Gordon, C. J. (2023). Improving sleep health management in primary care: A potential role for community nurses?. *Journal of Advanced Nursing*, 79(6), 2236-2249. <https://doi.org/10.1111/jan.15577>.
71. Su, L., Meng, Y. H., Zhang, S. Z., Cao, Y., Zhu, J., Qu, H., & Jiao, Y. Z. (2022). Association between obstructive sleep apnea and male serum testosterone: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*, 10(2), 223-231. <https://doi.org/10.1111/andr.13111>.
72. Fernandez, C. J., Chacko, E. C., & Pappachan, J. M. (2019). Male obesity-related secondary hypogonadism—pathophysiology, clinical implications and management. *European endocrinology*, 15(2), 83. <https://doi.org/10.17925/EE.2019.15.2.83>.
73. Wang, X., Jin, L., Jiang, S., Wang, D., Lu, Y., & Zhu, L. (2019). Transcription regulation of NRF1 on StAR reduces testosterone synthesis in hypoxemic murine. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 191, 105370. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.04.019>.



74. Duca, Y., Aversa, A., Condorelli, R. A., Calogero, A. E., & La Vignera, S. (2019). Substance abuse and male hypogonadism. *Journal of clinical medicine*, 8(5), 732. <https://doi.org/10.3390/jcm8050732>.
75. Grinspon, R. P., Bergadá, I., & Rey, R. A. (2020). Male hypogonadism and disorders of sex development. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 211. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00211>.
76. Lotti, F., Marchiani, S., Corona, G., & Maggi, M. (2021). Metabolic syndrome and reproduction. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1988. <https://doi.org/10.3390/ijms22041988>.
77. Louters, M., Pearlman, M., Solsrud, E., & Pearlman, A. (2022). Functional hypogonadism among patients with obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *International journal of impotence research*, 34(7), 714-720. <https://doi.org/10.1038/s41443-021-00496-7>.
78. Lamm, S., Chidakel, A., & Bansal, R. (2016). Obesity and hypogonadism. *Urologic Clinics*, 43(2), 239-245. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.01.005>.
79. Wang, H., Lu, J., Xu, L., Yang, Y., Meng, Y., Li, Y., & Liu, B. (2023). Obstructive sleep apnea and serum total testosterone: a system review and meta-analysis. *Sleep and Breathing*, 27(3), 789-797. <https://doi.org/10.1007/s11325-022-02655-6>.
80. Kim, S. D., & Cho, K. S. (2019). Obstructive sleep apnea and testosterone deficiency. *World Journal of Men's Health*, 37(1). <https://doi.org/10.5534/wjmh.180017>.
81. La Vignera, S., Calogero, A. E., Cannarella, R., Condorelli, R. A., Magagnini, C., & Aversa, A. (2020). Obstructive sleep apnea and testosterone replacement therapy. *Androgens: Clinical Research and Therapeutics*, 1(1), 10-14. [10.1089/andro.2020.0001](https://doi.org/10.1089/andro.2020.0001).
82. Graziani, A., Grande, G., & Ferlin, A. (2023). The complex relation between obstructive sleep apnoea syndrome, hypogonadism and testosterone replacement

- therapy. *Frontiers in Reproductive Health*, 5, 1219239.  
<https://doi.org/10.3389/frph.2023.1219239>.
83. Payne, K., Lipshultz, L. I., Hotaling, J. M., & Pastuszak, A. W. (2021). Obstructive sleep apnea and testosterone therapy. *Sexual Medicine Reviews*, 9(2), 296-303.  
<https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2020.04.004>.
84. Moon, K. H., Park, S. Y., & Kim, Y. W. (2019). Obesity and Erectile Dysfunction: From Bench to Clinical Implication. *World Journal of Men's Health*, 37(2).  
<https://doi.org/10.5534/wjmh.180026>.
85. Childs, G. V., Odle, A. K., MacNicol, M. C., & MacNicol, A. M. (2021). The importance of leptin to reproduction. *Endocrinology*, 162(2), bqaa204.  
<https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa204>.
86. Zhong, O., Ji, L., Wang, J., Lei, X., & Huang, H. (2021). Association of diabetes and obesity with sperm parameters and testosterone levels: a meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*, 13(1), 109.  
<https://doi.org/10.1186/s13098-021-00728-2>.
87. Годуров, І., Степура, О., Мазій, С., & Жердьова, Н. (2025). Вплив ожиріння на еректильну функцію у чоловіків. *Здоров'я чоловіка*, (2), 68-73.  
<https://doi.org/10.30841/2786-7323.2.2025.337346>.
88. Tietjens, J. R., Claman, D., Kezirian, E. J., De Marco, T., Mirzayan, A., Sadroonri, B., ... & Yeghiazarians, Y. (2019). Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: a review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy. *Journal of the American Heart Association*, 8(1), e010440.  
<https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010440>.
89. Chirinos, J. A., Gurubhagavatula, I., Teff, K., Rader, D. J., Wadden, T. A., Townsend, R., ... & Pack, A. I. (2014). CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *New England Journal of Medicine*, 370(24), 2265-2275.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306187>.

90. WHO: Comprehensive implementation plan on maternal, infant and young child nutrition. – Access mode : <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-14.1>.
91. Шульгай, А. Г., Сатурський, О. В., Сатурська, Г. С., Панчишин, Н. Я., & Коллінс, Д. М. (2022). Роль центрів громадського здоров'я у вирішенні проблем харчування та профілактиці розладів харчової поведінки. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України, (1), 5-10. [10.11603/1681-2786.2022.1.13068](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2022.1.13068).
92. Bonsignore, M. R., Baiamonte, P., Mazzuca, E., Castrogiovanni, A., & Marrone, O. (2019). Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidisciplinary respiratory medicine*, 14(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s40248-019-0172-9>.
93. Giles, T. L., Lasserson, T. J., Smith, B., White, J., Wright, J. J., & Cates, C. J. (2006). Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001106.pub2>.
94. Holmqvist, F., Guan, N. I., Zhu, Z., Kowey, P. R., Allen, L. A., Fonarow, G. C., ... & ORBIT-AF Investigators. (2015). Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation—results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *American heart journal*, 169(5), 647-654. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.12.024>.
95. Neilan, T. G., Farhad, H., Dodson, J. A., Shah, R. V., Abbasi, S. A., Bakker, J. P., ... & Kwong, R. Y. (2013). Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation. *Journal of the American Heart Association*, 2(6), e000421. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000421>.

96. Li, Z., Cai, S., Wang, J., & Chen, R. (2022). Predictors of the efficacy for daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea with continual positive airway pressure therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Neurology*, 13, 911996. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.911996>.
97. Pamidi, S., Wroblewski, K., Stepien, M., Sharif-Sidi, K., Kilkus, J., Whitmore, H., & Tasali, E. (2015). Eight hours of nightly continuous positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnea improves glucose metabolism in patients with prediabetes. A randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 192(1), 96-105. <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1564OC>.
98. Weinstock, T. G., Wang, X., Rueschman, M., Ismail-Beigi, F., Aylor, J., Babineau, D. C., ... & Redline, S. (2012). A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea. *Sleep*, 35(5), 617-625. <https://doi.org/10.5665/sleep.1816>.
99. Бобрик, М. І. (2023). Стан забезпечення вітаміном D в осіб з інсулінорезистентністю. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (2), 23-27. <https://doi.org/10.30978/CEES-2023-2-23>.
100. Hajhashemy, Z., Shahdadian, F., Moslemi, E., Mirenayat, F. S., & Saneei, P. (2021). Serum vitamin D levels in relation to metabolic syndrome: A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. *Obesity Reviews*, 22(7), e13223. <https://doi.org/10.1111/obr.13223>.
101. Bobryk, M., Tutchenko, T., Sidorova, I., Burka, O., Krotyk, O., & Serbeniuk, A. (2021). Insulin resistance in the XXI century: multimodal approach to assessing causes and effective correction. *Reproductive endocrinology*, 62, 97-103. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.62.97-103.14>.
102. Pankiv, V. I., Yuzvenko, T. Y., & Pankiv, I. V. (2019). Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.2.07>.

103. Locci, C., Ruiu, A., Saderi, L., Sotgiu, G., Bassu, S., Zaffanello, M., & Antonucci, R. (2023). Relationships between 25-hydroxyvitamin D levels and obstructive sleep apnea severity in children: an observational study. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3), 1242. <https://doi.org/10.3390/jcm12031242>.
104. Децик, Ю., Нейко, Є., Пиріг, Л., за ред.Ю.І. Децика (1998) Пропедевтика внутрішніх хвороб – К.: Здоров'я. – 504 с.
105. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. – Geneva: World Health Organization, 1995: 54 p.
106. Клінічна настанова, заснована на доказах «Ожиріння у дорослих» №427 від 3.03.2023.
107. Ross, R., Neeland, I. J., Yamashita, S., Shai, I., Seidell, J., Magni, P., ... & Després, J. P. (2020). Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(3), 177-189. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7>.
108. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., ... & Desormais, I. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
109. Ezzelle, J., Rodriguez-Chavez, I. R., Darden, J. M., Stirewalt, M., Kunwar, N., Hitchcock, R., ... & D'souza, M. P. (2008). Guidelines on good clinical laboratory practice: bridging operations between research and clinical research laboratories. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 46(1), 18-29. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.10.010>.

110. European Society of Cardiology. (2025). 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 46(42), 4359-4378.
111. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. (2009). Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of clinical sleep medicine*, 5(3), 263-276.
112. Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*, 28(2), 193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
113. Денісієвська, А. Є. (2021). Особливості взаємозв'язку якості сну та якості життя. *Габітус*, 20, 109-13. <https://doi.org/10.32843/2663-5208.2021.23.18>.
114. Кондратюк, В. Є., & Петрова, А. С. (2021). Взаємозв'язок якості сну у хворих на хронічну хворобу ни-рок V стадії, які лікуються гемодіалізом, з мелатонінтворною функцією епіфіза. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*, 3, 23-30. <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-3-23>.
115. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.
116. Юзвенко, В. С. (2024). Вплив синдрому обструктивного апное уві сні на клініко-інструментальні показники у хворих на ожиріння. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (1), 34-38.
117. Юзвенко, В. С. (2025). Синдром обструктивного апное сну в осіб з інсулінорезистентністю та його зв'язок із рівнем вітаміну D. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (2), 31-36. <https://doi.org/10.30978/CEES-2025-2-31>.

118. Третяк, О. Е., Іщук, В. В., Юзвенко В. С. (2024). Аналіз рівня фракталкіну/СХ3СL1 у пацієнтів з ожирінням, ускладненим синдромом обструктивного апное сну. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, 2 (86), 77. Науково-практична конференція з міжнародною участю змішаного формату «Ендокринна патологія: мультидисциплінарний підхід»: 30-31 травня 2024 року. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (2), 68–77. <https://doi.org/10.30978/CEES-2024-2-68>.
119. Товкай, О., Юзвенко, В., Комісаренко, Ю., Третяк, О., & Іщук, В. (2025). Взаємозв'язок обструктивного апное сну й рівня тестостерону в чоловіків із надмірною масою тіла та ожирінням. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (3), 35–40. <https://doi.org/10.30978/CEES-2025-3-35>.
120. Yuzvenko, V. S., Tovkai, O. A., & Komisarenko, Y. I. (2025). Consequences of sleep disorders in patients with insulin resistance during martial law in Ukraine. *International journal of endocrinology (Ukraine)*, 21(7), 687-693. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.7.2025.1633>.
121. Iannella, G., Magliulo, G., Greco, A., De Vincentiis, M., Ralli, M., Maniaci, A., ... & Vicini, C. (2022). Obstructive sleep apnea syndrome: from symptoms to treatment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(4), 2459. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042459>.
122. Platon, A. L., Stelea, C. G., Boișteanu, O., Patrascanu, E., Zetu, I. N., Roșu, S. N., ... & Palade, D. O. (2023). An update on obstructive sleep apnea syndrome—A Literature review. *Medicina*, 59(8), 1459. <https://doi.org/10.3390/medicina59081459>.
123. Дідушко, О. М., Белінський, М. В., Геращенко, А. С., Кобринська, О. Я., & Ткачук-Григорчук, О. О. (2025). Вплив емпагліфлозину на рівень фракталкіну у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (4), 20-25. <https://doi.org/10.30978/CEES-2025-4-20>.

124. Liang, Y. C., Jia, M. J., Li, L., Liu, D. L., Chu, S. F., & Li, H. L. (2024). Association of circulating inflammatory proteins with type 2 diabetes mellitus and its complications: a bidirectional Mendelian randomization study. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1358311. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1358311>.
125. Mangas-Moro, A., Casitas, R., Sánchez-Sánchez, B., Fernández-Navarro, I., Fernández-Lahera, J., Galera, R., ... & García-Río, F. (2024). Characteristics of obstructive sleep apnea related to insulin resistance. *Sleep and Breathing*, 28(4), 1625-1634. <https://doi.org/10.1007/s11325-024-03040-1>.
126. Gentile, S., Monda, V. M., Guarino, G., Satta, E., Chiarello, M., Caccavale, G., ... & Strollo, F. (2025). Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: an update. *Journal of clinical medicine*, 14(15), 5574. <https://doi.org/10.3390/jcm14155574>.
127. Tasali, E., Pamidi, S., Covassin, N., & Somers, V. K. (2025). Obstructive sleep apnea and cardiometabolic disease: obesity, hypertension, and diabetes. *Circulation research*, 137(5), 764-787. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.125.325676>.
128. Protasiewicz-Timofticiuc, D. C., Bădescu, D., Moța, M., Ștefan, A. G., Mitrea, A., Clenciu, D., ... & Vladu, I. M. (2024). Back to Roots: Dysbiosis, Obesity, Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus, and Obstructive Sleep Apnea-Is There an Objective Connection? A Narrative Review. *Nutrients*, 16(23), 4057. <https://doi.org/10.3390/nu16234057>.
129. Malhotra, A., Grunstein, R., Azarbarzin, A., Sands, S., Somers, V. K., Aronne, L. J., ... & Bednarik, J. (2026). Tirzepatide on obstructive sleep apnea-related cardiometabolic risk: secondary outcomes of the SURMOUNT-OSA randomized trial. *Nature Medicine*, 1-7. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-04071-1>.
130. Malhotra, A., Heilmann, C. R., Banerjee, K. K., Dunn, J. P., Bunck, M. C., & Bednarik, J. (2024). Weight reduction and the impact on apnea-hypopnea index:



- a systematic meta-analysis. *Sleep medicine*, 121, 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2024.06.014>.
131. Iannella, G., Pace, A., Bellizzi, M. G., Magliulo, G., Greco, A., De Virgilio, A., ... & Maniaci, A. (2025). The Global Burden of Obstructive Sleep Apnea. *Diagnostics*, 15(9), 1088. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15091088>.
132. Okada, I., Miyata, S., Iwamoto, K., Fujishiro, H., Noda, A., & Ozaki, N. (2022). Prevalence of obstructive sleep apnea as assessed by polysomnography in psychiatric patients with sleep-related problems. *Sleep and Breathing*, 26(4), 1983-1991. <https://doi.org/10.1007/s11325-022-02566-6>.
133. Rodin, J. G., Harkins, T., Kent, E., Phung, C., Khan, R., Seay, E., ... & Dedhia, R. C. (2025). The Prevalence of Central Sleep Apnea in New Referrals to a Sleep Surgery Clinic. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 172(2), 686-692. <https://doi.org/10.1002/ohn.1083>.
134. Tai, J. E., Phillips, C. L., Yee, B. J., & Grunstein, R. R. (2024). Obstructive sleep apnoea in obesity: a review. *Clinical Obesity*, 14(3), e12651. <https://doi.org/10.1111/cob.12651>.
135. Bonsignore, M. R. (2021). Obesity and obstructive sleep apnea. In *From obesity to diabetes* (pp. 181-201). Cham: Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/164\\_2021\\_558](https://doi.org/10.1007/164_2021_558).
136. Nobre, M. L., Sarmiento, A. C. A., de Oliveira, P. F., Wanderley, F. F., Júnior, J. D., & Gonçalves, A. K. (2024). Pharmacological treatment for obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Clinics*, 79, 100330. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2024.100330>.
137. Wang, H., Lu, J., Xu, L., Yang, Y., Meng, Y., Li, Y., & Liu, B. (2023). Obstructive sleep apnea and serum total testosterone: a system review and meta-analysis. *Sleep and Breathing*, 27(3), 789-797. <https://doi.org/10.1007/s11325-022-02655-6>.

138. Liu, P. Y., & Reddy, R. T. (2022). Sleep, testosterone and cortisol balance, and ageing men. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 23(6), 1323-1339. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09755-4>.
139. Faria, A., Laher, I., Fasipe, B., & Ayas, N. T. (2022). Impact of obstructive sleep apnea and current treatments on the development and progression of type 2 diabetes. *Current Diabetes Reviews*, 18(9), 25-32. <https://doi.org/10.2174/1573399818666220216095848>.
140. Herth, J., Sievi, N. A., Schmidt, F., & Kohler, M. (2023). Effects of continuous positive airway pressure therapy on glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*, 32(169). <https://doi.org/10.1183/16000617.0083-2023>.
141. Cattazzo, F., Pengo, M. F., Giontella, A., Soranna, D., Bilo, G., Zambon, A., ... & Fava, C. (2023). Effect of continuous positive airway pressure on glucose and lipid profiles in patients with obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archivos De Bronconeumologia*, 59(6), 370-376. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.03.012>.
142. Malhotra, A., Grunstein, R., Azarbarzin, A., Sands, S., Somers, V. K., Aronne, L. J., ... & Bednarik, J. (2026). Tirzepatide on obstructive sleep apnea-related cardiometabolic risk: secondary outcomes of the SURMOUNT-OSA randomized trial. *Nature Medicine*, 1-7. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-04071-1>.

## ДОДАТОК А

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Юзвенко, В. С., Товкай, О. А., & Комісаренко, Ю. І. (2025). Наслідки порушення сну у пацієнтів з інсулінорезистентністю під час воєнного стану в Україні. *International Journal of Endocrinology/Mižnarodnij Endokrinologičnij Žurnal*, 21(7). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.7.2025.1633> SCOPUS (Здобувачка здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала статтю до друку. Співавтори проф. Товкай О.А. та проф. Комісаренко Ю.І. надавали консультативну допомогу).
2. Товкай, О. А., Юзвенко, В. С., Комісаренко, Ю. І., Третяк, О. Е., & Іщук, В. В. (2025). Взаємозв'язок обструктивного апное сну й рівня тестостерону в чоловіків із надмірною масою тіла та ожирінням. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (3), 35-40. <https://doi.org/10.30978/CEES-2025-3-35> SCOPUS (Здобувачка здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала статтю до друку. Співавтор проф. Товкай О.А. та Комісаренко Ю.І. надавали консультативну допомогу).
3. Юзвенко, В. С. (2025). Синдром обструктивного апное сну в осіб з інсулінорезистентністю та його зв'язок із рівнем вітаміну D. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (2), 31-36. <https://doi.org/10.30978/CEES-2025-2-31> SCOPUS.
4. Юзвенко, В. С. (2024). Вплив синдрому обструктивного апное уві сні на клініко-інструментальні показники у хворих на ожиріння. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (1), 34-38. <https://doi.org/10.30978/CEES-2024-1-34> SCOPUS.
5. Юзвенко, В. С., & Товкай, О. А. (2023). Скринінг синдрому обструктивного апное сну у пацієнта з метаболічним синдромом. Клінічний випадок. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (2), 43-47. <https://doi.org/10.30978/CEES->

2023-2-43 SCOPUS (Здобувачка здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала статтю до друку. Співавтор проф. Товкай О.А. надавав консультативну допомогу).

### **Апробація матеріалів дослідження:**

1. Юзвенко В. (2024). Синдром обструктивного апное уві сні як предиктор ускладнення супутніх патологій в осіб з ожирінням. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія, (4), 92. <https://doi.org/10.30978/CEES-2024-4-92> (Здобувачка здійснила формування мети, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку)
2. Третьак ОЕ, Іщук ВВ, Юзвенко ВС. (2024). Аналіз рівня фракталкіну/СХ3СL1 у пацієнтів з ожирінням, ускладненим синдромом обструктивного апное сну. Науково-практична конференція з міжнародною участю змішаного формату «Ендокринна патологія: мультидисциплінарний підхід»: 30-31 травня 2024 року. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія, (2), 77. <https://doi.org/10.30978/CEES-2024-2-68> (Здобувачка здійснила підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку. Співавтор Третьак О.Е. здійснила статистичну обробку матеріалу, співавтор Іщук В.В.. надавав консультативну допомогу)
3. Юзвенко ВС, Товкай ОА, Комісаренко ЮІ. (2023). Респіраторний кардіомоніторинг для визначення наявності синдрому обструктивного апное сну в пацієнтів з інсулінорезистентністю. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії»: 28-29 вересня 2023 року. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія, (4), 50–59. <https://doi.org/10.30978/CEES-2023-4-50> (Здобувачка здійснила підбір

*та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку. Співавтор Комісаренко Ю.І. здійснила статистичну обробку матеріалу, співавтор Товкай О.А. надавав консультативну допомогу).*

**Основні питання та матеріали дисертації обговорено на:** «Українська асоціація медичної освіти» 23.01.2025. Тема доповіді: «Синдром обструктивного апное сну та метаболічні порушення»; Науково-практична конференція «У пошуках істини: коморбідний пацієнт у практиці невролога та ендокринолога» 04-06 квітня 2024. С. Солотвино, Закарпатська область. Тема доповіді: «Мультидисциплінарний підхід в діагностиці та лікуванні коморбідного пацієнта» Юзвенко Т.Ю. Юзвенко В.С.; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Ендокринна патологія: мультидисциплінарний підхід», 30-31 травня 2024, с. Татарів. Тема доповіді: «Синдром обструктивного апное сну у кардіометаболічного пацієнта»; «Українська школа ендокринології» 06.06.2024. Тема доповіді: «Мультидисциплінарний підхід в діагностиці та лікуванні коморбідного пацієнта». Юзвенко Т.Ю. Юзвенко В.С.; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії», 19-21.09.2024, м. Київ. Тема доповіді: «Комбінація складових метаболічного синдрому: діагностичні можливості»; Онлайн платформа Ассемедін, Ендокринологічні вівторки. 27.02.2024, Київ. Тема доповіді: «Як ендокринна патологія впливає на розлади сну?»; Науково-практична конференція «Ендокринна патологія у віковому аспекті», 21-22 листопада 2024 р. Онлайн захід. Тема доповіді: «Зв'язок ожиріння з синдромом обструктивного апное сну. Діагностичні можливості»; Конференція «Sleep apnea: інтегральні підходи в діагностиці і лікуванні дорослих та дітей» 29.04.2023, змішаний формат, Київ. Тема доповіді: «Синдром апное сну в ендокринології: фокус на метаболічний синдром»; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Ендокринна патологія: мультидисциплінарний підхід», 25-26.05.2023, с. Татарів. Тема доповіді: «Синдром апное сну в ендокринології»;

Науково-практична конференція з міжнародною участю на тему: «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії», 28-29.09.2023, Київ. Тема доповіді: «Сомнологічні аспекти в ендокринології і сучасні можливості діагностики та лікування порушень сну та дихання уві сні».

## ДОДАТОК Б

### АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Медичний директор  
 Університетської клініки  
 Національного медичного  
 університету імені О.О. Богомольця

« 29 »

Сергій КРАСЮК  
 2024 р.



#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозицій для впровадження:  
 Ознайомлення та інтегрування в клінічну практику проведення кардіореспіраторного моніторингу у пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням, інсулінорезистентністю та порушенням сну для діагностики синдрому обструктивного апное сну (СОАС).
2. Установа-розробник, ким запропоновано:  
 УНПЦЕХ, ТЕОіТ МОЗ України, 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А, лікар-ендокринолог, аспірант кафедри ендокринології НМУ імені Богомольця Юзвенко В.С.
3. Джерела інформації:  
 Вплив синдрому обструктивного апное уві сні на клініко-інструментальні показники у хворих на ожиріння. Юзвенко В.С. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2024;1:34-38. DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2024-1-34> Scopus
4. Місце впровадження, ким, коли впроваджено:  
 Університетська клініка Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, консультативно-діагностичне відділення (м. Київ, вул. В. Винниченка, 9), лікарем-ендокринологом, аспірантом Юзвенко В.С., з квітня 2024 по листопад 2024 року.
5. Ефективність впровадження: підвищення обізнаності медичних працівників з питань мультидисциплінарного підходу до надання медичної допомоги пацієнтам з ожирінням, порушенням вуглеводного обміну та СОАС.
6. Зауважень: немає.


**Відповідальний за впровадження:**

Лікар-ендокринолог



Ілона РУДНІСВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Медичний директор  
 Українського науково-практичного центру  
 ендокринної хірургії, трансплантації  
 ендокринних органів і тканин МОЗ України,  
 кандидат медичних наук  
 Тетяна ОСТАПЕНКО  
 «12» \_\_\_\_\_ 2024 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозицій для впровадження:  
 Провести навчання лікарів з питань мультидисциплінарного підходу до надання медичної допомоги пацієнтам з ожирінням, порушенням вуглеводного обміну та синдромом обструктивного апное сну (СОАС), діагностованого за допомогою проведення кардіореспіраторного моніторингу.
2. Установа-розробник, ким запропоновано:  
 УНПЦЕХ, ТЕОіТ МОЗ України, 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А, аспірант Юзвенко В.С.
3. Джерела інформації:  
 Вплив синдрому обструктивного апное уві сні на клініко-інструментальні показники у хворих на ожиріння. **Юзвенко В.С.** Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2024;1:34-38. DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2024-1-34> SCOPUS.
4. Місце впровадження, ким, коли впроваджено:  
 Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, лікарем-ендокринологом Юзвенко В.С., протягом 2024 року.
5. Ефективність впровадження: підвищення обізнаності медичних працівників з питань мультидисциплінарного підходу до надання медичної допомоги пацієнтам з ожирінням, порушенням вуглеводного обміну та СОАС.
6. Зауважень: немає, доцільно подальше впровадження в практику лікувально-профілактичних закладів України.

#### Відповідальний за впровадження:

Завідувач ендокринологічного  
 відділення, лікар-ендокринолог



Дмитро КОГУТ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор  
ДУ «Інститут ендокринології та обміну  
речовин імені В.П.Комісаренка  
НАМН України»

Ольга ФУРМАНОВА

«19» жовтня 2025 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозицій для впровадження:  
У практичну діяльність інтегровано проведення кардіореспіраторного моніторингу для діагностики обструктивного апное сну у пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням. Встановлено взаємозв'язок між СОАС та рівнем тестостерону в чоловіків. Персоніфіковано лікування тяжкої форми обструктивного апное сну та гіпогонадізму.
2. Установа-розробник, ким запропоновано:  
ДНП «УНПЦЕХ, ТЕОІТ МОЗ України», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А, лікар-ендокринолог, аспірант Юзвенко В.С.
3. Джерела інформації:  
Взаємозв'язок обструктивного апное сну й рівня тестостерону в чоловіків із надмірною масою тіла та ожирінням. Товкай О., Юзвенко В., Комісаренко Ю., Третяк О., Іщук В. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2025;3:35-40. <https://doi.org/10.30978/CEES-2025-3-35> Scopus
4. Місце впровадження, ким, коли впроваджено:  
Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», відділ діабетології (Київ, вул. Вишгородська, 69), лікарем-ендокринологом Юзвенко В.С., з червня 2025 по грудень 2025 років.
5. Ефективність впровадження:  
У практичну роботу до комплексного обстеження пацієнтів з ожирінням, порушенням вуглеводного обміну та СОАС включено проведення кардіореспіраторного моніторингу.
6. Зауважень: немає, доцільно подальше впровадження в клінічну практику.

**Відповідальний за впровадження:**

Керівник відділу діабетології  
доктор мед. наук, ст. наук. співробітник



Любов СОКОЛОВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор

ДНП «Центр інноваційних медичних

технологій НАН України»

кандидат мед. наук, старший дослідник

Олександр ПЛЕГУЦА

2026 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозицій для впровадження:

У практичну діяльність інтегровано проведення кардіореспіраторного моніторингу для виявлення обструктивного апное сну у пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням. Встановлено взаємозв'язок між СОАС та рівнем тестостерону в чоловіків. Персоніфіковано лікування тяжкої форми обструктивного апное сну та гіпогонадізму.

2. Установа-розробник, ким запропоновано:

ДНП «УНПЦЕХ, ТЕОіТ МОЗ України», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А, лікар-ендокринолог, аспірант Юзвенко В.С.

3. Джерела інформації:

Взаємозв'язок обструктивного апное сну й рівня тестостерону в чоловіків із надмірною масою тіла та ожирінням. Товкай О., Юзвенко В., Комісаренко Ю., Третяк О., Іщук В. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2025;3:35-40. <https://doi.org/10.30978/CEES-2025-3-35> Scopus

4. Місце впровадження, ким, коли впроваджено:

Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» (Київ, вул. Вознесенський узвіз, 22), лікарем-ендокринологом Юзвенко В.С., з червня 2025 по грудень 2025 років.

5. Ефективність впровадження:

У практичну роботу до комплексного обстеження пацієнтів з ожирінням, порушенням вуглеводного обміну та СОАС включено проведення кардіореспіраторного моніторингу.

6. Зауважень: немає, доцільно подальше впровадження в амбулаторно-поліклінічну та стаціонарну практику медичних закладів.

**Відповідальний за впровадження:**

В. о. завідувача відділення  
гастроентерології, ендокринології та  
терапії

Лариса Максименко