

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ДЕНИСЕНКО РОМАН ЮРІЙОВИЧ**

УДК 616.211-008.4-077.272-089; 616-008.6:612.821.7

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОПТИМІЗАЦІЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ  
СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ**

22 «Охорона здоров'я»

222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеню доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело  
\_\_\_\_\_ Денисенко Р. Ю.

Науковий керівник – Науменко Олександр Миколайович, член-кореспондент  
НАМН України, доктор медичних наук, професор

Київ – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Денисенко Р.Ю.* Оптимізація хірургічного лікування хворих із синдромом обструктивного апное сну. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація за здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, МОЗ України, Київ, 2022.

Синдром обструктивного апное сну (СОАС) на сьогодні є однією із наростаючих проблем у глобальній системі охорони здоров'я, у зв'язку із значною схильністю популяції до розвитку цього стану як самостійної патології похилого віку, так і значним поширенням факторів ризику, що значною мірою пов'язані із Western-lifestyle.

Еволюційно, процес носового дихання становить важливий елемент нормального функціонування живого організму, оскільки відіграє важливу роль у респірації, адаптивних реакціях та функціонуванні імунної системи організму людини. Спектр нозологій та патологічних станів, спричинених порушеннями у нормальній роботі верхніх дихальних шляхів, нараховує десятки порушень, що мають свої прояви як безпосередньо у відповідній анатомічній ділянці, так і маскуються під порушеннями інших органів та систем. Поширеність СОАС, за літературними даними, серед осіб старше 30 років складає 5–7%, з них у 1–2% — з тяжкими проявами патології. У категорії населення старше 60 років частота виникнення синдрому сягає понад 30% у чоловіків і близько 20% у жінок, а у осіб старше 65–70 років частота досягає до 60%.

Патології дихання під час сну є поширеними та недооціненими через складність діагностичних можливостей лікувально-профілактичних закладів України, що зумовлено мультифакторністю генезу серед осіб різного віку. Встановлено, що частота виникнення подібних розладів залежить від багатьох чинників, таких як стать, вік, етнічна приналежність, маса тіла, вживання

алкоголю або седативних та снодійних препаратів тютюнопаління, деякі захворювання (аденоtonsиллярна гіпертрофія, акромегалія, інсульт, міопатія, паркінсонізм та інше) тощо. Однією із патологій процесу дихання є хропіння, що не тільки створює помітний соціальний дискомфорт в повсякденному житті, але і є передумовою та одним із провідних симптомів СОАС, що проявляється зупинками дихання уві сні з наступними гучними схрапами. Серед можливих причин хропіння виділяють деформацію носової переділочки, гіпертрофію нижніх носових раковин, ретрогнатію тощо.

СОАС в свою чергу зумовлений складною взаємодією між генетичною схильністю та анатомічними, регуляторними чинниками організму. Однією з видимих причин є знижений тонус м'язів глотки та м'якого піднебіння, що в свою чергу залежить від індивідуальних особливостей людини, дії зовнішніх чинників, нейроімунних захворювань, фізіологічних процесів старіння.

Доведено, що обструкція верхніх дихальних шляхів відіграє ключову роль в етіології СОАС. Серед факторів, які найбільш впливають на об'єм та форму носової порожнини, слід виділити особливості переділочки носа та нижніх носових раковин. При вираженій обструкції і несприятливому перебігу цей стан зумовлює перехід від носового дихання до ротового, що призводить до звуження просвіту глотки, зміщення язика назад і збільшення довжини м'якого піднебіння. Проаналізовано дані, що свідчать про зв'язок особливостей анатомії язика з розвитком СОАС. Так, розвитку СОАС сприяє збільшення об'єму або маси язика та його більш ретроградне положення. Також доведено, що для хворих із синдромом обструктивного апное більш характерне ожиріння за андройдним типом із відкладанням жиру в ділянках талії та шії. Додатковий механізм розвитку метаболічних порушень на фоні СОАС полягає у впливі сну та його циркадного ритму на ендокринні залози людини, при цьому порушення фази глибокого сну призводить до підвищення рівня кортизолу та змін в активності гіпоталамо-гіпофізно-наднирничкової системи.

Виявлено обмежений обсяг літературних джерел щодо зв'язку між інфекцією вірусу папіломи людини (ВПЛ) та СОАС, де характерні типові ураження епітелію, пов'язані з ВПЛ, – це розвиток плоскоклітинних папілом, вульгарних бородавок, гострокінцевих кондилом та вогнищевої гіперплазії епітелію у разі ВПЛ та лейкоплакії низького ризику, еритроплакії та плоскоклітинного раку ротоглотки у разі інфікування високоонкогенними штамми ВПЛ. Наразі лише одна широка публікація висвітлює роль ВПЛ-інфекції у розвитку СОАС, а це означає, що ця тема недостатньо вивчена.

Попри вплив на здоров'я пацієнтів, СОАС призводить до значущих несприятливих наслідків. Отримано дані про тісний взаємозв'язок між перебігом СОАС і розладами з боку серцево-судинної системи, гострими і хронічними формами судинної патології головного мозку, печією, частими ранковими головними болями, зниженням потенції, зниженням концентрації уваги, поведінковими і когнітивними порушеннями, апатичними і депресивними станами, що зумовлюють погіршення працездатності хворих та їх продуктивності. Зважаючи на значні порушення газообмінної функції легень, у пацієнтів з СОАС суттєво підвищується ризик виникнення артеріальної гіпертензії, порушень ритму серця, інфаркту міокарда та раптової смерті внаслідок гострої і хронічної недостатності кисню крові під час сну. Такі численні епізоди призводять до погіршення та фрагментації сну, що спричиняє додаткові прояви і клінічну картину у пацієнтів із СОАС: сонливість вдень, зниження уваги, зміни з боку внутрішніх органів та систем організму. Оскільки при тривалому перебігу захворювання починає проявлятися великою кількістю симптомів, хворі починають звертатися за медичною допомогою. В опублікованих джерелах інформації наявні дані про поширеність даної патології в Україні, але досвід вітчизняного лікування є досить обмеженими та фрагментарними, що призводить до труднощів у розумінні діагностичних та лікувальних алгоритмів при веденні пацієнтів із СОАС.

З метою вивчення поширеності СОАС нами проведено анкетування 363 пацієнтів, які скаржилися на хропіння. В усіх було проведено кардіореспіраторний моніторинг, який дозволив встановити, що легкий ступінь СОАС спостерігався у 19% обстежених, середній — 31,4% та тяжкий — 49,6%. У кожній групі переважали особи чоловічої статі середнього віку.

Для проведення подальшого обстеження — Sleep-відеоспостереження було відібрано 183 пацієнти з легким та середнім ступенем важкості захворювання. Для детального обстеження рівня обструкції СОАС (другий етап дослідження), було відібрано 84 хворих з I-II ступенем СОАС. За даними Sleep-ендоскопії виявилось, що 13 пацієнтів (16%) мали переважну обструкцію на рівні носа, 5 (6%) — на рівні гортані, 2 (2%) — на рівні шиї, 2 (2%) — на рівні носоглотки та 62 (74%) — на рівні ротоглотки.

Лікувальні заходи при апное спрямовані передусім на усунення етіологічних факторів і чинників ризику. Актуальність пошуку і розробки ефективних методів лікування хропіння обумовлена, з одного боку, значною частотою його розповсюдження, важливою соціально-побутовою роллю, і з іншого, медичним значенням цієї проблеми.

На сьогодні можна розділити методи лікування СОАС на консервативні та оперативні.

Серед консервативних методів найрозповсюдженішим є CPAP-терапія (Continuous Positive Airways Pressure). Завдяки використанню приладу у пацієнтів з СОАС підтримується адекватний рівень оксигенації крові, попереджується розвиток епізодів апное, значно зменшується частота пробуджень та фрагментація сну, а отже нормалізується психоемоційний стан та функціонування органів і систем. До недоліків CPAP-терапії можна віднести відносно високу вартість приладу, фізичний, соціальний і психологічний дискомфорт, сухість в ротовій порожнині, носі та носоглотці при використанні CPAP-приладів, місцеве подразнення шкіри обличчя під маскою.

Найпоширенішим методом хірургічного лікування СОАС на даний момент є увулопалатофарингопластика (УПФП), принцип якої полягає в клиноподібній резекції слизової оболонки задньої піднебінної дужки, що прилягає до основи піднебінного язичка, видаленні слизової оболонки між передньою та задньою дужками, зшиванні їх вузловими швами, невеликою частковою резекцією піднебінного язичка. Недоліками хірургічного підходу є висока інвазивність, виражений післяопераційний біль та відсутність уніфікованих підходів до об'єму передопераційних досліджень, у першу чергу візуалізаційних методик, які б могли визначити оптимальну когорту пацієнтів та спрогнозувати ефективність операції.

У дослідженні запропоновано модифіковану низькотравматичну УПФП, що проводилась під ендотрахеальним наркозом. Розріз м'якого піднебіння проходив по вільному краю відступивши на 7–10 мм від передньої дужки через основу язичка з переходом на другу сторону. Одночасно проводилась двобічна тонзилектомія ретроградним шляхом не залежно від наявності чи відсутності запальних захворювань піднебінних мигдаликів. Разом із мигдалинами видаляли передні дужки. Задні залишались для подальшого формування бокової поверхні ротоглотки. Для полегшення зшивання слизових оболонок м'якого піднебіння після її часткової резекції, носову поверхню залишали довшою за ротову на 6—8 мм. Шви на край м'якого піднебіння накладали атравматичною голкою на відстані 1–1,5 см. за допомогою шовного матеріалу.

При оцінюванні ефективності гіпнотичних засобів для седації пацієнтів під час проведення УПФП порівнювалися основні характеристики препаратів, які найбільш широко використовуються — пропофол і дексмедетомідин. Обидва демонструють свою ефективність. Шкала ОАА/S показала, що час відновлення свідомості після седації для дексмедетомідину був більшим, ніж для пропофолу:  $38 \pm 10$  хв та  $27 \pm 3$  хв відповідно. При оцінюванні результатів статистичної обробки, за жодним з показників — хвилинної вентиляції, частоти

дихання та сатурації кисню, не було виявлено статистично значимої різниці, як і не було виявлено значимої різниці за показниками біспектрального аналізу та динамічної концентрації гіпнотиків у крові. Однак цей розділ описує невелике дослідження серії випадків, тому для уточнення цієї проблеми необхідні обширні клінічні дослідження.

Новизна хірургічного втручання полягала у висіканні прямокутної смужки слизової оболонки з підслизовим прошарком, не пошкоджуючи м'язи м'якого піднебіння з наступним накладанням трьох швів та використанні спеціальної нитки з полігліконату V-Loc™ 180, яка має циркулярні насічки для стабільнішої фіксації м'якого піднебіння до фіброзного кільця твердого піднебіння П-образними швами та уникнення розходження швів під час артикуляції та ковтання. Доведено вплив запропонованої методики на позитивну динаміку зміни маси тіла пацієнтів, загальних показників якості сну та зменшення тяжкості СОАС за показниками індексу апное/гіпопное, загальної кількості епізодів апное та гіпопное.

**Ключові слова:** синдром обструктивного апное сну, увулопалатофарингопластика, sleep-video ендоскопія, морфологія м'якого піднебіння, біо-мас індекс.

## SUMMARY

Denisenko R.Yu. Optimization of surgical treatment of patients with obstructive sleep apnea syndrome. — Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 — Health care in the specialty 222 Medicine. — National Medical University named after O.O. Bogomolets, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2023.

### **Abstract content.**

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is currently one of the growing problems in the global healthcare system, due to the significant tendency of the population to develop this condition as an independent pathology of old age, as well as a significant spread of risk factors, which to a large extent associated with Western-lifestyle.

Evolutionarily, the process of nasal breathing is an important element of the normal functioning of a living organism, as it plays an important role in respiration, adaptive reactions, and the functioning of the human body's immune system. The spectrum of nosologies and pathological conditions caused by disturbances in the normal functioning of the upper respiratory tract includes dozens of disturbances that have their manifestations both directly in the corresponding anatomical area and are masked by disturbances of other organs and systems. According to the literature, the prevalence of OSAS among people over 30 years old is 5–7%, of which 1–2% have severe manifestations of the pathology. In the category of the population over 60 years old, the frequency of the syndrome reaches more than 30% in men and about 20% in women, and in people over 65-70 years old, the frequency reaches up to 60%.

Pathologies of breathing during sleep are widespread and underestimated due to the complexity of the diagnostic capabilities of medical and preventive institutions of Ukraine, which is due to the multifactorial nature of the genesis among people of different ages. It has been established that the frequency of occurrence of such



disorders depends on many factors, such as gender, age, ethnicity, body weight, use of alcohol or sedative and hypnotic drugs, smoking, some diseases (adenotonsillar hypertrophy, acromegaly, stroke, myopathy, parkinsonism, etc.), etc. One of the pathologies of the breathing process is snoring, which not only creates noticeable social discomfort in everyday life but is also a prerequisite and one of the leading symptoms of OSA, which is manifested by stopping breathing in sleep followed by loud snoring. Possible causes of snoring include deformation of the nasal septum, hypertrophy of the lower turbinates, retrognathia, etc.

OSAS, in turn, is caused by a complex interaction between genetic predisposition and anatomical, regulatory factors of the body. One of the visible reasons is the reduced tone of the muscles of the pharynx and soft palate, which in turn depends on the individual characteristics of a person, the action of external factors, neuromuscular diseases, and the physiological processes of aging.

It was found that obstruction of the upper respiratory tract plays a key role in the etiology of OSA. Among the factors that have the greatest influence on the volume and shape of the nasal cavity, the peculiarities of the reshaping of the nose and lower turbinates should be highlighted. With pronounced obstruction and an unfavorable course, this condition leads to a transition from nasal to oral breathing, which leads to a narrowing of the pharyngeal lumen, a backward displacement of the tongue, and an increase in the length of the soft palate. The data that indicate the connection of features of the anatomy of the tongue with the development of OSA were analyzed. Thus, the development of OSAS is facilitated by an increase in the volume or mass of the tongue and its more retrograde position. It has also been proven that android-type obesity with fat deposition in the waist and neck areas is more characteristic of patients with obstructive apnea syndrome. An additional mechanism for the development of metabolic disorders against the background of OSAS is the influence of sleep and its circadian rhythm on human endocrine glands, while the disruption of the deep sleep phase leads to an increase in the level of

cortisol and changes in the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, which increase the level of leptin.

A limited amount of literature has been published on the relationship between human papillomavirus (HPV) infection and OSA, where the typical epithelial lesions associated with HPV are the development of squamous papillomas, vulgar warts, condylomas acuminata, and focal epithelial hyperplasia in case HPV and low-risk leukoplakia, erythroplakia and squamous cell carcinoma of the oropharynx in case of infection with highly oncogenic HPV strains. Currently, only one broad publication addresses the role of HPV infection in the development of OSA, which means that this topic is still poorly understood.

Despite the impact on patients' health, OSA carries significant adverse consequences. Data were obtained on a close relationship between the course of OSAS and disorders of the cardiovascular system, acute and chronic forms of vascular pathology of the brain, heartburn, frequent morning headaches, decreased potency, decreased concentration of attention, behavioral and cognitive disorders, apathetic and depressive conditions that lead to deterioration of patients' working capacity and productivity. Due to the significant disturbances in the gas exchange function of the lungs, the risk of arterial hypertension, heart rhythm disorders, myocardial infarction, and sudden death due to acute and chronic lack of blood oxygen during sleep is significantly increased in patients with OSA. Such numerous episodes lead to deterioration and fragmentation of sleep, which causes additional manifestations and clinical picture in patients with OSAS: daytime sleepiness, reduced attention, and changes in internal organs and body systems. Since with a long course of the disease, a large number of symptoms begin to appear, patients begin to seek medical help. However, there are available data on the prevalence of this pathology in Ukraine, but the experience of domestic treatment is quite limited and fragmented, which leads to difficulties in understanding diagnostic and treatment algorithms in the management of patients with OSAS.

To study the prevalence of OSA, we surveyed 363 patients who complained of snoring. Of these, 363 people underwent cardiorespiratory monitoring, which allowed us to establish that mild OSA was observed in 19% of those examined, moderate in 31.4%, and severe in 49.6%. Middle-aged males predominated in each group.

183 patients with mild and moderate severity of the disease were selected for further examination - sleep video monitoring. For a detailed examination of the level of OSAS obstruction (the second stage of the study), 84 patients with OSAS I-II degrees were selected. According to sleep endoscopy, it was found that 13 patients (16%) had a predominant obstruction at the level of the nose, 6 (6%) — at the level of the larynx, 2 (2%) — at the level of the neck, 2 (2%) — at the level of the nasopharynx and 62 (74%) — at the level of the oropharynx.

Treatment measures for apnea aim to eliminate etiological and risk factors. The urgency of finding and developing effective methods of treating snoring is due, on the one hand, to the significant frequency of its spread, its important social and everyday role, and on the other hand, the medical significance of this problem.

Today, OSA treatment methods can be divided into conservative and operative.

CPAP therapy (Continuous Positive Airways Pressure) is the most common among conservative methods. Thanks to the use of the device in patients with OSAS, an adequate level of blood oxygenation is maintained, the development of apnea episodes is prevented, the frequency of awakenings and sleep fragmentation is significantly reduced, and therefore the psycho-emotional state and the functioning of organs and systems are normalized. The disadvantages of CPAP therapy include the relatively high cost of the device, physical, social and psychological discomfort, dryness in the oral cavity, nose, and nasopharynx when using CPAP devices, and local irritation of the skin of the face under the mask.

The most common method of surgical treatment of OSA at the moment is uvulopalatopharyngoplasty (UPPP), the principle of which consists of a wedge-

shaped resection of the mucous membrane of the posterior palatal arch adjacent to the base of the palatine tongue, removal of the mucous membrane between the anterior and posterior arches, suturing them with knotted sutures, a small partial resection of the palatine tongue. The disadvantages of the surgical approach are high invasiveness, pronounced postoperative pain, and the lack of unified approaches to the volume of preoperative studies, primarily imaging techniques that could determine the optimal cohort of patients and predict the effectiveness of the operation.

The authors proposed a modified, low-traumatic UPF, performed under endotracheal anesthesia. The incision of the soft palate was made along the free edge, retreating 7–10 mm from the front bracket through the base of the tongue and moving to the other side. At the same time, a bilateral retrograde tonsillectomy was performed, regardless of the presence or absence of chronic tonsillitis. Together with the tonsils, the front braces were removed. The back ones remained for further formation of the lateral surface of the oropharynx. To facilitate suturing of the mucous membranes of the soft palate after its partial resection, the nasal surface was left longer than the oral surface by 6–8 mm. Seams are placed on the edge of the soft palate with an atraumatic needle at a distance of 1–1.5 cm using suture material.

When evaluating the effectiveness of hypnotic agents for the sedation of patients during the UPFP, we compared the main characteristics of the drugs that are most widely used — propofol and dexmedetomidine. Both demonstrate their effectiveness. The OAA/S scale showed that the recovery time after sedation for dexmedetomidine was longer than for propofol:  $38 \pm 10$  min and  $27 \pm 3$  min, respectively. When evaluating the results of statistical processing, no statistically significant difference was found for any of the indicators — minute ventilation, respiratory rate, and oxygen saturation, as well as no significant difference, was found for the indicators of bispectral analysis and dynamic concentration of hypnotics in the blood. However, this section describes a small case series study, so extensive clinical studies are needed to clarify this issue.

The novelty of the surgical intervention consisted in cutting out a rectangular strip of the mucous membrane with a submucosal layer, without damaging the muscles of the soft palate, followed by the application of three sutures and the use of a special thread made of polyglycolide V-Loc™ 180, which has circular notches for a more stable fixation of the soft palate to the annulus fibrosus of the hard palate with U-shaped sutures and avoiding separation of the sutures during articulation and swallowing. The effect of the proposed method on the positive dynamics of changes in patient's body weight, general indicators of sleep quality, and reduction of the severity of OSAS according to the indicators of the apnea/hypopnea index, the total number of episodes of apnea and hypopnea is proven.

**Key words:** obstructive sleep apnea syndrome, uvulopalatopharyngoplasty, sleep-video endoscopy, soft palate morphology, bio-mass index.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

*Статті, опубліковані у наукових фахових виданнях України:*

1. Денисенко Р., Гичка С., Ніколаєнко С., Діхтярук О., Науменко О. Morphological changes in soft palatine tissues standing behind obstructive sleep apnea syndrome: general pattern and role of human papilloma virus. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2021. Т. 127, № 4. С. 30–37. DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(127\).2021.30-37](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(127).2021.30-37) (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела, висновки сформульовано самостійно).

2. Денисенко Р., Діхтярук О., Науменко О. Вплив модифікованої увулопалатофарингопластики на показники маси тіла та якості нічного сну у пацієнтів з низьким комплаєнсом до срап-терапії. *Оториноларингологія*, 2020. № 4 (3). С. 73–78. DOI: 10.37219/2528-8253-2020-4-73. (Автором проведено обстеження пацієнтів, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовано зі співавторами)

3. Науменко О. М.; Денисенко Р. Ю. Лікування больового синдрому у пацієнтів після операцій на м'якому піднебінні. *Оториноларингологія*, 2022. № 6 (5). С. 73–77. DOI 10.37219/2528-8253-2022-6-73 (Автором проведено обстеження пацієнтів, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовано зі співавторами)

*Статті, опубліковані у виданнях іноземних держав:*

4. Denysenko R., Dichtiaruk O., Naumenko O. Efekty stosowania propofolu i deksmetomidyny w trakcie wideoendoskopii snu: porównawcze badanie z Ukrainy. *Polski Przegląd Otorinolaryngologiczny*, 2020. Т. 9, № 3. S. 12–16. DOI: 10.5604/01.3001.0014.4202. (Автором проведено обстеження пацієнтів, виконано

*статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовано самостійно).*

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

*Тези виступів на конференціях:*

5. Denysenko R., Dikhtiaruk O., Naumenko O. Effects of advanced uvulopalatopharyngoplasty on the results of respiratory polygraphy in patients with low compliance to CPAP therapy [Updated Abstract e-Posters]. *ERS 2021. Congress of the European Rhinologic society in collaboration with ISIAN and IRS, Sep 26–30, 2021, Thessaloniki, Greece. 2021. 1 p.*

6. Денисенко Р. Ю., Науменко О. М., Діхтярук О. В. Морфологічні зміни тканин м'якого піднебіння у пацієнтів із синдромом обструктивного апное сну в аспекті обґрунтування вибору тактики оперативного лікування. *XIII з'їзд оториноларингологів України, м. Одеса, 20–22 вер. 2021. Одеса, 2021, С. 29–30.*

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....	18
ВСТУП .....	20
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ СТАН ПРОБЛЕМИ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ .....	26
1.1. Особливості анатомії верхніх дихальних шляхів .....	26
1.2. Патофізіологія синдрому обструктивного апное сну .....	29
1.3. Особливості анатомії лицевого черепа у пацієнтів з синдромом обструктивного апное сну .....	32
1.4. Механізм розвитку, клініка і діагностика храпу та СОАС .....	34
1.5. Огляд методів консервативного лікування синдрому обструктивного апное сну .....	38
1.6. Огляд методів хірургічного лікування синдрому обструктивного апное сну .....	41
Висновки до Розділу 1 .....	45
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	46
2.1. Клінічне обстеження та анкетування пацієнтів .....	46
2.2. Методика проведення та результати кардіореспіраторного моніторингу .....	49
2.3. Протокол sleep-video ендоскопії .....	52
2.4. Протокол модифікованої увулопалатофарингопластики .....	55
2.5. Методи морфологічних досліджень .....	56
2.6. Методи статистичної обробки даних .....	57
Висновки до Розділу 2 .....	58
РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТИВНОСТІ ГІПНОТИКІВ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ SLEEP-ВІДЕО .....	59



ЕНДОСКОПІЇ .....	
Висновки до Розділу 3 .....	65
РОЗДІЛ 4. МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИН М'ЯКОГО ПІДНЕБІННЯ У ПАЦІЄНТІВ З СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ .....	67
Висновки до Розділу 4 .....	83
РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ МОДИФІКОВАНОЇ УВУЛОПАЛАТОФАРИНГОПЛАСТИКИ НА ПОКАЗНИКИ МАСИ ТІЛА ТА ЯКОСТІ СНУ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СОАС .....	84
Висновки до Розділу 5 .....	93
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	94
ВИСНОВКИ .....	101
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	103
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	104
ДОДАТКИ .....	122

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ -**

AAI	індекс автономних пробуджень
BIS	біспектральний індекс
АГІ	індекс апное/гіпопное
БРЛ	біорадіолокаційний моніторинг сну
БТС	біотехнічна система
ВПЛ	вірус папіломи людини
ЕД	еректильна дисфункція
ЕЕГ	Електроенцефалографія
ІМТ	індексу маси тіла
КЕА	кількість епізодів апное
КЕГ	кількість епізодів гіпапное
ККЛ ЗТ №2	Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті №2
Філії «ЦОЗ»	Філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця»
ПАТ	
«Укрзалізниця»	
ПСГ	полісомнографія
РЧТР	радіочастотна терморедукція
СОАС	синдром обструктивного апное сну
СРАР	режим штучної вентиляції легень постійним позитивним тиском
УПФП	увулопалатофарингопластика
ЧНС	частка нормального сну

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Синдром обструктивного апное сну сьогодні є однією із наростаючих проблем у глобальній системі охорони здоров'я у зв'язку із значною схильністю популяції до розвитку цього стану як самостійної патології похилого віку, так і значним поширенням факторів ризику, що великою мірою пов'язані із western-lifestyle. За різними оцінками на сьогодні СОАС страждають близько 20% популяції. Водночас, дані різних авторів доволі різняться. Так, дисперсія результатів у чоловічій популяції складає 9–37%, у жіночій — 4–50%. [35,66]

Еволюційно, процес носового дихання є важливою складовою нормального функціонування живого організму, оскільки відіграє важливу роль у респірації та функціонуванні імунної системи організму. Спектр нозологій та патологічних станів, спричинених порушеннями у нормальній роботі верхньої дихальних шляхів, нараховує десятки порушень, що мають свої прояви як безпосередньо у відповідній анатомічній ділянці, так і маскуються під порушеннями інших органів та систем.

Синдром обструктивного апное сну здатний спричиняти артеріальну гіпертензію, печію, часті ранкові головні болі, зниження потенції, зниження концентрації уваги, когнітивні порушення, апатичні та депресивні стани [1]. Варто зазначити, що найпоширеніша скарга у пацієнтів такого профілю — храп, може призвести до значного зниження якості життя, стигматизації та ізоляції пацієнта. Пацієнти, які не лікують СОАС мають значне підвищення серцево-судинного ризику — відношення шансів для летальних випадків складає 3,17. [51,93]

Окрім безпосередньо СОАС, причинами храпу можуть виступати деформація носової переділочки, гіпертрофія нижніх носових раковин,

ретрогнатія тощо, проте саме СОАС пов'язаний із найвищим ризиком супутньої патології та загалом смертністю пацієнтів у віддаленому періоді. Ці ж патології, поруч з запальними захворюваннями лімфоїдного апарату глотки, ускладнюють перебіг вже наявного СОАС та вимагають більшого об'єму хірургічного втручання. [43]

«Золотим стандартом» лікування СОАС є CPAP-терапія. Численні дослідження свідчать про позитивний ефект CPAP на денну сонливість, відчуття якості сну, загальну якість життя, а також призводить до зменшення серцево-судинного ризику. [18,43] Окрім CPAP, до консервативних методів лікування належать різні щелепні пластини, котрі спрямовані на модифікацію взаємного розміщення елементів лицевого черепа. [68,92]

Водночас CPAP-терапія може викликати значний фізичний та психологічний дискомфорт у пацієнтів, погіршувати процес засинання, а також викликати подразнення шкіри обличчя. [53,75] У зв'язку з цим формується когорта хворих з низьким комплаєнсом до конвенційної терапії, що вимагає застосування інших терапевтичних підходів. Подібні проблеми виникають і при використанні фіксуючих пластин. Таким чином, питання хірургічного лікування СОАС залишається надзвичайно актуальним. [5, 90]

Наявні дані про поширеність даної патології в Україні[9] та досвід вітчизняного лікування є досить обмеженими й фрагментованими, що призводить до труднощів у розумінні діагностичних та лікувальних алгоритмів при веденні пацієнтів із СОАС. З'ясовано, що лише декілька досліджень було проведено для розуміння морфологічного підґрунтя хропіння та обструктивного апное сну. [22]

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційну роботу виконано в межах науково-дослідної роботи кафедри оториноларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Розробка та удосконалення нових технологій у діагностиці та

лікуванні гострих та хронічних захворювань органів голови та ший» (державний реєстраційний номер 0120U100813). Дисертант є виконавцем однієї з підтем НДР.

**Мета дослідження** — оптимізація хірургічного лікування синдрому обструктивного апное сну шляхом застосування модифікованої методики увулопалатофарингопластики та оцінки її ефективності, яка базується на основі структурних змін м'якого піднебіння.

**Задачі дослідження:**

- Проаналізувати стан захворюваності на синдром обструктивного апное сну в популяції м. Києва.
- Оцінити якість проведення sleep-video ендоскопії при застосуванні основних препаратів із групи гіпнотиків.
- Визначити морфологічні зміни м'якого піднебіння при розвитку синдрому обструктивного апное сну.
- Вивчити значення папіломавірусної інфекції людини в щодо гіперпластичних змін тканин м'якого піднебіння у пацієнтів з синдромом обструктивного апное сну.
- Розкрити переваги розробленого методу увулопалатофарингопластики у пацієнтів із синдромом обструктивного апное сну та дослідити результати її застосування щодо покращення якості життя прооперованих хворих.

*Об'єкт дослідження:* синдром обструктивного апное сну.

*Предмет дослідження:* хірургічне лікування синдрому обструктивного апное сну удосконаленою методикою увулопалатофарингопластики.

**Методи дослідження:** епідеміологічні, клінічні, інструментальні, морфологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів**

У дисертаційній роботі проаналізовано результати анкетування 363 пацієнтів — мешканців м. Києва, що скаржилися на хропіння, та оцінено

результати проведеного кардіореспіраторного моніторингу у 363 пацієнтів, що дозволило встановити легкий ступінь СОАС — у 19% обстежених, середній — у 31,4% та тяжкий — у 49,6%. У кожній групі переважали особи чоловічої статі середнього віку.

Вперше проведено морфологічні дослідження операційного матеріалу, забраного у пацієнтів із хропінням та синдромом обструктивного апное сну, що дозволило виявити гіпертрофію структур м'якого піднебіння, яка була обумовлена гіперплазією покривного епітелію, фіброзом і набряком сполучної тканини. У ході дослідження виявлено ряд незворотних патологічних процесів тканин м'якого піднебіння, що слугує підґрунтям до вибору хірургічної тактики лікування .

Вперше з'ясовано, що важливою ланкою розвитку гіпертрофії м'якого піднебіння є ураження пацієнта вірусом папіломи людини та асоційоване з ним хронічне запалення, що призводить до гіперплазії та потовщення покривного плоского епітелію, набряку, ангіоматозу та фіброзу підепітеліальних тканин.

Встановлено позитивний результат застосування модифікованої увулопалатофарингопластики на динаміку зміни загальних показників якості життя. У післяопераційному періоді доведено статистично значиме зменшення тяжкості СОАС за показниками індексу апное/гіпопное, загальної кількості епізодів апное та гіпопное, частки нормального сну.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Аналіз результатів дослідження свідчить про важливість проведення комплексного обстеження хворого, включаючи sleep-video ендоскопію, стан тканин м'якого піднебіння та фонову патологію перед проведенням оперативного втручання при синдромі обструктивного апное сну.

Застосування під час операції sleep-video ендоскопії дексмететомідину не має переваг у порівнянні з пропофолом, і останній може бути препаратом вибору, особливо з огляду на його нижчу ціну.

Отримані результати застосування власної модифікації малотравматичної увулопалатофарингопластики, яка полягає в малій травматизації у порівнянні з класичною методикою дозволяє рекомендувати її для широкого застосування у ЛОР-практиці.

### **Впровадження**

Практичні рекомендації, які базуються на основних положеннях дисертації впроваджено у практичну діяльність відділень оториноларингології Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, Київської міської клінічної лікарні № 9, Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 2, а також у ТОВ «Медичний центр Денисенка». Матеріали дисертаційної роботи включено до лекційного курсу кафедри оториноларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Робота виконувалась в рамках науково-дослідницької роботи кафедри оториноларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця : «Розробка та удосконалення нових технологій у діагностиці та лікуванні гострих та хронічних захворювань органів голови та шиї», номер державної реєстрації: 0120U100813.

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота є самостійним завершеним дослідженням автора, що виконувалась на базі кафедри оториноларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця під керівництвом доктора медичних наук, професора О.М. Науменка. Разом із ним визначено мету, завдання та методи дослідження. Усі клінічні, інструментальні, морфологічні та статистичні роботи виконано особисто автором. Дисертантом проаналізовано дані літературних джерел, проведено інструментальні обстеження пацієнтів, здійснено операції за технікою модифікованої увулопалатофарингопластики, проведено забір матеріалу для морфологічних досліджень, виконано статистичну обробку та науковий аналіз отриманих даних, підготовлено текст дисертації, сформовано

висновки і основні положення, що виносяться на захист, запропоновано практичні рекомендації за результатами проведених досліджень.

### **Апробація результатів дослідження**

Основні результати роботи доповідалися та обговорювалися на двох міжнародних конгресах та одному з'їзді: ERS 2021 Congress of the European Rhinologic society in collaboration with ISIAN and IRS (Салоніки, Греція, 2021); XIII З'їзд оториноларингологів України (Одеса, Україна, 2021); Четвертий українсько-польський Конгрес «Інноваційні технології в оториноларингології» (Київ, Україна, 2021).

### **Публікації**

За темою дисертації опубліковано 6 наукових робіт, з яких 3 у виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України, 1 — у виданні, що індексується у іноземному виданні, а також 2 тези доповіді на міжнародних з'їздах і конгресах.

### **Об'єм і структура дисертації**

Робота викладена на 125 сторінках машинописного тексту українською мовою. Складається з анотації, змісту, вступу, п'ятьох розділів, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку літератури та додатків. Матеріал ілюстрований таблицями, рисунками та мікрофотографіями. Список використаних джерел включає найменування вітчизняних і зарубіжних джерел містить 142 позиції.



## РОЗДІЛ 1.

### СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ

#### 1.1. Особливості анатомії верхніх дихальних шляхів

До верхніх дихальних шляхів відносяться носова порожнина, приносіві пазухи, носоглотка, ротоглотка та гортань. Важливу роль в повітряному потоці відіграє форма та об'єм носової порожнини, симетричність правої та лівої її половин. Середня величина об'єму носової порожнини дорослої людини становить близько  $1,3 \times 10^{-5}$  до  $3,1 \times 10^{-5}$  см<sup>3</sup> [1].

За допомогою сучасних експериментальних методів візуалізації та діагностики на базі Інституту теоретичної та прикладної механіки імені С.О. Христиановича на основі клініки та серії томографічних знімків були розроблені моделі носових порожнини тридцяти дорослих людей. Вивчалися особливості потоку повітря, перепади тиску, температурні дані в залежності від особливостей будови носової порожнини [108].

Дослідники визначали, що при зменшенні об'єму та діаметру носової порожнини швидкість потоку повітря та його тиск на оточуючі тканини збільшується, що призводить до утруднення носового дихання. При зміні форми носової порожнини потік повітря набуває турбулентного характеру. Це, в свою чергу, призводить до подальшого подразнення слизової оболонки верхніх дихальних шляхів [2, 3].

Серед факторів, які найбільш впливають на об'єм та форму носової порожнини, а отже, й на характер повітряного потоку в ній, слід виділити особливості переділки носа та нижніх носових раковин. Якщо викривлення переділки носа є відносно стабільним фактором, то величина нижніх носових раковин залежить від стану слизової оболонки. Наявність запальних захворювань порожнини носа різної етіології, гіпертрофічних змін носових

раковин значно впливають на її розміри. На основі тримірної комп'ютерної геометричної моделі носової порожнини людини стало можливим визначати рух повітря в залежності від форми та об'єму порожнини та проводити віртуальні оперативні втручання з метою прогнозування їх результатів [3]. Порушення потоку повітря в носових ходах можливе навіть при відсутності скарг зі сторони пацієнта на закладеність чи утруднене дихання. За даними досліджень, показанням до хірургічного втручання є зменшення об'єму повітря при диханні на 42–46% та збільшення опору потоку повітря в порожнині носа на 92–140% [4].

Носова порожнина відіграє також рефлекторну роль в регуляції дихання. Виконане у 1984 році дослідження встановило, що ритмічні подразнення рецепторів носової порожнини потоком повітря призводять до оптимальної роботи скелетної мускулатури, в тому числі м'язів грудної клітини, які беруть участь у акті дихання. Загальна фізична активність людини знижується при ротовому дихання [5].

Глотка поділяється на три частини — носову, ротову та гортанну. В ній відбувається перехрест дихальних та травних шляхів. У виникненні СОАС найбільшу роль відіграє стан м'язів глотки, її просвіт — сагітальний розмір на рівні м'якого піднебіння [7].

Спираючись на анатомічні особливості, одним з показань до проведення увулопалатофарингопластики (УПФП) є потовщення м'якого піднебіння в 2–3 рази та зменшення сагітального розміру глотки на рівні м'якого піднебіння на 40–60%. Виявилось, що сагітальний розмір глотки має велике значення в розвитку СОАС. У здорових людей він найбільший, а у пацієнтів зі скаргами на храп він зменшується, найменший — у хворих на СОАС. У 2005 році було винайдено спеціальний пристрій — вимірювач розмірів м'якого піднебіння та просвіту дихального тракту на рівні нижнього відділу носоглотки. Просвіт

глотки зменшується при наявності поліпів в ділянці ротоглотки, збільшеній довжині язичка м'якого піднебіння [4].

## 1.2. Патофізіологія синдрому обструктивного апное сну

Обструктивне апное сну (СОАС) відноситься до одного з найпоширеніших розладів сну в усьому світі і викликається повторюваними епізодами нічної зупинки дихання внаслідок колапсу верхніх дихальних шляхів [109]. Часті та тривалі епізоди СОАС призводять до розвитку синдрому обструктивного апное сну, який включає порушення нічного сну, зниження загальної якості сну та, як наслідок, надмірну денну сонливість [110]. Клінічно СОАС проявляється астенизацією, зниженням працездатності та зниженням когнітивних здібностей. Водночас СОАС підвищує дратівливість, а разом із хропінням призводить до зниження якості життя та сімейних проблем [111]. Численні дослідження показали сильну кореляцію між СОАС і різними серцево-судинними захворюваннями. До них належать застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія та цереброваскулярні розлади [112]. Попередні дослідження показали, що пацієнти з нелікованим важким СОАС мають достовірно вищий ризик летальних (відношення шансів — 2,87) і нелетальних (відношення шансів — 3,17) епізодів серцево-судинних захворювань порівняно з групою здорових людей [113].

Зменшення просвіту глотки може бути внаслідок стиснення її оточуючими тканинами при ожирінні, наявності новоутворень в ділянці шиї та інше. Оскільки звук хропіння здебільшого виникає в результаті коливання м'якого піднебіння під час дихання, то ряд досліджень присвячений саме цьому питанню. Було виявлено, що СОАС виникає найчастіше при частоті коливань м'якого піднебіння  $325 \pm 182$  Гц [**Error! Reference source not found.**].

Тонус м'язів глотки та м'якого піднебіння залежить від індивідуальних особливостей людини, прийому алкоголю та препаратів, які мають

міорелаксуючий вплив, наявності нейром'язових захворювань, зниження тонуусу в зв'язку з процесами старіння [8].

СОАС характеризується повторюваними епізодами колапсу верхніх дихальних шляхів під час сну [10, 11, 12, 13]. Він може виникати на кількох рівнях – на ділянці носа, носоглотки, ротоглотки, надгортанника або гіпоглотки в різних пропорціях у різних пацієнтів. Згідно з попередніми дослідженнями, модель резистора Старлінга описує фізіологію колапсу верхніх дихальних шляхів (рис. 1).

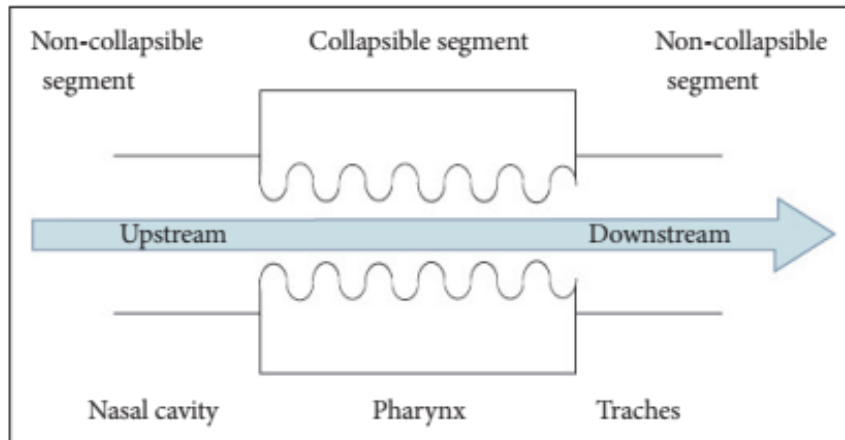


Рисунок 1.1. Модель резистора Старлінга для верхніх дихальних шляхів людини, що описує верхній сегмент (носова порожнина) і нижній сегмент (трахея) як жорсткі трубки зі складним сегментом посередині (глотка) [14].

Ніс — це монолітна конструкція і початкове місце входу повітря. На нього припадає приблизно 50% загального опору верхніх дихальних шляхів [15]. Область носа, особливо внутрішній носовий клапан, який складається з перегородки, верхніх бічних хрящів, нижніх носових раковин і дна носа, є найважливішими ділянками. Враховуючи, що ці утворення охоплюють найвужчі ділянки носових дихальних шляхів, посилення носової обструкції

часто спостерігається у пацієнтів з СОАС [16]. Роль області носа при СОАС можна пояснити підвищенням опору носових дихальних шляхів і перемиканням з носового дихання на ротове через обструкцію носа та порушення назального вентиляційного рефлексу.

Одним із факторів, що сприяє розвитку СОАС, є перехід від носового дихання до ротового. Цей стан зазвичай виникає під час обструкції носа, викликаній звуженням внутрішньої зони носового клапана. Для сплячих суб'єктів опір верхніх дихальних шляхів вищий у тих, хто дихає через рот, ніж у тих, хто дихає носом. З іншого боку, для суб'єктів, які не сплять, опір верхніх дихальних шляхів однаковий для обох форм дихання [17]. Крім того, дихання через рот звужує просвіт глотки, зменшує діаметр язичка за рахунок подальшого зміщення язика назад, збільшує довжину м'якого піднебіння та коливання надлишкових тканин глотки [18, 19, 20]. Більше того, тривале дихання ротом у дитячому періоді може призвести до деформації обличчя, що, у свою чергу, веде до викривлення носової перегородки [21].

Порушений або відсутній назальний вентиляційний рефлекс виникає у тих, хто дихає переважно ротом. Дихання через рот зменшує активацію носових рецепторів і, згодом, порушує назальний вентиляційний рефлекс [22]. Порушення назального вентиляційного рефлексу зменшує спонтанну вентиляцію, що спричиняє збій активації м'язів-дилататорів верхніх дихальних шляхів. Цей стан погіршує епізоди апное, оскільки пригнічується тонус м'язів, що зменшує дихання та хвилинну вентиляцію легень.

Відкладення жиру в структурах, що оточують верхні дихальні шляхи, таких як язик, м'які тканини навколо глоткової області та м'язи глотки, може зменшити прохідність верхніх дихальних у пацієнтів з СОАС, особливо у пацієнтів з ожирінням [23]. Зміни анатомічного фенотипу м'яких тканин у пацієнтів з СОАС можуть впливати на фізіологічні зміни.

Анатомічно морфологія м'якого піднебіння у пацієнтів з СОАС має певні особливості. Безпосередньо виникає потовщення, видовження і збільшення висоти, що сприяє зменшенню розмірів дихальних шляхів [24, 25, 26]. У цій групі пацієнтів м'яке піднебіння має кути і потовщення [27]. У осіб з ожирінням спостерігається надмірне відкладення парафарингеальної жирової клітковини, що поширюється на підщелепний простір за межами щелепно-нижньощелепної кісткової оболонки [28]. Наявність цієї надмірної жирової прокладки може також призвести до концентричного звуження запіднебінного зіву, що підвищує схильність до СОАС [29]. Різні дослідження пояснюють цей феномен наступним чином: підвищення механічного навантаження на стінку глотки за рахунок відкладення жиру; неспроможність стінки глотки витримувати більш високий пасивний критичний тиск закриття, ніж зазвичай; і збільшення синтезу колагену типу 1 у позаклітинному матриксі бічної стінки глотки, що може призвести до порушення або затримки розслаблення верхніх глоткових конструкторних м'язів [30].

### **1.3. Особливості анатомії лицевого черепа у пацієнтів з синдромом обструктивного апное сну**

Анатомія язика у популяції пацієнтів з хропінням та СОАС певним чином сприяє розвитку СОАС через збільшення об'єму або маси язика [23] та його більш ретроградного положення [31, 32]. Ці комбінації призводять до значного запіднебінного та ретроязикового звуження [33]. Дослідження Wang et al [34] продемонстрували, що втрата ваги вплинула на зменшення об'єму кількох м'яких тканин, головним чином жирової тканини язика, у пацієнтів з ожирінням та СОАС. Фізіологічний ефект змін розміру язика при СОАС в основному пов'язаний з порушенням функції язикоглоткових м'язів. Під час настання сну активність язикоглоткових м'язів знижується як у пацієнтів з СОАС, так і у

здорових людей. Однак, враховуючи анатомічні зміни при СОАС, це зменшення ще більше посилює колапс верхніх дихальних шляхів. У осіб без СОАС негативний тиск у дихальних шляхах, гіпоксія та повторна гіперкапнія підвищують активність язикоглоткових м'язів. Однак цього зазвичай недостатньо для відкриття верхніх дихальних шляхів для адекватної вентиляції через погану реакцію м'язів [35]. Зрештою, це призводить до пробудження від сну і збільшення вентиляційного приводу для повторного відкриття дихальних шляхів [36, 37]. Це може бути пов'язано з різними факторами, включаючи:

- неадекватне залучення язикоглоткових м'язів, що як наслідок вимагає вищого рівня дихальних стимулів;
- порушена нервова стимуляція язикоглоткових м'язів;
- спотворена орієнтація м'язових волокон і кількість швидких волокон на язиці у пацієнтів з СОАС, які легко втомлюються [38].

Всі ці фактори сприяють зниженню жорсткості в язикоглоткових м'язах і, згодом, призводять до збільшення податливості до колапсу верхніх дихальних шляхів. Цікаво, що фактори не залежать від індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів з СОАС [39].

Лицевий скелет критично важливий для забезпечення прохідності дихальних шляхів. Згідно з попередніми дослідженнями, м'які тканини в області щелепно-нижньощелепної області та кісткова структура, що її оточують, впливають на розміри глоткових дихальних шляхів.

Аномалії лицевого скелета, такі як маленька верхня щелепа та/або нижня щелепа, часто зустрічаються у пацієнтів з СОАС. Невелика верхня щелепа і нижня щелепа ведуть до ретроградно розташованої верхньої щелепи з крутою нижньощелепною площиною, що веде до високої верхньої та нижньої висоти обличчя [40]. Внаслідок цих змін відбувається скупченість зубів через прорізування верхньощелепних і нижньощелепних зубів нахиленими різцями. Положення нижньої щелепи визначає положення язика. Тому, якщо нижня



щелепа і верхня щелепа мають крутий виступ, уражаються обидві м'які структури (тобто язик і м'яке піднебіння). Усі ці зміни згодом зменшують доступний простір верхніх дихальних шляхів. Рандомізоване дослідження, проведене Suntherland et al [41] із залученням 363 пацієнтів з СОАС, 200 з яких були китайцями і 163 європеїдами, продемонструвало, що у пацієнтів з СОАС були зменшені кути глибини верхньої та нижньої щелепи. Не було жодного зв'язку зі статтю або етнічною приналежністю, що означає, що це може бути загальними ознаками СОАС у всіх групах.

Таким чином, балансування співвідношення між кількістю м'яких тканин і зовнішньою кістковою оболонкою лицевого скелета верхніх дихальних шляхів є важливими детермінантами тиску в навколишніх тканинах. Водночас, збільшення того й іншого може призвести до звуження останніх.

#### **1.4. Механізм розвитку, клініка і діагностика храпу та СОАС**

Синдром обструктивного апное сну (СОАС) є новітньою проблемою для охорони здоров'я, що створює сильний соціально-економічний тягар. За статистикою поширеність хропіння становить 44% у чоловіків і 28% у жінок у віці від 30 до 60 років у загальній популяції у всьому світі. Відповідно, СОАС є, ймовірно, найпоширенішим респіраторним захворюванням, за останніми даними зі Сполучених Штатів та Європи, адже від 14% до 49% чоловіків середнього віку мають клінічно значущий СОАС. [99, 100]. Механізм цього захворювання полягає в розслабленні глоткових і м'яких піднебінних м'язів, що призводить до збільшення розмірів язика та обструкції верхніх дихальних шляхів. Тим часом діафрагма продовжує скорочуватися, що викликає негативний тиск у дихальних шляхах. Апное призводить до порушення киснево-вуглекислого балансу в крові, гіпоксії, насамперед головного мозку, що активує пробудження [101].

Хропіння — специфічний процес, що супроводжує дихання, який виражений низькочастотним звуком і вібрацією. За статистичними даними у 30 років хропе близько 20% чоловіків та 5% жінок. З віком ці показники зростають і у 60 років становлять 60% та 40% відповідно. Хропіння може бути симптомом або передвісником синдрому обструктивного апное сну.

Серед факторів ризику розвитку СОАС можна виділити стать (чоловіки хворіють частіше в 4–6 разів), вік, масу тіла (в тому числі окружність шиї та особливості відкладання локальних жирових мас), генетичні та етнічні особливості (представники негроїдної маси та іспанці хворіють на СОАС частіше за білу расу, у японців кореляція між ожирінням та апное досить низька, генетично детерміновані анатомічні особливості нижньої щелепи, наявність дефектів в хромосомах, в першу чергу 8р, вживання алкоголю або седативних та снодійних препаратів, тютюнопаління, деякі захворювання (аденотонзиллярна гіпертрофія, акромегалія, інсульт, міопатія, паркінсонізм та інше) [42, 43].

У процесі дослідження питання храпу та синдрому апное уві сні, було запропоновано різні варіанти механізму їх розвитку. В ранні часи храп вважався ознакою міцного сну, а не патологією. Пізніше було помічено, що храп притаманний людям з піквічною тілобудовою і є не просто неприємним звуком для оточуючих, але й призводить до патологічних симптомів. Подальші дослідження встановили, що хропіння може проявлятися й без зайвої ваги.

За механізмом розвитку слід виділити центрального походження апное уві сні та периферичного — обструктивного — внаслідок порушення просвіту верхніх дихальних шляхів. Апное центрального походження становлять не більше 10% випадків і виникають при тяжких неврологічних захворюваннях.

Механізм розвитку епізодів обструктивного апное полягає в розслабленні мускулатури глотки та м'якого піднебіння уві сні, що призводить до западання язика й закупорки верхніх дихальних шляхів при збереженні імпульсації

діафрагми, яка скорочується, спричиняє від'ємний тиск в дихальних шляхах й спричиняє їх подальшу обтурацію. Внаслідок апное виникає порушення балансу кисню та вуглекислого газу в крові, гіпоксія, в першу чергу головного мозку, який активує пробудження [44].

Мінін Ю. В. (1994р.) розробив класифікацію обструкції верхніх дихальних шляхів. За ступенем вираженості обструкції цей синдром він розподіляє на 4 ступеня.

Перший характеризується періодичністю виникнення, здебільшого після провокуючих факторів — вживання алкоголю або міорелаксуючих препаратів, в положенні на спині.

Другий ступінь — постійний храп в положенні на спині та боці, але при цьому насиченість крові оксигемоглобіном залишається в межах норми.

При третьому ступені виникає порушення оксигенації крові під час сну, храп постійний, в будь-якому положенні. Наслідком таких змін є зміни психоемоційного стану хворого.

Для четвертого ступеня характерним є постійний храп, обструктивні апное уві сні, зміни зі сторони інших органів та систем. В першу чергу, серцево-судинної.

За механізмом розвитку звуження верхніх дихальних шляхів розподілили на функціональні (внаслідок фізіологічних змін) та органічні (при місцевих анатомічних змінах).

За рівнем обструкції звуження можуть бути у носовій порожнині, носоглотці, ротоглотці, гортаноглотці або залучати відразу кілька відділів.

Такі численні епізоди призводять до погіршення та фрагментації сну, зниження оксигенації крові, що спричиняє основні прояви клініки. сонливості вдень, зниження уваги та працездатності, змін зі сторони внутрішніх органів та систем організму, до виникнення або погіршення перебігу великої кількості захворювань — артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, порушень

ритму та провідності, серцевої недостатності та інсульту, цукрового діабету, ожиріння [45]. Функціональне значення мають епізоди апное тривалістю понад 10 секунд, які відбуваються із частотою 5 та більше разів на годину. Деякі з цих станів в свою чергу погіршують перебіг синдрому апное – ожиріння.

За даними сучасних досліджень механізм розвитку артеріальної гіпертензії та серцево-судинних захворювань полягає в активації симпатичної нервової системи внаслідок гіпоксії [47]. Також звертає увагу зв'язок рівня лептину в сироватці крові, який асоційований із середньодобовим систолічним артеріальним тиском, рівнем інсуліну та С-реактивного білка. Дослідження показали, що його рівень у хворих із СОАС вищий, при цьому його значення збільшується із підвищенням ступеню важкості апное.

Зв'язок ожиріння та СОАС має двобічний характер. При спостереженні за чоловіками середнього віку було помічено зв'язок між перебігом СОАС та розвитком ожиріння [48]. З одного боку, порушення дихання під час сну частіше виявляють у пацієнтів із зайвою вагою. З іншого — для хворих із СОАС притаманна більша швидкість збільшення маси тіла [50]. Для хворих із синдромом обструктивного апное більш характерне ожиріння за андроїдним типом із відкладанням жиру в ділянках талії та шиї.

В загальній популяції частота зайвої ваги спостерігається приблизно на 32% частіше у хворих з інсомнією, ніж без неї [51]. При порушеннях сну часто виникають дратівливість, психічні порушення, депресія, які, в свою чергу, запобігають адекватному зниженню ваги при супутньому ожирінні. Є дані, що регулярне лікування хворих на СОАС за допомогою СРАР-терапії сприяло нормалізації психічного стану та мало статистично значний вплив на антропометричні параметри [52].

Ще один механізм розвитку метаболічних порушень на фоні СОАС полягає у впливі сну та його циркадного ритму на ендокринні залози людини. Показано, що порушення фази глибокого сну призводить до підвищення рівню

кортизолу та змін в активності гіпоталамо-гіпофізно-наднирникової системи, які підвищують рівень греліну – гормону апетиту [53]. За даними обстежень навіть короткий сон призводить до значного зниження лептину в крові здорової людини [55].

Понад 50% пацієнтів із СОАС мають супутню еректильну дисфункцію (ЕД). На основі полісомнографічного обстеження можна проводити скринінг-діагностику для виявлення групи ризику хворих на ЕД. При середньому та важкому ступені тяжкості СОАС ризик виникнення ЕД в 5,7 разів більше, ніж при легкому [56].

Серед інших симптомів СОАС слід відзначити ніктурію. Кожний 4–5 хворий відвідує вночі туалет 4–6 разів. Понад 70% скаржаться на сухість в роті вночі та зранку, вживання рідини вночі навіть при нормальних показниках цукру крові. Більше третини відмічають слинотечу під час сну [57]. Близько половини пар сплять в різних кімнатах, якщо один з них страждає на СОАС. Останнім часом з'явилися дослідження, які виявили вплив СОАС на імунну систему. Виявилось, що внаслідок хронічного порушення сну знижується активність природніх клітин – кіллерів, змінюється ритм функціонування Т-клітин та CD4 та CD25-Т-клітин [58].

Золотим стандартом діагностики синдрому обструктивного апное уві сні залишається полісомнографія (ПСГ) та кардіо-респіраторний моніторинг. За допомогою показників полісомнографії (електроенцефалографія, електроміографія, електрокардіографія, електроокулографія, пульсоксиметрія, реєстрація рухів грудної клітини та живота, повітряного потоку, храпу) можна встановити тип апное — центральний чи обструктивний. При проведенні ПСГ в умовах лабораторії сну додатково проводиться аудіо- та відеоспостереження. Все це дозволяє оцінити ступінь тяжкості захворювання, насиченість крові киснем, якість та глибину сну, положення та активність пацієнта для вибору адекватного методу лікування та подальшої оцінки його ефективності. На даний

момент існують портативні апарати для проведення ПСГ в домашніх умовах. Це спрощує обстеження, наближає його до звичайних умов пацієнта та не потребує постійного спостереження лікаря [59]. Найбільше значення в постановці діагнозу мають показники RDI — кількість епізодів апное та гіпопное, індекс АНІ (індекс апное-гіпопное), RERA (respiratory effort related arousals) — пробудження, що пов'язані з дихальним зусиллям на годину сну [60].

Серед інших методів діагностики можна відзначити біорадіолокаційний моніторинг сну (БРЛ), який дозволяє характеризувати дихальні цикли із точністю та чутливістю 96% та 98% відповідно. Розроблена біотехнічна система (БТС), яка забезпечує визначення структури сну у практично здорових людей та хворих з інсомнією.

Для визначення необхідності ортодонтичної корекції використовують метод цефалометричної діагностики краніоцефального диморфізму у пацієнтів із СОАС, викликаним дисморфічними особливостями. В медикаментозно індукованому сні можливе проведення ендоскопії верхніх дихальних шляхів для виявлення обструкції на різних рівнях верхніх дихальних шляхів в умовах найбільш наближених до природного сну [61].

### **1.5. Огляд методів консервативного лікування синдрому обструктивного апное сну**

Проблема храпу турбувала людей з давніх давен, тому існує багато народних методів, і як доведено — не ефективних, боротьби із ним. Не маючи змоги здійснювати наукові дослідження храпу та синдрому апное, населення покладалося на власний досвід і спостереження й пропонувало різні способи подолання храпу — їсти печену моркву або мед з капустою тричі на добу; зробити на задню частину одягу для сну кишеню і класти туди твердий предмет,

щоб людина не спала на спині; закапувати перед сном різні масла та відвари у ніс та інше.

З розвитком медицини все частіше піднімалось питання причини виникнення храпу та морфо-фізіологічних особливостей органів дихання осіб, що скаржаться на це захворювання. Саме тому сьогодні вже напрацьовано низку методів лікування синдрому апное, які можна розділити на консервативні та оперативні.

Серед консервативних методів найрозповсюдженішим є CPAP-терапія (Continuous Positive Airways Pressure). Вона була запропонована та введена в практику у 1981 році австралійським професором Коліном Салліваном для лікування обструктивного апное підчас сну. Механізм дії апарату полягає в подачі у дихальні шляхи постійного потоку повітря під певним тиском через носову маску, яка з'єднана гнучкою трубкою із компресором. Це запобігає спаданню верхніх дихальних шляхів під час сну, сприяє надходженню необхідної кількості повітря. Внаслідок такої дії підтримується адекватний рівень оксигенації крові, попереджається розвиток епізодів апное, значно зменшується частота пробуджень та фрагментація сну, а отже нормалізується психоемоційний стан та функціонування органів і систем — зниження ваги, зменшення проявів депресії, сонливості, серцево-судинної та ендокринної патології, підвищення імунної відповіді та інше. Про ефективність такої терапії свідчать численні дослідження, в яких приведені суб'єктивні та об'єктивні дані, зареєстровані за допомогою анкет пацієнтів та членів їх родин, а також дані полісомнографії при регулярному та тривалому лікуванні [62, 64].

Серед недоліків CPAP-терапії можна відзначити відносно високу вартість якісного приладу, наявність скарг пацієнтів на необхідність спати у масці, соціальний дискомфорт, сухість в ротовій порожнині, носі та носоглотці при використанні CPAP-приладів, місцеве подразнення шкіри обличчя під маскою.

Проведено дослідження, в яких піддається сумніву те, що корекція порушень дихання за допомогою CPAP-терапії сприяє зниженню ваги.

Внутрішньоротові пристрої рекомендуються пацієнтам з легким та середнім ступенем важкості СОАС при відмові від CPAP-терапії. Механізм дії направлений на рефлекторному подразненні м'язів язика та ротоглотки, що призводить до підвищення тону м'якого піднебіння та зменшення його вібрації. Інші прилади зміщують нижню щелепу вперед і тим самим розширюють просвіт дихальних шляхів на рівні ротоглотки. Для дітей, які страждають на храп внаслідок анатомічних особливостей, використовують спеціальні капи, що стимулюють ріст щелепи та підвищують тонус м'язів ротоглотки й язика.

Згідно досліджень, зменшення проявів храпу не завжди призводить до зменшення тяжкості перебігу обструктивного апное під час сну. Тому при використанні внутрішньоротових приладів слід проводити об'єктивну оцінку ефективності терапії; при середній та важкій формі захворювання рекомендується використовувати ефективніші методи лікування.

Поведінкова терапія направлена на попередження факторів ризику СОАС. Найбільше уваги приділяють покращенню метаболічного обміну та зменшенню ваги тіла — дотримання дієти, підібраної дієтологами після обстеження, підвищення фізичної активності. При зниженні ваги на 10–17% показане зменшення індексу апное/гіпопное на 54–61% [65, 67].

Відмова від куріння, алкоголю, вживання снодійних та седативних препаратів також сприяє зменшенню проявів апное.

Існує направлення фармакотерапії СОАС. Найкраще зарекомендував себе препарат «Good night». Він в своєму складі містить ефірні масла, які через носову та ротову порожнину викликають рефлекторне підвищення тону м'язів-дилаторів глотки [68]. Проводились дослідження щодо використання різних груп препаратів (антагоністи рецепторів серотоніну, прогестерону,



метилксантинів та інших), але через відсутність суттєвого ефекту та доказової бази медикаментозне лікування СОАС не набуло широкого застосування [69, 70].

Розроблено також кілька комплексів вправ для м'язів ротоглотки, м'якого піднебіння та гортані з метою підвищення їх тонусу для запобігання спаданню під час сну.

### **1.6. Огляд методів хірургічного лікування синдрому обструктивного апное сну**

Найпоширенішим методом хірургічного лікування СОАС на даний момент є увулопалатофарингопластика. УПФП була запропонована у 1952 році Т. Ikematsu в Японії. Вона полягала в клиноподібній резекції слизової оболонки задньої піднебінної дужки, що прилягала до основи піднебінного язичка, видаленні слизової оболонки між передньою та задньою дужками, зшиванням їх вузловими швами, невеликою частковою резекцією піднебінного язичка [71, 72].

У подальшому на основі цього методу S. Fujita запропонував УПФП як метод, який дає можливість краще збільшувати простір глотки. За даними його досліджень з участю 66 хворих, опублікованих у 1985 році, 76% відзначали значне суб'єктивне покращення [73, 71, 74].

УПФП, як метод лікування, обирається при наявності надлишкових м'яких тканин в ротовій порожнині, неефективності використання CPAP або небажанні пацієнта використовувати постійний позитивний тиск в дихальних шляхах. У дітей зазвичай не використовують цей метод. При важких формах СОАС УПФП як монотерапія є малоефективною, частіше використовується як один з етапів комплексного лікування. Є дані, що УПФП може повністю усунути храп, але пацієнт при цьому продовжує страждати на синдром нічного

апное. Дослідження показали, що ефективність УПФП у віддаленому періоді становить близько 40–60%. В доповіді професора Maurer з університету Mannheim (Німеччина), яку він зробив навесні 2011 року в Празі на конгресі «Sleep and Breathing», організованому Європейським товариством вивчення сну, було сказано про необхідність вкрай обережно втручатися на м'якому піднебінні, оскільки ефективність таких втручань є досить низькою — близько 50%. Він відзначає, що такий самий відсоток покращення викликає зниження ваги тіла на 10%. Цим і пояснює Maurer основний ефект УПФП — зниженням ваги тіла в післяопераційному періоді в результаті болючості прийому їжі. Але при наборі початкової маси ситуація з храпом та апное практично повертається [75]. Хоча існує ряд наукових досліджень, які вказують на досить високий ефект від УПФП навіть при тривалому спостереженні — рік та більше після оперативного втручання [76, 77].

У 80-ті роки був розроблений метод хірургічного втручання на м'якому піднебінні за допомогою лазерних технологій, що дало змогу зменшити післяопераційний період, досягти більшої точності операції, зменшити крововтрати та післяопераційні ускладнення [78]. Серед недоліків такої методики слід відмітити більшу зону некрозу в порівнянні з класичним втручанням за допомогою скальпеля, що часто призводило до загоєння шляхом вторинного натягу. За даними досліджень при якісній лазерній абляції вібруючих тканин, зменшення гучності та частоти храпу відмічають близько 80% пацієнтів. Але дана тактика має ефект лише при легких формах СОАП [79, 80, 81].

Із середини 90-х років минулого століття почали широко розповсюджуватись методи оперативного втручання за допомогою радіочастотної терморедукції (РЧТР), але метод не набув широкого розповсюдження через низьку ефективність при середніх та важких формах синдрому апное [83, 84, 85, 86].

Поряд із стандартною технікою УПФП останні роки використовуються менш інвазивні методики за допомогою мікробридера за допомогою якого проводять видалення маленького язичка, ножицями виконують канал від основи язичка до заднього краю м'якого піднебіння, вводять в нього фрезу мікробридера і проводять підслизове видалення тканин м'якого піднебіння, тим самим зменшуючи його товщину [60].

За даними досліджень мало травматичною є УФПФ за допомогою холодної плазми або електрокаутера. Використання коблатора в сучасній отоларингологічній хірургії набуває все більшого поширення [87, 88].

У Бразилії на базі лікарні Дас Клінічас було проведено порівняння результатів стандартної УПФП та латеральної фарингопластики із Z-пластикою для профілактики спадання задніх відділів м'якого піднебіння. Результати спостереження упродовж 6 місяців післяопераційного періоду дають можливість зробити висновки про більший ефект латеральної фарингопластики в порівнянні з УПФП. Показник апное-гіпопное знизився від 41,2 до 9,5, значно зменшились прояви денної сонливості, хрипіння, покращився загальний стан пацієнтів, збільшився час глибокого сну.

Недоліками УПФП є необхідність хірургічного втручання, відносно низький рівень віддаленої ефективності, можливі рефлюкс та регургітація в носову порожнину через скорочення м'якого піднебіння.

Колядич Ж.В. та співавтори (2012р.) провели оцінку методу лікування СОАС шляхом встановлення піднебінних імплантів розміром 18×2 мм, виготовлених з терефталата методом, описаним Restore Medical Inc, Сент-Пол, Міннесота, — на межі твердого та м'якого піднебіння на відстані 2 мм один від одного. Встановлені імпланти провокують запальний процес та формування фіброзної капсули, підвищення ригідності м'якого піднебіння, що призводить до зменшення його коливань при диханні. Результати показали, що метод є малоінвазивний, не суттєво змінює конфігурацію піднебіння і знижує

інтенсивність храпу на 67,7%, значно зменшує прояви сонливості вдень. За даними дослідження Макарина, об'єктивно доведена ефективність цього методу за показником індексу апное/гіпопное >50% через три місяця після втручання був досягнутий у 54,8% пацієнтів [89].

При розвитку СОАС через порушення носового дихання в залежності від причини проводять пластику зовнішнього носа в разі значної його деформації, септопластику, вазотомію, підслизову резекцію нижніх носових раковин, поліпектомію [90, 91].

Звуження на рівні носоглотки та ротоглотки окрім УПФП оперативно ліквідуються шляхом аденотомії або тонзилектомії в разі аденотонзиллярної гіпертрофії лімфоїдної тканини (здебільшого в дитячому віці), увулопластики при видовженому язичку м'якого піднебіння. Запропоновані й інші методи — остеотомія або одnobічна імплантація стимулятора під'язикового нерва, висічення частини язика при макроглосії [92].

Анатомічні особливості нижньої щелепи коригуються за допомогою її пластики. Також має місце хірургічне лікування ожиріння, включаючи видалення жирових відкладень в області шиї.

В 70-ті роки досить часто для лікування пацієнтів, хворих на СОАС використовували трахеостомію. На даний час вона виконується при важкій формі захворювання за умови неефективності або відсутності можливості проведення інших видів лікування.

## **Висновки до розділу 1**

Не зважаючи на великий вибір методів лікування синдрому обструктивного апное уві сні, ця проблема залишається актуальною, оскільки ефективність відносно низька, не більше ніж 60% за даними об'єктивних критеріїв оцінки і цей показник знижується у віддаленому періоді. Тому розроблення нових, більш ефективних методів хірургічного лікування хворих на СОАС на даний час є перспективним та необхідним напрямом дослідження.

## РОЗДІЛ 2.

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Комплексне дослідження складалося із декількох етапів, що будуть описані у наступних розділах, та висвітлені на рисунку 2.1.

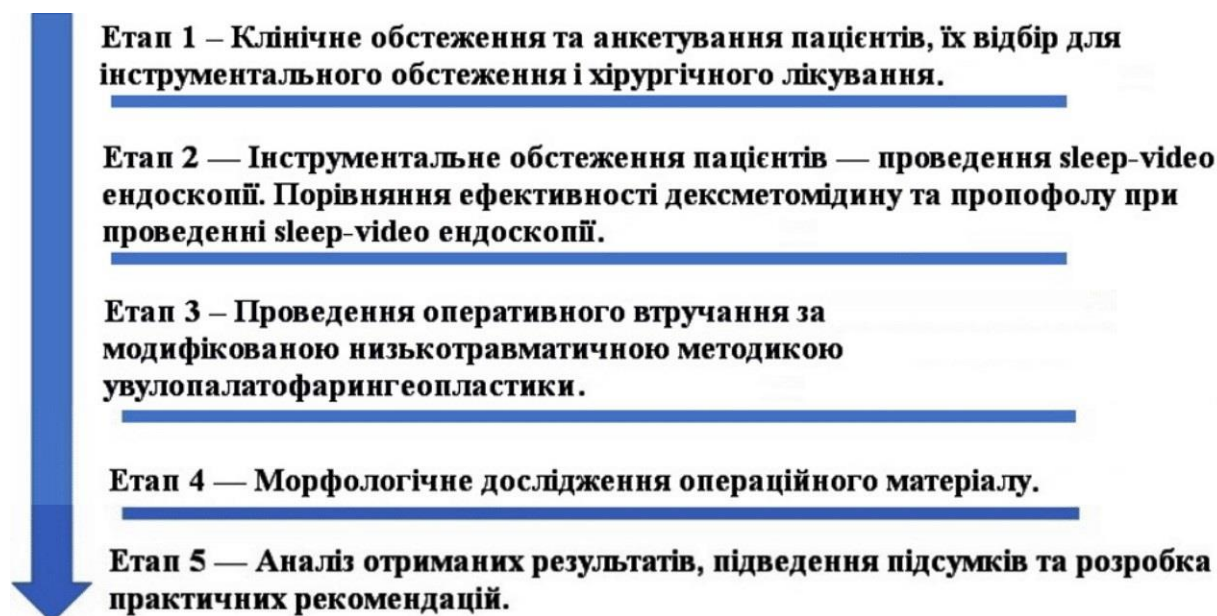


Рис. 2.1. Схема проведення дослідження.

#### 2.1. Клінічне обстеження та анкетування пацієнтів

На базі Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2 Філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця» в спеціалізованому хірургічному відділенні було проведено попереднє опитування та обстеження 363 пацієнтів, які мали скарги на храп різної тривалості. Серед них 742 (64%)

відмічали постійний храп щоночі незалежно від положення (на спині, на боці чи на животі, з подушкою та без неї), 417 (36%) — періодичний, який залежав від прийому снодійних, алкоголю, ступеню втоми та положення під час сну. Основними скаргами пацієнтів, з якими вони зверталися до отоларингологів поліклініки, були хропіння, порушення носового дихання, дискомфорт та сухість в горлі зранку. Частина пацієнтів зі скаргами на швидку втому, сонливість, підвищену емоційність та дратівливість була направлена від терапевтів. Опитування проводилось в поліклініці ККЛ ЗТ №2 Філії «ЦОЗ» ПАТ «Укрзалізниця» за допомогою Берлінської анкети серед чоловіків та жінок віком від 18 до 70 років, яка була розроблена на міжнародному конгресі в Берліні у 1996 році як метод оцінки ризику наявності СОАС [95]. Вона включає в себе три категорії питань. Перша категорія має 4 питання, що стосуються храпу та зупинок дихання під час сну; категорія 2 – питання щодо сонливості вдень, втоми, засинання за кермом; категорія 3 стосується наявності артеріальної гіпертензії та величини індексу маси тіла (див. додаток А).

Серед пацієнтів, які проходили опитування, було 483 ( 41,7%) жінок та 676 (58,3%) чоловіків. Найбільша кількість страждаючих на храп була у віковій категорії 40–50 років — 429 пацієнтів (37%) та у категорії 50–60 років — 278 хворих (24%). Найменша частка обстежених припадала на вік понад 60 років і становила лише 104 пацієнти (9%). Розподіл за статтю та віком подано в таблиці 2.1. та на рисунку 2.2.

Таблиця 2.1.

Розподіл обстежуваних пацієнтів за статтю та віком.

	18–30 років	30–40 років	40–50 років	50–60 років	60–70 років
Жінки	53	93	180	117	40
Чоловіки	74	128	249	161	64

Всього абс.	127	221	429	278	104
Всього відн.	11%	19%	37%	24%	9%



Рис. 2.2. Розподіл пацієнтів за віком

З метою виявлення причини та рівня СОАС після анкетування на другому етапі обстеження 856 пацієнтам проводилось загальне отоларингологічне обстеження.

Під час риноскопії звертали увагу на форму зовнішнього носа, носову переділку, наявність або відсутність її викривлення, шипів та гребнів; на слизову носової порожнини — її колір, вологість, наявність поліпозних розростань або змін та інше, стан нижніх носових раковин, можливу їх гіпертрофію та набряк; характер виділень носової порожнини, стан середньої носової раковини. За допомогою відеоендоскопії носа жорстким ендоскопом проводилась задня риноскопія для виявлення можливої гіпертрофії глоткової мигдалини або інших патологій носоглотки.

При проведенні орофарингоскопії оцінювались стан слизової оболонки ротової порожнини та ротової частини глотки, стан та розміри піднебінних



мигдаликів, ступінь гіпертрофії в разі їх збільшення; проводився огляд м'якого піднебіння та язичка.

Непряма ларингоскопія виконувалась з метою огляду гортаноглотки, оцінки анатомічних особливостей гортані, стану голосових та вестибулярних складок.

При отоскопії визначали стан зовнішнього слухового ходу, колір, цілісність та пізнавальні знаки барабанної перетинки.

В умовах спеціалізованого хірургічного відділення ККЛ ЗТ №2 Філії «ЦОЗ» ПАТ «Укрзалізниця» 363 хворим із встановленим діагнозом СОАС проводився інструктаж щодо постановки та проведення кардіореспіраторного моніторингу.

## **2.2. Методика проведення та результати кардіореспіраторного моніторингу.**

Кардіореспіраторний моніторинг проводився за допомогою портативного апарата Portable sleep diagnostic system YH-600B Pro відповідно до рекомендацій Американської асоціації сну [96].

Пацієнт вносився в базу даних. Моніторинг проводився протягом нічного сну пацієнта в домашніх умовах. Інформація записувалась на пристрій, після чого переносилась на комп'ютер та аналізувалась. Для запобігання отримання недостовірної інформації, проводився інструктаж щодо правильного використання приладу та встановлення датчиків, положення їх на тілі. За допомогою даного апарату визначались наступні показники:

- сатурація кисню крові;
- пульс;
- спірографія з оцінкою назального потоку повітря та хропіння;
- ринопневмограма — оцінка дихальних зусиль;

- положення тіла під час сну та рухи зап'ястями.

На основі отриманих показників визначались наступні параметри:

- Індекс апное/гіпопное — кількість епізодів апное та гіпопное за годину за час вимірювання потоку із визначенням обструктивного та центрального механізму епізодів. Апное визначалось як припинення дихання по даним каналу спірографії більше, ніж на 10 секунд. Епізод гіпопное фіксувався в разі зниження назального потоку по каналу спірографії на 50% й більше та одночасному зниженні сатурації більше ніж на 4% по відношенню до вихідного рівня. Індекс апное/гіпопное визначався як середній показник епізодів апное та гіпопное протягом однієї години. Центральний та обструктивний механізм розвитку епізодів апное/гіпопное визначався по наявності або відсутності дихальних зусиль за даними ринопневмографії.

- Індекс респіраторних порушень — кількість епізодів апное та гіпопное за годину за час вимірювання сатурації із визначенням індексів обструктивного та центрального механізму епізодів.

- ААІ — індекс автономних пробуджень — пробудження за годину, пов'язані з дихальним зусиллям.

- Сатурація — визначення насичення крові киснем, визначення індексу десатурації, середнього та максимального значень сатурації. При розвитку апное є характерним зниження  $SpO_2$  до 7% при легкому ступені та до 25% при тяжкому перебігу захворювання. Для епізодів гіпопное є характерним зниження сатурації на 4–5%.

- Середня, максимальна та мінімальна частота пульсу за час вимірювання сатурації.

- Визначення частки часу хропіння від всього часу вимірювання потоку.

Під час проведення кардіореспіраторного моніторингу та розрахунку індексу апное/гіпопное було виявлено, що серед 363 обстежених 69 пацієнтів (19%) відносилися до легкого ступеня важкості, при якому кількість епізодів

апноє/гіпопноє за годину становить від 5 до 15. Середній ступінь важкості із кількістю епізодів апноє/гіпопноє за годину від 15 до 30 мали 114 пацієнти (31,4 %). Важкий ступінь з частотою епізодів понад 30 за годину був характерний для 180 пацієнтів (49,6 %) (табл. 2.2.).

Таблиця 2.2.

Розподіл пацієнтів із встановленим діагнозом СОАС за статтю та ступенем тяжкості СОАС на основі індексу апноє/гіпопноє.

Ступінь важкості	Відносний показник	Абсолютний показник	Розподіл за статтю.	
			Абсолютний показник	
			жінки	чоловіки
Легкий (5–15 епізодів за годину)	19 %	69	28	41
Середній (15–30 епізодів за годину)	31,4 %	114	53	61
Тяжкий (понад 30 епізодів за годину)	49,6 %	180	73	107

При встановленні діагнозу СОАС важкого ступеня, який супроводжується декомпенсацією органів та систем організму, пацієнтам проводилася СРАР-терапія протягом року з подальшим повторним обстеженням для оцінки ефективності консервативного лікування. 183 пацієнти мали легкий та середній ступінь важкості захворювання з них було проведено відбір для подальшого обстеження — Sleep-відеоспостереження.

### 2.3. Протокол sleep-video ендоскопії

Для визначення рівня обтурації верхніх дихальних шляхів під час сну як причини апное, нами проводилось Sleep-відеоспостереження. Методика полягає у введенні фіброскопа через носовий хід пацієнту під час медикаментозного сну і спостереження функціонування та тонусу послідовно носоглотки, ротоглотки та гортаноглотки. Дана процедура дозволяє виявити рівень обтурації в умовах найбільш наближених до стану фізіологічного сну. Основну увагу приділяли обстежуваним із обтурацією на рівні ротоглотки з метою визначення цільової групи, визначали порушення функціонування м'якого піднебіння та язичка. Саме ці пацієнти були відібрані для формування основної та контрольної групи дослідження.

В якості седативного засобу був використаний пропофол або дексмедетомідин. З метою контролю глибини седації був використаний біспектральний аналіз (BIS), в якому індекс 0 відповідає повній відсутності ЕЕГ-активності, а індекс 100 — стану неспанья. Легкий сон відповідає показнику 75–90. Згідно з літературними даними рекомендований рівень глибини седації при проведенні Sleep-ендоскопії становить від 20 до 70 [97].

В нашому дослідженні середній показник становив 45,8. З мінімальним значенням 40, максимальним — 54. Коли пацієнт починав хропіти або проявлялись явища обструкції, для найкращої візуалізації різних рівнів верхніх дихальних шляхів фіброскоп (Pentax, Японія) вводився через ніс та визначався рівень колапсу під час виникнення СОАС.

Для детального обстеження рівня обструкції СОАС (другий етап дослідження), було відібрано 84 хворих з I–II ступенем СОАС. За даними Sleep-ендоскопії виявилось, що 13 пацієнтів (16%) мали переважну обструкцію на рівні носа, 5 (6%) — на рівні гортані, 2 (2%) — на рівні ший, 2 (2%) — на рівні носоглотки та 62 (74%) — на рівні ротоглотки (Рис. 2.3.).



Рисунок 2.3. Розподіл обстежуваних пацієнтів за рівнем обструкції верхніх дихальних шляхів.

Серед 13 пацієнтів з обструкцією на рівні носа більшість відмічала погіршення носового дихання в горизонтальному положенні. При цьому переважна кількість з них мала ту чи іншу ступінь викривлення переділки носа, шипи та гребні переділки. Цим пацієнтам було запропоновано планове хірургічне лікування — вазотомія, септопластика, риносептопластика — з повторним обстеженням з приводу СОАС через три та дванадцять місяців після лікування. При риноскопії та ендоскопічному обстеженні порожнини носа у 3 пацієнтів було виявлено поліпозно змінену слизову оболонку порожнини носа або хронічний поліпозний риносинусит. Їм було запропоновано подальше обстеження та курс консервативного лікування. У 4 пацієнтів були гіпертрофічно змінені задні відділи нижніх носових раковин. У 5 чоловіків та 7 жінок було виявлено викривлення переділки носа при обстеженні без наявності скарг на порушення носового дихання.

За допомогою Sleep-відеоспостереження було проведено аналіз причини обтурації, та встановлено, що у 62 пацієнтів порушення у виникають на рівні ротоглотки. Досліджувані особи надали згоду на подальші обстеження та були рівномірно розподілені за віком, статтю та за ступенем тяжкості СОАС на основну та контрольну групу. Достовірних розбіжностей групи не мали.

В основу формування основної та контрольної груп були покладені критерії включення та виключення пацієнтів.

Критерії включення пацієнтів в обстеження:

- Низька прихильність до CPAP терапії;
- Легкий або середній ступінь важкості перебігу СОАС за індексом апное/гіпопное;
- Обструкція верхніх дихальних шляхів, як причина СОАС, на рівні ротоглотки. Цей критерій був провідний для відбору пацієнтів дослідження.

Критерії виключення з обстеження:

- Пацієнти з тяжким перебігом СОАС;
- Пацієнти, яким раніше проводилось оперативне втручання з метою лікування СОАС;
- Вік до 18 років та понад 70 років;
- Наявність декомпенсованих серцево-судинних захворювань;
- Вагітність, лактація;
- Термінальна стадія інших захворювань (туберкульоз, онкологія, ниркова або печінкова недостатність, цукровий діабет та інше), захворювання крові;
- Психічні захворювання, алкоголізм, захворювання центральної нервової системи;
- Обструкція верхніх дихальних шляхів як основна причина СОАС на рівні носової порожнини, носової та гортанної частини глотки;
- Відмова пацієнта від запропонованого методу лікування.

Тривалість перебігу захворювання становила від 3 місяців до 28 років.

Оскільки розподіл на групи проводився рівномірно за якісними та кількісними показниками, це дозволило достовірно оцінити результати дослідження.

#### **2.4. Протокол модифікованої увулопалатофарингопластики**

Дослідження проводилося на кафедрі оториноларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на наступних клінічних базах: відділення оториноларингології Олександрівської клінічної лікарні м. Києва та Київської клінічної лікарні та залізничному транспорті №2, а також у ТОВ «Медичний центр Денисенка». Протокол дослідження затверджено комісією з біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Протокол № 126 від 13.11.2019). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Модифікована увулопалатофарингопластика проводилась під ендотрахеальним наркозом. Розріз м'якого піднебіння проходив по вільному краю відступивши на 7—10 мм від передньої дужки через основу язичка з переходом на другу сторону. Одночасно проводилась двобічна тонзилектомія ретроградним шляхом незалежно від наявності чи відсутності патології піднебінних мигдаликів. Разом із мигдалинами видаляли передні дужки. Задні залишались для подальшого формування бокової поверхні ротоглотки. Для полегшення зшивання слизових оболонок м'якого піднебіння після її часткової резекції, носову поверхню залишали довшою за ротову на 6–8 мм. Шви на край м'якого піднебіння накладали атравматичною голкою на відстані 1–1,5 см. за допомогою шовного матеріалу.

Новизна хірургічного втручання полягала у висіканні прямокутної смужки слизової оболонки з підслизовим прошарком, не пошкоджуючи м'язи м'якого піднебіння з наступним накладанням трьох швів та використанням

спеціальної нитки з полігліконату V-Loc™ 180, яка має циркулярні насічки для більш стабільної фіксації м'якого піднебіння до фіброзного кільця твердого піднебіння П-образними швами та уникнення розходження швів під час артикуляції та ковтання. В результаті розсмоктування такої нитки протягом 120 днів на місці П-образних швів утворювалась рубцева тканина, яка забезпечувала додаткову фіксацію та зменшення вібрації м'якого піднебіння у віддаленому післяопераційному періоді.

Усі пацієнти згідно критеріям включення мали обструкцію верхніх дихальних шляхів як причину синдрому апное уві сні на рівні ротоглотки.

## **2.5. Методи морфологічних досліджень**

Дослідження проводилося на кафедрах оториноларингології та патологічної анатомії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з червня 2021 року по серпень 2021 року. Протокол дослідження затверджено комісією з біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Протокол № 126). від 13.11.2019). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Матеріалом для дослідження були зразки тканин м'якого піднебіння, вилучені під час операції з приводу хропіння та СОАС. Для гістологічного дослідження зразки тканин фіксували на ніч у 10% забуференому формаліні при кімнатній температурі. Гістологічна проводка здійснювалася за стандартним протоколом. Фіксовані тканини заливали в парафін. Гематоксилін та еозинові скельця готували за стандартним гістологічним методом. Зрізи досліджували за допомогою мікроскопа Leica BX 51, цифрової камери Leica MC 190 та програмного забезпечення Leica LAS зі збільшенням 100×–400×.



Імуногістохімічне дослідження проводилося для виявлення експресії Ki-67 (Clone Diagnostic BioSystems SP6), p16 (Diagnostic BioSystems Clone JC2), вірусу папіломи людини (ThermoScientific Clone K1H8).

Морфометричні дослідження включали оцінку вираженості гіперплазії та гіпертрофії (кількість клітинних шарів і товщина епітеліального шару) покривного плоского епітелію, васкуляризацію (кількість судин), вираженість субепітеліального набряку, вираженість периваскулярної та дифузної запальної інфільтрації. Для цієї мети було використано програмне забезпечення Image J.

Експресія перерахованих маркерів визначалася кількісним методом позитивних клітин.

## **2.6. Методи статистичної обробки даних**

Узагальнення та опис результатів дослідження проводились на персональному комп'ютері в системі Windows Office з використанням пакету програм Statistica. Дані подані у вигляді  $M \pm m$ , де  $M$  — це середньоарифметична величина,  $\pm m$  — її похибка.

Для статистичного аналізу було використано програмне забезпечення IBM SPSS версії 22 (субліцензійний договір №138 від 04.08.2016 р. між ТОВ «Прогнозні ресурси» та НМУ імені О.О. Богомольця). Змінні в двох групах порівнювали за допомогою незалежного t-критерію для безперервних змінних (або U-критерію Манна-Уїтні, якщо застосовано). Для категоріальних змінних використовувався  $\chi^2$  (точний критерій Фішера). Двостороннє значення  $P \leq 0,05$  вважалось значущим при 95% довірчому інтервалі.

## **Висновки до розділу 2**

Результати анкетування 363 пацієнтів, що скаржилися на хропіння, та їх кардіореспіраторного моніторингу дали можливість встановити, що легкий ступіть СОАС був зафіксований у 19% обстежених, середній — 31,4% та тяжкий — 49,6%. У кожній групі переважали особи чоловічої статі середнього віку.

### РОЗДІЛ 3

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТИВНОСТІ ГІПНОТИКІВ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ SLEEP-ВІДЕО ЕНДОСКОПІЇ

Часті пробудження під час нічного сну у пацієнтів з СОАС призводять до сонливості вдень, зниження уваги та працездатності, загострення хронічних захворювань, таких як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця. Сучасним золотим стандартом лікування СОАС було лікування безперервним позитивним тиском у дихальних шляхах (CPAP). Однак цей метод пов'язаний з дискомфортом пацієнта, зниженням якості життя, а отже — низьким комплаєнсом. Особливо у молодших пацієнтів із легким та середнім ступенем тяжкості СОАС [102]. Альтернативний спосіб лікування включає хірургічне втручання — увулопалатофарингопластику з тонзилектомією або без неї. Невід'ємною частиною хірургічного лікування є ендоскопія під час медикаментозного сну (drug induced sleep-video endoscopy, DISE), яка є потенційним інструментом для оцінки ступеня динамічної обструкції верхніх дихальних шляхів [103]. Однак літературних джерел недостатньо для оцінки впливу різних гіпнотиків, на якість проведення дослідження сліп відеоендоскопії [104]. У даний час використовуються два основних засоби — пропофол і дексмететомідин, обидва демонструють свою ефективність. Тим не менш, досі немає єдиної думки, який засіб безпечніший і кращий [105, 106].

Водночас, вартість дексмететомідину значно перевищує вартість пропофолу, що є одним із чинників зменшення доступності цього методу дослідження.

Відповідно, завданням нашого дослідження було визначити, який снодійний препарат забезпечує кращий результат для ендоскопії під час медикаментозного сну і становить менший ризик для пацієнтів.

Кількість пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, становила 62 осіб у віці від 18 до 62 років з хропінням і СОАС, які раніше не підходили або були нечутливими до СРАР-терапії, таким чином готуючись до хірургічного лікування зазначених розладів. Критеріями виключення були вік до 18 і старше 75 років, вагітність, важка форма СОАС, респіраторні захворювання, такі як ХОЗЛ, туберкульоз, бронхіальна астма, рак будь-якої частини дихальних шляхів, важкі стадії будь-якої супутньої патології, алергія на пропофол і дексмететомідин, грубі деформації лицевого черепа.

Перед процедурою всім пацієнтам було проведено ЛОР-обстеження, основні дослідження, включаючи загальний аналіз крові, біохімію крові, ЕКГ, рентген легенів.

Усі пацієнти були рівномірно розподілені у дві досліджувані групи — основна, якій під час проведення сліп відеоендоскопії застосовувався пропофолу як седативний засіб та контрольна група, якій застосовувався дексмететомідину. Таблиця 3.1 демонструє характеристики пацієнтів у кожній групі. Згідно її даних, не встановлено статистично значущих відмінностей у демографічних даних між основною та контрольною групою. Анестезіологи, не залучені до протоколу дослідження, давали снодійні засоби. Записи параметрів проводив помічник, який не брав участі у виборі та доставці ліків.

Таблиця 3.1

## Характеристика пацієнтів

Параметр	Основна група, пропофол	Контрольна група, дексмететомідин	P value
Вік, років	47 (+/- 9,2)	48 (+/- 10,7)	>0,05
Стать			>0,05

чоловіків	24	18	>0,05
жінок	8	12	>0,05
Маса тіла, кг	89,35 (+/-10,32)	92,1 (+/- 9,56)	>0,05
Зріст, см	171,75 (+/- 7,9)	174,25 (+/- 8,25)	>0,05
ВМІ	30,15 (+/- 2,85)	30,35 (+/- 2,25)	>0,05
Клас ASA			>0,05
I	9	7	>0,05
II	14	16	>0,05

Протокол дослідження. Усі пацієнти не перебували, принаймні за 4 годин до процедури, у стані сну. В операційній пацієнтам постійно проводили ЕКГ, пульсоксиметрію, неінвазивний моніторинг артеріального тиску та моніторинг біспектрального індексу, де 100 означало стан неспанья, а 0 — відсутність активності ЕЕГ. Цільовим був індекс BIS в діапазоні 70–90, що вказує на неглибокий сон. Суб'єктивне вимірювання глибини седації проводилося анестезіологом за шкалою оцінки спостережливості/седації (OAA/S) з цільовими рівнями 2–4, де 2 вказує на легку седацію, а 4 — на помірну седацію. Група 1 отримувала пропофол у початковій дозі 2 мкг/кг, а група 2 отримувала дексмедетомідин у початковій дозі 1,1 мкг/кг з наступним підвищенням до необхідного рівня седації під моніторингом індексу BIS. Кожна процедура була поділена на три періоди — первинне тестування перед введенням снодійного, седація та відновлення свідомості. Протягом кожного періоду визначаються такі параметри, як хвилинна вентиляція, частота дихання, насичення киснем, концентрація в крові снодійного, індекс BIS. Одночасно проводився кардіо-респіраторний моніторинг для контролю стану пацієнта (реєстрація серцевого ритму, артеріального тиску) згідно з рекомендаціями Американської асоціації сну [96].

Частота серцевих скорочень <50 ударів в хвилину, що тривала протягом 15 с під час процедури, контролювалася за допомогою атропіну 0,5 мг внутрішньовенно. Середній артеріальний тиск <30% від початкового значення контролювали за допомогою внутрішньовенної інфузії кристалоїдів [107].

Статистична обробка проводилася відповідно до процедур, описаних у попередньому розділі.

Загалом для цього дослідження було обстежено 62 пацієнтів. Таким чином, всього до дослідження було залучено 62 пацієнти. Після отримання письмової інформованої згоди всі пацієнти були рандомізовані у дві групи: основна, із застосуванням пропофолу,  $n = 32$ , і контрольна, які застосовувався дексмететомідин,  $n = 30$ , за допомогою машинно-генерованого випадкового методу запечатаних конвертів. У поточному дослідженні не було жодної добровільної відмови. У жодного пацієнта не було інтра- та післяпроцедурних ускладнень. На рисунку 3.1. показано блок-схему звітності про випробування.

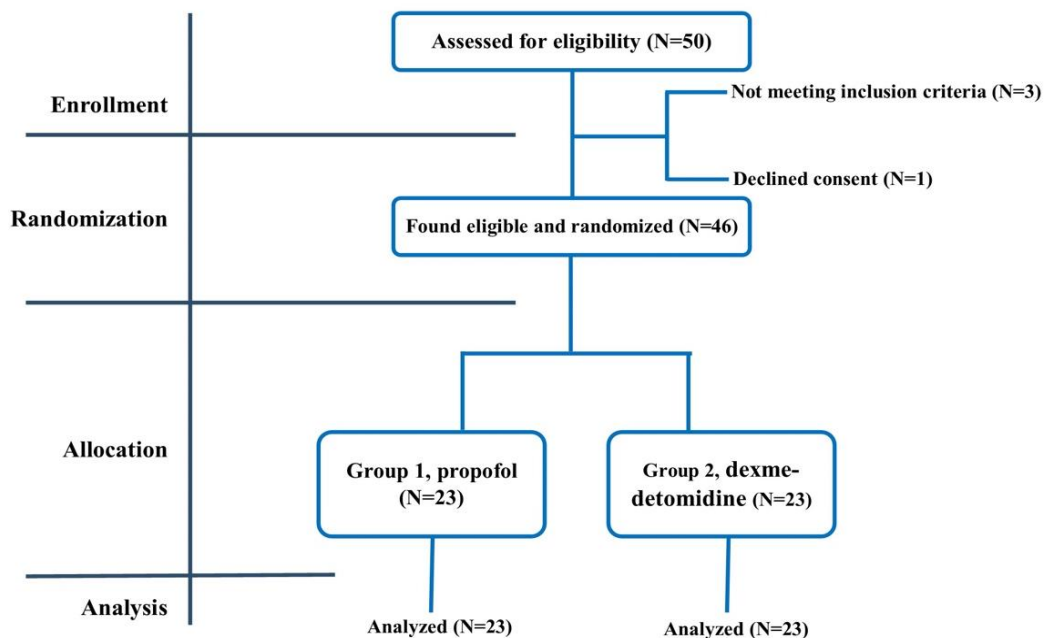


Рис. 3.1. Блок-схема консолідованих стандартів звітності про дослідження.

Шкала ОАА/S показала, що час відновлення свідомості після седації для дексмететомідину був більшим, ніж для пропофолу:  $38 \pm 10$  хв та  $27 \pm 3$  хв відповідно ( $p$ -значення = 0,305, що означає відсутність статистичної значущої різниці між групами).

За даними серцево-респіраторного моніторингу частота серцевих скорочень мала тенденцію до зниження під час седації дексмететомідином і збільшення під час інфузії пропофолу. Артеріальний тиск мав тенденцію до зниження в обох групах, більше при застосуванні дексмететомідину. Під час постседативного періоду в групі пропофолу артеріальний тиск стабілізувався швидше, ніж у групі дексмететомідину, але статистичної значущості виявлено не було.

Детальні результати для обох груп із розрахованими значеннями  $p$  наведено в таблиці 3.2. — вплив пропофолу та дексмететомідину на базальні показники седації та в таблиці 3.3. — седація пропофолом та дексмететомідином під час гіпоксичної вентиляції легень.

Відповідно до результатів рандомізації, групи не демонстрували статистично значимої різниці за жодним з показників.

Водночас, демографічні показники обох груп відповідали загальним закономірностям розповсюдження синдрому обструктивного апное сну. Чоловіки склали 74% від всіх пацієнтів. Середній вік 47,5 років, тобто скарги на найчастіше СОАС проявляють особи працездатного та соціально активного віку.

Також, переважна більшість пацієнтів мали індекс маси тіла вище 30, що свідчить на користь наявності надлишкової маси тіла, яка є одним з важливих факторів розвитку синдрому обструктивного апное сну. Таблиця 3.2. демонструє результати впливу пропофолу та дексмететомідину у стандартних концентраціях на показники базальної седації.

Таблиця 3.2.

Вплив пропофолу та дексмететомідину на показники базальної седації

Параметр	Основна група, пропофол			Контрольна група, дексмететомідин					
	Початкове значення	Седація	Просинан ня	Початкове значення	p-value	Седація	p-value	Просинан ня	p-value
Хвилинна вентиляція, liter/min	8,1±0,9	7,9± 1,2	8,6±0,8	8,2±1,3	<b>0,53</b>	7,4±1, 1	0,76	7,8±1,2	<b>0,58</b>
Частота дихання, per min	15,66± 3,4	17,2 6±3, 7	16,44±3,53	14,0±3, 14	<b>0,72</b>	14,66 ±2,0	0,54	14,7±2,8	<b>0,7</b>
SpO <sub>2</sub> , %	96,8±1, 3	95,6 ±1,1	97,8±1,2	96,6±1, 4	<b>0,9</b>	95,4± 1,0	0,9	96,6±1,5	<b>0,57</b>

Відповідно до значень, показаних у таблиці, та результатів статистичної обробки, за жодним з показників — хвилиної вентиляції, частоти дихання та сатурації кисню, не було виявлено статистично значимої різниці.

Таблиця 3.3. ілюструє результати аналізу седації пропофолом та дексмететомідином під час гіпоксичної вентиляції легень.

Таблиця 3.3.

Седація пропофолом та дексмететомідином  
під час гіпоксичної вентиляції легень

Параметр	Група 1, пропофол			Група 2, дексмететомідин					
	Початкове значення	Седація	Просинання	Початкове значення	p-value	Седація	p-value	Просинання	p-value
BIS	95±2	76±5	93±4	96±2	<b>0,72</b>	82±7	<b>0,49</b>	92±3	<b>0,84</b>



Концентрація гіптоників у крові, ng/ml	-	1,26± 0,37	0,44± 0,13	-	-	0,66± 0,14	<b>0,14</b>	0,32± 0,07	<b>0,43</b>
--	---	---------------	---------------	---	---	---------------	-------------	---------------	-------------

Відповідно до результатів статистичної обробки, не було виявлено значимої різниці за показниками біспектрального аналізу та динамічної концентрації гіпнотиків у крові [108].

### Висновки до розділу 3

За результатами дослідження не виявлено статистично достовірної різниці між групами, які застосовували пропофол або дексмететомідин. Це означає, що дексмететомідин не має переваг у порівнянні з пропофолом під час проведення sleep-ендоскопії, і останній може бути препаратом вибору, особливо з огляду на його нижчу ціну. Однак цей розділ описує невелике дослідження серії випадків, тому для уточнення цієї проблеми необхідні значно ширші клінічні дослідження.

**За результатами досліджень, представлених у цьому розділі, опубліковано наукові праці:**

Denysenko R., Dichtiaruk O., Naumenko O. Efekty stosowania propofolu i deksmetomidyny w trakcie wideoendoskopii snu: porównawcze badanie z Ukrainy. *Polski Przegląd Otorynolaryngologiczny*, 2020. T. 9, № 3. S. 12–16. DOI: 10.5604/01.3001.0014.4202. *(Автором проведено обстеження пацієнтів, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовано самостійно).*

## РОЗДІЛ 4

### МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИН М'ЯКОГО ПІДНЕБІННЯ У ПАЦІЄНТІВ З СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ

Ремоделювання орофарингеальної області показало більш високу ефективність у лікуванні синдрому обструктивного апное сну. Однак лише невелика кількість досліджень були присвячені патології тканин м'якого піднебіння у пацієнтів із хронічним захворюванням та СОАС [111]. D. Friberg et al. оцінили кількість біопсій піднебінно-глоткового м'яза у пацієнтів з і без СОАС і показали значні відмінності в кількості гіпертрофованих та/або атрофованих волокон у пацієнтів порівняно з контролем [118]. Йонгі Лю та його колеги створили експериментальну модель для опису гістологічних, ультраструктурних та фізіологічних змін у при СОАС. Автори показали, що у щурів досліджуваної групи спостерігалися порушення роботи серцевих міоцитів, вакуолярна дегенерація та мітохондріальні аномалії міоцитів [119]. В.Т. Woodson опублікував результати дослідження 8 пацієнтів з СОАС, що демонстрували гіпертрофію слизових залоз із розширенням протоків. Крім того, було виявлено вогнищеву плоскоклітинну метаплазію, порушення та атрофію м'язових пучків, виражений набряк власної пластинки з розширенням судин.

Ще менше інформації було опубліковано на тему зв'язку між інфекцією вірусу папіломи людини (ВПЛ) та СОАС. За різними дослідженнями, поширеність оральної інфекції ВПЛ варіюється від 6,9% у США з більшою поширеністю у чоловіків [120] та 9,3% серед молоді у Швеції з більшою поширеністю серед жінок [121]. Добре відомі типові ураження епітелію, пов'язані з ВПЛ, — це розвиток плоскоклітинних папілом, вульгарних бородавок, гострокінцевих кондилом та вогнищевої гіперплазії епітелію у разі ВПЛ та лейкоплакії низького ризику, еритроплакії та плоскоклітинного раку

ротоглотки у разі інфікування високоонкогенними штамми ВПЛ. Усі зазначені зміни мають спільні ознаки, що характеризуються гіперпластичними, гіпертрофічними та диспластичними процесами. Наразі лише одна широка публікація висвітлює роль ВПЛ-інфекції у розвитку СОАС, а це означає, що ця тема все ще недостатньо вивчена [122, 123].

Проте розуміння морфологічних змін є одним із ключових аспектів розробки лікувальної тактики.

Завданням даного етапу дослідження було обґрунтування вибору хірургічного втручання при лікуванні хропіння та СОАС шляхом встановлення морфологічних змін м'якого піднебіння та оцінки впливу ВПЛ-інфекції на прогресування ремоделювання м'якого піднебіння [124].

У дослідження було включено 62 пацієнти, які розділені на дві групи за наявністю чи відсутністю ВПЛ-інфекції (позитивна експресія антитіл до ВПЛ під час імуногістохімії). ВПЛ-негативна група становила 38 випадків, відповідно ВПЛ-позитивна – 24 пацієнтів [125].

Результати дослідження відображені нижче.

У таблиці 1 наведено основні демографічні характеристики вибірки. Не було виявлено статистично значущих відмінностей між двома групами.

Таблиця 4.1.

Загальна характеристика вибірки

Параметр	Значення ( $\pm$ SD)	Коефіцієнт варіації, %
Вік, років	48 ( $\pm$ 16,23)	33,8
Стать, кількість пацієнтів		
Чоловіків	42	-
Жінок	20	-
Маса тіла, кг	89,4 ( $\pm$ 11,34)	12,68
Зріст, см	170,63 ( $\pm$ 8,91)	5,2

ВМІ	30,83 ( $\pm 2,21$ )	7,17
Клас ASA, кількість пацієнтів		
I	7	-
II	8	-

Усі випадки мали ряд загальних гістологічних ознак, але різного ступеня тяжкості. Такими ознаками були:

- гіперплазія та гіпертрофія покривного плоского епітелію (у тому числі папіломатозного);
- поширеність кровоносних судин і ангіоматоз субепітеліальної сполучної тканини;
- набряк і дезорганізація субепітеліальної сполучної тканини;
- легка запальна інфільтрація субепітеліальних тканин.

На рисунках 4.1–4.4 показані типові гістологічні зміни м'якого піднебіння у пацієнтів з СОАС.

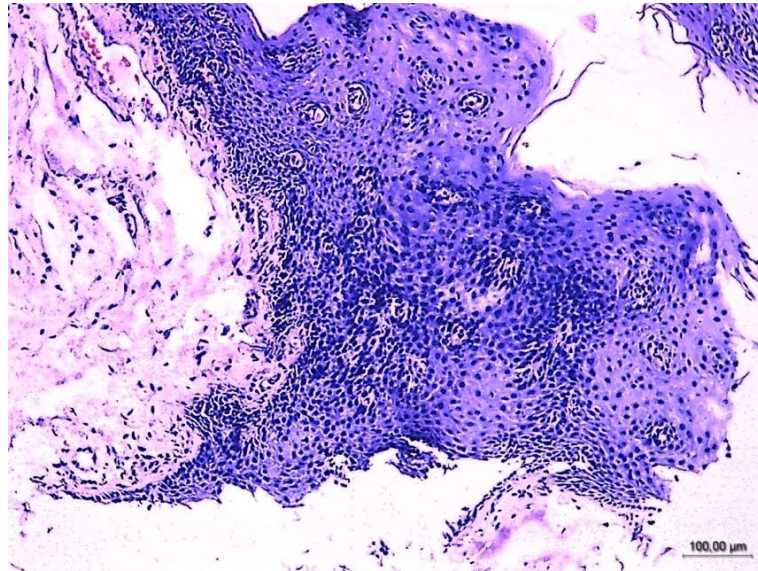


Рис. 4.1. Папіломатозна гіперплазія покривного плоского епітелію

Репрезентативне зображення демонструє папіломатозну гіперплазію та дисплазію покривного плоского епітелію низького ступеня. Субепітеліальні тканини з легкою хронічною запальною інфільтрацією, дезорганізованістю та

набряк сполучнотканинних елементів. Забарвлення гематоксилін, еозин, збільшення x100.

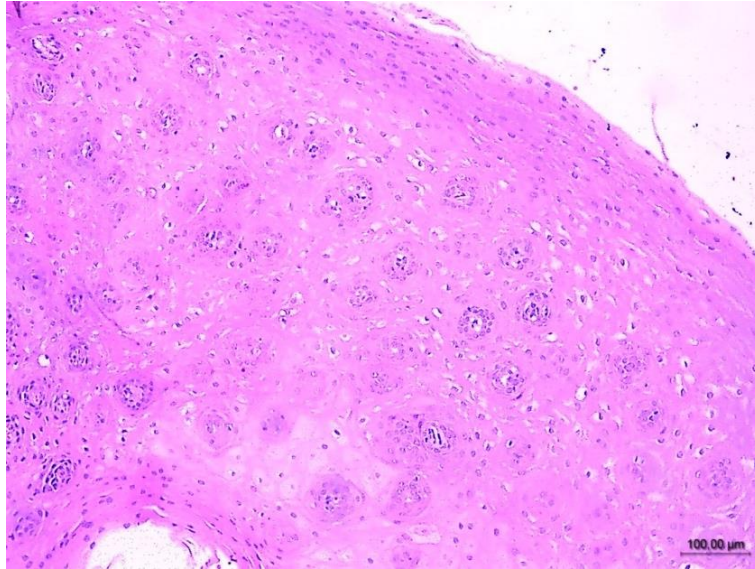


Рис. 4.2. Виражена гіперплазія покривного плоского епітелію

Репрезентативне зображення показує виражену гіперплазію покривного плоского епітелію з рівномірно збільшеною кількістю клітинних шарів та дистрофічними змінами. Забарвлення гематоксилін, еозин, збільшення x100.

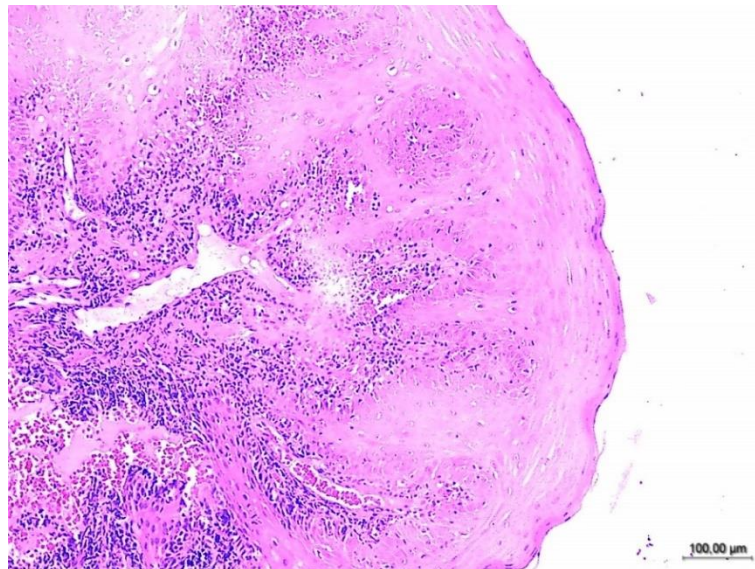


Рис. 4.3. Ангіоматоз, повнокров'я та запальна інфільтрація



Репрезентативне зображення показує гіперплазію покривного плоского епітелію, помірний ангіоматоз та повнокров'я, помірну хронічну запальну інфільтрацію субепітеліальних тканин та численні внутрішньоепітеліальні лімфоцити. Забарвлення гематоксилін, еозин, збільшення x100.

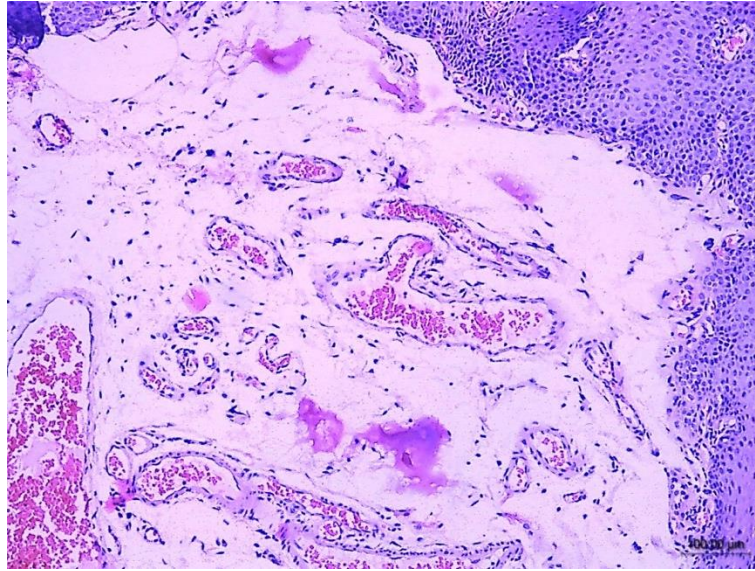


Рис. 4.4. Ангіоматоз і дезорганізація субепітеліальних тканин

Репрезентативне зображення показує збільшення кількості судин (ангіоматоз), повнокров'я та набряк сполучної тканини з дезорганізацією сполучної тканини. Забарвлення гематоксилін, еозин, збільшення x200.

Імуногістохімічне дослідження дозволяє визначити наявність ВПЛ-інфекції та активацію процесів онкогенезу, пов'язаних з білком MTS1 (позитивна реакція p16) (рисунки 4.5–4.8).

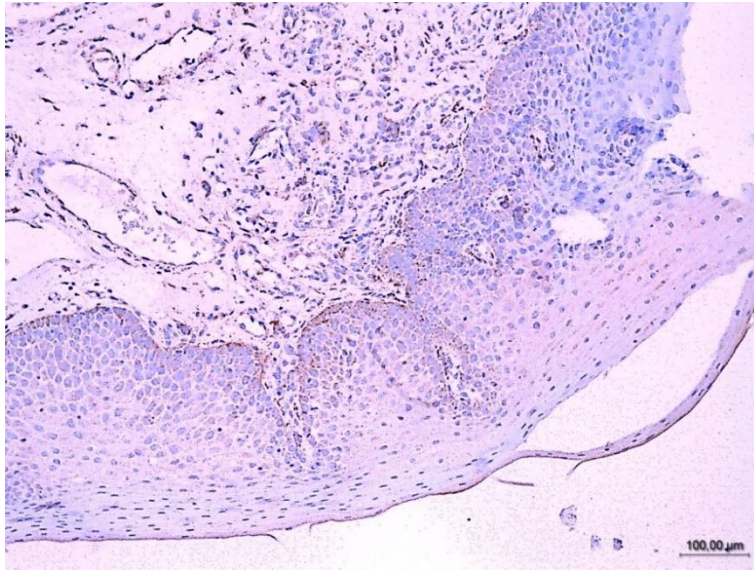


Рис. 4.5. Позитивна реакція на ВПЛ у плоскому епітелії мигдаликів

Репрезентативне зображення показує складену ядерну та цитоплазматичну реакцію в базальному шарі багатошарового плоского епітелію мигдаликів та дисперсну позитивну реакцію в дендритних клітинах підлеглої сполучної тканини. Забарвлення ІНС HPV general, збільшення x100.



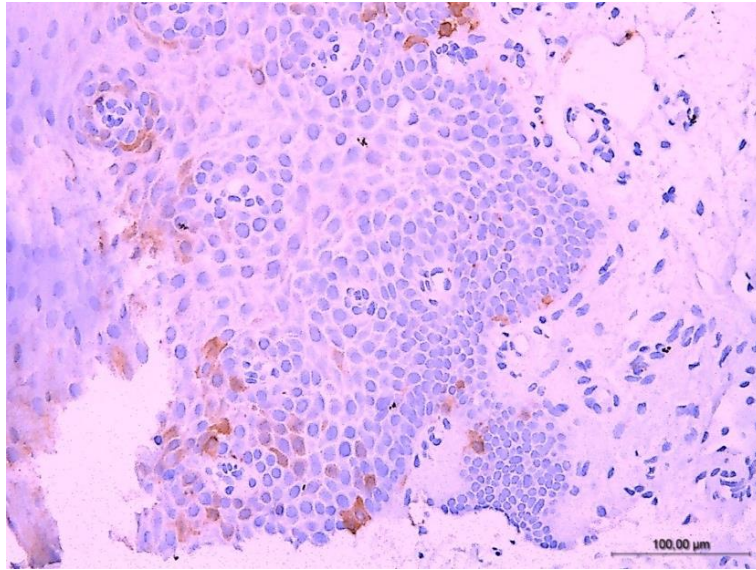


Рис. 4.6. Позитивна p16-реакція в плоскому епітелії слизової оболонки порожнини рота

Репрезентативне зображення показує дифузну цитоплазматичну реакцію в шарі багат шарового плоского епітелію слизової оболонки порожнини рота. Забарвлення p16 ІНС , збільшення x200.

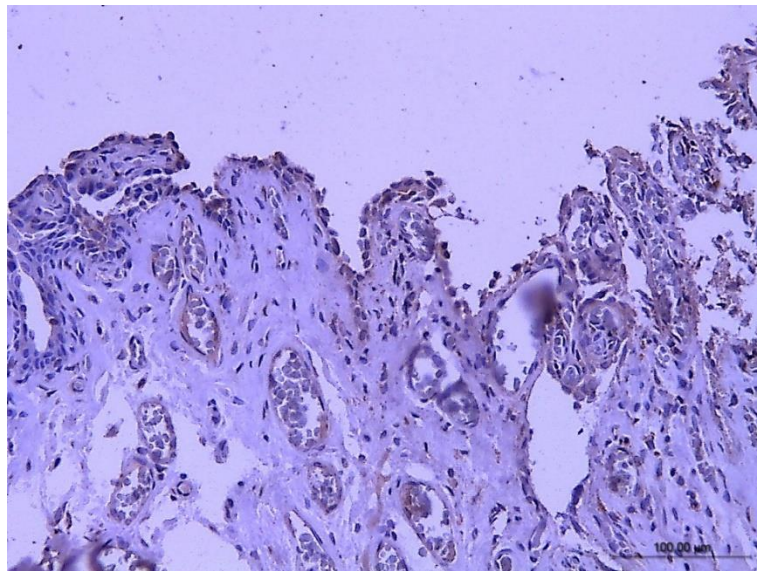


Рис. 4.7. Позитивна HPV-реакція в плоскому епітелії слизової оболонки порожнини рота

Репрезентативне зображення демонструє дифузну цитоплазматичну реакцію в плоскому епітелію слизової оболонки порожнини рота. Забарвлення РЗМ ІНС, збільшення x200.

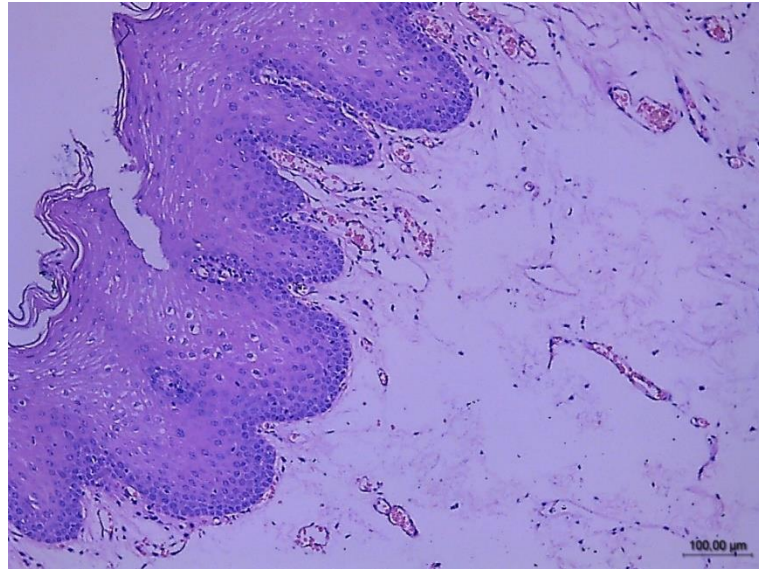


Рис. 4.8. Папіломатозна гіперплазія плоского епітелію та набряк субепітеліальних тканин

Репрезентативне зображення демонструє виражену папіломатозну гіперплазію покривного плоского епітелію, акантоз та легку дисплазію. Визначається набряк та ангіоматоз субепітеліальних тканин. Волокнисті структури з ознаками деградації. Забарвлення гематоксилін, еозин, збільшення x100.

Анатомічна близькість м'якого піднебіння та піднебінних мигдаликів, а також дифузний характер ураження слизової оболонки ротової порожнини при HPV-інфекції, є підґрунтям до вивчення структурних змін мигдаликів при цій патології. Збільшення об'єму мигдаликів при розвитку вірусного їх ураження також може мати певне значення у формуванні морфологічних основ синдрому обструктивного апное сну.

Матеріалом для дослідження слугував операційний матеріал, видалений при проведенні увулопалатофарингопластики з симультанною двобічною тонзилектомією (62 випадки). В результаті проведеного гістологічного та імуногістохімічного дослідження у 24 випадках із 62 були виявлені ознаки HPV--інфекційного ураження покривного плоского епітелію мигдаликів. В результаті проведеного дослідження у більшості випадків було виявлено вогнищеве ураження епітелію покривного шару мигдаликів. HPV – позитивна ядерна і цитоплазматична реакція відмічалась як в базальному шарі, так і в товщі пластів покривного плоского епітелію (рисунок 4.9).

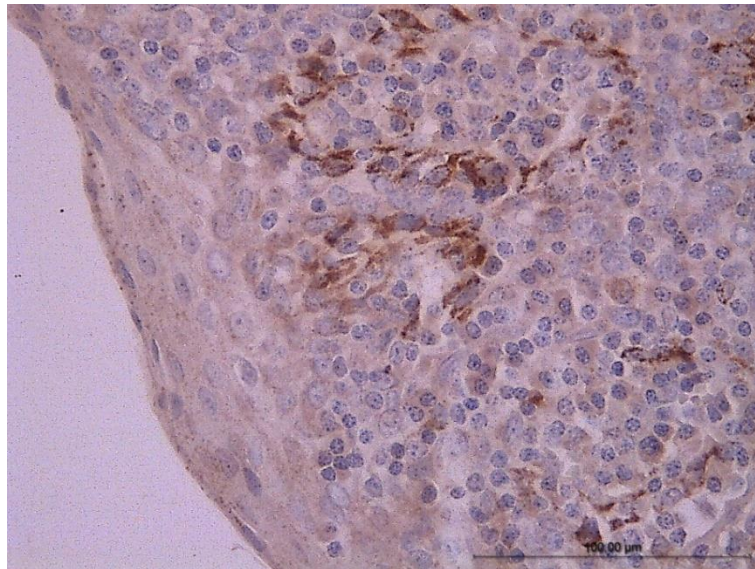


Рис. 4.9. HPV- позитивна вогнищева ядерно-цитоплазматична реакція у пласті гіперплазованого плоского епітелію піднебінного мигдалика.

ІГХР на виявлення HPV. X200.

У поверхневих відділах відмічалось негативне зафарбування. Інфікування HPV- супроводжувалось гіперплазією епітеліоцитів, іноді з ознаками паракератозу та папіломатозу (рисунок 4.10). Структурні зміни покривного шару плоского епітелію мигдаликів характеризувались інтраепітеліальною міграцією лімфоцитів, розвитком міжклітинного набряку, дисконплексацією епітеліоцитів. Папіломатозна гіперплазія покривного епітелію, зумовлена HPV-інфекцією, призводить до зміни поверхні покривного шару та виникнення



вогнищ бактеріальної колонізації з реактивною запальною інфільтрацією та утворенням ексудату, що може посилювати хропіння.

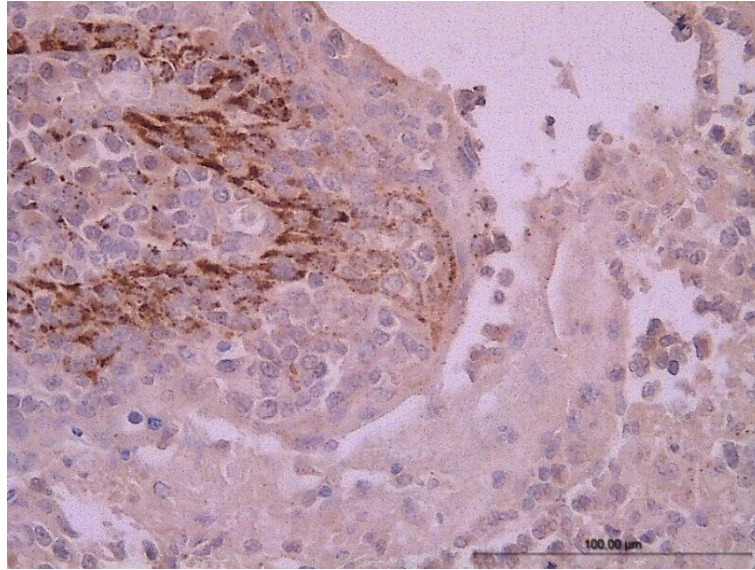


Рис. 4.10. HPV-ураження слизової оболонки мигдаликів. Папіломатозна гіперплазія покривного плоского епітелію мигдаликів.

ІГХР на виявлення HPV. X200.

У 8 із 24 випадків з ознаками ВПЛ-інфекційного ураження покривного плоского епітелію мигдаликів були виявлені ознаки легкої дисплазії епітеліоцитів базального шару покривного плоского епітелію мигдаликів, які локалізувались якраз в HPV- позитивних локусах (рисунок 4.11). Диспластичні зміни покривного епітелію супроводжуються перифокальною хронічною запальною інфільтрацією та набряком підлягаючої тканини.

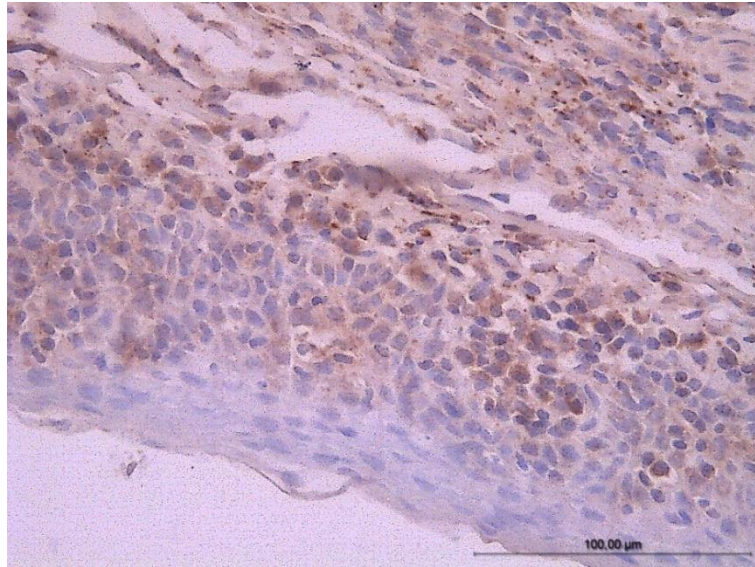


Рис. 4.11. HPV-ураження слизової оболонки мигдаликів. Гіперплазія та легка дисплазія покривного плоского епітелію мигдаликів.

ІГХР на виявлення HPV. X200.

HPV-інфікування призводить до розвитку запального процесу та активації імунopatологічних процесів в мигдаликах, що супроводжується гіперплазією лімфоїдної тканини, набряком тканин, стовщенням шару покривного плоского епітелію. Виявлені структурні зміни супроводжується збільшенням об'єму мигдаликів та перитонзиллярних тканин.

Таким чином, проведене імуногістохімічне дослідження вказує на певне патогенетичне значення HPV-ураження слизової оболонки мигдаликів у формуванні морфологічних основ синдрому обструктивного апное сну.

Нижче наведені результати морфометричного та статистичного аналізу гістологічних та імуногістохімічних досліджень. У таблиці 4.2 наведено результати морфометричного аналізу серед груп.

Результати морфометричного аналізу  
гістологічних та імуногістохімічних досліджень

Parameter	HPV- негативна група	Коефіцієнт варіації, %	HPV- позитивна група	Коефіцієнт варіації, %
Кількість клітинних шарів	16 ( $\pm 4,78$ )	29,9	24,2 ( $\pm 2,17$ )*	8,96
Кількість інтраепітеліальних лімфоцитів (на 100 епітеліцитів)	3,3 ( $\pm 1,77$ )	53,54	37,8 ( $\pm 20,97$ )*	55,47
Кількість судин у полі зору (збільшення x100)	10,7 ( $\pm 2,67$ )	24,94	21 ( $\pm 8,46$ )*	40,27
Кількість p16-позитивних випадків	0	-	5	-
Індекс проліферації Ki-67	7,3 ( $\pm 2,71$ )	37,12	17,6 ( $\pm 2,51$ )*	14,26

\* - наявність статистично значущої різниці між показниками до та після операції,  $p < 0,05$  (розраховано за допомогою критерію Манна-Уїтні для неспоріднених вибірок).

Box plot 1 ілюструє статистично значущу різницю в розподілі кількості судин між досліджуваними групами (рисунок 4.12).

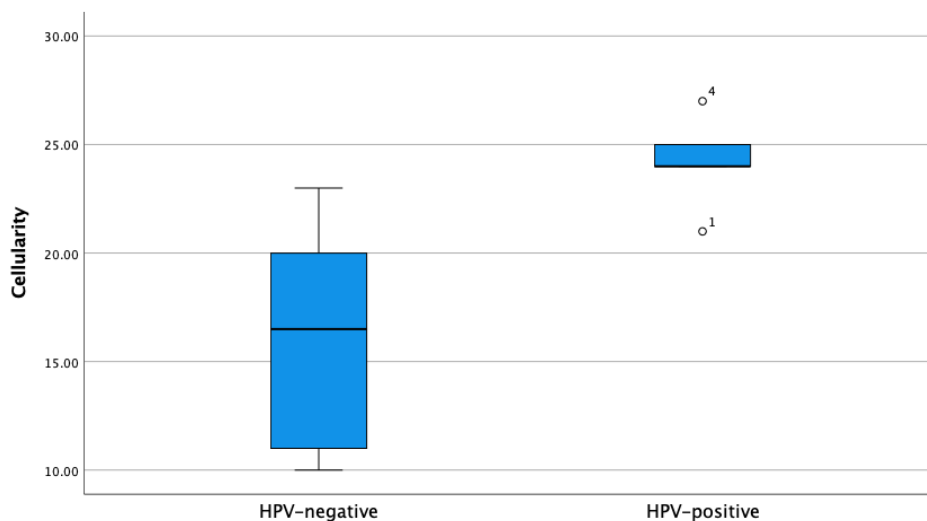


Рис. 4.12. Box plot 1. Розподіл кількості судин по групах

Box plot 2 ілюструє статистично значущу різницю в розподілі кількості внутрішньоепітеліальних лімфоцитів між досліджуваними групами (рисунок 4.13).

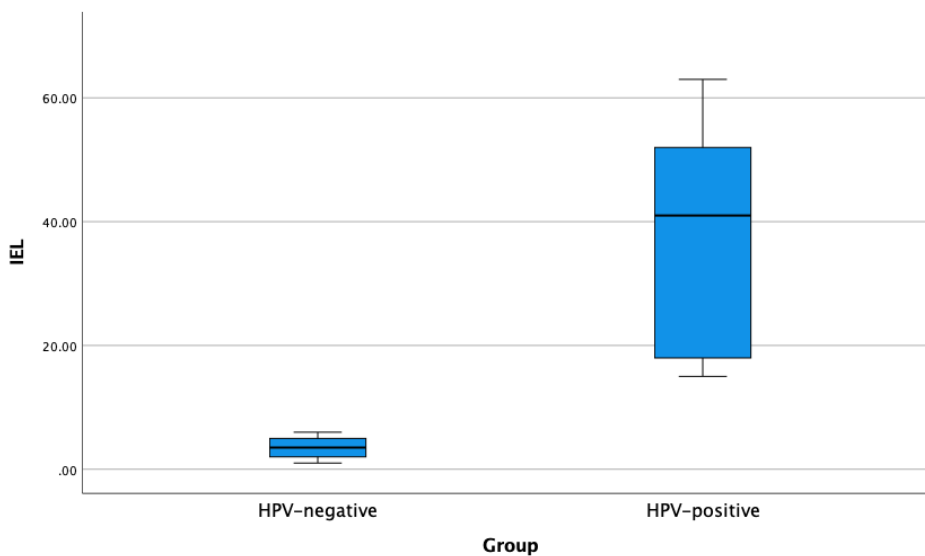


Рис. 4.13. Box plot 2. Розподіл кількості внутрішньоепітеліальних лімфоцитів по групах

Box plot 3 ілюструє статистично значущу різницю в розподілі кількості судин між досліджуваними групами (рисунок 4.14).

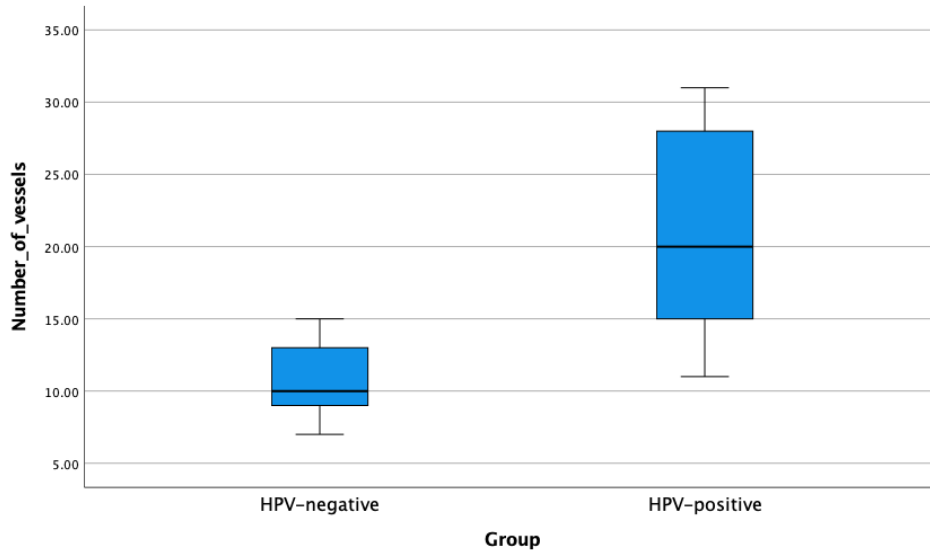


Рис. 4.14. Box plot 3. Розподіл кількості суден по групах.

Box plot 4 ілюструє статистично значущу різницю в розподілі індексу проліферації (Ki-67) між досліджуваними групами (рисунок 4.15).

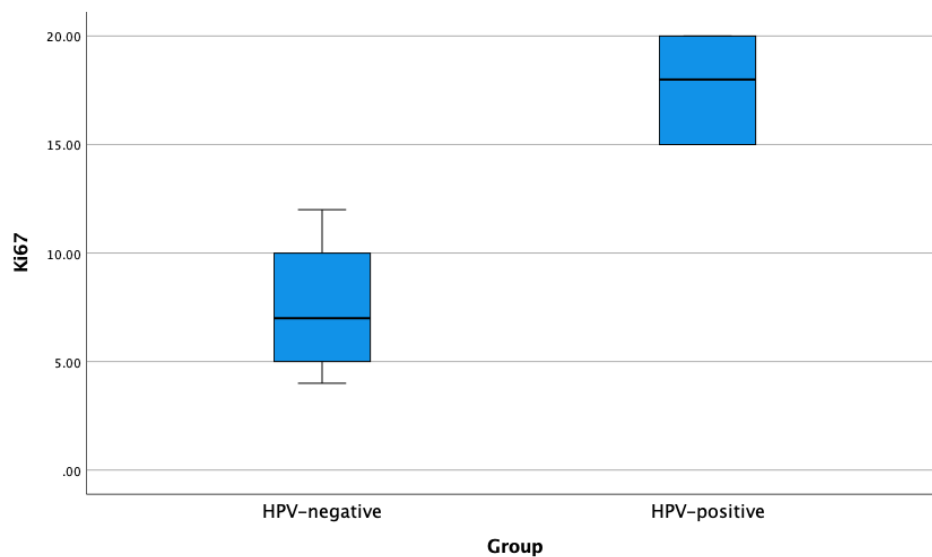


Рис. 4.15. Box plot 4. Розподіл індексу проліферації (Ki-67) між групами.

Сучасні дослідження висвітлюють морфологічні зміни м'яких піднебінних тканин у пацієнтів із синдромом обструктивного апное сну II стадії. Незважаючи на статистично значущі результати та чітку гістологічну картину,



це дослідження має ряд обмежень. По-перше, ми не враховували клінічні показники. Вибірка була однорідною, за винятком віку пацієнтів.

Для отримання глибоких результатів рекомендується розширити таке дослідження і включити пацієнтів з різними стадіями синдрому СОАС та різними супутніми станами. Раніше було опубліковано лише одне дослідження щодо ролі вірусу папіломи людини у розвитку СОАС. Болдуїн разом з іншими дослідниками намагалися з'ясувати, чи є якісь відмінності в ІМТ, індексі апное/гіпопное, статі чи віку між пацієнтами з або без оральної ВПЛ-інфекції [123]. Статистично значущих відмінностей вони не виявили. У нашому дослідженні ми також не зосереджувалися на популяційних та клінічних особливостях вибірки через її малий розмір. Тим не менш, негативні результати дослідження, проведеного Болдуїном, можна було пов'язати лише з кількома ВПЛ-позитивними випадками (6 з 99 досліджуваних). Відповідно, логічно звучить повторення їхнього дослідження з групами, порівняними за розміром.

#### **Висновки до розділу 4**

У пацієнтів із хропінням та синдромом обструктивного апное сну спостерігається гіпертрофія структур м'якого піднебіння, обумовлена зміною компонентів епітелію та сполучної тканини.

При ураженні ВПЛ в субепітеліальних ділянках тканин спостерігається дезорганізація компонентів сполучної тканини з порушенням гістоархітекtonіки колагенових волокон, набряком і ангіоматозом з наявністю значної кількості венозних судин, повнокрів'я яких веде до значного збільшення об'єму м'яких тканин. Таким чином, в ході дослідження виявлено ряд незворотних патологічних процесів тканин м'якого піднебіння, що є обґрунтуванням для вибору тактики хірургічного лікування.

**За результатами досліджень, представлених у цьому розділі, опубліковано наукові праці:**

1. Денисенко Р., Гичка С., Ніколаєнко С., Діхтярук О., Науменко О. Morphological changes in soft palatine tissues standing behind obstructive sleep apnea syndrome: general pattern and role of human papilloma virus. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2021. Т. 127, № 4. С. 30–37. DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(127\).2021.30-37](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(127).2021.30-37) (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела, висновки сформульовано самостійно).

2. Денисенко Р. Ю., Науменко О. М., Діхтярук О. В. Морфологічні зміни тканин м'якого піднебіння у пацієнтів із синдромом обструктивного апное сну в аспекті обґрунтування вибору тактики оперативного лікування. *XIII з'їзд оториноларингологів України*, м. Одеса, 20–22 вер. 2021. Одеса, 2021, С. 29–30.

## РОЗДІЛ 5

### ВПЛИВ МОДИФІКОВАНОЇ УВУЛОПАЛАТОФАРИНГОПЛАСТИКИ НА ПОКАЗНИКИ МАСИ ТІЛА ТА ЯКОСТІ СНУ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СОАС

Одним із завдань даного дослідження було визначити вплив модифікованої увулопалатофарингопластики на динаміку зміни маси тіла пацієнтів та загальних показників якості сну.

Критеріями включення до дослідження були храп і ОАС II стадії [98] та низький комплаєнс до CPAP-терапії в анамнезі. Критеріями виключення були вік менше 18 років та більше 75, вагітність, тяжкі форми ОАС (III стадія та вище), хронічні захворювання органів дихання — ХОЗЛ, туберкульоз, бронхіальна астма, онкологічні захворювання будь-якої локалізації, тяжкі супутні патології (анестезіологічний ризик за шкалою ASA III та вище), деформації лицевої частини черепа

Таким чином, до досліджуваної групи було відібрано 62 з діагнозом «Синдром обструктивного апное сну», які попередньо виявили низький комплаєнс до CPAP та були спрямовані для виконання хірургічного лікування. Для визначення характеристик сну та тяжкості СОАС пацієнтам до та після операції (через місяць після операції) була проведена полісомнографія [139]. З метою планування хірургічного втручання всім пацієнтам було проведено відеоендоскопічне дослідження верхніх дихальних шляхів під час сну для уточнення причини СОАС та рівня дефекту. Усім пацієнтам передопераційно були проведені загальноклінічні дослідження у обсязі огляду ЛОР-органів, загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, ЕКГ, рентгенографії органів грудної клітки.

Пацієнти були розділені відповідно до проведення хірургічного втручання на основну та контрольну групу. Пацієнти основної групи були прооперовані за

удосконаленою методикою увулофарингопалатинопластики, що передбачало фіксацію м'якого піднебіння. Пацієнтам контрольної групи проводилась операція увулопалатинопластики класичною методикою, що полягає в клиноподібній резекції слизової оболонки задньої піднебінної дужки, що прилягала до основи піднебінного язичка, видаленням слизової оболонки між передньою та задньою дужками, зшиванням їх вузловими швами та невеликою частковою резекцією піднебінного язичка

Для аналізу були обрані показники маси тіла, кг, індексу маси тіла, а також обрані критерії респіраторної поліграфії — загальна кількість епізодів апное (КЕА), загальна кількість епізодів гіпноное (КЕГ), частка нормального сну (ЧНС), %. Статистичний аналіз був проведений з використання програмного забезпечення IBM SPSS Statistics версії 22 (ліцензія НМУ імені О.О. Богомольця). Порівняння двох вибірок було здійснено за показниками середнього арифметичного значення та довірчого інтервалу при нормальному розподілі (коефіцієнт варіації <33%), медіани при негаусівському розподілі, непараметричний критерій Вілкоксона при визначенні достовірності різниці при  $p\text{-value} \leq 0,05$  та рівні значимості 95% [140].

Особливості хірургічного втручання та основні етапи операції за технікою модифікованої увулопалатофарингопластики ілюструються на рисунках 5.1–5.4.



Рис. 5.1. Маркування зони резекції слизової м'якого піднебіння

На рисунку 5.1 демонструється процес маркування робочої зони. Перед цим виконується вимірювання необхідного розміру, що залежить від анатомічних особливостей кожного пацієнта.

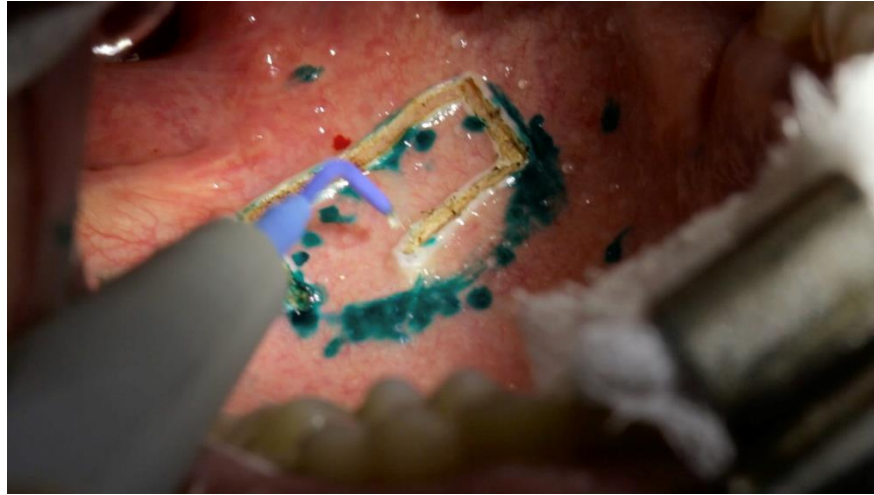


Рис. 5.2. Сепарація слизової м'якого піднебіння

На рис. 5.3. зображено висікання монополярною голкою коагулятора в режимі «cut» прямокутної смужки слизової оболонки м'якого піднебіння з підслизовим прошарком, не пошкоджуючи м'язи м'якого піднебіння.



Рис. 5.3. Резекція слизової м'якого піднебіння

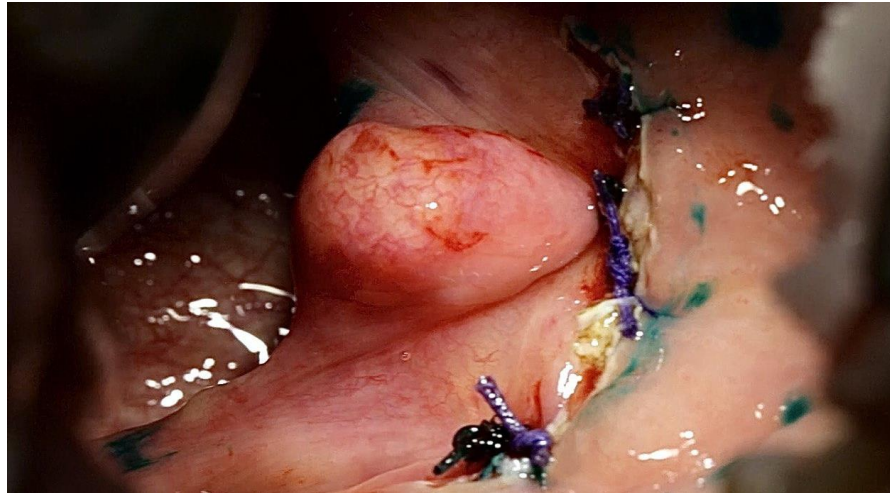


Рис. 5.4. Накладання шва з використанням спеціальної хірургічної нитки

На рисунку 5.4. демонструються шви, які накладені на край м'якого піднебіння атравматичною голкою на відстані 1–1,5 см.

Основні значення характеристики груп пацієнтів відображені у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

#### Характеристика груп пацієнтів

Параметр	Основна група		Контрольна група	
	Значення, (ДІ)	Коефіцієнт варіації*, %	Значення, (ДІ)	Коефіцієнт варіації*, %
Вік, роки	45 (+/- 13,04)	28,64	42 (+/- 11,09)	29,23
Стать, осіб				
Чоловіки	24	-	18	
Жінки	8	-	12	
Маса, кг	91,35 (+/- 10,21)	11,18	93,11 (+/-5,47)	9,3

Зріст, см	173,75 (+/- 4,42)	169,96 (+/- 6,47)	5,1
Індекс маси тіла	30,25 (+/- 2,72)	31,01 (+/- 3,01)	8,8
Клас ASA [141], осіб			
I	12	-	10
II	20	-	19

— коефіцієнт варіації менше 33%, що свідчить про правильний розподілу та однорідність вибірки

Медіана показнику індексу апное/гіпопное до операції у пацієнтів основної групи склала 21,29 пунктів, а контрольної 20,92 відповідно, та не мали статистично достовірної різниці між собою. Через один місяць післяоперації— медіана показнику індексу апное/гіпопное основної групи складає – 3,71, а контрольної 14,35 пунктів відповідно. Різниця у значеннях індексу до та після операції у основній групі є статистично достовірною ( $p < 0,001$ ), на відміну від групи контролю.

У таблиці 5.2 відображені значення маси тіла та індексу маси тіла, досліджуваних параметрів респіраторної поліграфії ДО оперативного втручання та через місяць ПІСЛЯ.

Результати проведеного дослідження впливу поведеної увулопалатофарингопластика на показники якості життя представлені у таблиці та 5.2.

Таблиця 5.2

Зміна параметрів ДО та ПСЛЯ оперативного втручання у пацієнтів основної та контрольної групи.

Параметр	Основна група				Контрольна група			
	ДО	Коефіцієнт варіації, %	ПСЛЯ	Коефіцієнт варіації, %	ДО	Коефіцієнт варіації, %	ПСЛЯ	Коефіцієнт варіації, %
Маса**, кг	91,35 (+/- 10,21)	11,18	86,59 (+/- 9,86)	11,39	93,11 (+/- 5,47)	9,3	87,13 (+/- 7,49)	10,17
Індекс маси тіла**	30,25 (+/- 2,72)	9,01	28,83 (+/- 2,96)	10,26	31,01 (+/- 3,01)	8,8	28,69 (+/- 2,91)	9,82
Загальна кількість епізодів апноє**	39*	>33	18*	>33	37*	>33	34*	>33
Загальна кількість епізодів гіпопноє* *	15*	>33	7*	>33	16*	>33	11*	>33



Нормальн ий сон**, %	85,32% (+/- 8,55)	10,02	96,39% (+/- 3,98)	4,13	87,53 % (+/- 8,82)	10,09	89,31% (+/- 2,95)	5,02
----------------------------	-------------------------	-------	-------------------------	------	--------------------------	-------	----------------------	------

\* — медіана, коефіцієнт варіації >33%

\*\* — наявність статистично значимої різниці між показниками до та після оперативного втручання,  $p < 0,05$  (підррахунок за допомогою критерію Вілкоксона для пов'язаних вибірок).

У післяопераційному періоді спостерігалось достовірне зниження маси тіла у обох групах досліджуваних на 5,2% та 5,4% відповідно ( $p < 0,001$ ) та індексу маси тіла на 4,7% та 4,4% ( $p < 0,001$ ). КЕА та КЕГ продемонстрували статистично достовірне зниження медіани КЕА «до» 39, «після» — 18 (рисунок 5.5) , КЕГ «до» - 15, «після» — 7 (рисунок 5.6) у основній групі, значення  $p < 0,001$ .

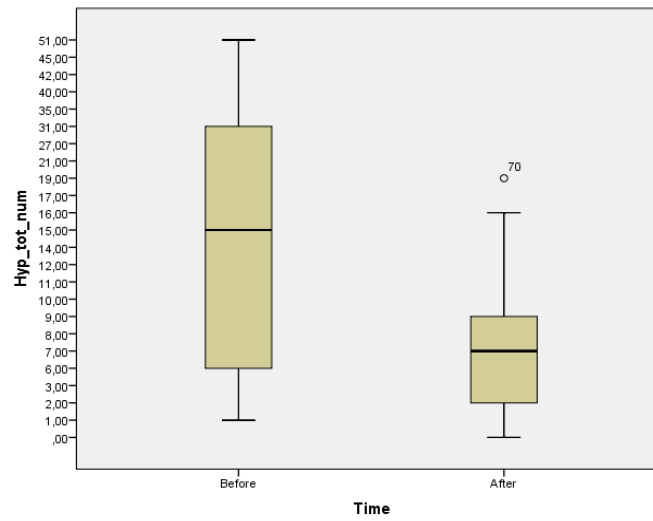


Рис. 5.5. Box plot 5. Динаміка зміни кількості епізодів апное до та після оперативного втручання

Узагальнений показник частки нормального сну достовірно зріс на 13% (рисунок 5.7), значення  $p=0,007$  у основній групі.

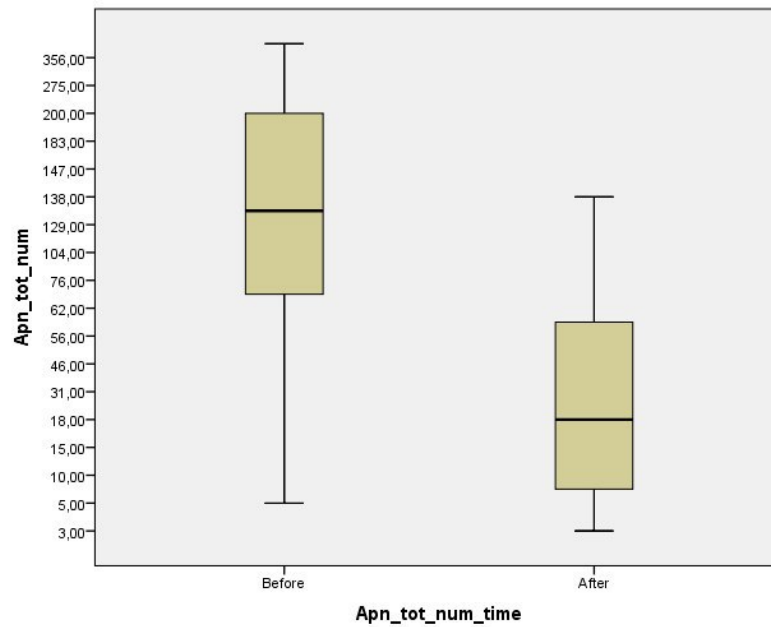


Рис. 5.6. Box plot 6. Динаміка зміни кількості епізодів гіпопное до та після оперативного втручання

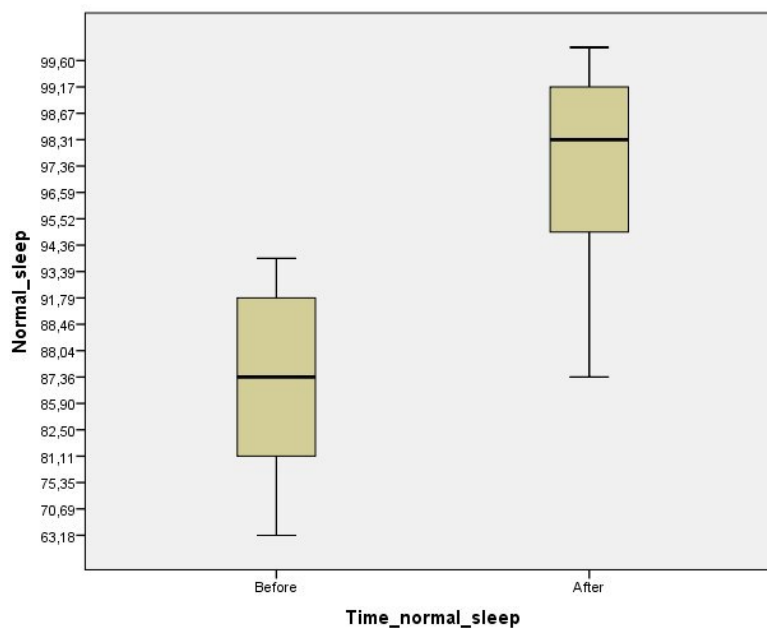


Рис. 5.7. Box plot 7. Динаміка зміни частки нормального сну до та після оперативного втручання

### Висновки до розділу 5

У результаті проведеного дослідження визначено вплив модифікованої низькотравматичної увулопалатофарингопластики на динаміку зміни маси тіла пацієнтів та загальних показників якості сну. Доведено статистично значиме зменшення тяжкості ОАС за показниками індексу апное/гіпопное, загальної кількості епізодів апное та гіпопное, частки нормального сну.

Також, у післяопераційному періоді спостерігалось незначне, проте значиме зменшення маси тіла пацієнтів. Дана закономірність потребує подальшого дослідження та тривалішого спостереження за пацієнтами після хірургічного втручання для виключення впливу післяопераційного болю та дискомфорту під час споживання їжі.

**За результатами досліджень, представлених у цьому розділі, опубліковано наукові праці:**

1. Денисенко Р., Діхтярук О., Науменко О. Вплив модифікованої увулопалатофарингопластики на показники маси тіла та якості нічного сну у пацієнтів з низьким комплаєнсом до сраар-терапії. *Оториноларингологія*, 2020. № 4 (3). С. 73–78. DOI: 10.37219/2528-8253-2020-4-73. *(Автором проведено обстеження пацієнтів, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовано зі співавторами)*

2. Denysenko R., Dikhtiaruk O., Naumenko O. Effects of advanced uvulopalatopharyngoplasty on the results of respiratory polygraphy in patients with low compliance to CPAP therapy [Updated Abstract e-Posters]. *ERS 2021. Congress of the European Rhinologic society in collaboration with ISIAN and IRS, Sep 26–30, 2021, Thessaloniki, Greece. 2021. 1 p.*

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Проблема хропіння — широко розповсюджений стан в людській популяції, що понижує якість життя. За статистичними даними навіть у віковому інтервалі до 30 років хропе близько 20% чоловіків та 5% жінок. З віком ці показники зростають і у 60 років становлять 60% та 40% відповідно. Натепер поширеність СОАС у популяції складає, у середньому, 22% у чоловіків (діапазон 9–37%) та 17% — у жінок (діапазон 4–50%). Хропіння може бути симптомом або передвісником СОАС. Серед факторів ризику розвитку СОАС можна виділити стать (чоловіки хворіють частіш в 4–6 разів), вік, масу тіла (в тому числі окружність шиї та особливості відкладання локальних жирових мас), генетичні та етнічні особливості (представники негроїдної маси та латиноамериканці хворіють на СОАС частіше за білу расу, у японців кореляція між ожирінням та апное досить низька, генетично детерміновані анатомічні особливості нижньої щелепи, наявність дефектів в хромосомах, в першу чергу, 8p, споживання алкоголю або седативних та снодійних препаратів, тютюнопаління, деякі захворювання (аденотонзиллярна гіпертрофія, акромегалія, інсульт, міопатія, паркінсонізм та інше) [42, 43]. Ю.В. Мінін (1994р.) запропонував класифікацію обструкції верхніх дихальних шляхів при СОАС. За ступенем вираженості обструкції вони цей синдром розподіляють на 4 ступені.

Перший характеризується періодичністю виникнення, здебільшого після провокуючих факторів — вживання алкоголю або міорелаксуючих препаратів, в положенні на спині.

Другий ступінь — постійний храп в положенні на спині та боці, але при цьому насиченість крові оксигемоглобіном залишається в межах норми.

При третьому ступені виникає порушення оксигенації крові під час сну, храп постійний, в будь-якому положенні. Наслідком таких змін є зміни психоемоційного стану хворого. Внаслідок апное виникає порушення балансу

кисню та вуглекислого газу в крові, гіпоксія, в першу чергу головного мозку, який активує пробудження [44].

Для четвертого ступеня характерним є постійний храп, обструктивні апное уві сні, зміни зі сторони інших органів та систем. В першу чергу, серцево-судинної.

З метою вивчення розповсюдженості СОАС нами проведено анкетування 363 пацієнтів, які скаржилися на хропіння. В усіх був проведений кардіореспіраторний моніторинг, що дозволило встановити, що легкий ступіть СОАС спостерігався у 19% обстежених, середній — 31,4% та тяжкий — 49,6%. У кожній групі переважали особи чоловічої статі середнього віку.

Для проведення подальшого обстеження — Sleep-відеоспостереження були відібрані 84 пацієнти з легким та середнім ступенем важкості захворювання. При встановленні діагнозу СОАС важкого ступеня, який супроводжується декомпенсацією органів та систем організму, пацієнтам проводилася CPAP-терапія протягом року з подальшим повторним обстеженням для оцінки ефективності консервативного лікування. Для пацієнтів з I–II ступенем СОАС були продовжені обстеження. Найбільшу увагу приділяли обстежуваним із обтурацією на рівні ротоглотки з метою визначення цільової групи, визначали порушення функціонування м'якого піднебіння та язичка. Саме ці пацієнти були відібрані для формування основної групи та групи порівняння. Для детального обстеження рівня обструкції СОАС (другий етап дослідження), було відібрано 84 хворих з I–II ступенем СОАС. За даними Sleep-ендоскопії виявилось, що 13 пацієнтів (16%) мали переважну обструкцію на рівні носа, 5(6%) — на рівні гортані, 2 (2%) — на рівні шиї, 2 (2%) — на рівні носоглотки та 62 (74%) — на рівні ротоглотки. Пацієнтам останньої підгрупи було запропоновано і проведено хірургічне лікування.

Очевидно, що ефективність хірургічного лікування будь якої патології залежить від розуміння механізмів розвитку захворювання, морфогенезу

структурних змін, на основі яких і розроблюються ті чи інші тактики оперативного втручання. Щодо СОАС, то в літературі існує лише невелика кількість досліджень, які були присвячені вивченню патології тканин м'якого піднебіння у таких пацієнтів [111]. Так, D. Friberg (разом з іншими вченими) на основі вивчення біопсій піднебінно-глоткового м'яза у пацієнтів з і без СОАС показав значні відмінності в кількості гіпертрофованих та/або атрофованих м'язових та колагенових волокон у пацієнтів порівняно з контролем [112]. В.Т. Woodson опублікував результати дослідження 8 пацієнтів з СОАС, що демонстрували гіпертрофію слизових залоз з розширенням їх протоків. Крім того, було виявлено вогнищеву плоскоклітинну метаплазію, порушення та атрофію м'язових пучків, виражений набряк власної пластинки з розширенням судин.

Ще менше існує в літературі інформації щодо зв'язку між інфекцією вірусу папіломи людини (ВПЛ) із синдромом СОАС. За різними дослідженнями, поширеність оральної інфекції ВПЛ варіюється від 6,9% у США з більшою поширеністю у чоловіків [120] та 9,3% серед молоді у Швеції з більшою поширеністю серед жінок [121]. Добре відомі типові ураження епітелію, пов'язані з ВПЛ, — це розвиток плоскоклітинних папілом, вульгарних бородавок, гострокінцевих кондилом та вогнищевої гіперплазії епітелію у разі ВПЛ та лейкоплакії низького ризику, еритроплакії та навіть — плоскоклітинного раку ротоглотки з у разі інфікування високоонкогенними штамми ВПЛ. Усі зазначені зміни мають спільні ознаки, що характеризуються гіперпластичними, гіпертрофічними та диспластичними процесами, які розвиваються на тлі хронічного запалення. Наразі лише одна широка публікація висвітлює роль ВПЛ-інфекції у розвитку ОАС, а це означає, що ця тема все ще недостатньо вивчена [123].

З метою розкриття патогенетичних механізмів СОАС та обґрунтування тактики оперативного втручання нами було проведено гістологічне дослідження

операційного матеріалу при виконанні УПФП, яка є найбільш поширеним методом хірургічного лікування СОАС.

У всіх випадках дослідження операційного матеріалу було виявлено ряд загальних гістологічних ознак, але різного ступеня тяжкості. Такими ознаками були:

- гіперплазія та гіпертрофія покривного плоского епітелію (у тому числі з папіломатозними змінами);
- поширеність кровоносних судин і ангіоматоз субепітеліальної сполучної тканини;
- набряк і дезорганізація субепітеліальних сполучнотканинних структур;
- легка запальна інфільтрація субепітеліальних тканин.

Також слід відмітити патогенетичну роль інфікування ВПЛ та як наслідок — розвиток хронічного запалення та гіперпластичних процесів в покривному епітелії та субепітеліальній сполучній тканині. Результати досліджень гістологічних змін м'якого піднебіння при СОАС детально були описані у розділі 4.

Інтегруючим результатом цих змін було збільшення об'єму тканин м'якого піднебіння, включаючи можливості подальшого їх збільшення уві сні при порушенні відтоку венозної крові, зумовлене серцевою недостатністю, ожирінням, анатомічною будовою шиї, вимушеним положенням тіла.

При наявності надлишкових м'яких тканин в ротовій порожнині та ротоглотці, неефективності використання СРАР або небажанні пацієнта використовувати постійний позитивний тиск в дихальних шляхах, найбільш поширеним методом вибору хірургічного лікування СОАС на даний момент є увулопалатофарингопластика, яка була запропонована ще у 1952 році Т. Ikematsu в Японії.

УПФП полягає в клиноподібній резекції слизової оболонки задньої піднебінної дужки, що прилягала до основи піднебінного язичка, видаленням



слизової оболонки між передньою та задньою дужками, зшиванням їх вузловими швами, невеликою частковою резекцією піднебінного язичка [71, 72].

У подальшому на основі цього методу S. Fujita запропонував увулопалатофарингопластику як метод, який дає можливість краще збільшувати простір глотки. За даними його досліджень з участю 66 хворих, опублікованих у 1985 році, 76% відзначали значне суб'єктивне покращення [73, 71, 74].

Дані літературних джерел свідчать, що ефективність УПФП у віддаленому періоді становить близько 40–60%. В доповіді професора Maurer з університету Mannheim (Німеччина), яку він зробив навесні 2011 року в Празі на конгресі «Sleep and Breathing», організованому Європейським товариством вивчення сну, було сказано про необхідність вкрай обережно втручатися на м'якому піднебінні, оскільки ефективність таких втручань є досить низькою — близько 50%.

Спеціалістами лікарні Дас Клінічас (Бразилія) було проведено порівняння результатів стандартної УПФП та латеральної фарингопластики з Z-пластикою для профілактики спадання задніх відділів м'якого піднебіння. Було показано, що спостереження протягом 6 місяців післяопераційного періоду дає можливість зробити висновки про більший ефект латеральної фарингопластики в порівнянні з УПФП. Показник апное-гіпопное знизився від 41,2 до 9,5, значно зменшились прояви денної сонливості, хропіння, покращився загальний стан пацієнтів, збільшився час глибокого сну.

Слід відмітити, що звуження на рівні носоглотки та ротоглотки окрім УПФП оперативно ліквідуються шляхом аденотомії або тонзилектомії в разі аденотонзилярної гіпертрофії лімфоїдної тканини (здебільшого в дитячому віці), увулопластики при видовженому язичку м'якого піднебіння. Запропоновані й інші методи — остеотомія або однобічна імплантація стимулятора під'язикового нерва, висічення частини язика при макрогლოსії [92].

Також анатомічні особливості нижньої щелепи коригуються за допомогою її пластики. При надлишку жирових відкладень в області шиї можливо хірургічне їх видалення.

Всі описані методики спрямовані на збільшення об'єму носоглотки чи/та ротоглотки

Недоліками уволопалатофарингопластики є травматичність при хірургічному втручанні, відносно низький рівень віддаленої ефективності, можливі рефлюкс та регургітація в носову порожнину через зменшення об'єму м'якого піднебіння.

Нами була застосована модифікована уволопалатофарингопластика, яка проводилась під ендотрахеальним наркозом. Суть методики полягала у виконанні розрізу м'якого піднебіння по вільному краю відступивши на 7–10 мм від передньої дужки через основу язичка з переходом на другу сторону. Одночасно проводилась двобічна тонзилектомія ретроградним шляхом не залежно від наявності чи відсутності запальних захворювань піднебінних мигдаликів. Разом із мигдалинами видаляли передні дужки. Задні залишались для подальшого формування бокової поверхні ротоглотки. Для полегшення зшивання слизових оболонок м'якого піднебіння після її часткової резекції, носову поверхню залишали довшою за ротову на 6–8 мм. Шви на край м'якого піднебіння накладають атравматчною голкою на відстані 1–1,5 см. за допомогою шовного матеріалу.

Новизна хірургічного втручання полягала у висіканні прямокутної смужки слизової оболонки з підслизовим прошарком, не пошкоджуючи м'язи м'якого піднебіння з наступним накладанням трьох швів та використанні спеціальної нитки з полігліконату V-Loc<sup>TM</sup> 180, яка має циркулярні насічки для більш стабільної фіксації м'якого піднебіння до фіброзного кільця твердого піднебіння П-образними швами та уникнення розходження швів під час артикуляції та ковтання. В результаті розсмоктування такої нитки протягом 120

днів на місці П-образних швів утворювалась рубцева тканина, яка забезпечувала додаткову фіксацію та зменшення вібрації м'якого піднебіння у віддаленому післяопераційному періоді [Error! Reference source not found.].

При виконанні увулопалатофарингопластики в нашій модифікації ми використовували ендотрахеальний наркоз. За результатами дослідження не було виявлено статистично достовірної різниці між групами, які застосовували пропофол або дексмететомідин. Таким чином, дексмететомідин не має переваг у порівнянні з пропофолом під час операції з СОАС, і останній може бути препаратом вибору, особливо з огляду на його нижчу ціну. Однак це невелике дослідження серії випадків, тому для уточнення цієї проблеми необхідні обширні клінічні дослідження.

Порівняльний статистичний аналіз отриманих результатів хірургічного лікування з використанням запропонованої нами модифікованої увулопалатофарингопластики показав, що медіана показнику індексу апное/гіпопное у основній групі до операції склала 21,29 пунктів, після операції — 3,71, і різниця була статистично достовірною ( $p < 0,001$ ), на відміну від групи контролю, яким було проведено увулопластику класичною методикою: 20,92 пункти до операції, та 14,35 після ( $p > 0,005$ ). Також, узагальнений показник частки нормального сну після операції у основній групі достовірно зріс на 13% (значення  $p = 0,007$ ).

У післяопераційному періоді спостерігалось і достовірне зниження маси тіла на 5,2% ( $p < 0,001$ ), індексу маси тіла на 4,7% ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, у результаті проведеного дослідження визначено вплив модифікованої увулопалатофарингопластики на динаміку зміни маси тіла пацієнтів та загальних показників якості сну. Доведено статистично значиме зменшення тяжкості ОАС за показниками індексу апное/гіпопное, загальної кількості епізодів апное та гіпопное, частки нормального сну. Також, у

післяопераційному періоді спостерігалось незначне проте достовірне зменшення маси тіла пацієнтів.

## ВИСНОВКИ

Робота присвячена вирішенню актуальної медичної задачі — оптимізації хірургічного лікування хворих із синдромом обструктивного апное сну шляхом застосування модифікованої мало травматичної увулопалатофарингопластики, що ґрунтується на вивченні патогенезу та структурних змін м'якого піднебіння при цій патології.

1. Результати анкетування 363 пацієнтів — мешканців м. Києва, що скаржилися на хропіння, та результати проведеного кардіореспіраторного моніторингу у 363 пацієнтів дозволили встановити, що серед пацієнтів переважають особи чоловічої статі середнього віку. Легкий ступінь СОАС спостерігався у 19% обстежених, середній — 31,4% та тяжкий — 49,6%.

2. Порівняння результатів застосування під час проведення sleep video-ендоскопії дексмететомідину та пропофолу продемонстрували однакову ефективність та безпечність цих гіпнотиків (хвилинна вентиляція під час седації  $7,9 \pm 1,2$  та  $7,4 \pm 1,1$  liter/min відповідно ( $p=0,76$ ); BIS  $76 \pm 5$  та  $82 \pm 7$  відповідно ( $p=0,49$ ); концентрація гіптоників у крові під час просинання  $0,44 \pm 0,13$  та  $0,32 \pm 0,07$  ng/ml відповідно ( $p=0,43$ )), що дозволяє рекомендувати їх у рівній мірі.

3. При морфологічному дослідженні операційного матеріалу, забраного у пацієнтів із хропінням та синдромом обструктивного апное сну було виявлено гіпертрофію структур м'якого піднебіння, яка обумовлена гіперплазією покривного епітелію, фіброзом і набряком сполучної тканини слизової оболонки глотки, підепітеліальною дезорганізація компонентів сполучної тканини з порушенням гістоархітектоніки колагенових волокон і ангіоматозом.

4. У пацієнтів з синдромом обструктивного апное сну, при ураженні ВПЛ за результатами гістологічних досліджень виявлено гіперплазію та потовщення

покровного плоского епітелію, набряк, ангіоматоз та фіброз підепітеліальних тканин.

5. Результати дослідження дозволили встановити, що у 83% пацієнтів основної групи спостерігається динаміка загальних показників якості сну: індексу апное/гіпопное, загальної кількості епізодів апное та гіпопное (39 та 15 до операції і 18 та 7 після операції), частки нормального сну (85,32% +/- 8,55 до операції та 96,39% +/- 3,98 після операції).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Встановлено, що застосування під час sleep-video ендоскопії дексмететомідину не має переваг у порівнянні з пропофолом, і останній може бути препаратом вибору, особливо з огляду на його нижчу ціну.

2. Отримані результати застосування власної модифікації малотравматичної увулопалатофарингопластики, яка полягає в малій травматизації у порівнянні з класичною методикою дозволяє рекомендувати її для широкого застосування у ЛОР-практиці.

3. Перед проведенням оперативного втручання при синдромі обструктивного апное сну слід враховувати результати комплексного обстеження хворого, включаючи sleep-video ендоскопію, стан тканин м'якого піднебіння та фонову патологію.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Anatomy of the Respiratory System. Health Encyclopedia / University of Rochester Medical Center Rochester : веб-сайт. URL: <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=85&contentid=p01300> (дата звернення: 21.01.2022).
2. Wang K, Denney TS Jr, Morrison EE, Vodyanoy VJ. Numerical simulation of air flow in the human nasal cavity. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005;2005:5607-10. doi: 10.1109/IEMBS.2005.1615757. PMID: 17281527.
3. Kimura S, Miura S, Sera T, Yokota H, Ono K, Doorly DJ, Schroter RC, Tanaka G. Voxel-based simulation of flow and temperature in the human nasal cavity. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2021 Mar;24(4):459-466. doi: 10.1080/10255842.2020.1836166. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33095062.
4. Bastir M, Sanz-Prieto D, López-Rey JM, Palancar CA, Gómez-Recio M, López-Cano M, González-Ruíz JM, Pérez-Ramos A, Burgos MA, Beyer B, García-Martínez D. The evolution, form and function of the human respiratory system. *J Anthropol Sci.* 2022 Dec 30;100:141-172. doi: 10.4436/JASS.10014. PMID: 36565458.
5. Aragon SB. Surgical management for snoring and sleep apnea. *Dent Clin North Am.* 2001 Oct;45(4):867-79. PMID: 11699245.
6. Элиава Г. Г. Роль дыхательных раздражений рецепторов носовой полости в двигательной активности скелетной мускулатуры: автореф. дис. .... канд. биол. наук. Тбилиси, 1984. 20 с.
7. Albahout K. S., Lopez R. A. Anatomy, Head and Neck, Pharynx. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information : веб-сайт. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544271/> (дата звернення 28.07.2022).



8. Sheski FD, Mathur PN. Endobronchial electrosurgery: argon plasma coagulation and electrocautery. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004 Aug;25(4):367-74. doi: 10.1055/s-2004-832709. PMID: 16088479.
9. Бузунов Р. В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна. *Український терапевтичний журнал*. 2008. № 4. С. 88–91.
10. Osman A. M., Carter S. G., Carberry J C., Eckert D J. Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nature and Science of Sleep*. 2018. № 10. С. 21–34. DOI: [10.2147/NSS.S124657](https://doi.org/10.2147/NSS.S124657)
11. Motamedi K. K., McClary A. C., Amedee R. G. Obstructive sleep apnea: a growing problem. *The Ochsner Journal*. 2009. Vol. 9, № 3. С. 149–153.
12. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis / L. Ye, G. W. Pien, S. J Ratcliffe, E. Björnsdottir et al. *European Respiratory Journal*. 2014. № 44. P. 1600–1607. DOI: [10.1183/09031936.00032314](https://doi.org/10.1183/09031936.00032314)
13. Zinchuk A. V., Gentry M. J., Concato J., Yaggi H. K. Phenotypes in obstructive sleep apnea: a definition, examples and evolution of approaches. *Sleep Med Rev*. 2017. № 35. P. 113–123. DOI: [10.1016/j.smr.2016.10.002](https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.10.002)
14. Tan S. N., Yang H. C., Lim S. C. Anatomy and Pathophysiology of Upper Airway Obstructive Sleep Apnoea: Review of the Current Literature. *Sleep Medicine Research*. 2021. № 12(1). P. 1–8. <https://doi.org/10.17241/smr.2020.00829>
15. Georgalas C. The role of the nose in snoring and obstructive sleep apnoea: an update. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2011. № 268. P. 1365–1373. DOI: [10.1007/s00405-010-1469-7](https://doi.org/10.1007/s00405-010-1469-7)
16. Liu S. Y., Riley R. W., Yu M. S. Surgical algorithm for obstructive sleep apnea: an update. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2020. № 13 (3). P. 215–224. DOI: [10.21053/ceo.2020.01053](https://doi.org/10.21053/ceo.2020.01053)
17. Effect of nasal or oral breathing route on upper airway resistance during sleep / M. F. Fitzpatrick, H. McLean, A. M. Urton, A. Tan et al. *European Respiratory Journal*. 2003. № 22. P. 827–832. DOI: [10.1183/09031936.03.00047903](https://doi.org/10.1183/09031936.03.00047903)

18. Nasal obstruction as a risk factor for sleep apnoea syndrome / F. Lofaso, A. Coste, M. P. d'Ortho, F. Zerah-Lancner et al. *European Respiratory Journal*. 2000. № 16. P. 639–643. DOI: [10.1034/j.1399-3003.2000.16d12.x](https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.16d12.x)
19. Young T., Finn L., Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. *J Allergy Clin Immunol*. 1997. № 99. S. 757–762. DOI: [10.1016/s0091-6749\(97\)70124-6](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70124-6)
20. Upper airway collapsibility, dilator muscle activation and resistance in sleep apnoea / R. Pierce, D. White, A. Malhotra, J. K. Edwards et al. *European Respiratory Journal*. 2007. № 30. P. 345–353. DOI: [10.1183/09031936.00063406](https://doi.org/10.1183/09031936.00063406)
21. The upper airway nasal complex: structural contribution to persistent nasal obstruction / R. Williams, V. Patel, Y. F. Chen, N. Tangbunrngtham et al. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019. № 161. P. 171–177. DOI: [10.1177/0194599819838262](https://doi.org/10.1177/0194599819838262)
22. Kohler M., Bloch K. E., Stradling J. R. The role of the nose in the pathogenesis of obstructive sleep apnoea and snoring. *European Respiratory Journal*. 2007. № 30. P. 1208–1215. DOI: [10.1183/09031936.00032007](https://doi.org/10.1183/09031936.00032007)
23. Ono T. Tongue and upper airway function in subjects with and without obstructive sleep apnea. *Japanese Dental Science Review*. 2012. Vol. 48. P. 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2011.12.003>
24. Three-dimensional alterations in pharyngeal airspace, soft palate, and hyoid bone of class II and class III patients submitted to bimaxillary orthognathic surgery: a retrospective study / Gustavo Nascimento de Souza Pinto, Liogi Iwaki Filho, Isolde Terezinha Dos Santos Previdelli et al. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2019. № 47. P. 883–894. DOI: [10.1016/j.jcms.2019.03.015](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.03.015)
25. Kocakara G., Buyukcavus M. H., Orhan H. Evaluation of pharyngeal airway dimensions and hyoid bone position according to craniofacial growth pattern. *Cranio* 2020. № 40 (4). P. 313–323. DOI: [10.1080/08869634.2020.1796060](https://doi.org/10.1080/08869634.2020.1796060)

26. Kurt G., Sisman C., Akin E., Akcam T. Cephalometric comparison of pharyngeal airway in snoring and non-snoring patients. *European Journal of Dentistry*. 2011. Vol. 5(1). P. 84–88.
27. Tsai H. H., Ho C. Y., Lee P. L., Tan C. T. Cephalometric analysis of nonobese snorers either with or without obstructive sleep apnea syndrome. *Angle Orthod*. 2007. № 77 (6). P. 1054–1061. DOI: [10.2319/112106-477.1](https://doi.org/10.2319/112106-477.1)
28. Effect of parapharyngeal fat on dynamic obstruction of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea / M. S. Jang, H. Y. Kim, H. J. Dhong, S. K. Chung et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014. Vol. 190, № 11. P. 1318–1321. <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1498LE>
29. Anatomical balance of the upper airway and obstructive sleep apnea / S. Tsuiki, S. Isono, T. Ishikawa, Y. Yamashiro et al. *Anesthesiology* 2008. № 108 (6). P. 1009–1015. DOI: [10.1097/ALN.0b013e318173f103](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318173f103)
30. The extracellular matrix of the lateral pharyngeal wall in obstructive sleep apnea / D. A. Dantas, T. Mauad, L. F. Silva, G. Lorenzi-Filho et al. *Sleep*. 2012. № 35 (4). P. 483–490. DOI: [10.5665/sleep.1730](https://doi.org/10.5665/sleep.1730)
31. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea / A. M. Kim, B. T. Keenan, N. Jackson, E. L. Chan et al. *Sleep*. 2014. № 37 (10). P. 1639–1648. DOI: [10.5665/sleep.4072](https://doi.org/10.5665/sleep.4072)
32. Verbraecken J. A., De Backer W. A. Upper airway mechanics. *Respiration*. 2009. № 78 (2). P. 121–133. DOI: [10.1159/000222508](https://doi.org/10.1159/000222508)
33. Battagel J. M., Johal A., Kotecha B. A cephalometric comparison of subjects with snoring and obstructive sleep apnoea. *European Journal of Orthodontics*. 2000. Vol. 22, № 4. P. 353–365. <https://doi.org/10.1093/ejo/22.4.353>
34. Effect of weight loss on upper airway anatomy and the apnea-hypopnea index. The importance of tongue fat / S. H. Wang, B. T. Keenan, A. Wiemken, Y. Zang et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020. № 201 (6). P. 718–727. DOI: [10.1164/rccm.201903-0692OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0692OC)

35. Eckert D. J. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea — New pathways for targeted therapy. *Sleep Medicine Reviews*. 2018. Vol. 37. P. 45–59. DOI: [10.1016/j.smrv.2016.12.003](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.12.003)
36. Understanding phenotypes of obstructive sleep apnea: applications in anesthesia, surgery, and perioperative medicine / Y. Subramani, M. Singh, J. Wong, C. A. Kushida at.al. *Anesthesia Analgesia*. 2017. Vol. 124, № 1. P. 179–191. DOI: [10.1213/ANE.0000000000001546](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001546)
37. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea / A. Wellman, A. S Jordan, A. Malhotra, R. B. Fogel et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004. № 170 (11). P. 1225–1232. DOI: [10.1164/rccm.200404-510OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200404-510OC)
38. Edwards B. A., White D. P. Control of the pharyngeal musculature during wakefulness and sleep: implications in normal controls and sleep apnea. *Head Neck*. 2011. № 33 (Suppl 1). S. 37–45 DOI: [10.1002/hed.21841](https://doi.org/10.1002/hed.21841)
39. Obstructive sleep apnea: emerging treatments targeting the genioglossus muscle / O. Mediano, S. Romero-Peralta, P. Resano, I. Cano-Pumarega et al. *J Clin Med*. 2019. № 8 (10). P. 1754 DOI: [10.3390/jcm8101754](https://doi.org/10.3390/jcm8101754)
40. Johal A., Patel S. I., Battagel J. M. The relationship between craniofacial anatomy and obstructive sleep apnoea: a case-controlled study. *Journal of Sleep Research*. 2007. № 16 (3). P. 319–326. DOI: [10.1111/j.1365-2869.2007.00599.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2007.00599.x)
41. Craniofacial phenotyping in Chinese and Caucasian patients with sleep apnea: influence of ethnicity and sex / K. Sutherland, R. W. W. Lee, T. O. Chan, S. Ng at al. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018. Vol. 14, № 7. P. 1143–1151. DOI: [10.5664/jcsm.7212](https://doi.org/10.5664/jcsm.7212)
42. The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture / S. Redline, H. L. Kirchner, S. F. Quan et al. *Arch Intern Med*. 2004. № 164 (4). P. 406–418. DOI: [10.1001/archinte.164.4.406](https://doi.org/10.1001/archinte.164.4.406)

43. Whole Genome Scan for Obstructive Sleep Apnea and Obesity in African-American Families / L. J. Palmer, S. G. Buxbau, E. K. Larkin et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004. № 169(12). P. 1314–1321 DOI: [10.1164/rccm.200304-493OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200304-493OC)

44. Tan S. N., Abdullah B. Phenotypes of obstructive sleep apnea and direct targeted therapy: a literature review. *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2020. Vol. 16, № 2. P. 76–83. DOI: [10.2174/1573398X16999201016095352](https://doi.org/10.2174/1573398X16999201016095352)

45. Клініка, діагностика і хірургічне лікування хропіння та обструктивного апное під час сну [Текст] : автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.00.04 / Мінін Юрій Вікторович ; Київський НДІ отоларингології ім. О.С.Коломійченка. - К., 1994. - 41 с.

46. Ware J. E. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. 1993, Boston ; Massachusetts. 316 p.

47. Somers V. K., Dyken M. E., Clary M. P., Abboud F. M. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *The Journal of Clinical Investigation*. 1995. № 96 (4). P. 1897–1904. DOI: [10.1172/JCI118235](https://doi.org/10.1172/JCI118235)

48. Chasens, E. R., Imes, C. C., Kariuki, J. K., Luyster, F. S., Morris, J. L., DiNardo, M. M., Godzik, C. M., Jeon, B., & Yang, K. (2021). Sleep and Metabolic Syndrome. *The Nursing clinics of North America*, 56(2), 203–217. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2020.10.012>

49. Insomnia in men-a-10-year prospective population based study / C. Janson, E. Lindberg, T. Gislason, A. Elmasry et al. *Sleep*. 2011. Vol. 24. № 4. P. 425–430. DOI: [10.1093/sleep/24.4.425](https://doi.org/10.1093/sleep/24.4.425)

50. Young T., Peppard P. E., Gottlieb D. J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002. № 165 (9). P. 1217–1239. DOI: [10.1164/rccm.2109080](https://doi.org/10.1164/rccm.2109080)

51. Risk factors for incident chronic insomnia: a general population prospective study / R. Singareddy, A. N. Vgontzas, J. Fernandez-Mendoza, D. Liao et

- al. *Sleep Medicine*. 2012. Vol. 13, № 4. – P. 346–353.  
DOI: [10.1016/j.sleep.2011.10.033](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.10.033)
52. Giampá SQC, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2023 Apr;31(4):900-911. doi: 10.1002/oby.23679. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36863747.
53. Gambino F, Zammuto MM, Virzì A, Conti G, Bonsignore MR. Treatment options in obstructive sleep apnea. *Intern Emerg Med*. 2022 Jun;17(4):971-978. doi: 10.1007/s11739-022-02983-1. Epub 2022 Apr 23. PMID: 35460431; PMCID: PMC9135849.
54. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea / B. M. Sanner, P. Kollhosser, N. Buechner, W. Zidec et al. *European Respiratory Journal*. 2004. Vol. 23, № 4. P. 601–604.  
DOI: 10.1183/09031936.04.00067804
55. Spiegel K., Tasali E., Penev P., Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Annals of Internal Medicine*. 2004. Vol. 141, № 11. P. 846–850. DOI: [10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008](https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008)
56. Gu Y, Wu C, Qin F, Yuan J. Erectile Dysfunction and Obstructive Sleep Apnea: A Review. *Front Psychiatry*. 2022 May 26;13:766639. doi: 10.3389/fpsy.2022.766639. PMID: 35693968; PMCID: PMC9178074.
57. Tantrakul V., Park C.-S., Guilleminault C. Sleep-disordered breathing in premenopausal women: differences between younger (less than 30 years old) and older women. *Sleep Medicine*. 2012. № 13 (6). P. 656–662.  
DOI: 10.1016/j.sleep.2012.02.008
58. Sleep-dependent activity of T cells and regulatory T cells / T. Bollinger, A. Bollinger, L. Skrum et al. *Clinical and Experimental Immunology*. 2008. № 155 (2). P. 231–238. DOI: [10.1111/j.1365-2249.2008.03822.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03822.x)

59. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005 / C. A. Kushida, M. R. Littner, T. Morgenthaler et al. *Sleep*. 2005. Vol. 28, № 4. P. 499–521. DOI: [10.1093/sleep/28.4.499](https://doi.org/10.1093/sleep/28.4.499)
60. Analysis of Inspiratory Flow Shapes in Patients With Partial Upper-Airway Obstruction During Sleep / T. Aittokallio, T. Saaresranta, P. Polo-Kantola et al. *Chest J*. 2001. Vol. 119, № 1. P. 37–44. DOI: [10.1378/chest.119.1.37](https://doi.org/10.1378/chest.119.1.37)
61. Borbély, A. A., & Achermann, P. (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Journal of biological rhythms*, 14(6), 557–568. <https://doi.org/10.1177/074873099129000894>
62. Lee, J. J., & Sundar, K. M. (2021). Evaluation and Management of Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung*, 199(2), 87–101. <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00426-w>
63. Oslen S., Smith S., Oei T. Adherence to Continuous Positive Airway Pressure therapy in obstructive sleep apnoea sufferers: a theoretical approach to treatment. *Clinical Psychology Review*. 2008. Vol. 28, № 8. P. 1355–1371. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2008.07.004>
64. Sarrell E. M., Chomsky O., Shechter D. Treatment compliance with continuous positive airway pressure device among adults with obstructive sleep apnea (OSA): how many adhere to treatment? *Harefuah*. 2013. № 152 (3). P. 140–144.
65. Lee, J. H., & Cho, J. (2022). Sleep and Obesity. *Sleep medicine clinics*, 17(1), 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2021.10.009>
66. R. J., Rosen R. C. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep*. 1996. Vol. 19, № 2. P. 104–115. DOI: [10.1093/sleep/19.2.104](https://doi.org/10.1093/sleep/19.2.104)
67. Malhotra A., White D. P. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2002. № 360. P. 237–245. DOI: [10.1016/S0140-6736\(02\)09464-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09464-3)
68. Kuna S., Sant' Ambrogino F. B., Sant' Ambrogio G. Effect of airway-surface liquid composition on laryngeal muscle activation. *Sleep*. 1996. Vol. 19, № 10. P. 180–183. DOI: [10.1093/sleep/19.suppl\\_10.180](https://doi.org/10.1093/sleep/19.suppl_10.180)

69. Atwood Jr C. W., Strollo Jr P. J., Givelber R. Medical therapy for obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. 5th ed. St. Louis: Saunders, 2011. P. 1219–1232.

70. Smith I., Lasserson T. J., Wright J. Drug therapy for obstructive sleep apnea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006. № 19(2). CD003002. DOI: [10.1002/14651858.CD003002.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003002.pub3)

71. Fujita S., Conway W., Zorick F., Roth T. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 1981. Vol. 89, № 6. P. 923–934. DOI: [10.1177/019459988108900609](https://doi.org/10.1177/019459988108900609)

72. Ikematsu T. Clinical study of snoring for the past 30 years. In: Chouard CH, ed. *Chronic Rhoncopathy: Proceedings of the 1st International Congress on Chronic Rhonchopathy, Paris, 6–8 July 1987*. Montrouge, France : John Libbey Eurotext, 1988. P. 5–14.

73. Fujita S. Sleep apnea. *Current otolaryngology head and neck surgery*. St. Louis : CV Mosby company, BC Decker, 1984. P. 373–381.

74. Evaluation of the effectiveness of uvulopalatopharyngoplasty / S. Fujita, W. Conway, J. M. Sicklesteel, F. J. Zorick at al. *Laryngoscope*. 1985. Vol. 95. P. 70–74. DOI: [10.1288/00005537-198501000-00017](https://doi.org/10.1288/00005537-198501000-00017)

75. Stuck B. A., Leitzbach S., Maurer J. T. Effects of continuous positive airway pressure on apnea-hypopnea index in obstructive sleep apnea based on long-term compliance. *Sleep and Breathing*. 2012. № 16 (2). P. 467–471. DOI: [10.1007/s11325-011-0527-8](https://doi.org/10.1007/s11325-011-0527-8)

76. Phan N. T., Wallwork B., Panizza B. Surgery for adult patients with obstructive sleep apnoea: A review for general practitioners. *Aust Fam Physician*. 2016. № 45 (8). P. 574–578.



77. Maw J., Marsan J. Uvulopalatopharyngoplasty versus laser-assisted uvulopalatopharyngoplasty in the treatment of snoring. *Otolaryngol*, 1997. № 26 (4). P. 232–235.

78. Practice parameters for the use of laser-assisted uvulopalatoplasty: an update for 2000 / M. Littner, C. A. Kushida, K. Hartse et al. *Sleep*. 2001. Vol. 24, № 5. P. 603–619. DOI: [10.1093/sleep/24.5.603](https://doi.org/10.1093/sleep/24.5.603)

79. Schwartz, K., Ingerslv, J., Petersen, S. K., & Thorn, J. J. (2021). Ugeskrift for laeger, 183(2), V07200501.

80. Lau, K., Stavrakas, M., & Ray, J. (2021). Lasers in Rhinology-An Update. *Ear, nose, & throat journal*, 100(1\_suppl), 77S–82S. <https://doi.org/10.1177/0145561320940115>

81. Randerath, W., Verbraecken, J., de Raaff, C. A. L., Hedner, J., Herkenrath, S., Hohenhorst, W., Jakob, T., Marrone, O., Marklund, M., McNicholas, W. T., Morgan, R. L., Pepin, J. L., Schiza, S., Skoetz, N., Smyth, D., Steier, J., Tonia, T., Trzepizur, W., van Mechelen, P. H., & Wijkstra, P. (2021). European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 30(162), 210200. <https://doi.org/10.1183/16000617.0200-2021>

82. Verse T., Pirsig W. Meta-analysis of laser-assisted uvulopalatopharyngoplasty. What is clinically relevant up to now? *Laryngorhinootologie*. 2000. № 79 (5). P. 273–284. DOI: [10.1055/s-2000-8805](https://doi.org/10.1055/s-2000-8805)

83. Malis L. Electrosurgery. Technical note. *Journal of Neurosurgery*. 1996. Vol. 85? № 5. P. 970–975. DOI: [10.3171/jns.1996.85.5.0970](https://doi.org/10.3171/jns.1996.85.5.0970)

84. Radio frequency volumetric tissue reduction of the soft palate in subjects with sleep-disordered breathing / N. B. Powell, R. W. Riley, R. Troell, K. K. Li et al. *Chest*. 1998. Vol. 113, № 5. P. 1163–1174. DOI: [10.1378/chest.113.5.1163](https://doi.org/10.1378/chest.113.5.1163)

85. Radiofrequency volumetric reduction of the tongue. A porcine pilot study for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome / N. B. Powell,

R. W. Riley, C. Guilleminault et al. *Chest*. 1997. Vol. 111, № 5. P. 1348–1355.  
DOI: [10.1378/chest.111.5.1348](https://doi.org/10.1378/chest.111.5.1348)

86. Wright V. C. Contemporary Electrosurgery: Physics for Physicians. *The Journal of Family Practice*. 1994. Vol. 39, № 2. P. 119–122.

87. Leong A. C. A randomised controlled trial to compare postoperative pain in children undergoing tonsillectomy using cold steel dissection with bipolar haemostasis versus coblation technique. *Clin. Otolaryngol*. 2009. Vol. 34, № 6. P. 579–580. DOI: [10.1111/j.1749-4486.2009.02039.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2009.02039.x)

88. Olhoffer I. H., Leffel R. What's new in electrosurgery? Coblation: a new method for facial resurfacing. *Aesthet Dermatol Cosmet Surg*. 1999. Vol. 1. P. 31–33.

89. Колядич Ж. В. Програма вибору метода та прогнозування ефективності хірургічного втручання у хворих з синдромом обструктивного апное сну. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2016. № 1. С. 54–61.

90. Kountakis S. E. Metin Önerci. Rhinologic and Sleep Apnea Surgical Techniques. New York : Springer, 2007. – 433 p.

91. Vladykina E. V., Serebryakova I. J. Feature of the nasal surgery in snoring patients with hypertrophy of the inferior turbinate. *Theses XIX World Congress of Otho-Rhino-Laringolog*, 2009. Sao Paulo, Brazil. 2009. P. 32–33.

92. Desai T., Khan M., Bhatt N. Y. Positive airway pressure treatment of adult patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine Clinics*. 2010. Vol. 5, № 3. P. 347–359. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2010.05.003>

93. Vorona R. D., Ware J. C. Sleep disordered breathing and driving risk. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2002. Vol. 8, № 6. P. 506–510. DOI: [10.1097/00063198-200211000-00004](https://doi.org/10.1097/00063198-200211000-00004)

94. Long-term follow-up of patients with obstructive sleep apnea treated with uvulopalatopharyngoplasty / C. Janson, T. Gislason, H. Bengtsson et al. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997. № 123 (3). P. 257–262. DOI: [10.1001/archotol.1997.01900030025003](https://doi.org/10.1001/archotol.1997.01900030025003)

95. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis / H.-Y. Chiu, P.-Y. Chen, L.-P. Chuang et al. *Sleep Medicine Reviews*. 2017. P. 57–70. DOI: [10.1016/j.smr.2016.10.004](https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.10.004)

96. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians / A. Qaseem, P. Dallas, D. K. Owens, M. Starkey et al. *Annals of internal medicine*. 2014. Vol. 161, № 3. P. 210–220. DOI: [10.7326/M12-3187](https://doi.org/10.7326/M12-3187)

97. Validation of sleep nasendoscopy for assessment of snoring with bispectral index monitoring / H. Babar-Craig, N. K. Rajani, P. Bailey et al. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2012. № 269 (4). P. 1277–1279. DOI: [10.1007/s00405-011-1798-1](https://doi.org/10.1007/s00405-011-1798-1)

98. Boudewyns A., Marklund M., Hochban W. Alternatives for OSAHS treatment: selection of patients for upper airway surgery and oral appliances. *European Respiratory Review*, 2007. № 16 (106). P. 132–145. DOI: [10.1183/09059180.00010604](https://doi.org/10.1183/09059180.00010604)

99. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults / T. Young, M. Palta, J. Dempsey, J. Skatrud et al. *New England Journal of Medicine*. 1993. № 328 (17). P. 1230-1235. DOI: [10.1056/NEJM199304293281704](https://doi.org/10.1056/NEJM199304293281704)

100. Garvey J. F., Pengo M. F., Drakatos P., Kent B. D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *Journal of thoracic disease*. 2015. Vol. 7 (5). P. 920–929. DOI: [10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52](https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52)

101. Punjabi N. M. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008. № 5 (2). P. 136–143. DOI: [10.1513/pats.200709-155MG](https://doi.org/10.1513/pats.200709-155MG)

102. Yetkin O., Kunter E., Gunen H. CPAP compliance in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Breathing*. 2008. № 12 (4). P. 365–367. DOI: [10.1007/s11325-008-0188-4](https://doi.org/10.1007/s11325-008-0188-4)

103. Patino M., McAuliffe J., Francis L., Mohamed M. Obstructive sleep apnoea syndrome: anesthetic concerns. *International anesthesiology clinics*. 2012. Vol. 50, № 4. P. 41–53. DOI: [10.1097/AIA.0b013e31826e32af](https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e31826e32af)

104. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea / American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2014. Vol. 120, № 2. P. 268–286. DOI: [10.1097/ALN.0000000000000053](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000053)

105. Propofol depresses the hypoxic ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia / R. T. Blouin, H. A. Seifert, H. D. Babenco at al. *Anesthesiology*. 1993. Vol. 79, № 6. P. 1177–1182. DOI: [10.1097/00000542-199312000-00007](https://doi.org/10.1097/00000542-199312000-00007)

106. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans / T. J. Ebert, J. E. Hall, J. A. Barney at al. *Anesthesiology*. 2000. Vol. 93, № 2. P. 382–394. DOI: [10.1097/00000542-200008000-00016](https://doi.org/10.1097/00000542-200008000-00016)

107. Standards for basic anesthetic monitoring. American Society of Anesthesiologists ; веб сайт. URL: [file:///C:/Users/%D0%A5%D1%80%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BD%D0%B0/Downloads/standards-for-basic-anesthetic-monitoring%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/%D0%A5%D1%80%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BD%D0%B0/Downloads/standards-for-basic-anesthetic-monitoring%20(1).pdf) (дата звернення 15.02.2022).

108. Denysenko R., Dichtiaruk O., Naumenko O. Efekty stosowania propofolu i deksmetomidyny w trakcie wideoendoskopii snu: porównawcze badanie z Ukrainy. *Polski Przegląd Otorynolaryngologiczny*, 2020. T. 9, № 3. S. 12–16. DOI: [10.5604/01.3001.0014.4202](https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.4202).

109. Spicuzza L., Caruso D., Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2015. № 6 (5). P. 273–285. DOI: [10.1177/2040622315590318](https://doi.org/10.1177/2040622315590318)

110. Mannarino M. R., Di Filippo F., Pirro M. Obstructive sleep apnea syndrome. *European journal of internal medicine*. 2012. Vol. 23, № 7. P. 586–593. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.05.013>

111. Денисенко Р. Ю., Діхтярук О. В., Науменко О.М. Вплив модифікованої увулопалатофарингопластики на показники маси тіла та якості нічного сну у пацієнтів з низьким комплаєнсом до CPAP-терапії. *Оториноларингологія*. 2020. № 4 (3). С. 73–78. DOI: 10.37219/2528-8253-2020-4-73.

112. Obstructive sleep apnoea syndrome / Lévy P., Kohler M., McNicholas W. T., Barbé F. at al. *Nature reviews Disease primers*. 2015. № 1. Art. 15015. DOI: [10.1038/nrdp.2015.15](https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.15)

113. Marin J.M., Carrizo S. J., Vicente E., Agustí A. G. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *The Lancet*. 2005. № 365 (9464). P. 1046–1053. DOI: [10.1016/S0140-6736\(05\)71141-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71141-7)

114. Sutherland K., Phillips C. L., Cistulli P. A. Efficacy versus effectiveness in the treatment of obstructive sleep apnea: CPAP and oral appliances. *Journal of Dental Sleep Medicine*. 2015. Vol. 2, № 4. P. 175–181. DOI:[10.15331/jdsm.5120](https://doi.org/10.15331/jdsm.5120)

115. Sankar V. Physiologic Approach in Snoring and Obstructive Sleep Apnea. *Medscape*. 2021. Mar 09. 18 p. URL : <https://emedicine.medscape.com/article/869941-print> (дата звернення 18.03.2022).

116. Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two French sleep centers / J. L. Pépin, P. Leger, D. Veale, B. Langevin at al. *Chest*. 1995. Vol. 107, № 2. P. 375–381. DOI: [10.1378/chest.107.2.375](https://doi.org/10.1378/chest.107.2.375)

117. The management of Chronic Insomnia Disorder and Obstructive SLEEP Apnea: Synopsis of the 2019 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S.

Department of Defense Clinical Practice Guidelines / V. Mysliwiec, J. L. Martin, C. S. Ulmer, S. Chowdhuri et al. *Annals of internal medicine*. 2020. № 172 (5). P. 325–336. <https://doi.org/10.7326/M19-3575>

118. Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle / D. Friberg, T. Ansved, K. Borg, B. Carlsson-Nordlander et al. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998. Vol. 157, № 2. P. 586–593. DOI: [10.1164/ajrccm.157.2.96-06049](https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.2.96-06049)

119. Histological, ultrastructural, and physiological evaluation of a rat model of obstructive sleep apnea syndrome / Y. Liu, L. Gao, W. Lv, L. Lin et al. *Medical science monitor*. 2019. № 25. P. 1806–1813. DOI: [10.12659/MSM.913056](https://doi.org/10.12659/MSM.913056)

120. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010 / M. L. Gillison, T. Broutian, R. K. Pickard, Z. Y. Tong et al. *Journal List Jama*. 2012. № 307 (7). P. 693–703. DOI: [10.1001/jama.2012.101](https://doi.org/10.1001/jama.2012.101)

121. Prevalence of oral human papillomavirus infection among youth, Sweden / J. Du, C. Nordfors, A. Ährlund-Richter, M. Sobkowiak et al. *Emerging infectious diseases*. 2012. № 18 (9). P. 1468–1471. DOI: [10.3201/eid1809.111731](https://doi.org/10.3201/eid1809.111731)

122. Feller L., Khammissa R. A., Wood N. H., Lemmer J. Epithelial maturation and molecular biology of oral HPV. *Infectious agents and cancer*. 2009. № 4 (1). P. 1–9. DOI: [10.1186/1750-9378-4-16](https://doi.org/10.1186/1750-9378-4-16)

123. Investigation into the presence of human papillomavirus in patients with obstructive sleep apnea / B. J. Baldwin, D. Chitale, K. M. Chen, M. J. Worsham et al. *The Laryngoscope*. 2017. № 127 (5). P. 1231–1234. DOI: [10.1002/lary.26175](https://doi.org/10.1002/lary.26175)

124. Денисенко Р., Гичка С., Ніколаєнко С., Діхтярук О., Науменко О. Morphological changes in soft palatine tissues standing behind obstructive sleep apnea syndrome: general pattern and role of human papilloma virus. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2021. Т. 127, № 4. С. 30–37. DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(127\).2021.30-37](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(127).2021.30-37)

125. Денисенко Р. Ю., Науменко О. М., Діхтярук О. В. Морфологічні зміни тканин м'якого піднебіння у пацієнтів із синдромом обструктивного апное сну в аспекті обґрунтування вибору тактики оперативного лікування. *XIII з'їзд оториноларингологів України*, м. Одеса, 20–22 вер. 2021. Одеса, 2021, С. 29–30.

126. Arweiler N. B., Netuschil L. The oral microbiota. *Microbiota of the Human Body*. 2016. № 902. P. 45–60. DOI: [10.1007/978-3-319-31248-4\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4_4)

127. The oral microbiome—an update for oral healthcare professionals. *British dental journal* / M. Kilian, I. L. C. Chapple, M. Hannig, P. D. Marsh at al. *British Dental Journal*. 2016. № 221 (10). P. 657–666. DOI: [10.1038/sj.bdj.2016.865](https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.865)

128. Gami A. S., Caples S. M., Somers V. K. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2003. Vol. 32, № 4. P. 869-894. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(03\)00069-0](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(03)00069-0)

129. Analysis of the Salivary Microbiome in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients / P. Jia, J. Zou, S. Yin, F. Chen at al. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2020. № 23. Art. ID 6682020. <https://doi.org/10.1155/2020/6682020>

130. Yeshuroon-Koffler K., Shemer-Avni Y., Keren-Naus A., Goldbart A. D. Detection of common respiratory viruses in tonsillar tissue of children with obstructive sleep apnea. *Pediatric pulmonology*. 2015. № 50 (2). P. 187–195. DOI: [10.1002/ppul.23005](https://doi.org/10.1002/ppul.23005)

131. Mashaqi S., Gozal D. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: gut dysbiosis as the mediator? *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2019. 1№ 5 (10). P. 1517–1527. DOI: [10.5664/jcsm.7990](https://doi.org/10.5664/jcsm.7990)

132. Silva G. E., Goodwin J. L., Vana K. D., Quan S. F. Obstructive sleep apnea and quality of life: comparison of the SAQLI, FOSQ, and SF-36 questionnaires. *Southwest J Pulm Crit Care*. 2016. № 13 (3). P. 134–137. DOI: [10.13175/swjpc082-16](https://doi.org/10.13175/swjpc082-16)

133. Mortality and Apnea Index in Obstructive Sleep Apnea / J. He, M. H. Kryger, F. J. Zorick at al. *Chest*. 1988. № 94 (1). P. 9-14. DOI:<https://doi.org/10.1378/chest.94.1.9>

134. Franklin K. A., Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *Journal of Thoracic Disease*. 2015. № 7 (8). P. 1305–1311. DOI: [10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.11](https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.11)

135. Jordan A. S., McSharry D. G., Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014. № 383 (9918). P. 736–747. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)60734-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60734-5)

136. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults / L. J. Epstein, D. Kristo, P. J. Strollo at. al. *J Clin Sleep Med*. 2009. № 5 (3). P. 263–276.

137. Does CPAP lead to change in BMI? / R. Redenius, C. Murphy, E. Orsquo, M. Al-Hamwi at. al. *J Clin Sleep Med*. 2008. № 4 (03). P. 205–209.

138. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea / W. J. Randerath, J. Verbraecken, S. Andreas, G. Bettega at. al. *Eur Respiratory Soc*. 2011. №. 2011. P. 1000–1021. DOI: [10.1183/09031936.00099710](https://doi.org/10.1183/09031936.00099710)

139. Conventional polysomnography is not necessary for the management of most patients with suspected obstructive sleep apnea. Noninferiority, randomized controlled trial / J. Corral, M. Á. Sánchez-Quiroga, C. Carmona-Bernal, Á. Sánchez-Armengol et. al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017. № 196 (9). P. 1181–1190. DOI: [10.1164/rccm.201612-2497OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201612-2497OC)

140. Denysenko R., Dikhtiaruk O., Naumenko O. Effects of advanced uvulopalatopharyngoplasty on the results of respiratory polygraphy in patients with low compliance to CPAP therapy [Updated Abstract e-Posters]. *ERS 2021. Congress of the European Rhinologic society in collaboration with ISIAN and IRS, Sep 26–30, 2021, Thessaloniki, Greece. 2021. 1 p.*



141. Daabiss M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2011. № 55 (2). P. 111–115. DOI: [10.4103/0019-5049.79879](https://doi.org/10.4103/0019-5049.79879)

142. Науменко О. М.; Денисенко Р. Ю. Лікування больового синдрому у пацієнтів після операцій на м'якому піднебінні. *Оториноларингологія*, 2022. № 6 (5). С. 73–77. DOI [10.37219/2528-8253-2022-6-73](https://doi.org/10.37219/2528-8253-2022-6-73)

## ДОДАТКИ

### Додаток А

#### БЕРЛІНСЬКА АНКЕТА

Зріст (м)                      Вага (кг)                      Вік                      Стать  
 Будь-ласка, оберіть правильну відповідь на запитання  
 Категорія 1.

1. Чи Ви хропите?
  - a) Так
  - b) Ні
  - c) Не знаю.
2. Ваш храп
  - a) Дещо голосніший за дихання
  - b) По гучності відповідає розмові
  - c) Голосніший за розмову.
3. Як часто Ви хропите?
  - a) Майже кожен день
  - b) 3–4 рази на тиждень
  - c) 1–2 рази на тиждень
  - d) 1–2 рази на місяць
  - e) Зрідка або ніколи.
4. Чи турбує Ваше хропіння інших людей?
  - a) Так
  - b) Ні
  - c) Не знаю.
5. Чи хто-небудь відмічав, що у Вас є зупинки дихання під час сну?
  - a) Майже кожен день
  - b) 3–4 рази на добу
  - c) 1–2 рази на добу
  - d) 1–2 рази на місяць
  - e) Зрідка або ніколи.

Категорія 2.

6. Як часто Ви відчуваєте втому або сонливість після сну?
  - a) Майже кожен день
  - b) 3–4 рази на добу
  - c) 1–2 рази на добу
  - d) 1–2 рази на місяць

- e) Зрідка або ніколи.
7. Як часто протягом дня Ви відмічаєте втому або сонливість?
- a) Майже кожен день  
b) 3–4 рази на добу  
c) 1–2 рази на добу  
d) 1–2 рази на місяць  
e) Зрідка або ніколи.
8. Чи були моменти відключення або засинання за кермом?
- a) Так  
b) Ні.

Якщо Ваша відповідь Так, то

9. Як часто це відбувається?
- a) Майже кожен день  
b) 3–4 рази на добу  
c) 1–2 рази на добу  
d) 1–2 рази на місяць  
e) Зрідка або ніколи.

Категорія 3.

10. Чи маєте Ви підвищений артеріальний тиск?
- a) Так  
b) Ні.

Оцінка результатів тесту.

Категорія 1

Питання 1. За відповідь Так — 1 бал.

Питання 2. За відповідь **c** або **d** — 1 бал.

Питання 3. За відповідь **a** або **b** — 1 бал.

Питання 4. За відповідь **a** — 1 бал.

Питання 5. За відповідь **a** або **b** — 2 бали.

Категорія 1 вважається позитивною, якщо отримано 2 та більше балів.

Категорія 2.

Питання 6. За відповідь **a** або **b** — 1 бал.

Питання 7. За відповідь **a** або **b** — 1 бал.

Питання 8. За відповідь **a** — 1 бал.

Категорія 2 вважається позитивною, якщо отримано 2 та більше балів.

Категорія 3 вважається позитивною, якщо відповідь на 10 запитання **Так** або індекс маси тіла становить понад 30 кг/м<sup>2</sup>.

Високим ризиком СОАС вважається наявність хоча б двох позитивних категорій.

Низький ризик вважається, якщо лише одна категорія позитивна або всі негативні.

Питання 9 оцінюється окремо.

**Додаток Б****СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ****Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації**

*Статті, опубліковані у наукових фахових виданнях України:*

1. Денисенко Р., Гичка С., Ніколаєнко С., Діхтярук О., Науменко О. Morphological changes in soft palatine tissues standing behind obstructive sleep apnea syndrome: general pattern and role of human papilloma virus. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2021. Т. 127, № 4. С. 30–37. DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(127\).2021.30-37](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(127).2021.30-37) (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела, висновки сформульовано самостійно).

2. Денисенко Р., Діхтярук О., Науменко О. Вплив модифікованої увулопалатофарингопластики на показники маси тіла та якості нічного сну у пацієнтів з низьким комплаєнсом до срап-терапії. *Оториноларингологія*, 2020. № 4 (3). С. 73–78. DOI: 10.37219/2528-8253-2020-4-73. (Автором проведено обстеження пацієнтів, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовано зі співавторами)

*Статті, опубліковані у виданнях іноземних держав:*

3. Denysenko R., Dichtiaruk O., Naumenko O. Efekty stosowania propofolu i deksmetomidyny w trakcie wideoendoskopii snu: porównawcze badanie z Ukrainy. *Polski Przegląd Otorynolaryngologiczny*, 2020. Т. 9, № 3. S. 12–16. DOI: 10.5604/01.3001.0014.4202. (Автором проведено обстеження пацієнтів, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовано самостійно).

## Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

*Тези виступів на конференціях:*

4. Denysenko R., Dikhtiaruk O., Naumenko O. Effects of advanced uvulopalatopharyngoplasty on the results of respiratory polygraphy in patients with low compliance to CPAP therapy [Updated Abstract e-Posters]. *ERS 2021. Congress of the European Rhinologic society in collaboration with ISIAN and IRS, Sep 26–30, 2021, Thessaloniki, Greece. 2021. 1 p.*

5. Денисенко Р. Ю., Науменко О. М., Діхтярук О. В. Морфологічні зміни тканин м'якого піднебіння у пацієнтів із синдромом обструктивного апное сну в аспекті обґрунтування вибору тактики оперативного лікування. *XIII з'їзд оториноларингологів України, м. Одеса, 20–22 вер. 2021. Одеса, 2021, С. 29–30.*