



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

---

**КАТЕДРА ПО ПРОПЕДЕВТИКА НА ВЪТРЕШНИТЕ БОЛЕСТИ**

**Д-Р РАДОСЛАВ ГЕОРГИЕВ БИЛЮКОВ**

**АФЕКТИВНИ И КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ  
ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СИНДРОМ  
НА ОБСТРУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд

За присъждане на образователната и научна степен „доктор“ по  
научна специалност 03.01.17 – Белодробни болести

***Научни ръководители:***

*Проф. д-р Даниела Стоичкова Петрова, дм*

*Проф. д-р Вихра Крумова Миланова, дмн*

**София, 2019**

Дисертационният труд е **191** стандартни машинописни страници, съдържа **18** таблици, **32** фигури и **6** Приложения. Литературната справка включва **199** заглавия – **12** на кирилица и **187** на латиница.

Изследванията, свързани с дисертацията, и проследяването на пациентите са извършени в Лабораторията по сънна апнея и Клиниката по пропедевтика на вътрешните болести на УМБАЛ „Александровска“ при МУ – София.

Дисертантът е лекар и хоноруван асистент в КПВБ на УМБАЛ „Александровска“, МУ – София.

Дисертационният труд е обсъден и насрочен за защита от Катедрения съвет на Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“ – МУ – София.

### **Научно жури:**

1. Проф. д-р **Огнян Борисов Георгиев**, вътрешен член от академичния състав на МУ – София, Ръководител на КПВБ, МФ, МУ – София
2. Проф. д-р **Даниела Стоичкова Петрова**, вътрешен член от академичния състав на МУ – София, Научен ръководител на докторанта, професор при КПВБ, МФ, МУ – София
3. Проф. д-р **Димитър Георгиев Попов**, външен член за МУ – София; Началник на втора вътрешна клиника с отделения по пулмология и фтизиатрия и клинична алергология при Медицински институт на МВР – София
4. Доц. д-р **Мая Йорданова Стоименова-Попова**, външен член за МУ – София, Ръководител на Катедра по психиатрия и медицинска психология, МУ – Плевен
5. Доц. д-р **Павлина Цветкова Глоговска-Николова**, външен член за МУ – София; доцент към Катедра "Кардиология, пулмология и ендокринология", Сектор „Пулмология“; МУ – Плевен

### **Резервни членове:**

1. Проф. д-р **Димитър Темелков Костадинов**, резервен вътрешен член от академичния състав на МУ – София, Ръководител на Клиничен център по белодробни болести, МУ – София
2. Проф. д-р **Благой Иванов Маринов**, резервен външен член за МУ – София, Катедра "Патофизиология", МУ – Пловдив

Защитата на дисертационния труд ще се състои **07.03.2019** година от ..... часа в залата на КПВБ при МУ – София.

Материалите по защитата са на разположение в канцеларията на КПВБ при МУ – София.

# СЪДЪРЖАНИЕ

|                                                                                                  |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Използвани съкращения .....</b>                                                               | <b>4</b>  |
| <b>Въведение .....</b>                                                                           | <b>5</b>  |
| <b>1. Цел и задачи .....</b>                                                                     | <b>7</b>  |
| <b>2. Материали и методи .....</b>                                                               | <b>8</b>  |
| 2.1. Материали .....                                                                             | 8         |
| 2.2. Методи .....                                                                                | 10        |
| 2.2.1. Клинични методи .....                                                                     | 10        |
| 2.2.2. Инструментални методи .....                                                               | 10        |
| 2.2.3. Психологични методи .....                                                                 | 11        |
| 2.2.4. Лабораторни методи .....                                                                  | 15        |
| 2.2.5. Статистически методи .....                                                                | 16        |
| <b>3. Резултати .....</b>                                                                        | <b>17</b> |
| 3.1. Характеристика на антропометричните данни .....                                             | 17        |
| 3.2. Характеристика на показателите свързани с архитектуриката<br>на съня .....                  | 18        |
| 3.3. Характеристика на дихателните нарушения по време на сън .....                               | 23        |
| 3.4. Характеристика на когнитивния статус на участниците .....                                   | 26        |
| 3.4.1. Дневна сънливост .....                                                                    | 26        |
| 3.4.2. Памет .....                                                                               | 29        |
| 3.4.3. Кратка невропсихологична скала .....                                                      | 31        |
| 3.4.5. Внимание .....                                                                            | 32        |
| 3.5. Характеристика и анализ на афективните изменения при СОСА .....                             | 35        |
| 3.6. Характеристика на мелатониновата секреция и циркадния<br>ритъм на мелатонин .....           | 41        |
| 3.7. Проследяване на болните .....                                                               | 45        |
| <b>4. Обсъждане .....</b>                                                                        | <b>55</b> |
| <b>5. Заключение .....</b>                                                                       | <b>87</b> |
| <b>6. Изводи .....</b>                                                                           | <b>89</b> |
| <b>7. Приноси на дисертационния труд .....</b>                                                   | <b>90</b> |
| <b>8. Публикации, участия в конгреси и проекти, свързани<br/>    с дисертационния труд .....</b> | <b>91</b> |
| <b>9. Приложения .....</b>                                                                       | <b>93</b> |

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

### На латиница

|                   |                                                                                    |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>5-HT</b>       | – 5-hydroxytryptamine                                                              |
| <b>AHI</b>        | – apnea/hypopnea index                                                             |
| <b>BDI</b>        | – Beck Depression Inventory                                                        |
| <b>BDNF</b>       | – brain-derived neurotrophic factor                                                |
| <b>BPAP/BiPAP</b> | – bi-level positive airway pressure                                                |
| <b>CPAP</b>       | – continuous positive airway pressure                                              |
| <b>CREB</b>       | – cAMP response element-binding protein                                            |
| <b>CRH</b>        | – corticotropin-releasing hormone                                                  |
| <b>DSM</b>        | – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders                            |
| <b>ELISA</b>      | – enzyme-linked immunosorbent assay                                                |
| <b>ESS</b>        | – Epworth sleepiness scale                                                         |
| <b>ICD</b>        | – International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems |
| <b>MMPI</b>       | – Minnesota Multiphasic Personality Inventory                                      |
| <b>MMSE</b>       | – Mini-Mental State Examination                                                    |
| <b>NREM</b>       | – non-REM, non-rapid eye movements' sleep                                          |
| <b>PLM</b>        | – periodic limb movements                                                          |
| <b>PSG</b>        | – polysomnography                                                                  |
| <b>RDI</b>        | – respiratory disturbance index                                                    |
| <b>REM</b>        | – rapid eye movements sleep                                                        |
| <b>SCL-90</b>     | – Symptom Check List 90                                                            |
| <b>SSRI</b>       | – selective serotonin reuptake inhibitors                                          |
| <b>MAP</b>        | – mitogen-activated protein kinase                                                 |
| <b>TMT</b>        | – Trial Making Test                                                                |

### На кирилица

|             |                                                                                            |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>АХИ</b>  | – апнея/хипопнея индекс                                                                    |
| <b>БАР</b>  | – биполярно афективно разстройство                                                         |
| <b>ВНС</b>  | – вегетативна нервна система                                                               |
| <b>ГДП</b>  | – горни дихателни пътища                                                                   |
| <b>ЕЕГ</b>  | – електроенцефалография                                                                    |
| <b>ЕКГ</b>  | – електрокардиограма                                                                       |
| <b>ЕМГ</b>  | – електромиография                                                                         |
| <b>ЕО</b>   | – електроокулография                                                                       |
| <b>МКБ</b>  | – Международна статистическа класификация на болестите и проблемите, свързани със здравето |
| <b>НДТ</b>  | – Невротично-депресивен тест на Т. Ташев                                                   |
| <b>НИВ</b>  | – неинвазивна вентилация                                                                   |
| <b>ОСА</b>  | – обструктивна сънна апнея                                                                 |
| <b>ПСГ</b>  | – полисомнография                                                                          |
| <b>СОСА</b> | – синдром на обструктивна сънна апнея                                                      |
| <b>СПИН</b> | – синдром на придобита имунна недостатъчност                                               |
| <b>ХОББ</b> | – хронична обструктивна белодробна болест                                                  |
| <b>цАМФ</b> | – цикличен аденозин монофосфат                                                             |
| <b>ЦНС</b>  | – централна нервна система                                                                 |

## ВЪВЕДЕНИЕ

През последното столетие се отбелязва нарастващ интерес към съня като феномен и в частност патологичните процеси, свързани с него. Този процес се съпътства от редица открития като: електрическата активност на мозъка, системите, свързани със събуждането, циркадната система, съня с бързи очни движения – REM, и др. Въпреки тези открития медицината на съня съществува едва от четири десетилетия. За развитието на тази област са необходими множество клинични проучвания, обособяване и развитие на клинични звена, промяна в обществената нагласа и политики, свързани с осъзнаване на влиянието, което различните разстройства по време на сън оказват върху обществото. Понастоящем медицината на съня търпи бурно развитие – откриват се нови заболявания и нови методи на лечение, прогнозата се подобрява, внедрява се и се налага интердисциплинарният и екипен подход към пациенти с разстройства, свързани със съня. Новите открития на фундаменталните медицински дисциплини започват да хвърлят светлина върху сложността и комплексността на съня и нарушенията в него.

Сред широкия спектър от патологични състояние по време на сън централно място заемат нарушенията в дишането. Дихателните нарушения по време на сън са сериозен медико-социален проблем, тъй като се характеризират с висока степен на болестност, разнообразен коморбидитет и предизвикват сериозни социални и здравни проблеми, изискващи огромни финансови ресурси. Синдромът на обструктивна сънна апнея е най-често срещаното дихателно нарушение по време на сън и представлява хронично състояние, нарушаващо архитектурата на съня, и е сред водещите причина за ексцесивна дневна сънливост, повишен сърдечно-съдов риск, метаболитни нарушения, когнитивни и афективни промени. В етиопато-

генезата на синдрома на обструктивна сънна апнея се предполага участие на механизми от централната нервна система, свързани с регулацията на мускулния тонус по време на сън. Въвлечени са серотониновата и норадреналиновата трансмитерна система, които имат и основна роля в регулирането на афекта и когнитивните функции. Коморбидитетът на дихателни нарушения по време на сън и афективните и когнитивните промени имат сериозни последствия върху качеството на живот и ежедневно функциониране на пациентите и в значителна степен влошава прогнозата на заболяването. Лечението с неинвазивна вентилация може да намали симптомите на сънливост, да подобри някои когнитивни функции и да повлияе върху афективни изменения при пациентите.

Единственият начин да се гарантира възстановяването на болните е прецизната екипна работа и интердисциплинарен подход за постигането на добър терапевтичен ефект. Ранното диагностициране и терапия на дихателните нарушения по време на сън са предпоставка за добро психично състояние и социална адаптация. От друга страна, разпознаването и третирането на налични дихателни нарушения по време на сън при болни с депресивен синдром или когнитивна дисфункция, би могло да окаже благоприятно влияние върху психичния статус и да изиграе важна роля в терапевтичния процес. Широкото разпространение на коморбидитета между депресивен синдром, когнитивни нарушения и обструктивна сънна апнея налага подробното изучаване на клиничните и терапевтичните аспекти на проблема и активно търсене на патогенетични връзки между тях. Това може значително да подобри диагностиката и терапевтичния отговор при посочената група пациенти.

## 1. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящото проспективно проучване е да се анализират честотата и тежестта на афективните и когнитивните нарушения при пациенти със синдром на обструктивна сънна апнея във връзка с промените в циркадния ритъм на мелатонина и да се оцени влиянието на терапията с продължително положително налягане върху психичното състояние на пациентите.

За изпълнение на целта на изследването са поставени следните задачи:

1. Да се изследват тежестта на дихателните нарушения и десатурационните епизоди по време на сън, както и промените в архитектурата на съня при пациенти със синдром на обструктивна сънна апнея.

2. Да се оцени честотата на депресивните симптоми и когнитивните нарушения на пациентите.

3. Да се изследва циркадният ритъм на мелатонин при пациенти с дихателни нарушения по време на сън.

4. Да се определи зависимостта между нарушенията в циркадния ритъм на мелатонина и проявата на когнитивни нарушения и депресивни симптоми.

5. Да се отчете влиянието на лечение с неинвазивна вентилация върху наблюдаваните параметри.

## 2. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

### 2.1. Материали

В настоящото проучване са включени 193-ма души, на възраст над 18 години, разделени в две групи: болни от СОСА и контролна група здрави лица. Групата на болни от СОСА се състои от 138 души, контролната група наброява 55 човека.

Пациентите със СОСА отговарят на посочените по-долу включващи и изключващи критерии.

Диагностиката на дихателните нарушения по време на сън е осъществена посредством нощна полисомнография, въз основа на апнея-хипопнея индекса, съгласно изискването на международните ръководства, според които се определят три степени на тежест на заболяването (табл. 1).

**Таблица 1. Класификация на тежестта на СОСА според апнея/хипопнея индекса**

| Степен на ОСА          | индекс      |
|------------------------|-------------|
| I степен лека          | AHI 5-14.9  |
| II степен средно-тежка | AHI 15-29.9 |
| III степен тежка       | AHI > 30    |

*AHI – апнея/хипопнея индекс, отразяващ брой дихателни нарушения за 1 час*

Всички участници са включвани доброволно, след подписване на писмено информирано съгласие. В него са пояснени извършваните процедури с ползите и евентуалните рискове от тях. Пациентите са свободни да напуснат проучването по всяко време.

В проучването не са включвани пациенти с възпалителни или злокачествени заболявания на белия дроб, пневмоторакс, остра или декомпенсирана хронична дихателна недостатъчност, както и лица с предшестващо лечение с СРАР. Изключващ критерий за участие са

тежки сърдечно-съдови заболявания – високостепенна артериална хипертония, тежки ритмично-проводни нарушения, остър миокарден инфаркт, нестабилна ангина пекторис, тежка сърдечна недостатъчност (III-IV функционален клас), след мозъчен инсулт, инфекциозни заболявания, хронични вирусни хепатити и чернодробна цироза; чернодробна недостатъчност, хронична бъбречна недостатъчност. Обект на изследване не са и имунокомпрометирани пациенти (с неоплазми, след органна трансплантация, СПИН, хематологични заболявания, вродени имунодефицитни състояния, системни заболявания на съединителната тъкан), пациенти с алкохолна или наркотична зависимост и такива с тежки психични заболявания (шизофрения, БАР с тежко протичане, тежък депресивен епизод със или без психотични симптоми, маниен епизод, рекурентна депресия, както и бременни жени, пациенти с тежка неконтролирана ендокринна патология. От проучването ще бъдат изключвани пациенти с някое от гореописаните заболявания, новопоявили се в периода на проекта.

Контролната група от здрави доброволци включва клинично здрави хора, без анамнестични данни за дихателни нарушения по време на сън, с нормални инструментални изследвания: ЕКГ и нощна пулсоксиметрия, като останалите изключващи критерии са същите както в групата на пациентите.

И за двете групи изключващ критерий е предшестващо лечение с мелатонин, работа на смени, както и заболявания, свързани с нарушения на циркадния ритъм на бодърстване/сън.

Изследваните лица са пациенти на Лабораторията по сънна апнея и Клиниката по пропедевтика на вътрешните болести на УМБАЛ „Александровска“ – Медицински университет – София, включени в проучването през периода 2011-2016 г.

Контролната група се състои от хора от общата популация, които са набирани през същия период.

## **2.2. Методи**

Методите на изследване, част от настоящото проучване, са следните:

### **2.2.1. Клинични методи:**

- анамнеза и общ статус (за всички участници);
- антропометрични данни – възраст, пол, ръст, тегло, индекс на телесната маса (ИТМ), обиколка на шията.

### **2.2.2. Инструментални методи**

*2.2.2.1. Електрокардиограма* – стандартна 12-канална (за изключване на значима сърдечно-съдова патология).

*2.2.2.2. Полисомнография* – метод за записване на различни физиологични параметри и промените, които настъпват с тях по време на сън. Чрез нея се мониторират мозъчната активност (ЕЕГ), движенията на очите (ЕОГ – електроокулография), мускулната активност (електромиография – ЕМГ), сърдечния ритъм (електрокардиография – ЕКГ), проходимостта на въздухоносните пътища, осъществява се пулсоксиметрия. Прилага се за диагностициране на различни нарушения на съня – нарколепсия, периодични движения на краката, парасомнии, инсомнии, сънна апнея.

Диагнозата сънна апнея се поставя чрез полисомнографски запис, като е необходимо наличието на над 5 епизода на обструктивни или централни апнеи/хипопнеи на час (апноично-хипопноичен индекс – АНІ).

Полисомнографията е осъществена чрез 64-канален полисомнограф Computedics.

*2.2.2.3. Нощна пулсоксиметрия* – осъществена чрез Medair LS1-9R – комбиниран перкутанен пулсоксиметър и капнограф за

измерване и записване на кислородната сатурация и въглероден диоксид в издишания въздух. Представлява скринингов метод за изключване на дихателни нарушения по време на сън (съответно десатурационни епизоди) и се прилага при участниците от контролната група.

### 2.2.3. Психологични методи

2.2.3.1. *Тест на Лурия за заучаване на 10 думи.* Тестът е разработен от Александър Лурия. Заучаването на 10 думи цели оценка на състоянието на паметовите функции, активността на вниманието и уморяемост при изследвания. Изследват се три основни паметови процеса: запомняне (фиксация), възпроизвеждане (репродукция) и задържане (ретенция). Методът протича в три етапа. Първият изследва фиксацията. Етапът се състои в прочитане на набор от 10 думи, които изследваният трябва да запомни и повтори. Това се случва 5 пъти поред. Вторият етап изследва репродукция, а третият – ретенция. Последните два етапа протичат приблизително 1 час след първия. Първо изследваният трябва да се опита да си припомни набора от 10 думи (възпроизвеждане), след това изследвателят прочита отново набора и изследваният се опитва да го повтори отново (задържане). За изследването са използвани два набора думи. **Набор 1:** *топка, пчела, огън, палто, круша, плоча, птица, бира, куче, река.* **Набор 2:** *вода, слънце, кирка, сено, куфар, канал, заек, шапка, пара, котка.* Всеки етап се изчислява отделно. Резултат под 84% на някой от етапите означава увреда в паметовите способности.

2.2.3.2. *Скала за сънливост на Epworth (The Epworth Sleepiness Scale – ESS).* Чрез нея се измерва общото ниво на дневна сънливост или средната предразположеност на изследвания в ежедневието. Скалата е добре валидирана, широко използвана

и надеждна. ESS е световен стандарт като метод за измерване на дневна сънливост. Въпросникът се състои от 8 твърдения. Всяко твърдение има 4 точкова скала за отговор със стойност от 0 до 3. Твърденията обхващат 8 различни ситуации, в които човек може да почувства унес или да заспи. Провеждането на теста отнема 2 до 3 минути. Максималният сбор точки в теста е 24, като повече от 7 точки се свързва с изявена дневна сънливост. Сборът над 9 точки е свързан с клинични нива на изява на дневна сънливост и на изследваните с такъв резултат се препоръчва консултация със специалист. В изследването е използвана стандартизирана на български версия на теста. Оценката на дневната сънливост се прави както следва:

- 5 точки – норма;
- 6-10 точки – висока нормална сънливост;
- 11-12 точки – лека ексцесивна дневна сънливост;
- 13-15 точки – умерена ексцесивна дневна сънливост;
- 16-24 точки – тежка ексцесивна дневна сънливост.

2.2.3.3. *Кратка невропсихологична скала (MMSE)* – ефективен скринингов метод, посредством който се разграничават лицата с когнитивни нарушения от здравите лица. Това е метод, който може да се използва за системна и задълбочена оценка на психическото състояние. Представлява тест, съставен от 11 въпроса, изследващ 5 сфери на когнитивната функция: ориентация, регистриране, внимание и изчисление, припомняне и реч. Скалата е ефективна за скриниране на възрастни с когнитивни нарушения, настанени в лечебни заведения. Провеждането на теста отнема 5 до 10 минути. Всеки въпрос се точкува по специфичен начин. Максималният брой точки в MMSE е 30. Резултат от 23 или по-малко точки е показателен за когнитивни нарушения. От създаването си през 1975 г. *Кратката невропсихо-*

*логична скала* е утвърдена и широко използвана както в клиничната практика, така и в клинични проучвания. В изследването се използва стандартизирана за България версия на MMSE от Psychological Assessment Resources. Използваната версия на стандартизацията е от 29 юли 2008 г.

**2.2.3.4. Тест за последователно свързване (Trail Making Test – TMT).** Изисква бързо разпознаване на символното значение на числа и букви; способност за задържане на вниманието и неколккратно преглеждане на страницата за намиране на следващия символ; гъвкавост в интегрирането на цифровите и буквените серии и извършването на всичко това под натиска на времеви срок. TMT изследва вниманието, психомоторната скорост, екзекутивните функции и общото когнитивно функциониране на пациента. Тестът се състои от две части – част А и Б. В изследването е използвана версията за възрастни, в която двете части се състоят от по 25 кръга, съдържащи символ. В част А изследването лице трябва да свърже последователно 25-те кръга съдържащи числата от 1 до 25, като започне от 1 и свърже кръговете в логическа последователност до 25. В част Б трябва да се свържат в комбинирана последователност 25-те кръга, съдържащи числа и букви. Двете части на теста се оценяват по отделно, като се отчитат секундите, за които е изпълнена задачата. Грешките в попълването на теста също се отчитат, но те не влияят пряко на резултата на изследвания. За част А резултати над 39 секунди се свързват с лека до умерена когнитивна увреда. При част Б за резултати, показващи когнитивна увреда, се считат тези над 85 секунди. В изследването е използвана стандартизирана на български версия на теста от The Neuropsychology Center. Използваната версия е от 2008 г.

**2.2.3.5. Самооценъчна скала за депресия на Zung** – кратък въпросник за самооценка, използван за изследване на степента на деп-

ресивни състояния (лека, умерена или тежка). Въпросникът се състои от 20 твърдения, оценяващи афективни и соматични симптоми, асоциирани с депресия. Всяко твърдение се оценява по скала от 1 до 4 съответно на отговорите: никога или рядко; понякога; често; много често или винаги.

Резултатите в теста варират от 20 до 80 точки. Над 44 точки означават наличие на депресивна симптоматика. В изследването е използван стандартизиран на български вариант на скалата.

*2.2.3.6. Невротично-депресивен тест (НДТ) на Т. Ташев* е самооценъчен въпросник, използван за изследване на степента на тревожни и депресивни състояния (лека, умерена или тежка). Въпросникът се състои от 69 твърдения, които оценяват афективни и соматични симптоми, асоциирани с тревожност и депресия. На всяко твърдение се отговаря с положителен или отрицателен отговор. Точкуват се само позитивните отговори. Резултатите в теста варират от 0 до 69 точки. Наличие на тревожно-депресивна симптоматика се констатира при получени над 17 точки от теста. В изследването е използвана оригиналната версия на теста.

*2.2.3.7 Скала на Hamilton.* Тя се използва като стандарт, с който се определят мерките срещу депресия и други тестове. Целта на тази скала е чрез определяне на сериозността на депресивното състояние при пациента, да се назначи точното лечение. Тестът може да се проведе преди започване на лечението и отново след определен период от началото на терапията. Скалата на Хамилтън е тестов механизъм за измерване на степента на депресивната симптоматика при отделните пациенти, обикновено лица, при които със сигурност е установено наличието на депресия. Въпросникът се състои от 17 или 21 теми, в зависимост от версията, избрана от специалиста, провеждащ теста. В проучването е използван вариантът с 21 теми с оглед

на по-прецизна оценка на психичния статус. Всеки пациент с данни за депресивни симптоми от самооценъчните скали е оценен по скалата на Хамилтън. В проучването е използвана версия на български език 26.03.2007 г.

#### **2.2.4. Лабораторни методи**

*2.2.4.1 Рутинни хематологични и биохимични показатели* – за изключване на съпътстващи заболявания, които биха могли да са изключващ критерий.

*2.2.4.2 Циркаден ритъм на мелатонин.* Изследването на циркадния ритъм на мелатонин се провежда се посредством изследване на мелатонин в слюнка 4 пъти в денонощието (06 ч., 14 ч., 22 ч., 02 ч.) при стандартни условия. Пробите се вземат със специално подготвена саливета (минимум 0,5 ml), след което се центрофугират 10 min на 2000-3000 G и замразяват на -20° C. Болните трябва да легнат за сън в 22 часа. Светлините, включително телевизори, компютри и др., се изключват. Необходимо условие за правилното вземане на пробите е пациентът да не се храни, да не приема течности, да не дъвче дъвка, да не си мие зъбите 30 min преди това. В противен случай, устата трябва да се изплакне със студена вода 5 min преди вземане на пробите. Проби не могат да се вземат при пациенти с патологични лезии или възпалителни огнища в устната кухина поради риск от контаминиране с кръв. Мелатонинът в пробите слюнка се изследва чрез ELISA, със специално подготвени за целта китове. Многото недостатъци на директното изследване на плазмените нива на мелатонин (честите венепункции, травмиране на болните, неприложимост в домашни условия и др.) са довели до разработване и верифициране на метода за измерване на мелатониновите нива в слюнка. Има данни, че подобно на много хормони мелатонинът се среща в човешкия организъм под 2 форми – на свързана с протеини фракция и на свободна фракция, като свързаната варира

между 61 и 85% при отделните индивиди, но остава постоянна величина през нощта. Съществува добре изразена корелационна зависимост между свободния мелатонин в плазмата и нивата му в слюнката. Последният факт говори, че нивата на мелатонин в слюнката са отражение на свободната фракция на хормона. Melatonin Direct Saliva ELISA китовете се използват за директно количествено определяне на мелатонин в човешка слюнка, който кореспондира със свободния мелатонин в плазмата. Самият тест се провежда съобразно основните принципи на ELISA. Въпреки големите интериндивидуални вариации в нивата на мелатонина, като референтни стойности на посочения кит за изследване се прилагат под 5 pg/ml през деня и над 10 pg/ml през нощта.

#### **2.2.5. Статистически методи**

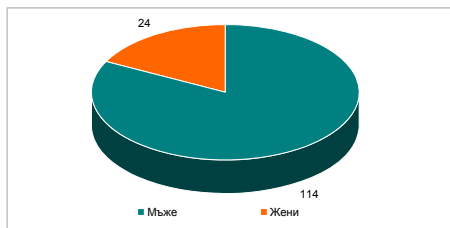
Статистическата обработка на резултатите е извършена чрез IBM SPSS Statistics v. 19, v. 25 на операционна система Windows 10. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, се приема  $p \leq 0.05$ . Използвани са вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, стандартна грешка на средната, корелационен анализ, регресионен анализ, графични изображения. За търсене на зависимост между две качествени променливи е приложен тестът на Фишер.

### 3. РЕЗУЛТАТИ

#### 3.1. Характеристика на антропометричните данни

Пациентите от изследваната група със синдром на обструктивна сънна апнея са 138, съответно 24 жени (14.4%) и 114 мъже (82,6%) – фиг. 1.

**Фигура 1. Разпределение на болните от СОСА по пол**



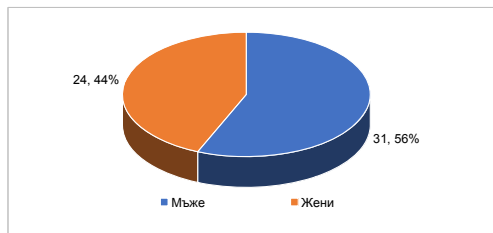
Средната възраст в групата е 50,65 години (стандартно отклонение 11,558), а средният индекс на телесната маса е 37,75 със стандартно отклонение 6,76 – табл. 2.

**Таблица 2. Възраст и индекс на телесната маса в групата на болните**

|         | N   | Минимална | Максимална | Средна | Стандартно отклонение |
|---------|-----|-----------|------------|--------|-----------------------|
| Възраст | 138 | 22        | 74         | 50,43  | 11,248                |
| BMI     | 138 | 25,00     | 47,00      | 37,75  | 4,9131                |
| Брой    | 138 |           |            |        |                       |

Контролната група в изследването е съставена от 55 здрави индивиди, разпределени по пол, възраст и индекс на телесната маса, както е показано съответно на фиг. 2 и табл. 3.

**Фигура 2. Разпределение на по пол в контролната група**



**Таблица 3. Възраст и индекс на телесната маса в контролната група**

|         | N  | Минимална | Максимална | Средна | Стандартно отклонение |
|---------|----|-----------|------------|--------|-----------------------|
| Възраст | 55 | 27        | 74         | 47.24  | 11,396                |
| BMI     | 55 | 24,5      | 43,0       | 33,35  | 4,1833                |
| Брой    | 55 |           |            |        |                       |

Не се наблюдава статистически значима разлика между възрастта и индекса на телесната маса в двете групи ( $p = 0,078$  за индекса на телесната маса между двете групи и  $p = 0,06$  за възраст) – фиг. 3. Двете изследвани групи са сходни по възраст и индекс на телесната маса.

### **3.2. Характеристика на показателите, свързани с архитектониката на съня**

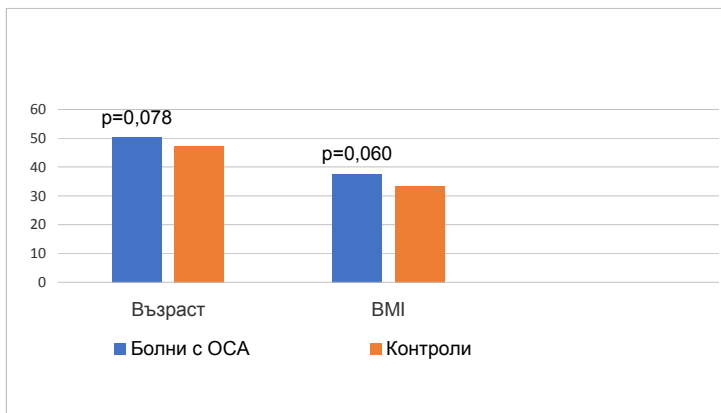
Оценката на съня е реализирана чрез охарактеризиране на средната му продължителност за цялата група, както и на отделните му фази (фаза – 1, 2, 3, 4 на non-REM съня, и REM фазата). Анализирани са индексът на събужданията и ефикасността на съня. Отбелязан е средният период до заспиването, както и средният период до настъпване на REM фазата.

Средната ефективност на съня при изследваните пациенти със СОСА е 82,41% ( $\pm 15,81$ ), съответно с минимална ефективност – 35,1%, и с максимална – 99,4%. Средният индекс на събуждане (arousal index) е 37,26 ( $\pm 25.17$ ).

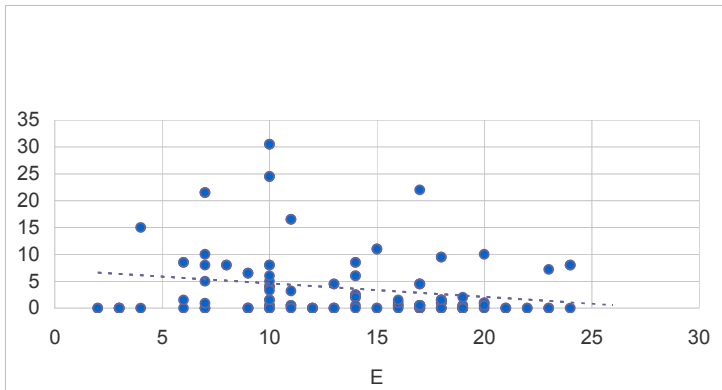
Времето до заспиването (sleep latency) е средно 3,54 min ( $\pm 6,32$ ), а до настъпването на REM съня е 149,70 min ( $\pm 85,94$ ). Трябва да се отбележи, че при 35 пациенти (25,36%) сънят настъпва веднага или в рамките на минута след лягането и изгасването на светлините в стаята. Този феномен се наблюдава при болните с високо ниво на дневна сънливост, измерено чрез скалата на Epworth, със статистически значима обратна връзка ( $p < 0,012$ ),

т.е. пациентите с високи резултати по скалата на Epworth заспиват за много кратко време – фиг. 4.

**Фигура 3. Средна възраст и BMI в двете групи**



**Фигура 4. Зависимост на параметъра *sleep latency* от нивото на дневна сънливост  $p = 0,012$**

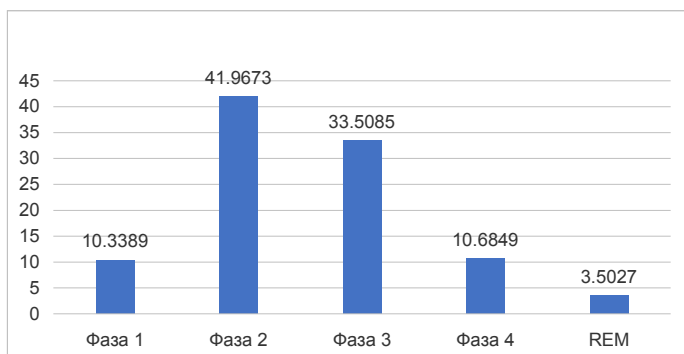


Средната продължителност на фаза 1, фаза 2, фаза 3 и фаза 4 на non-REM и на REM съня са отбелязани в табл. 4 и фиг. 5 в процентно съотношение.

**Таблица 4. Архитектоника на съня при пациентите със СОСА**

|        | Минимум | Максимум | Средно  | Стандартно отклонение |
|--------|---------|----------|---------|-----------------------|
| Фаза 1 | 0,20    | 44,60    | 10,3389 | 10,40099              |
| Фаза 2 | 3,50    | 80,10    | 41,9673 | 17,05112              |
| Фаза 3 | 1,30    | 84,20    | 33,5085 | 18,72216              |
| Фаза 4 | 0,00    | 70,30    | 10,6849 | 13,94533              |
| REM    | 0,00    | 23,00    | 3,5027  | 5,25487               |

**Фигура 5. Архитектониката на съня в групата със СОСА**



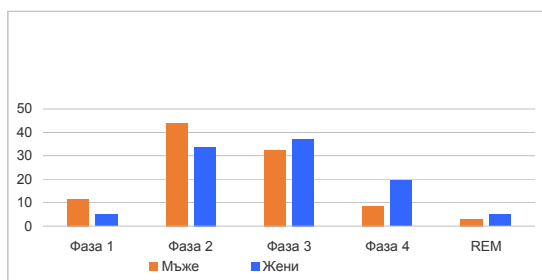
Характерни за архитектурата на съня при пациенти със СОСА са фрагментацията, честите събуждания (*arousal*), значително повишеният относителен дял на повърхностните фази (главно фаза 2 на NREM), при редуциране на REM фазата и на дълбокия бавно-вълнов сън (фази 3 + 4 на NREM). Посочените полисомнографски параметри представляват комплекс променливи, въз основа на който може да се определи качеството на съня.

Междуполовите разлики в характеризиращите архитектурата на съня параметри, са отразени в табл. 5 и фиг. 6.

**Таблица 5. Междуполови разлики в архитектуриката на съня**

|        |        | Пол   |       | Значимост |
|--------|--------|-------|-------|-----------|
|        |        | Мъже  | Жени  |           |
| Фаза 1 | средно | 11,65 | 4,81  | P < 0,01  |
| Фаза 2 | средно | 43,92 | 33,72 | P < 0,01  |
| Фаза 3 | средно | 32,63 | 37,20 | P < 0,01  |
| Фаза 4 | средно | 8,63  | 19,34 | P < 0,01  |
| REM    | средно | 3,16  | 4,93  | P < 0,01  |

**Фигура 6. Междуполови разлики в архитектуриката на съня**



Както става ясно от табл. 5, в изследваната група средните стойности за продължителност на отделните фази на съня при двата пола се различават статистически значимо. При жените в по-малка степен са редуцирани фази 4 и REM, отколкото при мъжете. Тези резултати се подкрепят и от проучването на S. Redline, H. L. Kirchner, S. F. Quan и др.

Логично резултатите от статистическия анализ на параметрите, свързани с архитектуриката на съня и дихателните нарушения по време на сън, показват статистически значими корелационни зависимости, отразени в табл. 6.

Интерес представляват корелациите на апнея/хипопнея индексът с останалите параметри на съня. Данните разкриват, че високият АНІ води до скъсено време за REM сън ( $r = -0.307$ ,  $p = 0.001$ ). Тази връзка се характеризира с обратна посока и е умерена по сила. По-силна е зависимостта на АНІ от индекса на микросъбужданията (Arousal Index). Този феномен е очакван, като се има предвид фактът, че появата на дихателно нару-

шение по време на сън, съпътствано от десатурация, често води до събуждане. Аналогично параметърът Arousal Index е свързан и със средната десатурация и с относителната част от времето, прекарано в сън, със сатурация под 90%.

**Таблица 6. Корелационни зависимости между параметри, отразяващи архитектурата на съня и тежестта на дихателните нарушения по време на сън**

|                           |   | Фаза 1 | Фаза 2 | Фаза 3 | Фаза 4 | REM   | Arousal index | REM latency | Sleep latency | Ефикасност на съня |
|---------------------------|---|--------|--------|--------|--------|-------|---------------|-------------|---------------|--------------------|
| Средна десатурация        | r | -,078  | -,009  | ,125   | -,010  | -,246 | ,358          | -,049       | -,251         | ,315               |
|                           | p | ,393   | ,924   | ,171   | ,915   | ,006  | ,000          | ,661        | ,005          | ,000               |
| Минимална сатурация       | r | ,067   | ,166   | -,172  | -,101  | ,221  | -,172         | ,157        | ,254          | -,325              |
|                           | p | ,466   | ,068   | ,058   | ,268   | ,015  | ,058          | ,158        | ,005          | ,000               |
| Сън с понижена сатурация% | r | -,163  | -,302  | ,371   | ,093   | -,286 | ,204          | ,067        | -,215         | ,264               |
|                           | p | ,073   | ,001   | ,000   | ,309   | ,001  | ,024          | ,551        | ,017          | ,003               |
| AHI                       | r | -,008  | ,135   | ,071   | -,142  | -,307 | ,480          | ,092        | -,083         | -,032              |
|                           | p | ,933   | ,137   | ,439   | ,118   | ,001  | ,000          | ,411        | ,363          | ,727               |

От друга страна, прави впечатление, че параметърът sleep latency, който отразява бързината на заспиването и е директен маркер за сънливост, зависи от променливите, свързани с нощната сатурация, но не и от апнея/хипопнея индекса. Голямата средна десатурация води до понижен sleep latency (по-бързо заспиване) –  $p = 0.005$  при корелационен коефициент с отрицателен знак  $r = -0.251$ . Ниската минимална сатурация по време на сън също води до понижен sleep latency и ускорено време за заспиване със значимост  $p = 0.005$ ;  $r = 0.254$ . Високият относителен дял на съня с понижена сатурация допринася за сънливост и ускорено заспиване (редуцира sleep latency) –  $p = 0.017$  при отрицателен корелационен коефициент.

Сънят с бързи очни движения (REM) е сред най-важните параметри, характеризиращи цялостната структура на съня. От тази гледна точка интерес представляват факторите, които могат да доведат до промяната му. Съгласно корелационната таблица относителният дял на REM намалява при висока средна десатурация с ниска минимална сатурация. Тежката степен на синдрома на обструктивна сънна апнея с високи стойности на АНН, както и високият относителен дял от съня със сатурация под 90% са фактори за понижаване на продължителността на REM.

### **3.3. Характеристика на дихателните нарушения по време на сън**

Характеристиката на дихателните нарушения по време на сън е направена въз основа на индекса апнея/хипопнея; индексите за обструктивна, централна и смесена апнея и хипопнея, средната и минималната сатурация на кислорода, както и относителната част от времето прекарано в сън, през което пациентът е със сатурация под 90%.

Средният индекс апнея/хипопнея в групата на пациентите, страдащи от дихателни нарушения по време на сън, бе изчислен на 58,39/час. При по-голяма част от пациентите регистрираните дихателни нарушения по време на сън са от обструктивен тип – съответно апнея и хипопнея. Индексите на смесена и централна апнея, които отразяват броя на съответните нарушения за 1 час, бяха изчислени средно на 2,02 и 0,33. На табл. 7 са представени променливите, отразяващи профила на дихателните нарушения по време на сън при изследваната група.

На фиг. 7 е показан абсолютният, а на фиг. 8 – относителният дял на дихателните нарушения, охарактеризирани със средните стойности на съответните индекси.

Въз основа на апнея/хипопнея индекса, като интегрален показател за настъпилите дихателни събития по време на сън, пациентите могат да се класифицират в три групи по тежест на заболяването: лека (АпИ 5-14,9), средно тежка (15-29,9) и тежка степен (над 30). Кохортата болни с диагностициран синдром на обструктивна сънна апнея се състои от: 9 случая (6.52%) с лека степен на заболяване; 14 случая (10.14%) – със средно тежка и 115 случая (83,33%) с тежка степен. Абсолютният и относителният дял на болни в трите подгрупи са изобразени на фиг. 9.

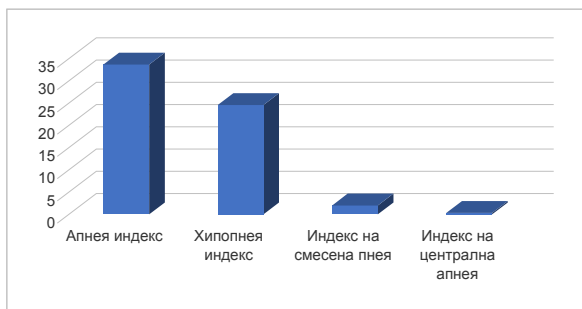
Средните нива на десатурация, които се наблюдават по време на апноично-хипопноичните паузи, са 10,2660% ( $\pm 4,72$ ), с минимални нива на десатурация – 4%, максимални – 20%. Времето на сън, прекарано със сатурация под 90% за цялата група, е средно 50% от съня, като минималната продължителност е 5,1%, а максималната 99,9%. Последният параметър е изразен в относителен дял от времето с цел сравнимост. Времето за сън на отделните пациенти е различно.

Най-ниската измерена сатурация е 45%, като средно за групата, показателят се равнява на 62,9%. (табл. 7).

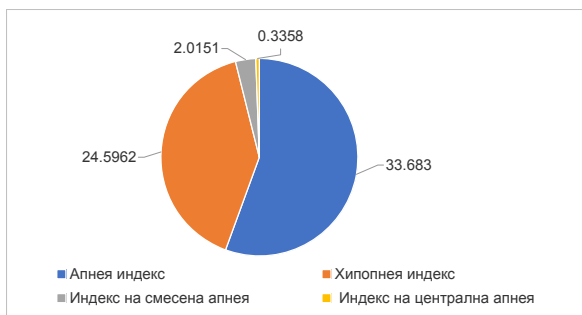
**Таблица 7. Характеристика на дихателните нарушения по време на сън**

|                                         | <b>N</b> | <b>Минимум</b> | <b>Максимум</b> | <b>Средно</b> | <b>Стандартно отклонение</b> |
|-----------------------------------------|----------|----------------|-----------------|---------------|------------------------------|
| АпИ                                     | 138      | 8,90           | 126,40          | 58,3906       | 28,59082                     |
| Апнея индекс                            | 138      | 0,00           | 103,30          | 33,6830       | 28,67729                     |
| Хипопнея индекс                         | 138      | 1,00           | 68,00           | 24,5962       | 15,15506                     |
| Индекс на смесена апнея                 | 138      | 0,00           | 12,90           | 2,0151        | 3,38676                      |
| Индекс на централна апнея               | 138      | 0,00           | 5,10            | 0,3358        | 0,85307                      |
| Средна десатурация                      | 138      | 4,0            | 20,00           | 10,2660       | 4,72294                      |
| Най-ниска сатурация                     | 138      | 45,00          | 93,00           | 62,9245       | 16,83843                     |
| Време от съня (%) със сатурация под 90% | 138      | 5,10           | 99,90           | 52,3208       | 29,82979                     |

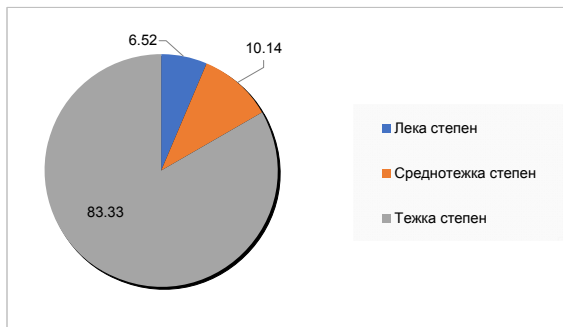
**Фигура 7. Характеристика на дихателните нарушения по време на сън**



**Фигура 8. Относителен дял на дихателните нарушения по време на сън като част от общия апнея/хипопнея индекс**



**Фигура 9. Разпределение на случаите по тежест на СОСА**



### **3.4. Характеристика на когнитивния статус на участниците**

#### **3.4.1. Дневна сънливост**

След изследването на групата болни от СОСА с ESS резултатите показват, че 48 от изследваните са с тежка форма на дневна сънливост (34,78%), 57 имат лека или умерена форма на симптома (41.30%), останалите участници (25% от групата – 33-ма души) са здрави или в границата на нормата, съответно 20 и 13 случая. Общо 105 души от кохортата на пациентите показват симптоми на ексцесивна дневна сънливост. Средната стойност на групата за ESS е 12.75 ( $\pm 5.4$ ). За сравнение в контролната група средната стойност за EES е 5.15 ( $\pm 2.23$ ). Контролната група има статистически значимо по-ниски резултати по ESS спрямо групата със СОСА,  $p < 0,001$  – фиг. 10.

При разглеждане спрямо тежестта на сънна апнея групата със СОСА показва тенденция за по-ниски средни резултати на изследваните с лека ( $9 \pm 1$ ) и умерена ( $9.67 \pm 5.27$ ) спрямо тези с тежка сънна апнея ( $13.7 \pm 5.73$ ), но тя не е статистически значима ( $p = 0.14$ ).

Спрямо честотата на различните по тежест случаи на дневна сънливост при изследваните с  $AHI > 30$  66 души (57.39%) от пациентите показват симптоми на дневна сънливост: 43-ма (37.4%) – с тежка дневна сънливост, и 23-ма (20%) – с лека или умерена степен. При пациенти с умерена и лека сънна апнея 3-ма души (13.04%) са тежка дневна сънливост, 9 (39.13%) показват наличие на умерена или лека дневна сънливост и 11 (47.82%) са здрави или в рамките на нормата.

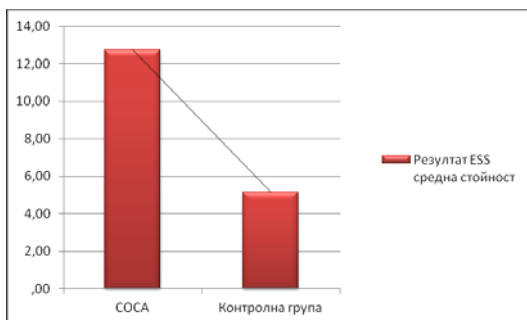
При направен анализ на резултатите, получени след изследване с ESS и тези на AHI, се откри пряка умерена корелационна връзка ( $r = 0.206$ ,  $p < 0.023$ ), която показва връзката между COCA и симптомите на дневна сънливост и потвърждава ESS като стандарт при скрининг и диагностициране на сънна апнея (фиг. 11).

Показателят дневна сънливост е не само основен симптом при пациенти с дихателни нарушения по време на сън. Дневната сънливост, измерена чрез скалата Epworth, е обвързана със статистически значими корелационни зависимости и с други параметри на полисомнограмата.

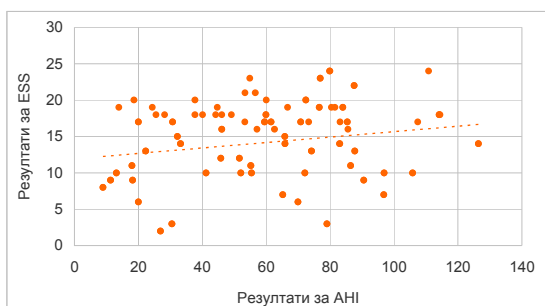
Статистическата обработка на извадката демонстрира силна зависимост на сбора точки от скалата за сънливост и времето (изразено в относителен дял) от съня със сатурация на кислорода под 90%. Връзката е правопрпорционална и умерена към силна с коефициент  $r = 0,441$ ,  $p < 0,001$ . Повече сън с абнормна кислородна сатурация води до по-изразена дневна сънливост – фиг. 12.

Макар и по-слабо с коефициент  $r = 0.396$ , но все още при ниво на значимост  $p < 0,001$  дневната сънливост на пациентите, измерена по скалата на Epworth, зависи от средната десатурация по време на сън, като връзката е положителна – фиг. 13. Подобна зависимост свързва проявите на дневна сънливост с най-ниската сатурация по време на сън. Корелацията е статистически значима  $r = -0.364$ ,  $p < 0.001$ , с отрицателен знак. По-ниската минимална сатурация по време на сън се свързва с по-висок сбор точки по скалата на Epworth.

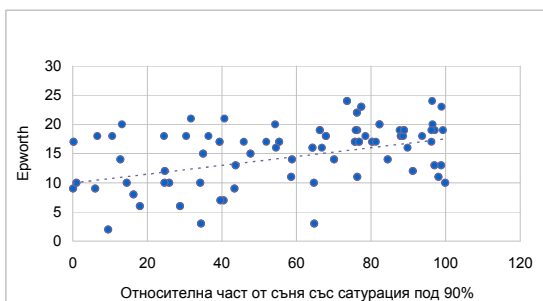
**Фигура 10. Сравнение на средните стойности на резултата от ESS при болните от СОСА и контролната група**



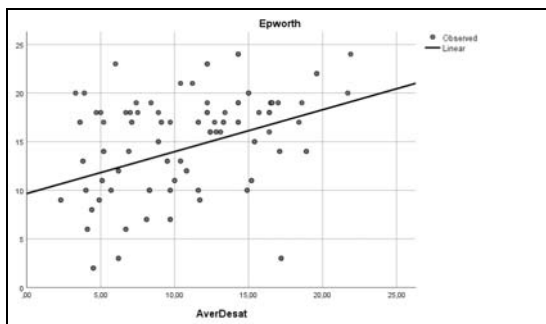
**Фигура 11. Резултати от ESS и AHI по случаи, показващи пряка умерена корелационна връзка между тежестта на сънна апнея и дневна сънливост ( $r = 0.206$ ,  $p < 0.023$ )**



**Фигура 12. Умерена към силна зависимост на дневната сънливост от времето, прекарано в сън със сатурация на кислорода под 90%**



**Фигура 13. Връзка между степента на сънливост, измерена чрез скалата на Epworth, и средната десатурация**



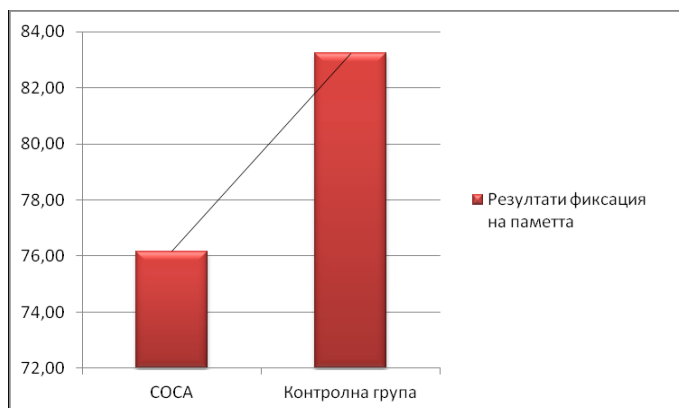
### 3.4.2. Памет

При измерването на паметовата функция „фиксация“ чрез теста *Заучаване на 10 думи* средният резултат на групата със СОСА е 76.17 ( $\pm 10.42$ ). Според резултатите 23-ма души (16.66%) са здрави, 89 (64.49%) са с лека увреда, 20 (14.49%) са с умерена увреда и 6 човека (4.34%) имат значителна увреда на паметовите функции. Според тежестта на АНІ няма значимо отношение в средните резултати: тежка сънна апнея – 75.54 ( $\pm 10.33$ ), умерена сънна апнея – 74.67 ( $\pm 15.47$ ), лека сънна апнея – 79.33 ( $\pm 9.45$ ) ( $p = 0.831$ ).

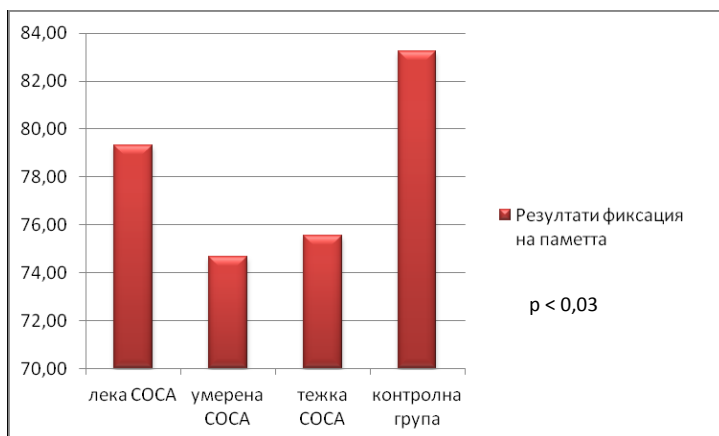
При изследване на пациентите с тежка степен на сънна апнея, АНІ > 30/час, 5-ма болни (4.34%) са със значима увреда, 24 (20.86%) – с умерена, 70 (60.86%) са с лека увреда на фиксацията на паметта, а 16 пациенти (13,91%) са здрави.

Разпределението при тези с умерена и лека степен на сънна апнея според АНІ показва 1 пациент (4.35%) със значима увреда, 16 (69.57%) с лека и 6 (26.09%) – здрави лица. Средният резултат на контролната група е 83.23 ( $\pm 9.85$ ), което е значимо по-висок резултат от този на цялата група болни от СОСА и разкрива по-добра фиксация на паметта ( $p < 0.035$ ) (фиг. 14). Същата зависимост се наблюдава и при сравнение между контролната група и пациентите с тежка степен на АНІ ( $p < 0.03$ ) (фиг. 15).

**Фигура 14. Сравнение на средни стойности на резултати на групата със СОСА и контролната група за фиксация на паметта ( $p < 0,035$ )**



**Фигура 15. Сравнение на средните стойности на резултати за фиксация на паметта, разделени по групи спрямо тежестта на СОСА, плюс контролна група ( $p < 0,03$ )**



При измерването на способността за репродукция на паметта при втората част от теста *Заучаване на 10 думи*, средният резултат на групата със СОСА е  $79.95 (\pm 16.08)$ . Резултатите от

изследваните от групата показват, че 14 (10.14%) са със значима увреда на паметовата репродукция, 20 души (14.49%) имат умерено нарушение, 37 (26.81%) – леко, а 67 човека (48.55%) са здрави. Спрямо тежестта на сънната апнея средните на групите са, както следва: 96.67 ( $\pm$  5.77) за болните с лека степен, 74.2 ( $\pm$  21.78) за тези с умерена степен и 80.57 ( $\pm$  15) за лицата с тежка форма. Не се наблюдава статистически значима тенденция между средните на трите групи.

Що се отнася до разпределението по случаи при страдащите от лека и умерена степен има общо 8 (34.78%) изследвани със значима, умерена и лека увреда и 15 (65.22%) здрави. При тези с тежка форма на сънна апнея 10 души (8,95%) са със значима увреда на паметовата репродукция, 16 души (13,91%) са с умерено нарушение, 33 (28.70%) са с лека увреда и 56 (48.70%) са здрави. Спрямо цялата група болни от СОСА, контролите имат средна стойност от 88.92 ( $\pm$  14.06), което показва тенденция за по-добри репродуктивни паметови способности при контролите, но не е статистически значима ( $p = 0.077$ ).

При изследването на ретенционната функция на паметта всички лица (група със СОСА и контролна група) показаха максимални резултати с изключение на 1 случай, но и той е в рамките на нормата. Въпреки това няма статистически значима тенденция между средните стойности на изследвания показател на двете групи ( $p = 0.574$ ).

#### *3.4.3. Кратка невропсихологична скала*

При изследването с MMSE групата със СОСА има средна стойност на резултатите 26.91 ( $\pm$  2.58). Резултатите на изследваните лица показват, че 25 души (18.12%) от групата имат леки когнитивни нарушения, 25 (18.12%) са в границата на нормата и 88 (63.76%) са здрави. Средните стойности според тежестта на АНІ са, както следва: за лека степен 28.67 ( $\pm$  0.58), за умерена

степен 27.17 ( $\pm 2.56$ ) и за тежка степен 26.77 ( $\pm 2.62$ ). Тези резултати не показват статистическа значимост в отношението по между си. Според степента на заболяването при леката и умерената форма на сънна апнея трима (13,04%) са с леки когнитивни нарушения, а останали от групата са здрави или в рамките на нормата. При тежката форма на сънна апнея 22-ма (19.13%) са с леки нарушения. Останалите 80.87% от тази група са здрави или в норма. Средният резултат от изследването на контролната група е 28.15 ( $\pm 1.52$ ) и макар че е по-висок от този на групата със СОСА, отношението не е статистически значимо.

Дори при сравнение на контролите с тази част от групата със СОСА, които имат тежка степен на болестта, тенденцията за по-добри когнитивни способности при контролите остава статистически невалидна.

#### *3.4.4. Внимание*

При изследването с TMT част А средният резултат от времето за попълване на теста на групата със СОСА е 43.58 секунди ( $\pm 12.84$ ). Резултатите от изследваните от групата показват, че 38 души (27.54%) са със значима увреда, 35 (25.36%) – с лека или умерена, 62-ма (44.93%) са в рамките на нормата, а трима (2.17%) са здрави. Спрямо тежестта на сънната апнея средните стойности на групите са: 46.33 секунди ( $\pm 18.01$ ) за болните с лека степен, 40.5 секунди ( $\pm 11.89$ ) за тези с умерена степен и 43.89 секунди ( $\pm 12.79$ ) за лицата с тежка форма. Не се наблюдава статистически значима тенденция в отношението между средните показатели на трите групи. Що се отнася до разпределението по случаи при страдащите от лека и умерена степен 10 (43,48%) от изследваните са с тежка и лека или умерена увреда, а останалите са в рамките на нормата. При лицата с тежка форма на сънна апнея 30 (26.08%) са с тежка увреда, 34 (29.57%) са с леко или умерено нарушение, а останалите участници – 44,35%, са в рамките на нормата или са здрави. Спрямо цялата група със СОСА, контроли-

те имат средна стойност от 37.54 секунди ( $\pm 14.17$ ), което разкрива тенденция за по-добри общи когнитивни способности при контролите, но не е статистически значима ( $p = 0.104$ ). При сравнение на контролите с тази част от болните със СОСА, страдаща от тежка степен на болестта, тенденцията се засилва, но не достига статистическа значимост ( $p = 0.083$ ).

При измерването на общото когнитивно функциониране чрез ТМТ част Б средният резултат при попълване на теста на групата със СОСА е 87.05 секунди ( $\pm 32.25$ ). Според резултатите – 45 души (32.61%) са здрави, 28 (20.29%) са в рамките на нормата, 48 (34.78%) са с лека или умерена увреда и 17 участника (12.32%) страдат от тежко увреждане на когнитивните способности. Според тежестта на АНН няма значима разлика в средните резултати: тежка сънна апнея – 92.59 секунди ( $\pm 33.61$ ), умерена сънна апнея – 63.67 секунди ( $\pm 12.29$ ), лека сънна апнея – 72.67 секунди ( $\pm 38.79$ ) ( $p = 0.112$ ). При изследваните с тежка степен на сънна апнея (АНН > 30/час) 17 (14.78%) от болните са с тежка, 47 (40.87%) – с лека или умерена увреда, а останалите са здрави или в рамките на нормата по отношение на изследването с ТМТ част Б. Средният резултат на контролната група е 76.62 секунди ( $\pm 32.61$ ), което е по-добър резултат от този на цялата група със СОСА, но не показва статистически значима по-добра когнитивна функция ( $p = 0.317$ ). Същата зависимост се наблюдава и при сравнение между контролната група и изследваните лица с тежка степен на АНН ( $p = 0.163$ ) (табл. 8).

**Таблица 8. Средни стойности на времето, нужно за завършване на ТМТ част А и Б, за групата със СОСА, групата с тежка форма на болестта и контролната група**

| Група      | Болни от СОСА | Болни от СОСА тежка степен | Контролна група |
|------------|---------------|----------------------------|-----------------|
| ТМТ част А | 43.58 s       | 43.89 s                    | 37.54 s         |
| ТМТ част Б | 87.05 s       | 92.59 s                    | 76.62 s         |

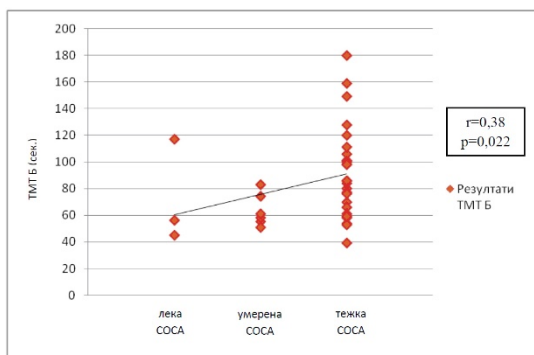
*Липсват статистически значими отношения между средните*

При направен корелационен анализ, изследващ връзката между АНІ, ВМІ и тестовите, измерващи когнитивните способности, не бе открита значима корелационна връзка. Открива се статистически значима слаба към умерена права зависимост между резултатите от EES и TMT част Б ( $r = 0.210$ ,  $p = 0.032$ ). Това означава, че на пациентите с по-висока дневна сънливост отнема по-дълго време да завършат теста, съответно вниманието, психомоторната скорост и общото когнитивно функциониране са нарушени в по-голяма степен. От друга страна, разпределението на случаите по тежест на АНІ показва връзка между резултатите от TMT част Б и разпределението на случаите по степен на нарушение при TMT част Б. Налице е умерена права зависимост между разпределението по тежест на АНІ и резултатите от изследването с TMT част Б ( $r = 0.38$ ,  $p = 0.022$ ) (фиг. 16). Това показва, че болните с по-тежка форма на СОСА се нуждаят от повече време за завършване на TMT част Б, което предполага наличие на когнитивни увреждания. Втората връзка го доказва.

Между разпределението по тежест на АНІ и разпределението по степен на увреда на когнитивните функции според TMT част Б съществува права умерена връзка ( $r = 0.424$ ,  $p = 0.01$ ). Тя разкрива, че с повишаване тежестта на СОСА вероятността за нарушение на вниманието, психомоторната скорост, ексекутивните функции и общото когнитивно функциониране се повишава.

Не са установени други важни зависимости на полисомнографските параметри, характеризиращи архитектурата на съня, и аспектите от когнитивното функциониране на пациентите.

**Фигура 16. Умерена права зависимост между тежестта на СОСА и резултатите от TMT част Б**



### 3.5. Характеристика и анализ на афективните изменения при СОСА

Диагнозата *депресивен епизод* се поставя въз основа на критериите на МКБ-10. Оценката на тежестта на симптомите се базира на скалите Zung и Hamilton. Според МКБ-10 депресивният епизод се дели на лек, умерено тежък и тежък в зависимост от проявените симптоми и тежестта им.

При оценка на резултатите от интервюто със страдащите от синдром на обструктивна сънна апнея във връзка с критериите на МКБ-10 за депресивен епизод става ясно, че 59 пациенти (42.75% от изследваната група) проявяват депресивни симптоми. Това прави честотата на депресия при пациентите със СОСА значително по-висока от общата популация, в която пожизнената честота се движи между 10-20%. Подобен резултат показва и сравнението на пациентската група с групата здрави доброволци. Честотата на индивиди с депресивна симптоми в контролната група възлиза на 9,09%.

От посочените 59 болни със сънна апнея и съпътстващи депресивни симптоми, по-голямата част – 42-ма (30,43% от цялата група), отговарят на критериите за лек депресивен епизод, 15 пациенти (10.87% от цялата група) покриват критериите за средно тежък депресивен епизод и 2-ма (1.45%) са с тежка депресия.

Подобни резултати се постигат и при изследване на тежестта на депресивните симптоми със Самооценъчна скала за депресия на Zung. Групата болни от СОСА има средна стойност на резултатите 39,66 ( $\pm 6,236$ ). Резултатите на изследваните лица показват, че в групата 3-ма (2.17%) показват сбор точки еквивалентен на тежка депресивна симптоматика, 16 (11,59%) са с умерена форма, 46 (33,33%) имат леки симптоми, а останалите отричат депресивна симптоматика по разглежданата скала. Според скалата на Zung честотата на наблюдаваните депресивни симптоми се изчислява на 47.10% от групата.

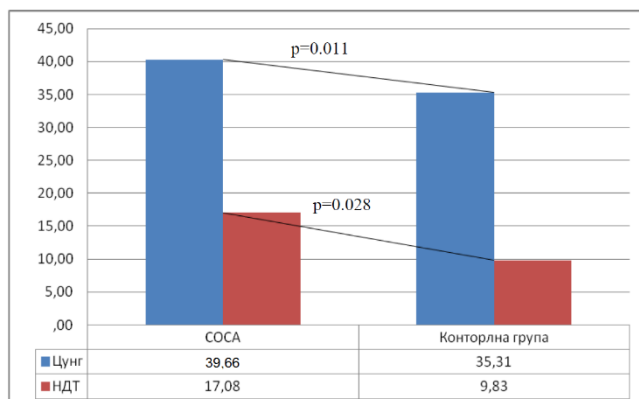
Средните стойности според тежестта на АНІ са както следва: за лека степен 38.67 ( $\pm 4.93$ ), за умерена степен 38.17 ( $\pm 8.61$ ) и за тежка степен 40.4 ( $\pm 5.12$ ). Тези резултати не показват статистическа значимост в отношението по между си. Не се наблюдава и статистически значима връзка свързана с честотата на депресивните симптоми при от отделните подгрупи – лека, средно тежка и тежка степен на синдрома на обструктивна сънна апнея. Въпреки това, впечатление прави фактът, че всички случаи с тежка депресивна симптоматика имат и тежка по степен сънна апнея. Средният резултат от изследването на контролната група е 35.31 ( $\pm 4.44$ ). Разликите в средните за резултати между двете групи показват статистически значима разлика ( $p = 0.011$ ). При сравнение на контролите с тази част от групата със СОСА, които имат тежка степен на болестта тенденцията за по-рядка депресивна симптоматика при контролите се засилва ( $p = 0.003$ ).

При измерването с НДТ средният резултат на групата със СОСА е 17.08 ( $\pm 10.76$ ). Според резултатите от тях 24 души (17.39%) са здрави, 50 (36.23%) са с преневротично състояние, 29 (21.01%) са с лек невротизъм, 18 души (13.04%) с умерен и 17 (12,31%) имат тежък невротизъм. Според тежестта на АНІ няма значимо отношение на средните резултати: тежка сънна апнея

– 15.85 ( $\pm$  10.95), умерена сънна апнея – 17.33 ( $\pm$  8.52), лека сънна апнея – 15.5 ( $\pm$  6.36) ( $p = 0.831$ ).

Средният резултат на контролната група е 9.83 ( $\pm$  4.09), което е значимо по-нисък резултат от този на цялата група болни от СОСА и показва по-редки депресивни и невротични периоди в контролната група ( $p = 0.028$ ). Същата зависимост се наблюдава и при сравнение на контролната група и лицата от изследваната група с тежка степен на АНІ, но тя не е статистически значима ( $p = 0.074$ ) – фиг. 17.

**Фигура 17. Сравнение на средните стойности от Самооценъчна скала за депресия на Zung и НДТ между групата със СОСА и контролната**



При анализа на резултатите от двата теста, измерващи афективни изменения, не бе открита значима връзка на АНІ с депресивните симптоми. Не се наблюдава и статистически значима зависимост между афективните симптоми и относителния дял на различните фази на съня.

Важна зависимост, която се оформя при статистическия анализ на данните, е между времето до настъпване на съня и сбора точки по скалата на Zung. Пациентите с висок сбор точки, кореспондиращи с депресивни симптоми, заспиват по-бързо, като нивото на значимост е  $p = 0.023$ ;  $r = -0.198$ . Ниска стойност на sleep latency кореспондира с висока стойност по Zung. Това е на пръв поглед необичаен

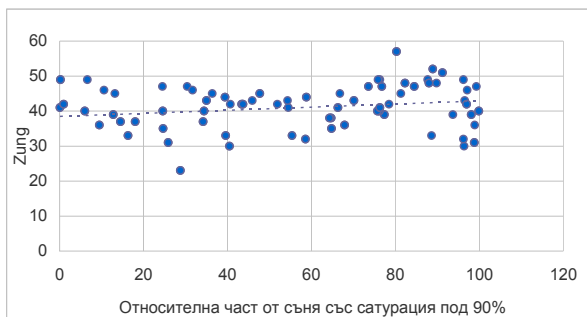
феномен поради факта, че основно оплакване на болните с т.нар. *типична депресия* е безсънието и ранното сутрешно събуждане. При коморбидитет депресия и синдром на обструктивна сънна апнея ускореното заспиване и хиперсомнията излизат на преден план. Те са част от симптомокомплекса на атипичната депресия. В нашето проучване се наблюдава тенденция за по-висок относителен дял на REM фазата при депресираните болни със синдром на обструктивна сънна апнея в сравнение с тези без депресивни симптоми. Последната зависимост се оформя като тенденция, но не достига статистическа значимост.

Впечатление прави зависимостта на нивото на проява на депресивните симптоми от относителната част от времето за сън, прекарано с понижена кислородна сатурация. Зависимостта е права, а нивото на значимост  $p = 0,017$ , с корелационен коефициент  $r = 0.215$  – фиг. 18. Това показва, че продължителната десатурация допринася за появата на депресивни симптоми през деня. От друга страна, в данните от извадката не се установяват статистически значими връзки на най-ниската сатурация по време на сън със сбора точки по скалите за депресия. Този факт налага извода, че по-голямо значение за развитие на дневните афективни симптоми при сънна апнея има продължителното излагане на абнормни стойности на кислородната сатурация, отколкото моментната ѝ ниска стойност. Този извод се подкрепя и от статистически значимата връзка на нивата на дневна сънливост, измерени чрез скалата на Epworth, и продължителната нощна десатурация ( $p < 0,001$ ).

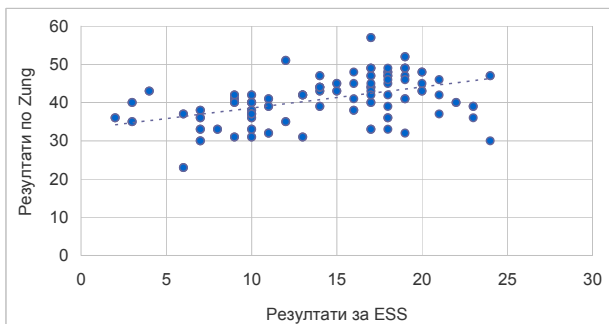
От друга страна, между двете скали и скалата, измерваща дневна сънливост, съществува връзка. Между EES и Самооценъчната скала за депресия на Zung има значителна права корелационна връзка ( $r = 0.640$ ,  $p < 0.001$ ). Това показва, че изразената дневна сънливост се свързва и с изразена депресивна симптоматика (фиг. 19).

При изследване на връзката между ESS и НДТ тези данни се потвърждават от значителна права корелационна връзка ( $r = 0.434$ ,  $p < 0.001$ ) (фиг. 20).

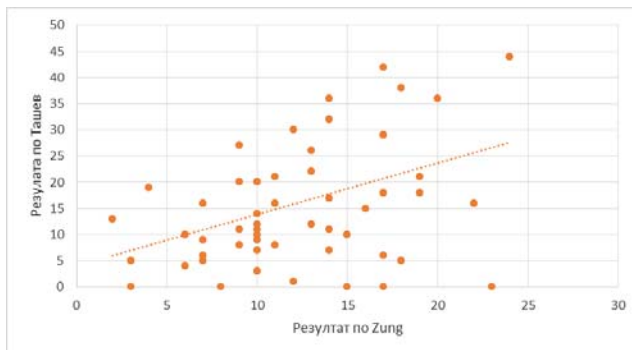
**Фигура 18. Зависимост на резултатите за депресия, измерени по скалата на Zung, от времето, прекарано в сън с понижена сатурация**



**Фигура 19. Умерена права корелационна връзка между резултатите от ESS и скалата на Zung при болни от COCA,  $r = 0.640$ ,  $p < 0.001$**



**Фигура 20. Значителна права корелационна връзка между резултатите от ESS и НДТ при болни от COCA ( $r = 0.434$ ,  $p < 0.001$ )**



Интерес представлява комплексът от водещи симптоми на депресия при пациентите със синдром на обструктивна сънна апнея.

Тези данни демонстрират, че завишените нива на дневна сънливост са и признак за изявиени депресивни симптоми. Наред с връзката между AHI и ESS те повдигат въпроса за ролята и произхода на афективните изменения при страдащите от СОСА. Мелатонинът от своя страна заема основна роля в регулирането на циркадните ритми и състоянията на бодрост и сън на организма.

На табл. 9 са представени основните симптоми на депресия, които са залегнали и в скалата на Zung и Hamilton, и при каква част от пациентите симптомите са налични с умерен или висок интензитет.

**Таблица 9. Водещи депресивни симптоми при пациенти с обструктивна сънна апнея**

|                                 |                  |
|---------------------------------|------------------|
| 1. Потиснато настроение         | 30 души (46.15%) |
| 2. Сутрин се чувства зле        | 48 души (73.85%) |
| 3. Неочаквано се разплаква      | 8 души (12.21%)  |
| 4. Нощем спи лошо               | 55 души (84.62%) |
| 5. Повишен апетит               | 35 души (53.85%) |
| 6. Нарушения в сексуалния живот | 30 души (46.15%) |
| 7. Редукция на телго            | 0 души (0%)      |
| 8. Соматични симптоми           | 48 души (73.85%) |
| 9. Раздразнителност, тревожност | 30 (46.15%)      |
| 10. Нерешителност               | 20 души (29.41%) |
| 11. Забавеност (ретардация)     | 15 души (22.06%) |
| 12. Психотични симптоми         | 0 души (0%)      |
| 13. Суицидни мисли/действия     | 0 души (0%)      |

Данните от таблицата представят водещите симптоми на тревожност и депресия при пациентите със синдром на обструктивна сънна апнея. Като става ясно повечето от пациентите изпитват проблеми със съня, като се чувстват зле сутрин (не са отпочинали, сънливи са). Голяма част от болните имат потиснато настроение, повишен апетит, наддаване на телго, сексуални нарушения. Те са раздразнителни, нерешителни и показват широк спектър от соматични симптоми. В групата не се наблюдават психотични симптоми и суицидни мисли и действия.

### 3.6. Характеристика на мелатониновата секреция и циркадния ритъм на мелатонина

Общо е изследван циркадният ритъм на мелатонина при 51 пациенти и 15 здрави контроли, като са събрани проби слюнка в 22 и 2 часа (тъмен период), както и в 6 и 14 часа (светъл период). Средните стойности на мелатонина в групата пациенти със СОСА и контролите в съответните часове от денонощието са представени на табл. 10.

**Таблица 10. Характеристика на мелатониновата секреция при пациентите със СОСА и контролите**

| Група         |                                 | Мелатонин<br>2 часа (тъмен<br>период) | Мелатонин<br>6 часа (све-<br>тъл период) | Мелатонин<br>14 часа (светъл<br>период) | Мелатонин<br>22 часа (тъмен<br>период) |
|---------------|---------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| СОСА          | Средно                          | 16,030258                             | 12,853516                                | 8,148097                                | 9,196677                               |
|               | N                               | 51                                    | 51                                       | 51                                      | 51                                     |
|               | Стандарт-<br>но откло-<br>нение | 20,0997267                            | 18,7519197                               | 14,5567233                              | 16,7189621                             |
| Кон-<br>троли | Средно                          | 3,536867                              | 2,653667                                 | ,882667                                 | 1,690733                               |
|               | N                               | 15                                    | 15                                       | 15                                      | 15                                     |
|               | Стандарт-<br>но откло-<br>нение | 2,1152741                             | 2,2985199                                | 1,1970987                               | ,9849206                               |

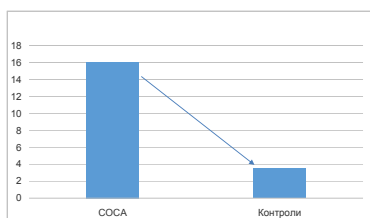
Сравнението на модела на мелатонинова секреция в двете групи демонстрира значителни различия. В групата на пациентите с дихателни нарушения по време на сън например средната стойност на мелатонина, изолиран от слюнка в четирите часови диапазона, е значимо по-висока от съответните стойности в контролната група. Нивата на мелатонин в 2 часа през нощта средно се изчисляват на 16,300806 pg/ml, с минимум 0,3 и максимум 50 pg/ml, а в контролната група – за същия часови диапазон – средно 3,536867 pg/ml с минимум 1,16 и максимум 8,69 pg/ml. Средните стойности на мелатонин в слюнка в двете групи се различават статистически значимо с ниво на значимост  $p = 0,014$  (фиг. 21).

Нивата на мелатонин в 6 часа в групата на пациентите средно се изчисляват на 12,983129 pg/ml, с минимум 0,3 и максимум 50 pg/ml, а

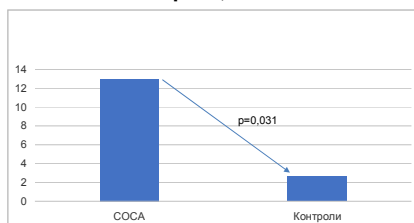
в контролната група – за същия часови диапазон – средно 2,653667 pg/ml с минимум 0,3 и максимум 8,45 pg/ml. Средните стойности на мелатонин в слюнка при двете групи се различават статистически значимо с ниво на  $p = 0,031$  (фиг. 22).

Нивата на мелатонин в 14 часа средно в групата на пациентите се изчисляват на 8,238677 pg/ml, с минимум 0,3 и максимум 50 pg/ml, а в контролната група – за същия часови диапазон – средно 0,882667 pg/ml с минимум 0,3 и максимум 5,0450 pg/ml. Средните стойности на мелатонин в слюнка при двете групи се различават статистически значимо с ниво на  $p = 0,046$  (фиг. 23).

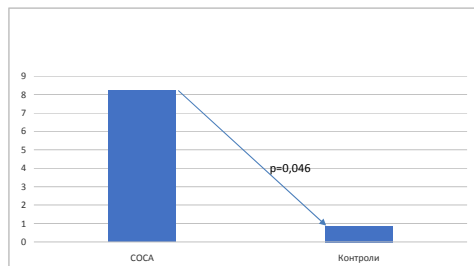
**Фигура 21. Сравнение на средната мелатонинова секреция в 2 часа**  
 $p = 0,014$



**Фигура 22. Сравнение на средната мелатонинова секреция в 6 часа**  
 $p = 0,031$



**Фигура 23. Сравнение на средната мелатонинова секреция в 14 часа**  
 $p = 0,046$



Нивата на мелатонин в 22 часа средно в групата на пациентите се изчисляват на 9,237516 pg/ml, с минимум 0,3 и максимум 50 pg/ml, а в контролната група – за същия часови диапазон – средно 1,690733 pg/ml с минимум 0,3 и максимум 5,0720 pg/ml. Средните стойности на мелатонин в слюнка между двете групи се различават с ниво на  $p = 0,071$  (фиг. 24), което отразява тенденция за повишени

нива на мелатонина при болните, но не и статистическа значимост. Последният феномен се дължи на недостатъчно голямата по обем извадка и на ненормалното разпределение на стойностите. При нормализиране на разпределението чрез логаритмуване и сравнение на производните величини за мелатониновата секреция в 22 часа, нивото на  $p$  достига статистическа значимост  $p = 0,039$ , при  $F = 4,43$ . Ако се приложи същият подход за мелатониновата секреция в 14 часа, разликите между групите са по-силно значими при  $F = 17,35$ , съответно за 6 часа  $F = 5,90$ , а  $p = 0,18$ .

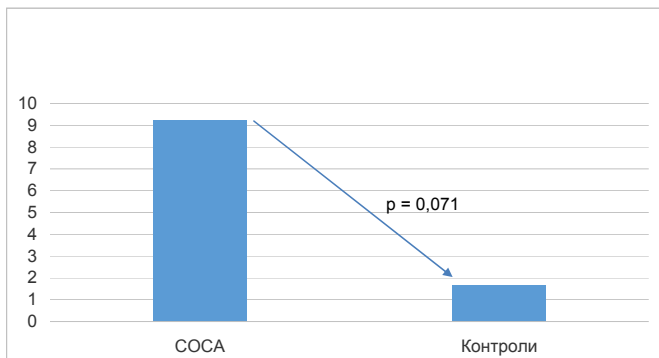
В заключение може да се каже, че мелатониновата секреция и количеството мелатонин при пациентите с дихателни нарушения по време на сън са статистически значимо по-високи във всички изследвани периоди. Наличието на тази зависимост през нощта се обяснява, като опит на организма да подобри качеството на съня, а през деня е причина за повишена дневна сънливост (фиг. 25).

Резултатите от настоящото изследване установяват наличие на зависимост на данните, които участниците показват на скалата за дневна сънливост ESS и нивата на мелатонин в 14 часа, с ниво на значимост  $p = 0,022$ . Подобна корелация се наблюдава и за стойностите на мелатонин в слюнка в цялата група за часовия пояс 2 часа през нощта (ниво на значимост  $p = 0,007$ ) и 6 часа сутринта (ниво на значимост  $p = 0,005$ ). Зависимостта е в основата на наличната при болните дневна сънливост и разкрива, че високите нива на мелатонин в групата на пациентите, респективно по-ниската концентрация на мелатонин в слюнката на контролите, се свързва с определено ниво на сънливост, оценено чрез скалата на Epworth. От друга страна – един от водещите клинични симптоми при obstructivните дихателни нарушения по време на сън е ексцесивната дневна сънливост, вследствие на нарушената архитектура и качество на съня. Тя е основен симптом, специфичен за това заболяване и корелиращ с когнитивните функции.

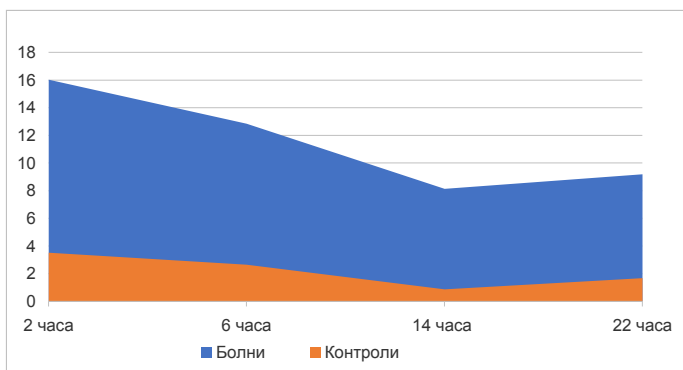
Стойността на мелатонина в слюнка в следобедните и вечерните часове е обвързана в корелационна обратна зависимост със спо-

способността за фиксация, като съответно нивата на значимост са  $p = 0,038$  (за 14 часа) и  $p = 0,01$  (за 22 часа).

**Фигура 24. Сравнение на средната мелатонинова секреция в 22 часа  $p = 0,071$**



**Фигура 25. Сравнителен модел на мелатониновата секреция при болни и контролна група**



Впечатление прави, че изследваният мелатонин в слюнка в дневния период и по-специално – нивата в 14 часа, се намират в корелационни зависимости с елементи от когнитивните и афективните характеристики на пациентите.

Тестът TMT, който изследва вниманието, психомоторната скорост, екзекутивните функции и общото когнитивно функциониране на пациента, е в корелационна зависимост с нивата на следобедния

мелатонин с ниво на значимост  $p = 0,008$  при права връзка, т.е. повишеното ниво на мелатонин води до увеличаване на времето, необходимо за попълване на теста.

В групата се наблюдава и права зависимост на следобедния мелатонин с резултата по НДТ с ниво  $p = 0,007$ , както и с резултатите, получени по скалата за депресия на Zung по групи болни ( $p = 0,006$ ) – съответно болните с нормални и ниски дневни нива на мелатонина имат по-ниски резултати по скалите за тревожност и депресия. С повишаване на дневните нива на мелатонина се наблюдават тревожност и депресия в по-значима степен.

### **3.7. Проследяване на болните**

От цялата група пациенти със синдром на обструктивна сънна апнея са проследени 95 души, или 68.84% от групата. Останалите са отпаднали от проследяване поради невъзможност на се явят на преглед за проследяване, невъзможност да бъдат открити и други субективни причини. Нямаме данни за починали пациенти в хода на наблюдението.

От проследените 48 души са били на неинвазивна вентилаторна терапия, а останалите са били без терапия – 47 пациенти. Причините, поради които при част от болните с индикации за неинвазивна вентилаторна терапия не е предприета такава, са основно субективни от страна на самите пациенти – липса на възможност да си осигурят апарат, липса на желание, отричане на заболяване, отричане на симптомите.

Пациентите, предприели неинвазивна вентилаторна терапия, са със средно тежка степен (6 души – 12.5%) и с тежка степен 42-ма души (87.5%). От тях 41 мъже и 7 жени. Средният индекс на апнея/хипопнея е  $AHI = 63.66/\text{час}$ . Средните нива на дневна сънливост, изчислени по скалата на Epworth, са  $13.79 (\pm 4.916)$  и резултат за депресивни симптоми по Zung  $41.10 (\pm 6.148)$ .

Без да се наблюдава статистически значима разлика, групата пациенти, предприели лечение, имат нива на сънливост и депресивност, които са по-големи от средните за цялата наблюдавана група, т.е. това са болните с по-тежко изразени дневни симптоми.

От общия брой пациенти на неинвазивна вентилаторна терапия четирима са използвали автоматичен апарат с продължително положително налягане (autoCPAP), 10 са се лекували с апарат с две нива на налягането – режим S (BPAP-S), а останалите 34 болни са били на автоматичен вариант на режим BPAP-S (autoBPAP-S). Автоматичните варианти на различните модификации на апарати за лечение на сънна апнея са за предпочитане и широко се използват от нашия екип. Причината е, че те позволяват вариации (в известни граници, заложиени от лекуващия лекар) на терапевтичното налягане в зависимост от засечените дихателни нарушения. Апаратът започва работа от минималното заложиено налягане (налягания) и работи по този начин, докато не засече определен брой нарушения в дишането. Тогава той повишава леко терапевтичното налягане и отново започва да засича дали се появяват дихателни нарушения. Посоченият цикъл се повтаря до достигане на състояние на сън без или с пренебрежимо малко дихателни нарушения ( $AHI < 5/h$ ). Леките автоматични корекции в параметрите са важни поради факта, че дихателните нарушения са различно тежки в различните нощи (в зависимост от степента на умора, дълбочината на съня, употребата на алкохол и седативи и др.), както и по време на отделните фази на съня. Така по време на REM фазата мускулният тонус е най-нисък и тежестта и честотата на обструктивните нарушения нараства.

Всички модели апарати, използвани от болните в наблюдаваната група, имат възможност за запис на апнея/хипопнея индекса, параметрите и наляганията, степента на придържане на пациентите към терапията. Изчислява се параметър наричан compliance (комплайънс). Стойността му се основава на съотношението на нощите, в които апаратът е използван достатъчно време, и нощите, в които това не се е случило. Под достатъчно време обикновено се разбира 4 часа, въпреки че напоследък все повече специалисти се стремят към 6-часов праг. Така в проучване на Weaver се установява линейна зависимост доза–отговор по отношение на нивата на дневна сънливост, но само до постигане на 7 часа сън с CPAP. Подобна зависимост липсва при ефекта на лечението с CPAP върху когнитивните функции.

В настоящото изследване е заложен праг от 4 часа на нощ при изчисляване на комплайънса. Този праг е достатъчен, за да се отчете повлияване на когнитивните функции и дневната сънливост.

Средният комплайънс за цялата група на първия контролен преглед (около 45 дни от започването на терапията) е 93%, като минималният е 73%, а максималният – 100%. При различните режими на вентилация параметърът комплайънс е сходен и няма статистически значима разлика. Същото се отнася за остатъчния апнея/хипопнея индекс. За таргетна стойност на последния се възприема под 5 нарушения за час. На втория контролен преглед след около 6 месеца от началото на лечението комплайънсът е сходен, като статистически значима разлика във времето не се наблюдава. Същият резултат е валиден и при сравнение на АНІ на 45-ия ден и АНІ на 6-ия месец. Тенденцията за леко подобряване на комплайънса и намаляване на остатъчните дихателни нарушения в групите, лекувани с autoCPAP и BPAP-S, не е статистически значима и се обяснява с времето, необходимо за първоначална настройка и привикване на пациентите към терапията. Общото заключение на база средните за параметрите, наблюдавани при лечението, е, че пациентите са с добре контролирано заболяване. На таблица 11 са показани стойностите на основните параметри за проследяване на терапията.

**Таблица 11. Стойности на наблюдаваните параметри при терапия с неинвазивна вентилация**

| Група      | autoCPAP | BPAP-S | AutoBPAP | Няма |
|------------|----------|--------|----------|------|
| Брой       | 4        | 10     | 34       | 47   |
| Compliance |          |        |          |      |
| 45 дни     | 93%      | 88%    | 93%      | -    |
| 6 месеца   | 96%      | 90%    | 91%      | -    |
| АНІ        |          |        |          |      |
| 45 дни     | 6.9/ч.   | 7.0/ч. | 5.9/ч.   | -    |
| 6 месеца   | 3.2/ч.   | 4.1/ч. | 5.7/ч.   | -    |

Високият комплайънс във всички групи пациенти може да се обясни по различни начини. Един от факторите, влияещ върху параметъра, е избраният сравнително нисък праг на използване на неинвазивна вентилация от 4 часа на нощ при изчисляване на комп-

лайънса. Този критерий беше заложен в проучването поради факта, че повечето апарати за неинвазивна вентилация работят с такава стойност (по фабрични настройки), а от друга страна, софтуерът на някои марки не дава възможност този праг да се промени. Взеха се под внимание и литературните данни.

Дневна сънливост изходно е наблюдавана при 39 пациенти (81.25%). Тя е изследвана след 45 дни от началото на лечението и след 6 месеца. Резултатите показват статистически значимо намаляване на сънливостта в групата болни на лечение в сравнение с изходните стойности и в сравнение с пациентите останали без лечение. Подобриенето в резултатите по скалата на Epworth е стабилно във времето и се запазва на 6-ия месец от терапията. Средната стойност за лекуваните на 45-ия ден е  $5.1 (\pm 4.2)$ , а на 6-ия месец –  $5.3 (\pm 4.5)$ . Тези стойности по отделно са статистически значимо по-ниски от изходните стойности за групата –  $12.75 (\pm 5.4)$  и са близки до резултатите на здравите контроли. От друга страна, при пациентите без лечение с неинвазивна вентилация параметрите, определящи дневната сънливост, се запазват близки до изходните със средна стойност от  $11.02 (\pm 6.2)$  за 6-ия месец и съответно  $12.30 (\pm 5.3)$  за 45-ия ден – фиг. 26.

Статистическа значимост при ниво  $p < 0,01$  се достига при сравнение на сбора точки по скалата на Epworth между двете групи на 45-ия ден и 6-ия месец, както и между изходната стойност за групата, подложена на лечение, и двата контролни периода по отделно. Няма статистически значима разлика при сравнение на нивата на дневна сънливост в трите периода при групата без лечение, както и липсва статистически значима разлика между средните нива на сънливост в групата с лечение на 45-ия ден и 6-ия месец. Това означава, че намаляването на дневната сънливост се случва в ранните периоди на терапията и остава стабилно във времето.

Ако се сравнят групите пациенти, подложени на различни режими вентилация (autoCPAP, BPAP-S, AutoBPAP), не се наблюдава статистически значима разлика в повлияването на дневната сънливост. Тук трябва да се отбележи, че броят на болните, лекувани с автоматичен CPAP апарат, е малък и тяхното изходно ниво на сънливост е по-ниско (табл. 12).

Въпреки общото и трайно подобрене на сънливостта в проследената група остава малка част от пациентите с повишена дневна сънливост и по-конкретно 5 души с висока нормална сънливост (6-10 точки по Epworth) и 2-ма – лека ексцесивна дневна сънливост (11-12 точки по Epworth). При пациенти с остатъчна дневна сънливост трябва да се потърсят допълнителни етиологични причини за това.

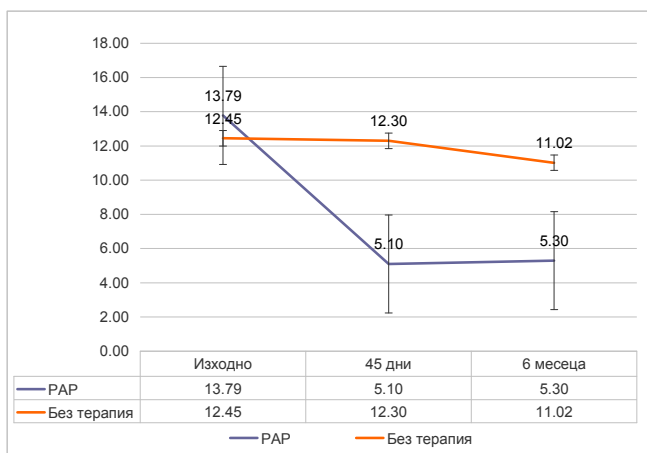
Проследяването на паметовите нарушения като част от когнитивното функциониране показва нарастване на средните резултати, както е видно от табл. 13.

При измерването на паметовата функция *фиксация* чрез теста *Заучаване на 10 думи* средния резултат на наблюдаваната група с терапия изходно е 75.98 ( $\pm$  9.92). Според резултатите лечението с неинвазивна вентилация води до подобряване на фиксационната способност на паметта, като средните стойности от теста на Лурия на 45-ия ден се повишават с 2.22, но разликата не е статистически значима. Едва на 6-ия месец и то при добро придържане и контрол на заболяването се наблюдава статистически значимо подобряване на фиксационната способност на паметта. При това групата болни на терапия дори в дългосрочен план не може да достигне изходните резултати на контролната група здрави лица. При репродуктивната способност на паметта не се наблюдава статистически значимо подобрене в изследваните периоди. Отчита се минимално влошаване на параметъра между първия и втория преглед за проследяване, което не е статистически значимо и може да се дължи на случайни събития. При изследването на ретенционната функция на паметта всички изследвани лица показаха резултати в рамките на нормата както изходно, така и при прегледите за проследяване – фиг. 27.

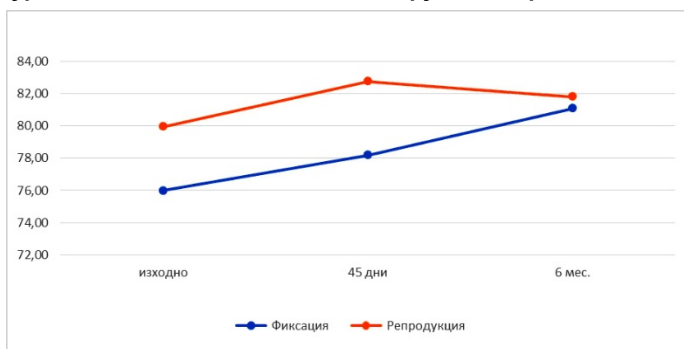
**Таблица 12. Средни стойности на ESS според режима на неинвазивна вентилаторна терапия**

|                 | <b>45 дни</b> | <b>6 месеца</b> |
|-----------------|---------------|-----------------|
| <b>AutoCPAP</b> | 4.60          | 4.90            |
| <b>BPAP-S</b>   | 5.40          | 5.30            |
| <b>autoBPAP</b> | 5.20          | 5.40            |

**Фигура 26. Динамика на ESS в зависимост от приложената терапия**



**Фигура 27. Динамика на паметовите нарушения при лечение с НИВ**



**Таблица 13. Проследяването на паметовите нарушения**

|                     | Фиксация                  | Репродукция                |
|---------------------|---------------------------|----------------------------|
| <b>Изходно</b>      | 75.98 (± 9.92)            | 79.95 (± 16.08)            |
| <b>45 дни</b>       | 78.2 (± 9.55), p = 0,079  | 82.78 (± 15.12), P = 0,098 |
| <b>6 месеца</b>     | 81.10 (± 7.85), p = 0,045 | 81.81 (± 15.12), P > 0,098 |
| <b>Без терапия*</b> | 76.25 (± 10.42)           | 78.91(± 16.08)             |

\*Изследвани на 6-ия месец

Тестът за последователно свързване (ТМТ) изисква бързо разпознаване на символното значение на числа и букви, способност за задържане на вниманието и неколккратно преглеждане на страницата за намиране на следващия символ, гъвкавост в интегрирането на цифровите и буквени серии, както и извършването на всичко това под натиска на времеви срок. ТМТ част Б изследва вниманието, психомоторната скорост, езекутивните функции и общото когнитивно функциониране на пациента. Именно вниманието, психомоторната скорост, езекутивните функции са в най-голяма степен засегнати при пациенти с сънна апнея, което се потвърждава в два големи метаанализа по темата.

При изследването с ТМТ част А средният резултат от времето за попълване на теста изходно е 44.28 секунди ( $\pm 11.84$ ). При измерването на общото когнитивно функциониране чрез ТМТ част Б средният резултат при попълване на теста изходно е 92.05 секунди ( $\pm 25.25$ ).

В настоящото проучване относно първата част на теста ТМТ част А не се наблюдава статистически значима динамика в скоростта за попълване на теста. При част Б на първото контролно посещение се констатира увеличаване на бързината на попълване, но не се достига статистическо значимо подобрение. На 6-ия месец от наблюдението, сравнено с изходното ниво, болните, които провеждат терапия, са със статистически значимо подобри резултати при ниво на значимост  $p < 0.05$ . Тези резултати подсказват, че лечението с неинвазивна вентилация би могло да подобри някои аспекти от когнитивното функциониране, но в дългосрочен план (табл. 14).

**Таблица 14. Средните стойности на времето, нужно за завършване на ТМТ част А и Б при проследяване на пациентите**

| Група             | Изходно | 45 дни                 | 6 месеца               | Без терапия |
|-------------------|---------|------------------------|------------------------|-------------|
| <b>ТМТ част А</b> | 44.28 s | 41.89 s                | 41.95 s                | 42.89 s     |
| <b>ТМТ част Б</b> | 92.05 s | 83.05 s<br>$p = 0.110$ | 77.02 s<br>$p = 0.038$ | 88.22 s     |

Проследяването на пациентите по отношение на депресивни симптоми е направено на 45-ия ден и 6-ия месец на фона на терапия и на 6-ия месец при групата без терапия. Използвано е интервю по критериите на МКБ-10 и самооценъчна скала на Zung. При някои пациенти за допълнително обективизиране на тежестта на симптомите е приложена и скалата на Hamilton. Изходното депресивни симптоми се наблюдават при 23-ма (47.91%) от започналите терапия болни. Двама са с тежки депресивни симптоми, отговарящи на критериите на МКБ-10 за тежък депресивен епизод, критериите при 7 души съответстват на средно тежък депресивен епизод и останалите са със симптоми на лек депресивен епизод. Общо 9 човека са насочени за консултация с психиатър. Средните стойности по скалата на Zung за депресия на групата преди започване на лечение са 40.09 ( $\pm 5,234$ ). Средните резултати по скалата на Zung на пациентите, които са започнали терапия, са по-високи от тези на общата група, както и относителният дял на депресираните пациенти в групата, започнала терапия, е по-висок, но без статистическа значимост в разликите.

Проследяването на пациентите на фона на неинвазивна вентилаторна терапия показва, че депресивните симптоми бързо се редуцират при правилно подбрани режими и добро придържане на пациентите, като стойностите им остават стабилни във времето. На 45-ия ден от наблюдението средната стойност на сбора точки по скалата на Zung се изчислява на 35,95 ( $\pm 5,136$ ),  $p = 0,019$ . Общо 5 пациенти имат остатъчни депресивни симптоми, които се асоциират с критериите за лек депресивен епизод по МКБ-10.

На 6-ия месец от лечението средната стойност на сбора точки по Zung е 36.01 ( $\pm 3,136$ ),  $p = 0,021$ , който е статистически значимо по-нисък от изходните стойности и малко по-висок от стойностите на 45-ия ден, но не достига статистическа значимост. Последният феномен може да се дължи както на случайни фактори, така и на факта, че малко след започване на лечението и привикване към апарата за неинвазивна вентилация, пациентите в голямата си част стават леко еуфорични, значително се подобряват настроението им, тонусът, физическият капацитет, изчезва дневната сънливост. Те усещат подобрение и са оптимистично настроени.

Въпреки че този ефект в общия случай персистира във времето, възприятието на пациентите за него се променя. Те привикват с „новото си състояние“ и макар че депресивните симптоми не се завършват, се губи началния оптимистичен и еуфоричен елемент. Известно е, че хората са склонни да приемат здравето за даденост и едва, когато го загубят, го оценяват, но малко след възстановяването си, отново свикват да се чувстват добре. В контекста на това и като се има предвид субективизма при попълване на скалата за депресия, би могло да се предположи, че при по-продължително наблюдение в хода на лечението пациентите могат да съберат малко по-висок брой точки по Zung.

На 6-ия месец от терапията депресивни симптоми персистират и то в лека форма едва при 4 души. Трябва да се отбележи, че пациентите третирани с неинвазивна вентилация не са приемали анти-депресанти.

При групата без терапия с неинвазивна вентилация стойностите по Zung са средно 38.76 ( $\pm 7,534$ ), което е по-ниско от изходната стойност, но не достига статистическа значимост  $p = 0.124$ . На табл. 15 са представени средните стойности за резултатите по Zung на двете групи.

**Таблица 15. Средни стойности на сбора точки по скалата за депресия на Zung в динамика при проследяване на пациентите**

|                    | Изходно               | 45 дни                              | 6 месеца                              |
|--------------------|-----------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>С терапия</b>   | 40.09 ( $\pm 5,234$ ) | 35,95 ( $\pm 5,136$ ),<br>$p=0,019$ | 36.01 ( $\pm 3,136$ ),<br>$p = 0,021$ |
| <b>Без терапия</b> | 39,58 ( $\pm 5,936$ ) | *                                   | 38.76 ( $\pm 7,534$ )<br>$p = 0.124$  |

Не се наблюдават статистически значими разлики в профила на депресивните симптоми в зависимост от режима на неинвазивна вентилация. Налице е тенденция болните на лечение с автоматичен BIPAP режим да имат по-нисък среден резултат в сравнение с тези на лечение с неавтоматичен BIPAP, но статистическа значимост не се достига,  $p = 0.185$ .

Относно профила на мелатонинова секреция и циркадния ритъм на мелатонина общо са проследени 10 души на фона на неинвазив-

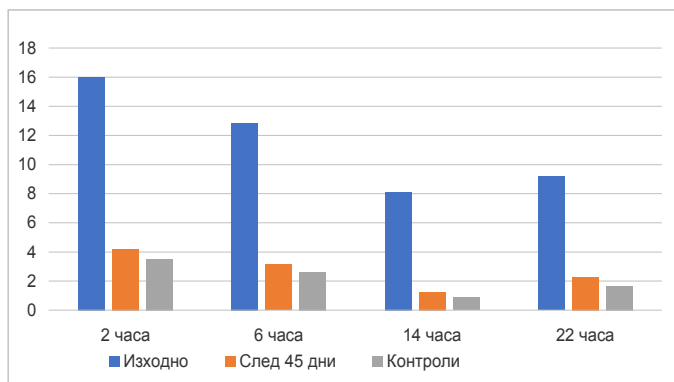
на вентилация, като проби слюнка са събрани на 45-ия ден от лечението в 22 и 2 часа (тъмен период), както и в 6 и 14 часа (светъл период). Средните стойности на мелатонина при групата със СОСА, подложена на лечение, в съответните часове от денонощието са представени на табл. 16.

**Таблица 16. Средни стойности на мелатонина в групата на пациентите със СОСА в хода на лечение с НИБ в съответните часове от денонощието**

| Група |                          | Мелатонин<br>2 часа<br>(тъмен<br>период) | Мелатонин<br>6 часа<br>(светъл<br>период) | Мелатонин<br>14 часа<br>(светъл<br>период) | Мелатонин<br>22 часа<br>(тъмен<br>период) |
|-------|--------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|
| СОСА  | Средно                   | 4,236859                                 | 3,155616                                  | 1,248797                                   | 2,296677                                  |
|       | N                        | 10                                       | 10                                        | 10                                         | 10                                        |
|       | Стандартно<br>отклонение | 6,1297268                                | 8,6289187                                 | 0,9577233                                  | 1,6178723                                 |
|       | Значимост                | $p < 0,01$                               | $p < 0,01$                                | $p < 0,01$                                 | $p < 0,01$                                |

Видно е, че паралелно с понижаване на нивата на дневна сънливост и депресивните симптоми на пациентите, концентрацията на мелатонина, измерен в слюнка, също намалява статистически значимо, като се доближава до измерените стойности в контролната група. Това се наблюдава за всички часови пояси – фиг. 28.

**Фигура 28. Сравнение на средните мелатонинови концентрации по часови пояси, изходно и след лечение**



## 4. ОБСЪЖДАНЕ

Основната цел на настоящото проучване е да се анализират честотата и тежестта на афективните и когнитивни нарушения при пациенти със синдром на обструктивна сънна апнея, като същевременно се направи опит да се установят връзките между отделните невропсихични и соматични феномени, както и влиянието на циркадния ритъм на мелатонина като основен хормон, синхронизиращ биологичния часовник. Широкият спектър когнитивни, емоционални и невротични проявления на СОСА е белег на единството и многообразието в патогенезата на това състояние. Единният патофизиологичен механизъм е свързан с хиляди молекулни, тъканни и органични процеси; многообразие от оплаквания, пречупени през личността, темперамента, характера на пациента, но свързани с един синдром. Това е многоликият характер на синдрома сънна апнея и всички негови проявления трябва да се разглеждат като неразривно свързани в общ континуум.

Синдромът на обструктивна сънна апнея има характерни водещи симптоми, които са определящи за заболяването и начина, по който то влияе върху когнитивните способности и афективното състояние. Един от водещите клинични симптоми при обструктивните дихателни нарушения по време на сън е ексцесивната дневна сънливост вследствие на нарушената архитекtonика и качество на съня, както и нарушеният циркаден ритъм на секрецията на мелатонин. По данни на редица автори тя е основен симптом, който е специфичен за това заболяване. Измерването на неговата тежест е основен скринингов метод за поставяне на диагнозата. Най-често използваният тест за оценка на тежестта на дневната сънливост в клиничната практика е скалата на Epworth. Скалата е добре валидирана, включително с обективни полисомнографски изследвания, широко използвана и надеждна. В настоящото изследване също прилагаме скалата на Epworth, за да измерим степента на дневна сънливост в

групата, страдаща от СОСА, и сравняваме получените резултати с тези при контролната група. Освен това проследяваме във времето развитието на симптоматиката при болните на фона на терапия или при отсъствието ѝ. Данните от различни изследвания сред общата популация показват, че здравите лица имат среден резултат от 4.6 [95% CI 3.9-5.3] със стандартно отклонение от 2.8. Средните резултатите на нашата контролна група са 5.15 и стандартно отклонение 2.23, които са сходни с цитираните в световната литература. Групата със СОСА от своя страна има значително по-висок резултат по ESS – 12.75 ( $\pm$  5.4). Това показва наличието на специфичната за тази популация дневна сънливост. Наред със скрининговото изследване с ESS при пациентите със синдром на обструктивна сънна апнея е проведено полисомнографско изследване, потвърждаващо диагнозата.

Полисомнографията дава богата информация относно различни параметри, свързани със съня. Чрез нея може да се оцени архитектониката на съня, относителното участие на различните фази, броят на събужданията по време на сън и др.

Средната ефективност на съня при изследваните лица със синдром на обструктивна сънна апнея е 82,41% ( $\pm$  15,81), съответно с минимална ефективност – 35,1%, и максимална – 99,4%. Средните стойности на този показател се доближават до посочените в литературата, като са сходни с тези за възрастова група от 55-60 години – 83.3% (стандартно отклонение 8,9). Средната възраст на изследваната в проучването група болни е 50.43 години, което според данни от литературата предполага по-голяма ефективност на съня – 85.7%. Това означава, че наблюдаваните от нас пациентите имат понижена ефективност на съня. От друга страна, впечатление прави голямото стандартно отклонение, съответно минимални и максимални стойности на показателя от 35.1% до 99.4%. Подобно разсейване може да обясни разнородните оплаквания и специфичните проявления на заболяването при отделните индивиди.

Кратките събуждания по време на сън (arousal) са важен компонент от оценката на качеството на съня и за неговата микроархитектоника. Средният индекс на събуждане (arousal index) е 37,26 ( $\pm$  25.17). Този показател е далеч по-висок в изследваната група в сравнение с общата популация по възрастови групи и кореспондира с тежка степен на синдрома на обструктивна сънна апнея. По литературни данни индекс на събужданията от порядъка на 39.4 ( $\pm$  14.7) за мъже и 29.7 ( $\pm$  13.6) за жени корелира с индекс на дихателните нарушения по време на сън над 30 (RDI > 30). Индексът на събужданията е важен фактор, който характеризира фрагментацията на съня, и е идентифициран в предходни проучвания на същия колектив, като свързан с проявата на депресивни симптоми при болните. В настоящата по-голяма по обем извадка тази зависимост губи статистическа значимост.

Времето до заспиването (sleep latency) е важен параметър, индиректно отразяващ сънливостта. По принцип сънливите заспиват по-бързо. Средното му ниво е 3,54 min ( $\pm$  6,32), а това до настъпване на REM съня е 149,70 min ( $\pm$  85,94). Трябва да се отбележи, че при 35 от пациентите (25,36%) сънят настъпва веднага или в рамките на минута от лягането и изключването на светлините в стаята. Този феномен се наблюдава при болните с високо ниво на дневна сънливост, измерено чрез скалата на Epworth, със статистически значима обратна връзка ( $p < 0,012$ ), т.е. пациентите с високи резултати по скалата на Epworth заспиват за много кратко време. Тези данни са важни, защото показват зависимост между sleep latency, който е обективен полисомнографски параметър, и резултатът по скалата на Epworth, който отразява субективната дневна сънливост. Проучвания на Leow и Senin, публикувани през 2017 г., показват, че в сравнение с повишеният ESS, скъсеният показател sleep latency по време на нощна полисомнография е по-малко чувствителен (53.8% спрямо 75.6%), но по-специфичен (73.7% спрямо 35.3%) предиктор за значима обективна дневна сънливост оценена чрез Multiple Sleep Latency Test (Полисомнографски тест за оценка на

сънливост и диагностика на нарколепсия). Авторите твърдят, че намаляването на *sleep latency* е независим рисков фактор за тежка по степен сънна апнея и тежки десатурационни епизоди ( $\text{SpO}_2 < 80\%$ ,  $\text{OR } 1.27$   $p < 0.001$ ). В заключение, авторите отбелязват, че *sleep latency*, измерен при нощна полисомнография, е по-добър предиктор на дневна сънливост от ESS. В нашето проучване *sleep latency* зависи от променливите, свързани с нощната сатурация, но не и от апнея/хипопнея индекса. Голямата средна десатурация, ниската минимална сатурация по време на сън, високят относителен дял на съня с понижена сатурация допринасят за дневна сънливост, респективно за ускорено заспиване. Тези факти по същество са в съгласие с установеното от авторите.

Слаба, но статистически значима връзка между средния показател *sleep latency* и ESS открива екип от Китай, ръководен от Li. Тук изследователите са наблюдавали силни статистически корелации между оценката по някои от въпросите на скалата Epworth (например „заспиване на публично място“) и средната *sleep latency*.

В литературата има и проучвания, които не успяват да докажат връзка между субективни и обективни методи за оценка на сънливостта и заключават, че може би те изследват различни аспекти на симптома. От разгледаното до тук, екипът ни смята за важна и релевантна корелационната зависимост, която обвързва резултатите за субективна дневна сънливост, оценена по Epworth, и обективния полисомнографски критерий *sleep latency*. Това е от значение с оглед на факта, че дневната сънливост се оказва ключово звено в симптомокомплекса на СОСА.

Освен коментираните до момента полисомнографски параметри, оценката на архитектурата на съня се базира на продължителността и относителното участие на отделните фази на NREM и REM в общото време, прекарано в сън. Характерни за архитектурата на съня при пациенти със синдром на обструктивна сънна апнея са фрагментацията, честите събуждания

(arousal), значително повишеният относителен дял на повърхностните фази (главно фаза 2 на NREM), при редуциране на REM фазата и на дълбокия бавновълнов сън (фази 3 + 4 на NREM). Посочените полисомнографски параметри представляват комплекс от променливи, с който може да се характеризира качеството на съня. Получените от нас резултати са сходни с литературните данни по отношение на особеностите на съня при сънна апнея.

Логичен от тази гледна точка изглежда изводът, до който стигаме, а именно, че дихателните нарушения по време на сън и променливите, които ги описват, водят до промяна в нормалната архитектура на съня. Така високият AHI води до скъсено време за REM сън и повишен индекс на събужданията. Този феномен е логичен, като се има предвид фактът, че появата на дихателно нарушение по време на сън, съпътствано от десатурация, често води до събуждане и нарушаване на нормалния цикъл на съня. Аналогично индексът на събужданията е свързан и със средната десатурация и с относителната част от времето, прекарано в сън със сатурация под 90%. Относителният дял на REM намалява при висока средна десатурация и ниска минимална сатурация. Тежката степен на синдрома на обструктивна сънна апнея с високи стойности на AHI, както и високият относителен дял от съня със сатурация под 90% са фактори за понижаване на продължителността на REM.

От друга страна, е известно, че атонията на мускулатурата по време на REM фазата се свързва с по-тежки дихателни нарушения и десатурационни епизоди. В този контекст може да се предположи, че редукцията на REM фазата и дълбокия сън, за които е характерен намален мускулен тонус, съответно – по-тежки дихателни нарушения и десатурации, и увеличаването на относителния дял на повърхностните фази (фаза 2) без мускулна атония, могат да се възприемат като защитен механизъм, опит на организма да минимизира последиците от апноично/хипопноичните събития по време на сън.

В изследваната група средните стойности за продължителност на отделните фази на съня при двата пола се различават статистически значимо. При жените в по-малка степен са редуцирани фази 4 и REM, отколкото при мъжете. Посочените особености в архитектурата на съня не се отразяват съществено върху параметрите на дневното функциониране на пациентите. Не се отчитат статистически значими разлики между половете в стойностите на дневната сънливост, изчислена чрез скалата Epworth, нито в когнитивното представяне и депресивните симптоми. Тези резултати се подкрепят и от проучването на S. Redline, H. L. Kirchner, S. F. Quan и съавтори.

Полисомнографското изследване позволява събиране на данни и оценка на броя и честотата на дихателните нарушения – апнея/хипопнея индекс, минимална сатурация, средна десатурация и т.н. АНІ е основният фактор, определящ тежестта на заболяването. В литературата се посочва, че стойностите на АНІ до 5 са в нормални граници. Средната стойност на АНІ за групата е 58.4 ( $\pm$  30.9). Болните в изследваната група се разпределят в три подгрупи спрямо АНІ индекса и тежестта на заболяването, по следния начин: лека степен на СОСА; умерено тежка степен на СОСА; тежка степен на СОСА. Прави впечатление, че по-голямата част от изследваните болни са с тежка форма на заболяването – 83.33% от групата. Този факт може да се обясни с описаното в много източници пренебрежение или незнание от страна на болния за заболяването и подценяване на оплакванията. Нещо повече, съществува един елемент на отричане и то не само у пациентите, но и у техните общопрактикуващи лекари и специалистите, които посещават. Има тенденция да се лекува отделното състояние, а да не се търси обобщаващ синдром. По тази причина нашите пациенти обичайно години лекуват хипертония, диабет или се борят с наднормено тегло, потиснато настроение, сънливост и др. Те обичайно попадат в специализирано звено за изследване на съня след по-сериозен инцидент като заспиване зад волана, пътнотранспортно произшествие, хипер-

тонична криза, прояви на стенокардия и др. Без да претендираме за статистическа достоверност, нашите общи впечатления показват, че голяма част от болните се самонасочват или разбират за заболяването от близки и познати, които са се изследвали или се лекуват. Това става след многократни посещения при общопрактикуващия лекар и различни специалисти и обикновено години след началото на симптомите на сънна апнея. А принципно дихателните нарушения по време на сън се задълбочават с напредването на възрастта и естествено ранната диагноза е свързана с по-добри резултати от лечението.

Полисомнографското изследване, от друга страна, е трудоемко и скъпо. Този факт и голямата честота на синдрома на обструктивна сънна апнея при недостатъчно разпознаване на симптомите от страна на част от лекарите налага разработване и въвеждане на стандартни диагностични алгоритми за скрининг и съответно насочване към специализирано звено. Началната част на въпросния диагностичен алгоритъм би трябвало да включва няколко прости въпроса, които са свързани със специфични за заболяването оплаквания, и да може да се проведе за 5 до 10 минути във всеки лекарски кабинет. Някои специалисти използват симптоми като наднормено тегло и затлъстяване, които не са директно обвързани със СОСА, за подбор на лица за скриниране. Индексът на телесната маса самостоятелно не може да се прилага за скринингов метод. Безспорно пациентите с обструктивна сънна апнея в голям процент показват повишен BMI, но в практиката нерядко се случва пациенти с нормално тегло да демонстрират тежки нарушения и обратното – при пациенти с наднормено тегло или безитет да не се наблюдават отклонения в дишането по време на сън. По този повод са правени редица опити за обединяване на индекса на телесната маса с други анамnestични, антропометрични, биохимични показатели с цел да се изготви достатъчно надежден скринингов панел. В настоящото изследване бяха използвани антропометрични данни за изчисляване на BMI на участниците в групата

със СОСА и в контролната група. При двете изследвани групи не се наблюдават статистически значими разлики в средните за BMI. Анализът на резултатите за водещите симптоми на СОСА и променливите, определящи тежестта на заболяването, показаха значима връзка между дневната сънливост и стойността на АHI. Разпределението на случаите по степен на тежест на симптомите разкри, че при по-тежки форми на СОСА се срещат по-силно изявени симптоми на дневна сънливост. Резултатите кореспондират с данните и нормите, приети за сънна апнея в литературата. От друга страна, резултатите от BMI нямат връзка нито с АHI, нито с тези от ESS. Това също е свързано с данните от литературните източници, които не посочват наднорменото тегло и затлъстяването като симптоми, свързани директно със сънната апнея. Липсата на връзка между измерените стойности за BMI, симптомите на сънна апнея и дневната сънливост са важни, защото диференцират характеристиките на изследваната група пациенти от други заболявания, като екстремното затлъстяване с алвеоларна хиповентилация, към което принадлежи синдромът на Pickwick. Това означава, че получените резултати в изследваната група са специфични за болни от СОСА.

Много автори свързват синдрома на обструктивна сънна апнея с нарушения на когнитивното функциониране. Съществуват изследвания в широк обхват на когнитивните способности, както и на общото когнитивно функциониране. Bucks и съавт. правят метаанализ на 33 проучвания и отбелязват, че при индивиди със СОСА се наблюдава дефицит във вниманието, паметта и екзекутивните способности. Те се спират и на противоречивите резултати, свързани с общото когнитивно функциониране, а също така и на заключението, че езиковите способности и психомоторната скорост не са засегнати от сънната апнея. Тестовите, използвани в нашето проучване, обхващат този широк спектър от когнитивни способности.

За изследване на общото когнитивно функциониране е използван MMSE – стандартен метод за скриниране на лица с ког-

нитивни нарушения. Резултатите от изследването показват, че макар и да се регистрират лица с когнитивни нарушения (18.12% от групата), няма значими данни за връзка между сънната апнея и нарушения в общото когнитивно функциониране. Не се установява разлика и при сравнение на изследваната с контролната група. Липсата на значима връзка може да се обясни със сравнително ниската средната възраст на изследваната от нас група. Проучвания, като тези на Gassino и съавт. и Gutierrez Iglesias и съавт., показват измерени нарушения в общото когнитивно функциониране с MMSE при лица в напреднала възраст. Средната възраст на групата със СОСА в настоящото проучване е  $50.43 \pm 11.248$  години. Друг от използваните от нас тестове – TMT част Б и част А, дава различни данни във връзка с изследването на общото когнитивно функциониране. Наблюдава се значима връзка между резултатите от TMT част Б и тежестта на синдрома на обструктивна сънна апнея, изразен чрез AHI. Според данните по-голямата тежест на сънна апнея се свързва с по-лошо представяне на теста. В направения анализ открихме и връзка между разпределението на честотата на когнитивните нарушения и тежестта на СОСА. Резултатите показват, че честотата на когнитивни нарушения е по-голяма при пациенти с по-тежка форма на болестта. Тези резултати кореспондират с проведените изследвания от автори като Aloia, Bardwell, Ferini-Strambi и други, които установяват, че тежките форми на СОСА са свързани с нарушение в общото когнитивно функциониране. Затруднени сме в категорично заключение за когнитивните способности на болните с умерена и лека форма на сънна апнея поради сравнително по-малкия им брой. Резултатите от TMT част Б се различават от получените от MMSE. Това се дължи на различната структура на двата теста. TMT част Б изследва комплексно когнитивните способности в едно упражнение, като изисква тяхното комбиниране. MMSE изследва 5 сфери на когнитивното функциониране, но те се изследват по отделно, разпределени в 11-те въпроса на теста. MMSE може да отчете точно

увреда в една от следните сфери: ориентация, регистриране, внимание и изчисление, припомняне и реч. Заедно двете части на ТМТ изследват сфери на когнитивното функциониране като внимание, психомоторна скорост, екзекутивни функции. Самостоятелно ТМТ част А е тест, с който се измерва устойчивост на вниманието и психомоторна скорост. Резултатите в нашето изследване показаха наличие на лица с когнитивни нарушения в изследваната група със СОСА. Въпреки това тези резултати нямат значима връзка със заболяемостта от сънна апнея. Не се откриха и значими разлики между резултатите на групата болни от СОСА и контролната група. Подобни резултати описва екипът на Twigg, който не открива дефицит в психомоторната скорост при болни от сънна апнея. Quan и съавт. сравняват резултатите на болни от СОСА с контролна група и подобно на нашите резултати не установяват значими различия в представянето на ТМТ част А. И двете изследвания не засягат свойствата на вниманието, а са концентрирани върху психомоторната скорост и заедно с нашите резултати подкрепят заключението на Bucks и съавтори. Сравнението между ТМТ част А и Б показва, че увредата в когнитивните функции може да е свързана със свойствата на вниманието или екзекутивните функции като сборно представяне на когнитивните способности. Друг тест в настоящото проучване, който изследва вниманието в комбинация с други когнитивни способности, е тестът на А. Лурия – *Заучаване на 10 думи*.

Упражнението за запомняне и заучаване на 10 думи изследва активността на вниманието и уморямостта при пациента, наред с паметовите способности. В първата част на теста, изследваща фиксацията на паметта, открихме, че групата със СОСА има значимо по-слаб среден резултат от контролната група. Това показва тенденция към влияние на СОСА върху паметовата способност *фиксация*. Не установихме връзка между самото заболяване и тази паметова способност. При анализ на резултатите по отделни случаи констатирахме, че само 23-ма от изс-

ледваните със сънна апнея са здрави и нямат дефицит на фиксацията на паметта. Тези резултати кореспондират с описаното от Borak и Lee, които отчитат подобни резултати за болни със синдром на обструктивна сънна апнея в своите проучвания.

При анализ на резултатите от втората част, изследваща репродуциращата способност на паметта, не открихме значимо отношение между средните на двете групи, макар да се наблюдава тенденция към по-добро представяне на контролите. Не открихме и връзка между сънната апнея и когнитивната способност. Pierobon стига до подобно заключение в своето изследване върху дългосрочната памет. На този етап при анализ на честотата на когнитивните нарушения по случаи открихме, че малко повече от половината болни със СОСА имат дефицит в репродукцията на памет. Това разкрива тенденцията всеки втори болен от сънна апнея да има дефицит във вниманието и дългосрочната памет. При изследване на ретенционната функция на паметта резултатите на всички изследвани лица бяха в норма. В контекста на настоящото изследване тази част от теста за заучаване на 10 думи може да се използва за допълнителен скрининг на болните, като слаби резултати биха означавали органична увреда на ЦНС, което би направило изследвания, неотговарящ на изискванията за включване в проучването. В контекста на дългосрочно изследване резултатите за ретенционната паметова способност могат да бъдат сравнени със заключенията на Lim и съавт. за дефицит в способността за заучаване при болни от сънна апнея. Значимите резултати за увреда на общото когнитивно състояние от TMT част Б и значимите тенденции, свързани с фиксацията на паметта, показват голяма вероятност за увреда в различни свойства на когнитивната функция *внимание*. Това допускане се свързва и с проучването на Lau и съавт., които откриват дефицит на вниманието при болни от СОСА при комплексно изследване на когнитивната способност.

Изглежда, разликите в степента на изразеност на когнитивните нарушения зависят до голяма степен и от компенсатор-

ните възможности на организма и на личността като цяло да се справи (поне в началния етап) с когнитивните увреждания. Фактът, че при еднаква степен на дихателни нарушения и хипоксия се наблюдават различни когнитивни нарушения, е обект на бъдещи проучвания, но не бива да се забравя, че емоционалните и психичните разстройства до голяма степен са строго специфични, тъй като се пречупват през личността, характера и темперамента на субекта и са свързани с неговия културно-образователен статус и придобити социални компетенции.

Голям е и броят на изследванията, проследяващи връзката между сънната апнея и афективните промени при болните. В едно от първите проучвания за връзката между СОА и депресия Guillemineault и сътр. установяват, че 24% от изследваните мъже със СОА са посещавали психиатър в миналото с оплаквания от тревожност и депресия. В по-ново проучване от 2005 г., Sharafkhaneh и сътр. съобщават, че от кохората от 118 105 души, диагностицирани с тежка форма на СОА, 21.8% имат или са имали депресивна симптоматика, съпътстваща заболяването. Millman и сътр. представят резултатите от своето проучване, при което 45% от техните болни със сънна апнея са с депресивни симптоми по скалата на Zung.

Подобни заключения са правени от нашия екип при предходни разработки – депресивни симптоми при 40.8% от пациентите, също използвайки самооценъчната скала за депресия на Zung.

При оценка на резултатите от интервюто със страдащите от синдром на обструктивна сънна апнея във връзка с критериите на МКБ-10 за депресивен епизод става ясно, че 59 пациенти показват депресивни симптоми, като те съставляват 42.75% от групата. Това прави честотата на депресия при пациентите със СОА значително по-висока от общата популация, в която пожизнената честота се движи между 10-20%. Подобен е и резултатът при сравняването на пациентската група с групата здрави доброволци. Честотата на индивидите с депресивни симптоми в

контролната група възлиза на 9,09%. Подобни резултати се постигат и при изследване на тежестта на депресивните симптоми със *Самооценъчна скала за депресия на Zung*. Според скалата на Zung честотата на наблюдаваните депресивни симптоми се изчислява на 47.10% от групата. Малката разлика в оценките по скалата на Zung и по МКБ-10 се дължи на факта, че оценката на депресивните симптоми по критериите на МКБ-10 се прави от интервюиращия лекар и е значително по прецизна, като включва много уточняващи въпроси, докато Zung е самооценъчна скала. Въпреки тези особености съществува добра корелация между резултатите по скалите Zung, Hamilton и МКБ.

Настоящата извадка, подобно на други наши проучвания, не показва статистически значима връзка между апноично-хипопноичния индекс и депресивното състояние определено по скалата на Zung.

Важни са зависимостите между други параметри, касаещи тежестта на синдрома обструктивна сънна апнея, както и елементи от архитектурата на съня и резултатите за депресивни симптоми. Така между sleep latency (времето до настъпване на съня) и сбора точки по скалата на Zung съществува статистически значима връзка. Пациентите с висок сбор точки, кореспондиращи с депресивни симптоми, заспиват по-бързо. Ниска стойност на sleep latency кореспондира с висока стойност по Zung. Това е на пръв поглед необичаен феномен поради факта, че основно оплакване на болните от т.нар. *типична депресия* е безсънието и ранното сутрешно събуждане. При коморбидитет депресия и синдром на обструктивна сънна апнея ускореното заспиване и хиперсомнията излизат на преден план. Те са част от симптомокомплекса на атипичната депресия. Това проличава и от профила на водещите симптоми при коморбидитет сънна апнея–депресивни симптоми. Тук мнозинството от пациентите съобщават за проблеми със съня, сънливост, повишен, а не намален апетит и наддаване на тегло вместо редукция. Чести са сексуалните нарушения. Болните са раздразнителни, нереша-

телни и показват широк спектър от соматични симптоми. Не се наблюдават психотични симптоми и суицидни мисли и действия. Всички тези особености имат значение за подхода към пациентите и трябва да се познават с цел своевременно активно издирване и диагностициране на случаите на коморбидитет между сънна апнея и депресивни симптоми. Атипичната депресия изисква и по-специфичен терапевтичен подход. От друга страна, при пациенти с резистентна атипична депресия трябва да се търси сънна апнея. Връзката е комплексна и двупосочна.

Важен полисомнографски параметър, на който обръщаме внимание в настоящото проучване, е REM съня. Наблюдава се тенденция за по-висок относителен дял на REM фазата при депресираните болни със СОСА в сравнение с тези без депресивна симптоматика. Последната зависимост се оформя като тенденция, но не достига статистическа значимост.

Нашите резултати са сходни с тези на Bardwell и сътр., които сравняват група от 106 пациенти със и без синдром на ОСА по архитектурата на съня. Депресивните болни със съпътстваща сънна апнея показват ускорено заспиване (намаление на sleep latency) в сравнение с депресивните без сънна апнея; пациентите със СОСА и депресивни симптоми имат по-голям относителен дял на REM в сравнение с пациенти със СОСА без депресивни симптоми. До подобни изводи стигат и други изследователи.

По повод тежестта на СОСА и липсата на корелация между апнея/хипопнея индекса и наличието и тежестта на депресивните симптоми, впечатление прави зависимостта на последните два параметъра от относителната част от времето за сън, прекарано с понижена кислородна сатурация. Това е сумарната част от времето за сън през полисомнографско изследване, за което пациентът има сатурация на кислорода под 90%. Спрямо общото време за сън този параметър е изчислен като относителен дял. Споменатата статистически значима корелация показва, че продължителната десатурация допринася за появата на депресивни симптоми. От друга страна, данните от извадката не

намират статистически значими връзки на най-ниската сатурация по време на сън със сбора точки по скалите за депресия. Този факт налага извода, че по-голямо значение за развитие на афективни симптоми при сънна апнея има продължителното излагане на абнормни стойности на сатурацията на кислорода, отколкото моментната ѝ ниска стойност. Изводът се подкрепя и от статистически значимата връзка на нивата на дневна сънливост, измерени чрез скалата на Epworth, и продължителната нощна десатурация.

От друга страна, при анализа на нашите резултати открихме значима връзка между резултатите по ESS и депресивната симптоматика. До подобни изводи достигат Reynolds и съавт., които посочват, че с по-висок риск от развитие на депресия са болните с по-изразена дневна сънливост. В настоящото проучване също става дума за изследвана група, в която 40% от болните със СОСА имат депресивна симптоматика. Експесивната дневна сънливост е водещ симптом, по който се диагностицира болестта. Връзката между резултатите от ESS и AHI в нашето проучване показва, че съществува тенденция за връзка между заболяемостта от сънна апнея и депресивната симптоматика. Тя се изразява в по-голямата вероятност болни с тежка форма на болестта да имат депресивни симптоми и задълбочаване на тези симптоми с повишаване резултата на ESS. В подкрепа на наличието на подобна връзка, резултатите по НДТ демонстрират, че 43% от изследваните са с депресивно-невротична симптоматика. Резултатите от НДТ в настоящото проучване разкриват и значима симптоматика на тревожност при болните от СОСА. Borak и съавт. отбелязват силна корелация между тревожността и AHI. В своето проучване Sharafkhaneh и сътр. установяват, че хората, страдащи от тревожност, заболяват по-често от СОСА. Yue и сътр. провеждат изследване, в което откриват, че болните от сънна апнея имат по-изразена тревожност от контролна група без ОСА. В нашето изследване болните от СОСА също са с по-високи резултати за тревожност и депресивност спрямо конт-

ролната група. Не намираме директна връзка между АНІ и симптомите на тревожност и депресия, но съществува връзка с дневната сънливост. Отношението между НДТ и ESS показва, че при по-тежка форма на СОСА е по-вероятно да има симптоми на тревожност и че тези симптоми се засилват с покачване тежестта на дневната сънливост. Поради специфичността на изследваната група може да заключим, че има връзка между афективните промени при болните и СОСА. Както и че с покачването на тежестта на СОСА, вероятността за депресивна и тревожна симптоматика нараства и същевременно симптомите се задълбочават.

Настоящото изследване чрез доказаните зависимости демонстрира и потенциалните патогенетични връзки между СОСА и тревожно-депресивните симптоми и когнитивните нарушения. На първо място промените в архитектурата на съня, нарушената нормална цикличност и относителен дял на отделните фази, както и промените във времето, необходимо за заспиване. Наличната фрагментация на съня и нарушената му структура могат да доведат до сънливост и депресивни нарушения при болните.

Хроничният стрес и ефектите му върху мозъка са друг потенциален патогенетичен механизъм. Всяка десатурация и мисъбуждане, понижената сатурация на кислород по време на сън, дихателните усилия за преодоляване на обструкцията при всяка апнея – всички тези феномени представляват стрес за организма. Този стрес се повтаря всяка нощ, понякога десетки, дори стотици пъти на час. От друга страна, е доказано, че депресията може да се появи след остър и продължителен стрес. Остра реакция на стрес се характеризира с повишена активност и мобилизация на симпатиковата нервна система. Повишената активност на оста хипоталамус–хипофиза–надбъбреци при депресия може да се определи като една от най-важните находки в биологичната психиатрия. Увеличаването на активността на оста хипоталамус–хипофиза–надбъбреци може да е вторична.

Много внимание се фокусира върху кортикотропин-освобождаващия хормон (CRH), който е с хиперсекреция при депресия. CRH е намерен във високи концентрации в мозъка на депресивно болни. Има данни за увеличена генна експресия на кортикотропин-освобождаващ хормон при аутопсирани депресивно болни и за повече хипоталамични неврони, които експресират CRH. Хроничният стрес при сънна апнея и хиперкортизолемията могат да доведат до атрофия на хипокампални неврони.

Интермитентната и/или персистиращата нощна десатурация при СОСА е свързана с развитие на интермитентна или постоянна хипоксемия и хипоксия. Това е основният отключващ механизъм за развитие на различни патологични процеси, сред които голямо значение има оксидативен стрес. Намалява се секрецията на азотен оксид, повишава се отделянето на проинфламаторни медиатори. Тези патологични каскади участват в развитието на инсулинова резистентност, артериална хипертония, метаболитен синдром, системна атеросклероза – симптоми на преждевременно остаряване на организма. Посочените процеси могат да доведат до промени в пермеабилитета на мозъчното микроциркулаторно русло, ендотелна дисфункция и по този начин да допринесат за патология в невроналната морфология и синаптичната пластичност. Тези промени са възможни етиопатогенетични фактори за развитието на невродегенеративни процеси, когнитивни нарушения и депресивни симптоми.

Циркадният ритъм на мелатонина играе важна роля в комплексната патогенеза на коморбидитета сънна апнея с депресивни симптоми и когнитивни нарушения. Изследването на циркадния ритъм на мелатонин в настоящото проучване се проведе чрез изследване на мелатонин в слюнка 4 пъти в денонощието (6, 14, 22 и 2 часа) при стандартни условия. Съществува добре изразена корелационна зависимост между свободния мелатонин в плазмата и нивата му в слюнката. Последният факт предсказва, че нивата на мелатонин в слюнката са отражение на свободната фракция на хормона. Основната причина за из-

бора на този метод е неговата неинвазивност и липсата на необходимост от многократни венозни пункции.

Мелатониновата секреция и количеството мелатонин при пациентите с дихателни нарушения по време на сън са статистически значимо по-високи във всички изследвани периоди в сравнение с контролната група, като през нощта този факт може да се обясни, като опит на организма да подобри качеството на съня, а през деня е причина за повишена дневна сънливост.

Резултатите от настоящото изследване разкриват наличие на корелационна зависимост на дневната сънливост на болните със СОСА и количеството мелатонин, измерено в слюнката, в дневните часове. Тази зависимост стои в основата на наличната при болните дневна сънливост и показва, че високите нива на мелатонин в групата на пациентите, респективно по-ниската концентрация на мелатонин в слюнката на контролите е свързано с определено ниво на сънливост, оценено чрез скалата на Epworth. От друга страна, ексцесивната дневна сънливост е един от водещите клинични симптоми при обструктивните дихателни нарушения по време на сън и е следствие от нарушената архитектура и качество на съня. Тя е основен симптом, специфичен за това заболяване, и корелира както с депресивните симптоми, така и с нарушените когнитивните функции. Нашите данни подкрепят изследването на Ulfberg и сътр, които подчертават, че в сравнение с контролната група, пациентите, страдащи от нарушения в дишането по време на сън, имат статистически значимо по-високи мелатонинови нива в следобедните часове. В друго проучване авторите не успяват да открият статистически значима разлика между нивата на мелатонин при пациентите със СОСА и контролната група, но отбелязват изместване на пика на секреция на мелатонин към сутрешните часове, като смятат този факт за възможна причина за дневна сънливост. Циркадният ритъм на мелатонина се коригира след три-месечно лечение на СОСА. Резултатите на Hernandez демонстрират липса на нощен мелатонинов пик, както и най-високи нива

на плазмения мелатонин в ранните сутрешни часове (около 6:00). Утринният пик и повишените следобедни нива на мелатонина може да се тълкуват като един от главните фактори за ексцесивната дневна сънливост и понижената активност на пациентите със СОСА, поради индуциращото сън действие на мелатонина. Авторите обясняват посочените феномени с повишена секреция на мелатонин като метаболитен отговор в опит на организма да повиши качеството на съня. В допълнение на това, лечението с неинвазивна вентилация предизвиква спад в мелатониновите нива в средата на нощта. Този спад може да се обясни с намаленото секретирание на нощния норепинефрин, който отговоря за 85% от активацията на епифизната жлеза. Иницирането на неинвазивна вентилаторна терапия при пациент с СОСА води до нормализиране на нощната кислородна сатурация, премахване на хроничния нощен стрес и намаляване на количеството катехоламини. Последното има за резултат понижена стимулация на епифизата и по-ниска мелатонинова секреция. За разлика от тези проучвания, нашите пациенти показват запазен нощен пик, но повишените стойности персистират и през деня.

Стойността на мелатонина в слюнка в следобедните часове е обвързана в корелационна обратна зависимост със способността за фиксация, както и в права зависимост с времето, необходимо за попълване на теста ТМТ Б, който изследва вниманието, психомоторната скорост, екзекутивните функции и общото когнитивно функциониране на пациента. Това означава, че повишеният мелатонин в плазмата може да доведе до намалена възможност за запаметяване и до удължаване на необходимото за попълване на теста ТМТ част Б време. Основното свързващо звено тук е дневната сънливост и намаленото по тази причина внимание. В групата болни се наблюдава и права зависимост на следобедния мелатонин с резултата по НДТ, както и с получените данни по скалата за депресия на Zung по групи болни, съответно болните с нормални и ниски дневни нива на мелатонина

са с по-ниски резултати по скалите за тревожност и депресия. С повишаване на дневните мелатонинови нива се наблюдават тревожност и депресия в по-значима степен. Това определя мелатонина като важен фактор за характеризиране и верифициране на дневните симптоми при пациентите. Причините за тези зависимости вероятно са свързани с абнормната секреция на мелатонин в неподходящо време, а свързващо звено може да се окажат абнормните концентрации на катехоламини в централната нервна система. Известно е, че мелатонинът води до сънливост и че увеличената му ендогенна продукция в тъмните часове на денонощието предизвиква заспиване. Повишеното производство на мелатонин в следобедните часове може да доведе до прекомерна дневна сънливост и така да опосредства по-силно изразени когнитивни нарушения и депресивни симптоми. В литературата липсват данни по въпроса. Повечето проучвания за мелатонина са свързани с екзогенното му прилагане вечер и ефектите му върху когнитивията и афекта.

В проучване на когнитивните възможности и депресивните симптоми при възрастни хора Obayashi и сътр. изследват нощен уринен мелатонин, като свързват по-високите стойности с по-добро когнитивно представяне през деня. За разлика от нашето проучване при тях мелатонинът е изследван чрез неговия уринен метаболит 6-sulfatoxymelatonin и пробите урина са само нощни, т.е. няма информация за циркаден ритъм и дневни стойности на мелатонина.

В проучванията относно мелатониновата секреция при депресия резултатите са противоречиви. Екипът на Christopher Thompson не установява статистически значима разлика в мелатониновите нива при пациенти с депресия и при здрави индивиди, но подчертава набелязаната тенденция за по-високи нива при депресия. Carvalho не намира съществена разлика в мелатониновите нива при депресия и при здрави доброволци. Екипът на Khaleghipour и сътр. прави заключение, че нивата на серумния мелатонин при депресивни пациенти са по-ниски, отколкото

при контролите. Освен това пиковата фаза на мелатонин при пациенти с депресия се достига със забавяне, в сравнение с контролите. Тези открития показват, че дефицитът на мелатонин може да е сред факторите, свързани с появата на депресия. Независимо от това, противоречивите резултати изискват допълнителни проучвания, за да се търсят по-добри терапии за пациентите с депресия по отношение на нивата на серумния циркаден ритъм на мелатонин. Екипът на Sekula, от друга страна, констатира по-високи нива на нощния мелатонин при депресия и нарушен ритъм на секреция. Richard Brown свързва меланхолната депресия с по-ниски стойности на мелатонина в сравнение със здравите доброволци и с пациентите с немеланхолна депресия. Проблем при това проучване е прекалено малкият брой пациенти и двукратното изследване на мелатониновите нива. В две публикации от 2001 г. се съобщава за повишени нощни мелатонинови концентрации при пациенти с депресивен епизод, като авторите не успяват да намерят връзка между тежестта на симптомите и нивата на мелатонина. Както става ясно, данните за мелатониновата секреция при депресивен епизод са противоречиви. Въпреки че тезата за намалени нива преваляра, не са малко проучванията, показващи обратното. В нашето проучване наблюдаваме повишени нива на мелатонин във всички часови пояси, но ние изследваме болни със сънна апнея и съпътстващи депресивни симптоми. Водещ симптом в нашата група е дневната сънливост.

Един лимитиращ фактор при изследването на мелатонина е, че в проучването са използвани 4 моментни стойности на мелатонина, които могат да дадат представа за циркадния ритъм, но не могат да охарактеризират общото количество секретирани и екскретирани мелатонин, което би било възможно чрез изследване на мелатонин в урината. Двата метода имат различна информативна стойност и могат да се приложат едновременно.

От цялата група пациенти със СОСА са проследени 95 човека, или 68.84% от групата. Останалите са отпаднали от прос-

ледяване поради невъзможност да се явят на преглед за проследяване, невъзможност да бъдат открити и други субективни причини. Нямаме данни за починали пациенти в хода на наблюдението.

От проследените 48 души са били на неинвазивна вентилаторна терапия, а останалите 47 пациенти са били без терапия. Причините, поради които при част от болните с индикации за неинвазивна вентилаторна терапия не е предприета такава, са основно субективни от страна на самите пациенти – липса на възможност да си осигурят апарат, липса на желание, отричане на заболяване, отричане на симптомите. Като водеща причина се очертава липсата на възможност (предимно финансова) за лечение или комбинация от липса на възможност и липса на желание. Тук трябва да се отбележи, че в нашата страна диагностиката и лечението на дихателните нарушения по време на сън не се реимбурсира от Националната здравноосигурителна каса. Някои частни застрахователни фондове (за допълнително доброволно здравно застраховане) успяват да предложат частично или пълно покриване на разходите за изследвания и лечение на сънна апнея. Покритието на населението от такива фондове е твърде ниско. Така за разлика от повечето страни в Западна Европа, в България лечението на пациентите е единствено тяхна отговорност. Това се отнася и за шофьорите и работещите с опасни машини. За съжаление в последния случай едно бездействие от страна на диагностициран пациент или липса на информация, скрининг и диагностика в рискови групи, може да има негативни последствия за големи групи хора.

Пациентите, предприели неинвазивна вентилаторна терапия, са със средно тежка степен (6 души – 12.5%) и с тежка степен (42-ма – 87.5%). Без да се наблюдава статистически значима разлика, групата пациенти, предприели лечение, имат нива на сънливост и депресивност по-високи от средните за цялата наблюдавана група, т.е. това са болните с по-тежко изразени дневни симптоми.

От общия брой пациенти на неинвазивна вентилаторна терапия на четирима са използвали автоматичен апарат с продължително положително налягане (autoCPAP), 10 са се лекували с апарат с две нива на налягането – режим S (BPAP-S), а останалите 34 болни са били на автоматичен вариант на режим BPAP-S (autoBPAP-S). Автоматичните варианти на различните модификации на апарати за лечение на сънна апнея са за предпочитане и широко се използват от нашия екип. Причината е, че те позволяват вариации (в известни граници, заложили от лекуващия лекар) на терапевтичното налягане в зависимост от засечените дихателни нарушения. Апаратът започва работа от минималното заложило налягане(-ия) и работи по този начин докато не засече определен брой нарушения в дишането. Тогава той повишава леко терапевтичното налягане и отново започва да засича дали се появяват дихателни нарушения. Посоченият цикъл се повтаря до достигане на състояние на сън без или с пренебрежимо малко дихателни нарушения ( $AHI < 5/h$ ). Леките автоматични корекции в параметрите са важни поради факта, че дихателните нарушения са различно тежки в различните нощи (в зависимост от степента на умора, дълбочината на съня, употребата на алкохол и седативи и др.), както и по време на отделните фази на съня. Така по време на REM фазата мускулният тонус е най-нисък и тежестта и честотата на обструктивните нарушения нараства.

Всички използвани от болните модели апарати в наблюдаваната група са с възможност за запис на апнея/хипопнея индекса, параметрите и наляганията, степента на придържане на пациентите към терапията. Изчислен е и т.нар. compliance (комплайънс). Стойността му се основава на съотношението на нощите, в които апаратът е използван достатъчно време, и нощите, в които това не се е случило. Обикновено за достатъчно време се смята 4 часа, въпреки че все повече специалисти напоследък се стремят към 6-часов праг. В проучване на Weaver се установява линейна зависимост доза–отговор по отношение на нива-

та на дневна сънливост, но само до постигане на 7 часа сън с CPAP. Подобна зависимост липсва при отчитане на ефекта на лечението с CPAP върху когнитивните функции.

В настоящото изследване е заложен праг от 4 часа на нощ при изчисляване на комплайънса. Този праг е достатъчен, за да се отчете повлияване на когнитивните функции и дневната сънливост.

Средният комплайънс за цялата група на първия и втория контролен преглед е относително висок – 93%. При различните режими на вентилация *комплайънсът* е сходен и няма статистически значима разлика. Същото се отнася за остатъчния апнея/хипопнея индекс. За таргетна стойност на последния се възприема под 5 нарушения за час. Тенденцията за леко подобряване на комплайънса и намаляване на остатъчните дихателни нарушения в групите, лекувани с autoCPAP и BPAP-S, не е статистически значима и се обяснява с времето, необходимо за първоначална настройка и привикване на пациентите към терапията. Общото заключение въз основа на средните стойности на наблюдаваните при лечението параметри е, че пациентите са с добре контролирано заболяване.

Има различни обяснения за високия комплайънс при всички групи пациенти. Един от факторите, влияещ върху параметъра, е избраният сравнително нисък праг на използване на неинвазивна вентилация от 4 часа на нощ при изчисляване на комплайънса. Този критерий бе заложен в проучването поради факта, че повечето апарати за неинвазивна вентилация работят с такава стойност (по фабрични настройки), а от друга страна, софтуерът на някои марки не дава възможност този праг да се промени. Взеха се под внимание и литературните данни. Друг възможен фактор, обясняващ сравнително високата степен на придържане към терапията е, че в България пациентите заплащат сами лечението си. Инвестицията и респективно поемането на значителна отговорност към собственото здраве би могло да доведе до по-голямо придържане. В момента на закупуването на апарат, болният вече е мотивиран и е убеден, че това лече-

ние е единственото подходящо за него. Не бива да се пропускат и фактори като точен подбор на режим на вентилация, параметри, маски, чести прегледи за проследяване и други, които се практикуват от нашия екип.

При проследяването на дневната сънливост при пациентите, резултатите показват статистическа значимост при ниво  $p < 0,01$  при сравнение на сбора точки по скалата на Epworth между двете групи на 45-ия ден и 6-ия месец, както и между изходната стойност за подложената на лечение групата и двата контролни периода по отделно. Няма статистически значима разлика при сравнение на нивата на дневна сънливост в трите периода при групата без терапия, както и между средните нива на сънливост при групата с лечение на 45-ия ден и 6-ия месец. Това означава, че намаляването на дневната сънливост се случва в ранните периоди на лечението и остава стабилно във времето. Резултатите ни са сходни с редица проучвания в насока проследяване на дневната сънливост при пациенти със сънна апнея. Общо взето в литературата няма съществени спорове за ефекта на неинвазивната вентилация върху сънливостта. Стабилността на резултатите във времето се показва в едногодишно проследяване, проведено от Mupoz и сътр., при 80 пациенти със сънна апнея.

Antic и сътр. обръщат внимание на факта, че въпреки общото и трайно подобрене на сънливостта при част от наблюдаваните се констатира остатъчна сънливост. В нашата група също се установяват пациенти с остатъчна дневна сънливост въпреки терапията. Това са общо 7 души с висока нормална сънливост или лека ексцесивна дневна сънливост по Epworth. Първата логична причина за това би била недобро придържане към терапията или недостатъчно сън през нощта, което е малко вероятна причина на фона на високия общ и индивидуален комплайънс към терапията. Неповлияването на заболяването от неинвазивна вентилация с персистиране на дихателни нарушения въпреки вентилацията е възможно, но слабо вероятна при-

чина за персистиращата дневна сънливост, предвид резултатите за апнея/хипопнея индекса от автоматичния запис на апаратите. Ако са налични депресивни симптоми при пациентите, те могат да обяснят персистираща лекостепенна сънливост. От друга страна, органична увреда вследствие на дългогодишно заболяване или персистиране на високи стойности на мелатонин могат да се окажат сред факторите, допринасящи за сънливост. Важно е обаче да се отбележи, че при въпросните пациенти сънливостта е намаляла и то статистически значимо. Фактът, че не достига нормални граници, изисква допълнителна диагностика и търсене на етиологични причини за състоянието.

Ако се сравнят групите пациенти, подложени на различни режими на вентилация (autoCPAP, BPAP-S, AutoBPAP), не се наблюдава статистически значима разлика в повлияването на дневната сънливост. Тук трябва да се отбележи, че броят на болните лекувани с автоматичен CPAP апарат е малък и тяхното изходно ниво на сънливост е по-ниско. Тези резултати се потвърждават и от намерените в научната литература данни.

Проследяването на нарушенията в паметовите функции в наблюдаваната група на фона на терапия показва, че лечението с неинвазивна вентилация води до подобряване на фиксационната способност на паметта, като средните стойности от теста на Лурия на 45-ия ден, но разликата не е статистически значима. Едва на 6-ия месец (и то при добро придържане и контрол на заболяването) се наблюдава статистически значимо подобряване на фиксационната способност на паметта. При това групата на болните с терапия дори в дългосрочен план не може да достигне изходните резултати на контролната група здрави лица. При репродуктивната способност на паметта не се наблюдава статистически значимо подобрение в изследваните периоди. Отчита се минимално влошаване на параметъра между първи и втори преглед за проследяване, което не е статистически значимо и може да се дължи на случайни събития. Паметовите нарушения се подобряват бавно в хода на лечението с неинвазивна вентила-

ция. Това подобрение е частично и касае само някои аспекти и по-конкретно способността за запаметяване. Последната е свързана с вниманието и липсата на сънливост.

Тестът за последователно свързване (TMT) изисква бързо разпознаване на символното значение на числа и букви, способност за задържане на вниманието и неколккратно преглеждане на страницата за намиране на следващия символ, гъвкавост в интегрирането на цифровите и буквени серии, както и извършването на всичко това под натиска на времеви срок. TMT част Б изследва вниманието, психомоторната скорост, екзекутивните функции и общото когнитивно функциониране на пациента. Именно тези параметри са засегнати в най-голяма степен при пациенти със сънна апнея, което се потвърждава в два големи метаанализа по темата.

Резултатите от проследяването на нашите пациенти не показват статистически значимо подобрение при попълване на TMT част А, а при част Б статистически значимо скъсяване на времето се наблюдава чак на 6-ия месец и то при добро придържане, каквото е налице в групата. Този бавен темп на възстановяване може да се дължи на органична увреда и нарушена невропластичност вследствие на интермитентната хипоксемия и микроциркулаторните нарушения при сънна апнея. Някои автори не откриват никакви потенциални ползи от лечението с неинвазивна вентилация върху когнитивното функциониране и подозират трайно хипоксично мозъчно увреждане. В голям метаанализ на Kylstra се прави заключение, че ефектите на неинвазивната вентилация върху когнитивните функции не са големи и се изчерпват с позитивно влияние върху вниманието.

И други проучвания постигат подобни резултати. Zimmerman откриват в свое изследване подобрение в паметовите функции при пациентите едва на 3-ия месец от лечението и то при праг за използване на неинвазивна вентилация от 6 часа на нощ. Трудности при сравнимостта на резултатите за когнитивното функциониране в хода на лечението създават различните

набори от скали и различните елементи от когнитивното функциониране, както и различните критерии за придържане към неинвазивната вентилаторна терапия. На базата на нашите резултати и литературната справка, можем да направим заключението, че някои аспекти на когнитивните функции се възстановяват в хода на терапията с неинвазивна вентилация, но това изисква по продължителен лечебен период при добро придържане. Когнитивните функции се възстановяват значително по-бавно от други симптоми на СОСА, като дневната сънливост, депресивните симптоми, нарушенията в циркадния ритъм на мелатонина.

Проследяването на депресивните симптоми на фона на неинвазивна вентилаторна терапия показва, че депресивните симптоми бързо се редуцират при правилно подбрани режими и добро придържане на пациентите, като стойностите им остават стабилни във времето. Това касае както резултатите по самооценъчната скала на Zung, така и критериите на МКБ-10 и скалата на Hamilton. Подобни резултати получават и други изследователи. Derderian и сътр. сравняват резултатите за депресивни симптоми при група пациенти със сънна апнея преди и след двумесечно лечение с CPAP и констатираат значително намаляване на депресивните симптоми, което корелира с увеличен относителен дял на бавновълновия сън. Пациентите на лечение с CPAP в друго проучването демонстрират значително намаление на резултата по скалата за депресия на Zung. Engleman и сътр. докладват намаляване на депресивните симптоми и по-добро представяне на скалите за когнитивни функции след 4-седмично лечение с CPAP при 32-ма пациенти с умерена по тежест ОСА и при 16 пациенти с лека ОСА. Means и сътр. показват по-добро представяне на болните по BDI след 3-месечно лечение с CPAP, а Sanchez и сътр. потвърждават резултатите и след едномесечно лечение. Ramos Platon и сътр. подчертават прогресивното подобряване на депресивните симптоми по MMPI през първата година от терапията с CPAP. Други изследвания показват, че свързаните със синдрома на обструктивна сънна

апнея депресивни симптоми намаляват и изчезват при лечение с СРАР заедно с ексцесивната дневна сънливост. Sherbinі потвърждава връзката на СОСА с депресивни симптоми и отчита значимата им редукция в хода на двумесечно лечение с СРАР. Авторът набляга на факта, че пациентите със сънна апнея трябва да бъдат внимателно скринирани за депресия, а началната терапия за повлияване на депресивните симптоми трябва да е с неинвазивна вентилация. В ретроспективно проучване на кохортата от 1981 пациенти, публикувано през 2018 г. Relia и сътр. доказват ползата от лечението с неинвазивна вентилация върху депресивните симптоми на пациентите.

В някои предходни проучвания не сме успявали да докажем ползата от терапията с неинвазивна вентилация за подобряване на депресивните симптоми при пациентите. В тези случаи обаче групата е по-малка и със значим соматичен коморбидитет.

В заключение, нашите резултати показват висока степен на коморбидитет сънна апнея–депресивни симптоми, като водещите оплаквания от страна на пациентите са по типа на атипична депресия. Лечението с неинвазивна вентилация води до редукция на депресивните симптоми и трябва да се има предвид преди медикаментозното лечение при депресирани болни със СОСА.

Проследяването на циркадния ритъм на мелатонина е направено на 45-ия ден от лечението на пациентите. Резултатите показват статистически значимо намаление на мелатониновите нивата във всички изследвани часови пояси. Нормализирането на концентрацията на този хормон в хода на лечението се случва заедно с намаляване на дневната сънливост и депресивните симптоми. Ограничени са литературните данни за проучвания върху мелатонина при сънна апнея и съпътстващи депресивни симптоми. Zirlik отчита нормализиране на циркадния ритъм на мелатонина в хода на лечение с неинвазивна вентилация. Hernandez не намира сигнификантни разлики, но в неговото проучване нивата на мелатонин се изследват в нощта на полисомнографското изследване и в нощта на титрирането на

терапевтично налягане. Период от една нощ и то на фона на титриране е твърде недостатъчен за обективизиране на промени в циркадния ритъм. Не успяхме да открием други проучвания, свързани с проследяване на мелатониновата секреция в хода на неинвазивна вентилация при сънна апнея. Цитираните две изследвания са твърде ограничени и с малък брой участници. Необходимо са допълнителни проучвания за изясняване на ролята на мелатонина и нарушенията в циркадния му ритъм при пациенти с дихателни нарушения по време на сън и промяната на циркадния му ритъм на фона на неинвазивна вентилация.

Лимитиращ фактор, който е важно да се отбележи, е малкият брой проследени болни по отношение на мелатониновата секреция.

Нашето проучване демонстрира, че повишената дневна сънливост, нарушените когнитивните функции и афективните разстройства са взаимосвързани аспекти – част от симптомите на синдрома на обструктивна сънна апнея. Те влияят в значима степен на социалното функциониране при пациенти с дихателни нарушения по време на сън и в своята цялост влошават качеството на живот. Честата поява на подобни нарушения като част от симптомокомплекса, свързан с нарушения в дишането по време на сън, доказва голямата им значимост, а наличните доказателства за обратимост в хода на лечението, особено при пациенти с тежко по степен заболяване, налага активно диагностично дирене, регистриране и проследяване. Това е причината да предложим алгоритъм за диагностика и проследяване на пациенти със синдром на обструктивна сънна апнея.

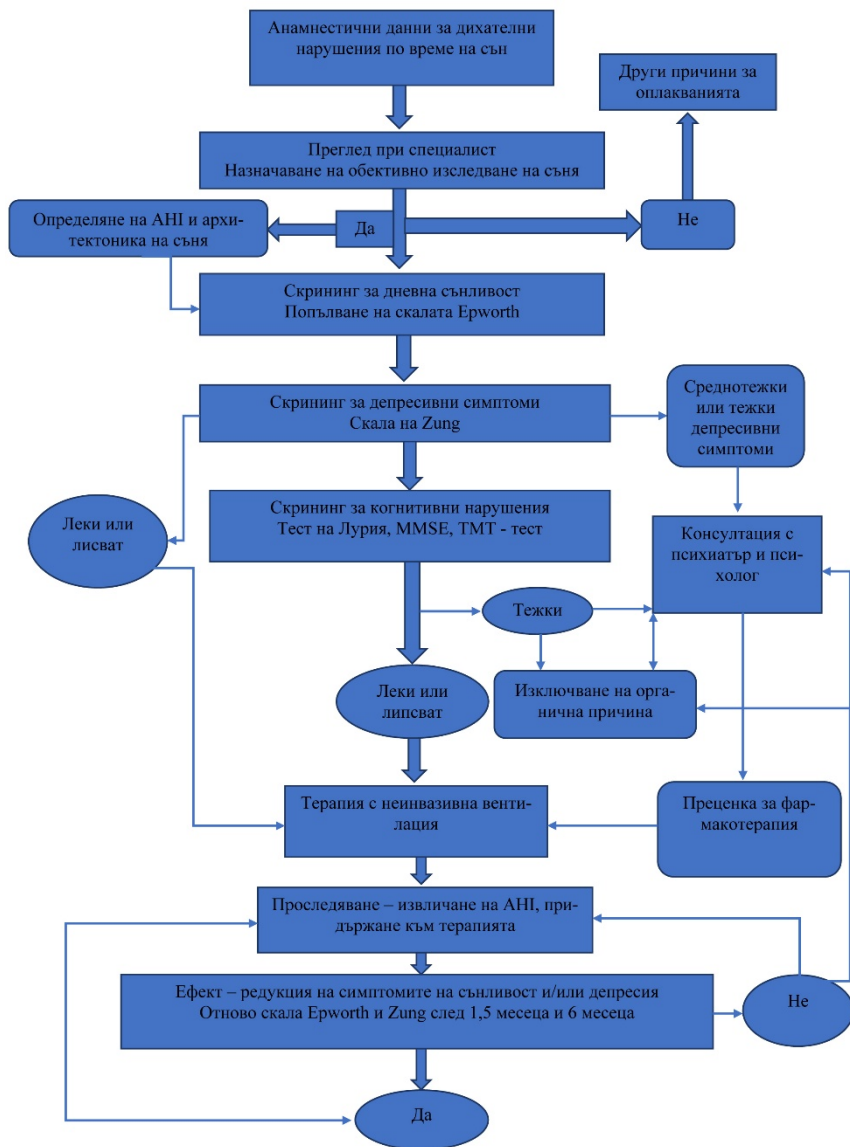
Алгоритъмът, представен на следващата фигура 29 е примерен. Той може да се модифицира от всеки специалист така, че да му е от полза.

На фигурата е представен примерен алгоритъм за поведение при пациенти с дихателни нарушения по време на сън. При анамнестични данни за нарушено дишане по време на сън, пациентът се насочва към специалист за по-нататъшна диагностика и поведение. Специалистът първоначално сменя насочена анамнеза и взема

предвид някои антропометрични данни (обиколка на шията, индекс на телесната маса и т.н.). След това независимо дали първоначално ще се направи скринингово изследване (пулсоксиметрия през нощта, респираторна полиграфия), или не, на болният се назначава полисомнографско изследване. Определят се параметрите AHI, sleep latency, arousal index, архитектурата на съня, средна десатурация, минимална сатурация и т.н. Следва изследване на дневната сънливост със скалата Epworth и скрининг за депресивни симптоми и когнитивни нарушения. Подходяща и лесна за употреба е самооценъчната скала на Zung. От когнитивните тестове достъпни и бързо изпълними дори в амбулаторни условия са тестът с 10 думи на А. Лурия, както и TMT тестът. При съмнение за тежки депресивни или когнитивни нарушения, пациентът се насочва за консултация с психиатър и психолог. Важно е да се изключи органична причина за тежки депресивни симптоми и тежки когнитивни нарушения. Такава много често се явява хроничната дихателна недостатъчност, особено хиперкапничната, ХОББ (синдром на припокриване СОСА–ХОББ), тежък сърдечно-съдов коморбидитет, органични или пространство заемащи процеси в мозъка, деменция от различен произход и др.

Следва назначаване на терапия и проследяване на пациентите. Добре е първият преглед за проследяване да е скоро след началото на лечението, за да се увери лекарят, че пациентът използва правилно апарата, прикрепя добре маската, а и да направи при необходимост корекция на параметрите. Според нас оптимален срок за контролно изследване на сънливост и афективни промени е между първия и втория месец, а за когнитивните между петия и шестия месец. Ако депресивните симптоми, сънливостта и когнитивните нарушения персистират, трябва да се търси и друга причина за тях. Същевременно трябва да се обръща внимание на придържането към терапията и да се следи за AHI от записите на апарата. Ако симптомите се подобрят се преминава на проследяване веднъж на 6 месеца или веднъж годишно.

**Фигура 29. Алгоритъм за поведение при пациенти със СОСА и депресивни симптоми или когнитивни нарушения**



## 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нашето проучване демонстрира комплексната взаимовръзка между синдрома на обструктивна сънна апнея и когнитивни и афективни нарушения във връзка с промени в циркадния ритъм и нивата на мелатонин в хода на денонощието. Основен свързващ фактор тук е тежестта на ексцесивната дневна сънливост. Тя е в силна корелационна зависимост от нивата на мелатонина. Настоящото проучване показва, че наред със соматичното заболяване на пациента от изключителна важност е да бъде третирано и психичното му състояние. Поради многото различни и противоречиви данни в литературните източници по темата е важно изграждането на база данни, която да подпомогне бъдещи проспективни, срезови и лонгитудинални изследвания на когнитивните способности и афекта при болните със сънна апнея. Наред с изграждането на база данни, унифицирането на тестова батерия, която да се използва при диагностициране или проследяване, би дало по-добра сравнимост на резултатите и в крайна сметка чрез нови диагностични перспективи би подпомогнала допълнително възстановяването на болните. Остава отворен въпросът за възстановяването пациентите с дихателни нарушения по време на сън. Поради относително бавното възстановяване на когнитивните дефицити (а според някои автори и непълно), тук може да добавим и темата за превенция на самото заболяване, като необходимостта за изграждане на надеждни скринингови методи, които да помогнат оценката на риска от заболяване в много ранен период и да служат за основа на определяне на таргетни групи. Многофакторният характер на СОСА представя голям брой проблеми пред изследователите, които трябва да бъдат проучени в бъдеще. Набелязаните зависимости на важен фактор като мелатонина, определящ целия циркаден ритъм на организма, променения модел на секреция и връзките с когнитивните нарушения и афективните промени при болни с дихателни нарушения по време на сън, хвърлят нов лъч светлина в етиопатогенезата на заболяването. Необходимо е по-детайлно изучаване на мелатониновата секреция и връзката

й с дневните симптоми на СОСА. Повдига се и въпросът за приложение на екзогенен мелатонин под формата на таблетки в избрани периоди от денонощието и евентуално ресинхронизиращият ефект, който посоченият медикамент, може да има при различни заболявания, свързани с нарушен циркаден ритъм. Неясна е и ролята на екзогенния мелатонин при синдром на обструктивна сънна апнея и дневна сънливост.

Всички тези въпроси биха били предмет на бъдещи детайлни научни разработки.

Единственият начин да се гарантира възстановяването на болните са прецизната екипна работа и интердисциплинарният подход за постигането на добър терапевтичен ефект. Ранното диагностициране и терапия на дихателните нарушения по време на сън са предпоставка за добро психично състояние и социална адаптация. От друга страна, разпознаването и третирането на налични дихателни нарушения по време на сън при болни с депресивен синдром или когнитивна дисфункция, би могло да окаже благоприятно влияние върху психичния статус и да изиграе важна роля в терапевтичния процес. Широкото разпространение на коморбидитета между депресивен синдром, когнитивни нарушения и обструктивна сънна апнея налага подробното изучаване на клиничните и терапевтичните аспекти на проблема и активно търсене на патогенетични връзки между тях. Това може значително да подобри диагностиката и терапевтичния отговор при посочената група пациенти.

## 6. ИЗВОДИ

1. Болните от синдром на обструктивна сънна апнея имат дефицит в когнитивните способности като внимание, памет и екзекутивни функции, както и повишена честота на тревожно-депресивна симптоматика в сравнение с контролната група от здрави лица.
2. Параметри от архитектурата на съня имат отношение към симптома дневна сънливост, както и към когнитивните нарушения и афективните симптоми на болните.
3. За изследваната извадка пациенти със синдром на обструктивна сънна апнея се установи връзка между тежестта и продължителността на нощните десатурационни епизоди и нарушенията в общото когнитивно функциониране и екзекутивните способности на болните.
4. Моделът на мелатониновата секреция при болни с обструктивна сънна апнея се различава от този при контролите и се характеризира с повишени стойности на изследвания показател за всички часови пояси.
5. Нивото на мелатонин, особено дневните му стойности, е свързано с основния симптом при сънна апнея – дневната сънливост, както и с когнитивните възможности на пациентите.
6. Нивото на мелатонин е свързано с афективните нарушения – тревожност и депресия, в групата изследвани лица
7. Лечението с неинвазивна вентилация сигнификантно намалява дневната сънливост, подобрява когнитивните и тревожно-депресивни симптоми на болните и нормализира нивата на мелатонина.

## **7. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **С научно-теоретичен характер:**

1. За първи път в България се прави комплексна оценка на нарушенията в когнитивната функция и депресивната симптоматика при пациенти с полисомнографски верифициран синдром на обструктивна сънна апнея.

2. Детайлно са анализирани промените в архитектурата на съня и параметрите, определящи тежестта на заболяването в популация български пациенти.

3. За първи път в България когнитивните нарушения се разглеждат в корелационна зависимост с нарушената архитектура на съня и параметрите, отразяващи тежестта на заболяването.

4. Оценява се влиянието на лечението върху основните патогенетични промени при СОСА и психичното състояние на болните.

5. За първи път в световен мащаб се проследява 24-часовата циркадност на мелатониновата секреция и връзката ѝ с когнитивни и депресивни промени при пациенти със СОСА.

### **С научно-приложен характер**

6. Изготвяне на алгоритъм за поведение при пациенти с обструктивна сънна апнея и съпътстващи когнитивни и депресивни симптоми.

### **С потвърдителен характер**

7. Потвърди се високата честота на коморбидитета сънна апнея–депресивни симптоми и сънна апнея–когнитивни нарушения, както и ролята на неинвазивната вентилация за повлияването им.

## 8. ПУБЛИКАЦИИ, УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ И ПРОЕКТИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### Публикации:

1. *Bilyukov RG, Nikolov MS, Pencheva VP, Petrova DS, Georgiev OB, Mondeshki TL, et al.* Cognitive Impairment and Affective Disorders in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Frontiers in Psychiatry*. 2018; 9 (357). (IF 2.857)
2. *Билюков, Р., Ц. Мондешки, Р. Чернева, О. Георгиев, Д. Петрова.* Депресивни симптоми при пациенти с дихателни нарушения по време на сън. *Торакална медицина* 2011; 3 (1): 36-43
3. *Билюков, Р., М. Николов, Р. Чернева, Д. Петрова, О. Георгиев, Ц. Мондешки, В. Миланова, А. Цакова, В. Пенчева, Е. Смилова.* Модел на мелатонинова секреция при пациенти с дихателни нарушения по време на сън. *Торакална медицина* 2015; 7 (2): 63-78

### Участия в конгреси:

1. *Tsanko Mondeshki, Ognian Georgiev, Daniela Petrova, Radoslav Bilyukov, Andreas Stavrakis.* Index for comfort of patients with obstructive sleep apnea on continuous positive airway pressure therapy. *ERS Congress Berlin* 2008.
2. *Радослав Билюков.* „Депресивни симптоми и когнитивни нарушения при пациенти със синдром на обструктивна сънна апнея“ - презентация. II Национален конгрес по белодробни болести, Пловдив 2008.
3. *Radoslav Bilyukov, Ognian Georgiev, Tsanko Mondeshki, Daniela Petrova, Andreas Stavrakis.* Correlation between the

architecture of sleep and depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea. ERS Congress Berlin 2008

4. *Radoslav Bilyukov, Tsanko Mondeshki, Radostina Cherneva, Daniela Petrova, Ognian Georgiev*, Correlation between intermittent nocturnal hypercapnia and depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. ERS Congress Amsterdam 2011, European Respiratory Journal 38 (Suppl 55), p3465
5. *Св. Цонев, Т. Донова, Р. Билюков, М. Миланова*. Оценка на депресивните симптоми и състояния при пациентки с кардиологичен синдром х и исхемична обструктивна коронарна болест чрез самооценъчната скала на ZUNG. XIII Национален конгрес по кардиология.

#### **Проекти:**

1. Циркадни ритми и мелатонин при пациенти с дихателни нарушения по време на сън; договор №7/2013 г., проект № 57
2. Връзка между синдром на обструктивна сънна апнея и депресивни симптоми; договор №3/2009 г., проект №34, МУ – София.

## 9. ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1



**УМБАЛ „Александровска”**  
**КПВБ – Пулмологично отделение**  
**Лаборатория по сънна апнея**

#### Анкетна карта на пациента

Име. ....

ЕГН. .... адрес. ....

..... тел. ....

Ръст. .... Тегло. .... ИТМ. ....

|     |                                                                                                  |    |    |      |     |     |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|------|-----|-----|
| 1.  | Казвали ли са Ви, че спирате да дишате за кратко през нощта?                                     | Да | Не | ...  |     |     |
| 2.  | Събуждали ли сте се с чувство на задушаване или задавяне?                                        | Да | Не | ...  |     |     |
| 3.  | Имате ли лош вкус в устата сутрин?                                                               | Да | Не | ...  |     |     |
| 4.  | Лесно ли заспivate през деня дори да сте спали над 6 часа през нощта?                            | Да | Не | ...  |     |     |
| 5.  | Чувствате ли умора и/или сънливост през деня, въпреки, че сте спали достатъчно дълго през нощта? | Да | Не | ...  |     |     |
| 6.  | Събуждате ли се често с главоболие?                                                              | Да | Не |      | ... |     |
| 7.  | Имате ли високо кръвно налягане?                                                                 | Да | Не |      | ... |     |
| 8.  | Казвали ли са Ви, че хъркате силно?                                                              | Да | Не |      | ... |     |
| 9.  | Обиколката на шията Ви е над 42 см за мъже и над 40 см за жени.                                  | Да | Не |      | ... |     |
| 10. | Чувствате ли се потиснат/?Казвали ли са Ви, че характерът Ви се е променил?                      | Да | Не |      | ... |     |
| 11. | Имате ли наднормено тегло?                                                                       | Да | Не |      | ... |     |
| 12. | Казвали ли са Ви, че хъркате по-малко, когато спите обърнат на една страна?                      | Да | Не |      |     | ... |
| 13. | Ставате ли често нощем по малка нужда                                                            | Да | Не |      | ... |     |
|     |                                                                                                  |    |    | 100% | 75% |     |

## Приложение 2

### Въпросник Epworth

Колко често Ви се случва да задремете или да заспите при следните ситуации:

|    |                                            |   |   |   |   |
|----|--------------------------------------------|---|---|---|---|
| 1. | Седене, четене                             | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 2. | Гледане на телевизия                       | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 3. | Седене на публично място                   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 4. | Едночасово пътуване в кола                 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 5. | Лягане за следобедна дрямка                | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 6. | Разговор с някого                          | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 7. | Седене на тихо място след нахранване       | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 8. | В кола докато сте спрели за няколко минути | 0 | 1 | 2 | 3 |

Общо: .....

0=никога, 1=рядко, 2=често, 3=почти винаги;

Дата: .....

Изследвал: .....

### Приложение 3



**УМБАЛ „Александровска” ЕАД**  
**КПВБ – Пулмологично отделение**  
**Лаборатория по сънна апнея**

Име ..... възраст ..... пол: М/Ж

#### Скала на Hamilton за депресия

|     |                                |  |
|-----|--------------------------------|--|
| 1.  | Депривно настроение            |  |
| 2.  | Чувство за вина                |  |
| 3.  | Суицид                         |  |
| 4.  | Разстройства в заспиването     |  |
| 5.  | Прекъсване на съня             |  |
| 6.  | Разстройства в съня сутрин     |  |
| 7.  | Работа и др. дейности          |  |
| 8.  | Депресивна ретардираност       |  |
| 9.  | Възбуда                        |  |
| 10. | Тревожност – психична          |  |
| 11. | Тревожност – соматична         |  |
| 12. | Телесни симптоми – ГИТ         |  |
| 13. | Телесни симптоми – общи        |  |
| 14. | Сексуални нарушения            |  |
| 15. | Хипохондрия                    |  |
| 16. | Загуба на тегло – анамнеза     |  |
| 17. | Съзнание за болест             |  |
| 18. | Дневни колебания<br>-сила      |  |
| 19. | Деперсонализация, дереализация |  |
| 20. | Параноидни симптоми            |  |
| 21. | Натрапливи симптоми            |  |
|     | Общо                           |  |

Коментар. ....

Изследвал:.....

## Приложение 4 – Скала на Zung

Този въпросник се състои от списък от твърдения, които се отнасят до депресивните състояния. Прочетете последователно твърденията и определете колко често тези твърдения описват начина по който сте се чувствали през последните 7 дни. Използвайте четирите степени, посочени в таблицата: никога или рядко; понякога; често; много често или винаги.

| Оградете подходящата колона*                                           | Никога или рядко | Понякога | Често | Много често или винаги |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|-------|------------------------|
| 1. Чувствам се потиснат, мрачен и тъжен                                |                  |          |       |                        |
| 2. Сутрин се чувствам най-добре                                        |                  |          |       |                        |
| 3. Неочаквано заплаквам или често ме избива на плач                    |                  |          |       |                        |
| 4. Нощем спя лошо                                                      |                  |          |       |                        |
| 5. Ям толкова, колкото и по-рано                                       |                  |          |       |                        |
| 6. Сексуалният живот все още ми доставя радост                         |                  |          |       |                        |
| 7. Забелязвам, че отслабвам на телго                                   |                  |          |       |                        |
| 8. Страдам от запек                                                    |                  |          |       |                        |
| 9. Сърцето ми бие по-бързо от преди                                    |                  |          |       |                        |
| 10. Уморявам се без причина                                            |                  |          |       |                        |
| 11. Мисля толкова ясно, както и преди                                  |                  |          |       |                        |
| 12. Извършвам по-бавно, отколкото обикновено ежедневните си задължения |                  |          |       |                        |
| 13. Чувствам се неспокоен и не мога да седя на едно място              |                  |          |       |                        |
| 14. Гледам с надежда в бъдещето                                        |                  |          |       |                        |
| 15. Станал съм по-раздражителен от обикновено                          |                  |          |       |                        |
| 16. Лесно вземам решения                                               |                  |          |       |                        |
| 17. Мисля, че съм полезен и се нуждаят от мен                          |                  |          |       |                        |
| 18. Животът ми е запълнен (оползотворен)                               |                  |          |       |                        |
| 19. Имам чувството, че за другите би било по-добре, ако бих бил мъртъв |                  |          |       |                        |
| 20. Не ме удовлетворява това, което върша, не ми доставя радост.       |                  |          |       |                        |

**ИЗСЛЕДВАНЕ** ..... / .....

ИМЕ ..... Възраст ..... Пол ..

Водеща диагноза .....

Остра/Хронична.

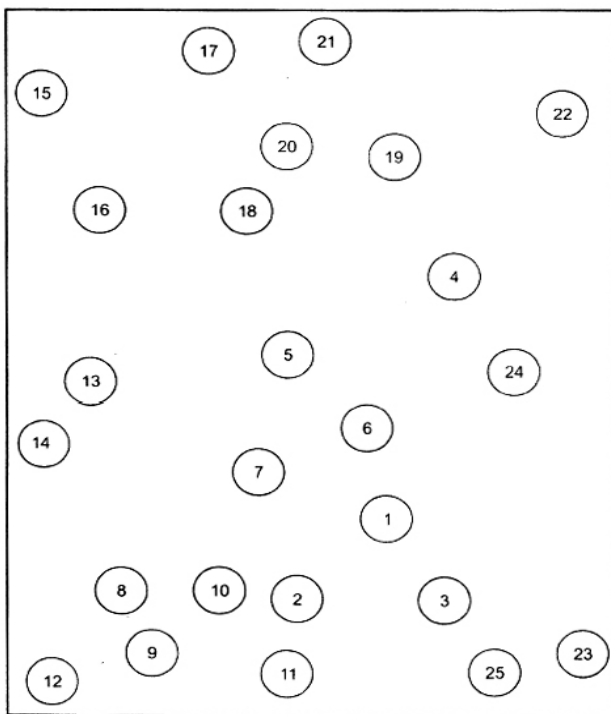
Давност ..... Честота на екзацербации .....

Дата ..... Име и подпис на лекаря .....

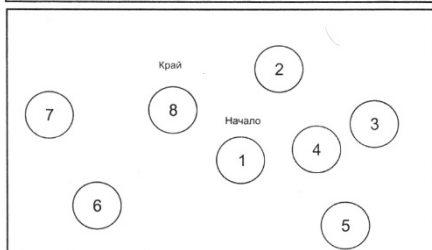
**Приложение 5 – Тест за последователно свързване**  
**част А и Б с примери към тях**

**Тест за последователно свързване - част А**

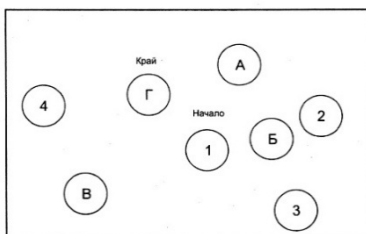
Име на пациента: \_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_



**Тест за последователно свързване - част А - пример**



**Тест за последователно свързване - част Б - пример**



## Приложение 6 – MMSE

[illegible]

---

**ЗАТВОРЕТЕ  
СИ ОЧИТЕ**

