



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ПРОПЕДЕВТИКА НА ВЪТРЕШНИТЕ БОЛЕСТИ

РАДОСЛАВ ГЕОРГИЕВ БИЛЮКОВ

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

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

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

**Научни ръководители: *Проф. Даниела Стоичкова Петрова, дм*
*Проф. Вихра Крумова Миланова, дмн***

София 2019

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения	4
Въведение	6
1. Литературен обзор	8
1.1. Исторически преглед	8
1.2. Биология на съня	10
1.3. Дихателни нарушения по време на сън	17
1.4. Синдром на обструктивна сънна апнея и афективни нарушения	23
1.4.1. Афективни нарушения	23
1.4.2. Коморбидитет синдром на обструктивна сънна апнея и депресивни симптоми	32
1.4.3. Роля на лечението с неинвазивна вентилация	41
1.5. Когнитивни нарушения при синдром на обструктивна сънна апнея	45
1.5.1. Внимание	46
1.5.2. Памет	46
1.5.3. Психомоторна скорост	47
1.5.4. Екзекутивни функции	48
1.5.5. Езикови функции	48
1.6. Циркадни ритми и роля на мелатонина при пациенти със синдром на обструктивна сънна апнея	49
1.7. Обобщение	53
2. Цел и задачи	56
3. Материали и методи	57
3.1. Материали	57
3.2. Методи	59
3.2.1. Клинични методи	59
3.2.2. Инструментални методи	59
3.2.3. Психологични методи	60
3.2.4. Лабораторни методи	65
3.2.5. Статистически методи	66
4. Резултати	67
4.1. Характеристика на антропометричните данни	67
4.2. Характеристика на показателите свързани с архитектурата на съня	69
4.3. Характеристика на дихателните нарушения по време на сън	73

4.4. Характеристика на когнитивния статус на участниците.....	76
4.4.1. Дневна сънливост.....	76
4.4.2. Памет.....	79
4.4.3 Кратка невропсихологична скала	82
4.4.4. Внимание	83
4.5. Характеристика и анализ на афективните изменения при СОСА.....	86
4.6. Характеристика на мелатониновата секреция и циркадния ритъм на мелатонина.....	92
4.7. Проследяване на болните.....	98
5. Обсъждане	111
6. Заключение	151
7. Изводи	154
8. Библиография.....	155
9. Приноси	179
10. Публикации, участия в конгреси и проекти, свързани с дисертационния труд	180
11. Приложения	182

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

На латиница

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

На кирилица

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

ния, когнитивни и афективни промени. В етиопатогенезата 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. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1.1. ИСТОРИЧЕСКИ ПРЕГЛЕД

Интересът към съня и сънуването съществува от зората на историята. Някои от най-големите мислители, като Аристотел, Хипократ, Фройд, Павлов, са се опитвали да опишат физиологичните и психологичните основи на съня и сънуването (168). Множество изследователи и теории са се опитвали да обяснят съня като феномен. Първоначалното разбиране за съня като пасивно състояние е илюстрирано в труда на MacNish, който започва своята книга „Философия на съня“, издадена в САЩ през 1834 г., с твърдението, че сънят е междинно състояние между бодростта и смъртта, като под бодрост се разбира състояние на активност на всички жизнени и интелектуални функции, а смъртта е тоталното им отсъствие (111). Това изречение е пример за за всеобхватната историческа концептуална дихотомията в изследвания на съня – сънят като пасивен процес, от една страна, и сънят като активен процес, от друга.

До откриването на бързите очни движения и двойствения характер на съня всеобщото схващане е било, че сънят представлява неактивно състояние на мозъка. Повечето мислители са приемали съня като неизбежен резултат от намалена сетивна стимулация с последваща редукция на мозъчната активност и изпадане в сънно състояние. Събуждането и състоянието на бодрост са се описвали като противоположен процес, свързан със значителна сензорна стимулация от околната среда. Не се е правила разлика между съня и други състояния като кома, ступор, отравяне, хипноза, анестезия и хибернация (99; 100).

В допълнение към теорията за просто намаляване на стимулацията, съществуват множество по-малко популярни теории за съня. Подобен пример са т.нар. *съдови теории*, които варират в схващанията си от предположението, че кръвта напуска мозъка и се натрупва в храносмилателния тракт до противоположната идея – сънят се дължи на повишено налягане на кръвта върху мозъка. Към края на XIX век, се появяват различни версии на теорията за „хипнотоксин“, който се натрупва през деня поради умора и в крайна сметка причинява сън, по време на който постепенно се елиминира. (99; 100)

Нова страница в развитието на схващанията за съня бележат откритията на немския психиатър Berger, който през 1928 г. успява да запише електрическата активност на човешкия мозък и ясно показва разликите в нея по време на сън и в будно състояние. Berger предполага, че записаните от него сигнали произхождат от мозъка и ги нарича електроенцефалограма (24).

Всички основни елементи на модела на мозъчна активност по време на сън са описани от Harvey, Hobart и Davis в Харвардския университет през периода 1937-1939 г. (42; 43; 75) и допълнени от Blake, Gerard и Kleitman от Чикагския университет (27; 28). Благодарение на техните проучвания представата за спящия мозък като напълно „изключен“ отстъпва пред идеята за мозък, ангажиран в бавна, високоамплитудна синхронизирана невронална активност по време на сън. След описването на възходящата ретикуларна формация на мозъка (123; 162) и развитието на неврофизиологията с откритието на Kleitman и Aserinsky през 1951 г. на бързите очни движения (REM) и връзката им с повишена мозъчна активност по време на сън, се оформя схващането за двойствения характер на

съня (13; 14). Постепенно възниква представата, че сънят е не просто липса на бодрост, а различно състояние на мозъка, специална мозъчна активност, контролирана от прецизни механизми (77).

Паралелно с развитието на схващанията за същността на съня, внимание започва да се обръща и на патологията, свързана с него. Инсомнията се описва от зората на историята. Важни наблюдения в тази област са направени от von Economo и Павлов.

През 1880 г. Gélinaeu описва нарколепсията, през 1916 г. Henneberg дефинира катаплексията (100), а първото описание на синдрома на обструктивната сънна апнея, който понастоящем е най-често срещаното нарушение, свързано със съня, е дадено през 1836 г. от Charles Dickens в Посмъртните записки на клуба „Пикуик“. Dickens описва момчето Joe, което е пълно, хърка силно и винаги е сънливо. Подробно описание на сънната апнея е направено едновременно от Gastaut, Tassinari и Duron (63) във Франция и Jung и Kuhlo в Германия (88) през 1965 г. Редица автори преди това са докладвали симптоми и нарушения, свързани с дишането по време на сън, но споменатите две изследвания за първи път дават относително пълна и ясна дефиниция за състоянието и стоят в основата на медицината на съня, каквато я познаваме днес (99).

1.2. Биология на съня

Ретикуларната формация на мозъка и възходящата ретикуларна активираща система играят основна роля в поддържането на съзнанието, настъпването на съня и неговата фазовост. Ретикуларната формация е съставена от масивна мрежа от множество неврони и връзки между тях, заемащи основната част от тегментума на продълговатия мозък, моста и средния мозък, като в нея се обосо-

бяват собствени специфични ядра и пътища. Всеки неврон може да има над 250 000 синапса, например невроните на locus coeruleus, като аксоналните разклонения на един такъв неврон са свързани с церебелума и кората на голямомозъчните хемисфери. Възходящата (асцендираща) ретикуларна активираща система е неспецифична таламокортикална проекционна система, която проектира дифузно към всички части на мозъчната кора. Тази система заема изключително важно място в поддържането на съзнанието. Серотонинергичните неврони на raphe системата, заедно с адренергичните и норадренергичните неврони на locus coeruleus и някои фронтобазални структури и ядра на хипоталамуса са в основата на настъпването и поддържането на съня, на отделните фази и цикличната му организация (188).

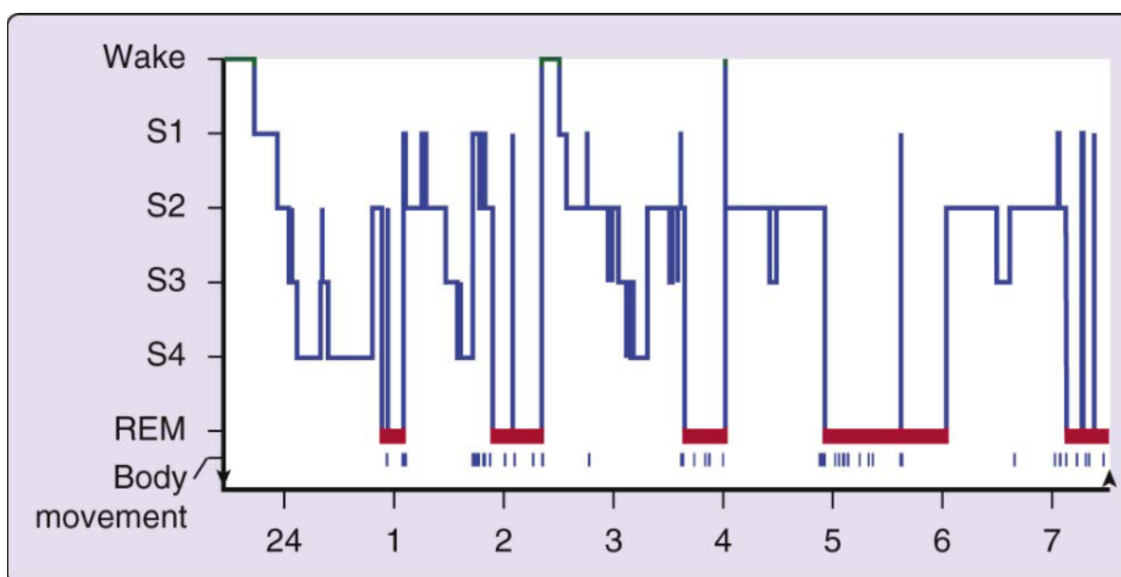
Нормалният сън при човека е съставен от две качествено различни състояния – сън с бързи очни движения [rapid eye movement (REM)] и сън без бързи очни движения (NREM, non-REM), които се редуват циклично в хода на съня. NREM се характеризира със синхронизирана корова електроенцефалограма (вретена, K-комплекси, бавни вълни), свързана с нисък мускулен тонус и минимална психологична активност. При REM съня настъпва десинхронизация, мускулите са атонични; характерно е сънуване.

Нощният модел на съня при възрастни хора обикновено включва няколко характеристики: сънят започва с фаза 1 на NREM, продължаваща няколко минути, и се задълбочава през фази 2; 3 и 4. Първият епизод на REM се появява 80 до 100 минути след заспиването. Впоследствие NREM и REM се редуват циклично с период около 90 минути. Дълбоките фази на съня (3 и 4 – бавновълнов сън)

са концентрирани в началните NREM цикли, а продължителността на REM периодите се увеличава в хода на нощта – фигура 1 (100).

Първият цикъл на съня при здрави млади хора започва с фаза 1, обикновено продължаваща от 1 до 7 минути в началото на съня. Тази фаза се асоциира с нисък праг на събуждането. Освен като преход към сън, фаза 1 може транзиторно да се появи по време на нощта. Увеличаването на нейния относителен дял е сигурен белег за тежко нарушение на съня (100).

Фигура 1. Характеристика на фазите на съня в хода на нощта (100)



телно по-висок е прагът на събуждане. Фази 3 и 4 на NREM често се обединяват под общото название бавновълнов сън, дълбок сън, делта сън (100).

Движения на тялото маркират последващото преминаване към по-повърхностни фази на NREM, предшестващо появата на първата REM фаза. Първият епизод на REM обикновено продължава кратко (1 до 5 минути). Прагът на събуждане е променлив. Същото важи и за последващите епизоди на REM в хода на нощта (100).

NREM и REM сънят продължават циклично да алтернират в хода на нощта. REM епизодите стават по-дълги, а фази 3 и 4 се скъсяват като продължителност във втория цикъл на съня, като по-късно могат изобщо да изчезнат за сметка на фаза 2, която заема NREM. Средната продължителност на първия NREM-REM цикъл от съня е от 70 до 100 минути, а средно вторият и следващите цикли продължават между 90 и 120 минути; средно за нощта 90-110 минути (100).

В обобщение – няколко факта характеризират нормалната архитектура на съня при здрави млади хора. Сънят започва с NREM, който се редува с REM, циклично с период 90 минути. Бавновълновият сън доминира през първата трета на нощта, а REM в последната трета. Времето, прекарано в будно състояние в хода на съня, съставлява не повече от 5% от общото време за сън. Фаза 1 обикновено заема от 2 до 5% от съня; фаза 2 – между 45 и 55%; фаза 3 – от 3 до 8%; фаза 4 – 10-15%. Следователно относителният дял на NREM е 75-80%. REM фазата съставлява 20-25% от общия сън, разпределена в четири до шест епизода (100).

Моделът на цикличност на съня е зависим от възрастта. Така новородените навлизат в REM (наричан още активен сън) преди

NREM и имат по-къс цикъл на съня (около 50 минути). При раждането активният сън заема около 50% от общото време и намалява през първите две години от живота до 20-25%. Бавните вълни на NREM не се наблюдават при новородените, но се появяват през първите две години от живота. Бавновълновият сън (фази 3 и 4) намалява по време на юношеството с 40% в сравнение с годините на детството. Тази тенденция се запазва и с напредване на възрастта, особено при мъжете и в по-малка степен при жените. Относителният дял на REM, като част от общото време за сън, е приблизително 20-25% и се запазва от периода на детството, през юношеството, зрялата възраст и старостта относително постоянен. Изключение правят патологични процеси, които имат отношение към архитектурата на съня – таблица 1 (139).

Таблица 1 Архитектоника на съня като функция на възрастта според Redline S., Kirchner H.L., Quan S.F. et al. (139)

<i>Процент от времето прекарано в сън — средно (95% доверителен интервал)</i>								
Възраст (години)	Фаза 1		Фаза 2		Фази 3 и 4		REM	
	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени
37-54	5.8 (5.2-6.5)	4.6 (4.1-5.3)	61.4 (60.0-62.8)	58.5 (57.1-60.0)	11.2 (9.9-12.6)	14.2 (12.7-15.9)	19.5 (18.8-20.2)	20.9 (20.0-21.8)
55-60	6.3 (5.6-7.0)	5.0 (4.4-5.7)	64.5 (63.2-65.9)	56.2 (54.5-57.8)	8.2 (7.1-9.5)	17.0 (15.2-18.9)	19.1 (18.4-19.8)	20.2 (19.3-21.1)
61-70	7.1 (6.4-7.9)	5.0 (4.4-5.7)	65.2 (63.9-66.5)	57.3 (55.7-58.9)	6.7 (5.7-7.7)	16.7 (14.8-18.6)	18.4 (17.8-19.1)	19.3 (18.4-20.2)
>70	7.6 (6.8-8.5)	4.9 (4.3-5.6)	66.5 (65.1-67.8)	57.1 (55.6-58.7)	5.5 (4.5-6.5)	17.2 (15.5-19.1)	17.8 (17.1-18.5)	18.8 (18.0-19.6)

На таблица 1 са представени характеристиките на архитектурата на съня в зависимост от възрастта на 2685 души. От проучването са изключени индивиди, употребяващи психотропни медика-

менти, приемащи алкохол, лица със синдром на неспокойните крака и с болкови синдроми. Около една трета от участниците са хипертоници и около 10% имат анамнеза за други сърдечно-съдови или белодробни заболявания. Резултатите ясно показват, че освен от възрастта, архитектурата на съня се влияе значително и от пола. Най-значими са половосвързаните разлики в процентното участие на фази 3 плюс 4 (бавновълновия сън), както и тяхната промяна с възрастта (100; 139). Тези очевидни в проучването на Redline междуполови различия в архитектурата на съня обаче не са потвърдени в метаанализи (129). При изучаване на архитектурата на съня, въпреки че метаанализите осигуряват кумулативна информация, получена от множество центрове, лимитиращ фактор се явяват големите вариации в параметрите между отделните проучвания, както и липсата на заслепяване по отношение на възрастта и пола при оценката на архитектурата на съня. От тази гледна точка, внимателно и системно събраните данни при голям брой пациенти централизирано, използването на класическата система от правила на Rechtschaffen и Kales за определяне архитектурата на съня, детайлният анализ на демографските показатели, дихателните нарушения по време на сън и коморбидитета на участниците, правят по мнението на много автори изследването на Redline представително до голяма степен (129; 139; 153).

Ефективността на съня се дефинира като относителна част от времето в леглото след заспиване, изразено в проценти, което прекарваме в сън. Този показател намалява с възрастта, като средната стойност е 85,7% (стандартно отклонение 8,3) за групата 37-54 години; 83,3% (стандартно отклонение 8,9) във възрастовата група 55-60 години; 80,6% (стандартно отклонение 11,7) при 61-70 годишните

и 79,2% (стандартно отклонение 10,1) над 70 години. В метаанализи не са доказани полово обусловени различия при хора над 70 години (129; 139).

Кратките събуждания по време на сън (arousal) представляват важен компонент от оценката на качеството на съня и за неговата микроархитектура. При изследване, възрастните здрави хора се събуждат по-често от младите, но не изпитват по-големи затруднения да заспят отново (96).

При възрастни хора без дихателни нарушения по време на сън, кратки събуждания настъпват с честота 18 до 27 на час (41).

При предимно възрастни индивиди (средна възраст 61 години), индексът на събуждания (Arousal Index – брой малки събуждания за един час) показва значимо, но относително малко покачване с възрастта: 16,0 (стандартно отклонение 8,2) във възрастовата група 37-54 години; 18,4 (стандартно отклонение 10,0) за 55-61 годишните; 20,3 (стандартно отклонение 10,5) за възрастите 62-70 години и 21 (стандартно отклонение 11,6) за популацията над 70-годишна възраст (139). Подобни данни при хора без дихателни нарушения по време на сън и без синдром на неспокойните крака, са докладвани и от други изследователи (29).

Въпреки че подобно на други параметри, характеризиращи качеството на съня, събужданията се наблюдават в по-голяма степен при мъжете, влиянието на възрастта и пола не е толкова отчетливо, колкото ефекта на дихателните нарушения. Високите нива на индекса на дихателни нарушения (Respiratory Disturbance Index, RDI – брой дихателни нарушения за един час) корелират с повече събуждания, по-малка относителна част от съня, прекарана в REM фаза и при двата пола, и понижен относителен дял на фази 3 и 4. На таб-

лица 2 е представен индексът на събужданията като функция от индекса на дихателни нарушения по време на сън, по полове – средна стойност и стандартно отклонение (139).

Таблица 2. Индекс на събужданията като функция на индекса на дихателни нарушения по време на сън – средна стойност и стандартно отклонение (139)

RDI	Arousal Index	
	Мъже	Жени
≤ 5	16.7 (7.7)	14.7 (7.1)
> 5 до 15	20.5 (8.7)	17.9 (7.8)
> 15 доф30	25.2 (10.3)	23.2 (10.4)
>30	39.4 (14.7)	29.7 (13.6)

1.3. ДИХАТЕЛНИ НАРУШЕНИЯ ПО ВРЕМЕ НА СЪН

Сред широкия спектър от патологични състояние по време на сън, нарушенията в дишането заемат централно място. Синдромът на обструктивна сънна апнея е най-често срещаното дихателно нарушение по време на сън и представлява хронично състояние, нарушаващо архитектурата на съня, което е и сред водещите причини за ексцесивна дневна сънливост, повишен сърдечно-съдов риск, метаболитни нарушения, когнитивни и афективни промени.

Синдромът на обструктивна сънна апнея се дефинира като съвкупност от симптоми следствие на интермитентно, повтарящо се ограничение и/или пълно прекъсване на въздушния поток през горните дихателни пътища (ГДП) по време на сън. При пълна непроходимост на ГДП и липса на въздушен поток се говори за апнея, а при частична обструкция с намаляване на напречното сечение на лумена на ГДП, съпроводено с хиповентилация, се касае за хипопнея

(134). Обструктивната апнея се определя като липса на oro-назален въздушен поток за повече от 10 секунди и десатурация поне 4% при продължаващи дихателни движения на гръдния кош и корема. За разлика от обструктивната апнея, обструктивната хипопнея представлява намаляване на oro-назалния въздушен поток с 50% от нормалния за конкретен пациент при същите изисквания за продължителност, десатурация, дихателни усилия. По време на тези нарушения са възможни микросъбуждания (arousal), които нарушават архитектурата на съня, водят до фрагментация и невъзможност за реализиране на бавновълновия сън и REM (rapid eye movements) фазата. Влошава се качеството на съня, в който започват да преобладават повърхностните фази, прекъсвани от множество събуждания вследствие на десатурации и дихателни усилия (134).

Клинично синдромът на ОСА може да се подозира при пациенти с хъркане и ексцесивна дневна сънливост (ЕДС) (64; 70). Хъркането обичайно е шумно, хаотично, като с различна честота се прекъсва от епизоди на безшумна апнея. Характерно е, че болните обичайно не осъзнават своето състояние и се оплакват от неспокоен, непълноценен сън. По-рядко по време на апноичен епизод може да настъпи пълно събуждане с чувство на задавяне, недостиг на въздух, сърцебиене (198). По тази причина е важно анамнезата на пациенти с нарушено дишане по време на сън да се снима с активното участие на партньора или друг човек, който спи в една стая с пациента.

Други характерни симптоми макар с по-малка специфичност са неспокоен сън, сухота в устата, никтурия, наднормено тегло, предиабетни състояния или захарен диабет, други метаболитни нарушения (хипотиреоидизъм, адренална хиперплазия, хиперкортицизъм),

намалено либидо и понижен тестостерон при мъжете (191). Пациентът страда от нарушения на паметта, дезориентация, която е най-силно изразена рано сутрин, трудности при вземане на решение, автоматизирано поведение. В напредналите стадии на болестта може да се наблюдават и личностни промени като необосновано поведение, изблици на гняв, тревожност и депресия. Сутрешно главоболие и гадене, горчив вкус в устата са по-малко типични, но характерни симптоми (192; 198).

Нощната полисомнография (ПСГ) е единственият обективен метод и златен стандарт в диагностиката на ОСА (112). Полисомнографията е метод за записване на различни физиологични параметри и промените, които настъпват с тях по време на сън. Чрез нея се мониторира мозъчната активност (електроенцефалография – ЕЕГ), движенията на очите (електроокулография – ЕОГ), 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.

Полисомнограмата съдържа най-малко 12 канала: три за ЕЕГ; два, свързани с регистрацията на въздушния поток; два за електромиография; два за регистрация на движения от краката; два за електроокулографията; два за ЕКГ; един за пулсоксиметрия; един за регистрация на движения от торакалната и абдоминалната мускулатура. Данните от всеки канал са свързани с компютърна система, където се записват и съхраняват. По време на сън компютърът предоставя едновременно записите от всички канали.

Електроенцефалографията се осъществява от 6 електрода (по два фронтални, окципитални и централни). Чрез тях се регистрира невроналаната активност по време на сън, отчитат се различните фази – 1, 2, 3, 4 (non-REM), фаза R (REM) на съня и събуждането. ЕЕГ електродите се поставят съгласно изискванията и утвърдените стандарти.

Електроокулограмата се регистрира с помощта на 2 електрода, поставени на около 1 см от външния очен ъгъл. Отчита се потенциалната разлика между положително заредената корнея и отрицателния заряд от ретината. По този начин се подпомага регистрацията на REM съня, както и самото начало на съня.

Електромиограмата се осъществява от 2 електрода за измерване на мускулния тонус. Те се поставят на брадичката. Чрез електромиограмата се подпомага отчитането на началото на съня, както и разграничаването на отделните му фази. Заспиването се характеризира с релаксация и сигнификантно намаляване на мускулния тонус. По време на REM съня настъпва допълнителен спад на мускулния тонус.

Два датчика се прикрепят за долните крайници на изследваното лице. Те регистрират и записват движенията на краката (периодични движения).

Електрокардиограмата се осъществява от 2 или 3 електрода, поставени непосредствено под ключицата. Така се регистрира електрическата активност по време на сърдечния цикъл – QRS-комплекс и Т-вълна.

Въздушният поток се регистрира с помощта на трансдюсери за отчитане на налягане или с помощта на терморецептори, разположени в близост до ноздрите и устата. По този начин се измерва въз-

душният поток през горните дихателни пътища, дихателната честота и нарушенията в дишането.

Пулсоксиметрията регистрира и записва промените в кислородната сатурация, които настъпват при сънна апнея или други нарушения в дишането по време на сън.

Полисомнографското изследване се извършва в специализирани центрове с участието на квалифициран персонал. Изследването позволява регистриране и отдиференциране на различните дихателни нарушения, както и съпоставянето им с фазите на съня и събужданията на пациента. Предоставя богата информация относно основните жизнени показатели и степента на нарушенията им. Освен за поставяне на точна диагноза ПСГ се използва и за мониториране на резултатите и определяне оптималните параметри на провежданата терапия.

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 – арпеа/хурорпеа index, или АНІ).

Апнея/хипопнея индексът е основен показател при изследването на пациенти със синдрома на обструктивна сънна апнея, който отразява броя дихателни нарушения за един час. Въз основа на стойностите, изчислени за АНІ, синдромът на ОСА се разделя на три степени:

- лека АНІ = 5-14/час;
- умерена АНІ = 15-29/час;
- тежка АНІ > 30/час;

АНІ се използва и като индикатор за проследяване на резултатите от лечението и еволюцията на заболяването. АНІ може да се

повиши с възрастта, което кореспондира с по-голяма тежест на нарушенията. При адекватно лечение АНІ намалява и достига нормални стойности (под 5) (112; 156).

Синдромът на обструктивна сънна апнея се среща във всички възрастови групи, болестността се повишава с възрастта. При деца честота се изчислява на 2-8% и не е обект на настоящото изследване (5). Във възрастовата група от 30 до 65 години 24% от мъжете и 9% от жените имат ОСА (91; 183). Сред хората над 55 години 30-60% изпълват критериите за АНІ > 5 (5; 34; 98). При изследваното градско население от 65 до 99 години 70% от мъжете и 56% от жените страдат от ОСА (АНІ > 10) (9). Болестността от обструктивна сънна апнея, свързана с дневна сънливост, се изчислява приблизително на 3 до 7% за възрастните мъже и 2 до 5% за жените в общата популация (135). Големите разлики в резултатите за честотата на ОСА, получени от различни автори, се дължат на различните критерии за наличие на заболяване, различните диагностични методи, както и характера на извадките.

Дихателните нарушения по време на сън, отличителен белег на ОСА, се свързват с вариации в сърдечната честота и множество микросъбуждания (Arousal), с резултат ексцесивна дневна сънливост. По отношение архитектурата на съня се наблюдава значително повишен относителен дял на повърхностните фази (главно фаза 2 на NREM) при намаление на REM фазата и дълбокия бавновълнов сън (фази 3 и 4 на NREM). Понякога бавновълновият сън напълно липсва. Въпреки сериозните нарушения (стотици събуждания за една нощ), често пациентите не осъзнават състоянието си, а просто сутрин не се събуждат отпочинали. Могат да се появят симптоми като безпокойство, никтурия, обилна саливация, потене, гаст-

роезофагеален рефлукс, както и сутрешно главоболие, сухота в устата и гърлото.

Степента на нарушение на социалното функциониране през деня зависи главно от тежестта на СОСА. Освен ексцесивната дневна сънливост при пациенти със сънна апнея се срещат и невропсихични симптоми като раздразнителност, трудна концентрация, когнитивни нарушения, депресивни симптоми и други психологични нарушения, които затрудняват социалната адаптация. СОСА в много отношения наподобява симптомите на голям депресивен епизод (26; 189).

1.4. СИНДРОМ НА ОБСТРУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ И АФЕКТИВНИ НАРУШЕНИЯ

1.4.1. АФЕКТИВНИ НАРУШЕНИЯ

Връзката между синдрома на обструктивна сънна апнея и депресивните симптоми е обект на множество проучвания. По данни на някои автори през последните 10 години в общата популация съществува подчертана връзка между тези две разстройства; 800 от 100 хиляди души са с анамнеза за голям депресивен епизод и имат дихателни нарушения по време на сън, като при 20% от пациентите, страдащи от едното разстройство, се проявява и другото. Популацията пациенти със СОСА е хетерогенна с тенденция към повишена болестност с напредване на възрастта. Честотата на СОСА е сигнификантно по-висока при мъжете в сравнение с жените, с тенденция към изравняване след менопаузата. Синдромът на обструктивна сънна апнея може да засегне повече от 50% от хората над 65-годишна възраст, като честотата на депресивните симптоми може да достигне до 26% в същата възрастова група (128).

Афективните разстройства са социално значими заболявания с голяма честота, които предизвикват сериозно нарушение във функционирането и водят до инвалидизация. Началото обичайно е в млада възраст, като при 1/3 от пациентите, протичането е хронично с висок суициден риск, придружаващи соматични заболявания, нарушени взаимоотношения, злоупотреба с алкохол и психоактивни вещества. В повечето случаи болните с депресия в началото имат неспецифични оплаквания – безсъние, уморяемост, необясними болки и др. и дълго остават недиагностицирани и нелекувани (196).

Трудно е да се определи точното разпространение на афективните разстройства поради използването на различни критерии за диагноза от различните изследователи. Рискът от развитие на разстройство на настроението се изчислява приблизително на 1 от 5 човека, като най-голям дял заема депресията. Дефинирането на границите на депресивните епизоди е важно за определяне на честотата на депресивните епизоди. Честотата на депресивното разстройство е 2-5% от общата популация във всеки даден момент. Пожизнената честота се движи между 10-20% (196).

Средната начална възраст е 27 години. Честотата на депресия е по-голяма сред безработни и самотно живеещи. Депресивните разстройства имат голяма коморбидност с тревожните разстройства и злоупотребата с психоактивни вещества. Висока коморбидност се наблюдава и между депресия и други соматични заболявания. От различни проучвания между 22 и 33% от хоспитализираните пациенти в соматични отделения, имат съпътстваща депресия. Смърт при самонараняване при болни с афективно разстройство е на второ място сред десетте водещи причини за смъртност във възрастовата група 19-59 години в развитите държави и на шесто място в

държавите със средни и ниски доходи (196). Изобщо, афективните разстройства са сред най-честите рискови фактори за суицидно поведение. Дългосрочни наблюдения показват, че около 15% от депресивно болните завършват живота си със самоубийство, а 25% от депресивно болните са правили опит за самоубийство в даден период от живота си (196).

В етиопатогенетично отношение съгласно биопсихосоциалния модел при афективните разстройства са налице биологични, социални и психологични фактори, които действат едновременно, но с различен интензитет не само при различните пациенти, но и при различните фази на една и съща болест у един и същи пациент, т.е. налице е мултифакторна етиопатогенеза (196).

Разстройствата в настроението се предават в поколенията. Фамилността не е свързана непременно с генетично предаване, защото фактори като заучено поведение, социална среда, икономическа депривация, пренатални и перинатални усложнения допринасят за развитието на заболяванията и имат въздействие върху развитието им в определени семейства.

Важен предиктор на афективните разстройства е фамилната обремененост. Разстройствата в настроението са мултифакторни и комплексни заболявания, причиняват се от повече гени, които взаимодействат помежду си. Освен това епигенетичните и средови фактори играят роля в модулиране на риска от развитие на клиничните прояви.

За възникването и развитието на афективните разстройства съществено значение имат външни, социални, психогенни фактори, които най-често са с неблагоприятно въздействие. Това могат да бъдат хронични стресови събития, житейски кризи, траур, загуба на

работа, самота, тежко финансово състояние и понижена самооценка, реакция на дезадаптация и др. Те обаче са само пускови механизми за развитието на афективните разстройства най-често при наличие на генетична предиспозиция. Повечето проучвания са фокусирани именно върху стресовите негативни житейски събития, значителен брой от които увеличават риска от развитие на афективни разстройства. Сред най-важните рискови фактори за общата популация се считат загуба на партньор, развод или раздяла, соматично заболяване, непълноценни интимни отношения, загуба на майка преди 11-годишна възраст, промяна в социалните системи на подкрепа, лечение с някои медикаменти (барбитурати), хормони (стероиди контрацептиви), тежки неблагоприятни житейски събития, злоупотреба с психоактивни вещества, социална изолация. Най-рискови фактори за жените са нехармонични брачни отношения, ниско ниво на образование, постпартален статус. За мъжете като най-значим фактор се изтъкват междуличностните отношения. Счита се, че стресът, свързан с първи епизод, причинява дълготрайни промени в биологията на мозъка. Крайният резултат на тези промени е излагането на индивида на по-висок риск от последващи епизоди на депресивни разстройства дори и точният стимул след това да липсва (196). Хроничните соматични заболявания са важен рисков фактор за развитието на афективно разстройство. Те са свързани с хроничен стрес и могат да играят ролята на пусков механизъм като предизвикват трайни биохимични промени в мозъка. Това важи в особено голяма степен за заболявания, които са тежки и инвалидизиращи, както и за заболявания, свързани със съня.

За невробиология на афективните разстройства започва да се говори от втората половина на XX век. Биологичните изследвания

на разстройствата на настроението обхващат следните области: нарушение на невротрансмисията, изобразяване на мозъчните структури, нарушение на невроендокринните функции. Катехоламинната хипотеза е първата, която формулира ролята на невротрансмитерите при депресия. Според оригиналното предположение депресията се предизвиква от дефицит на норадреналина в нервните окончания на мозъка. Точно тази хипотеза се подкрепя от изследванията върху механизмите на действие на антидепресантите, които са използвани през 70-те и 80-те години на XX век. Класическата работа на J. Axelrotd, която му носи Нобеловата награда, показва, че антидепресанти като Имипрамин повишават количеството на норадреналина в нервните окончания чрез инхибиране на обратния му захват. Антидепресанти от групата на MAO инхибиторите също увеличават наличния норадреналин чрез спиране на разграждането му посредством моноаминооксидазата. Резерпин, който намалява количеството на моноамини в мозъка, влошава депресията. Тази теория обаче не се подкрепя от забавения терапевтичен отговор на антидепресивно лечение. Началото на подобрението започва поне седем до десет дни след старта на терапията, въпреки че невротрансмитера се увеличава веднага след започване на лечението с инхибитори на обратния захват на катехоламини.

С въвеждането на нови антидепресанти започва да се обсъжда участието и на други невротрансмитерни системи в генезата на депресията. Селективните инхибитори на обратния захват на серотонина подобряват депресивната симптоматика посредством повишаване на наличното функционално ниво на серотонина в нервните окончания. При болни с тежка депресия се установява намаляване на главния серотонинов метаболит 5-хидроксииндолоцетна киселина в ликвора.

Освен това броят на серотониновите рецептори тип 2 е намален в мозъка на болни с депресия, реализирали самоубийство.

Новите модели, които включват различни подходи, обръщат специално внимание на пресинаптичните и постсинаптичните рецептори. Смята се, че запазената десензитизация на пресинаптичните 5-HT_{1A} авторецептори и понижената регулация на постсинаптичните алфа 2-адренергични рецептори и 5-HT₂ рецептори обяснява закъснелия терапевтичен отговор.

Понижената серотонинова функция сама по себе си не е достатъчна да причини депресия. Вероятно серотониновата система на предразположените индивиди реагира абнормно на прекурсорния дефицит, защото освобождаването на триптофан не води до промяна в настроението при индивиди, които не са предразположени към депресия. Смята се, че серотониновите 1A и 2A рецептори имат функционално противоположни ефекти и нарушения баланс на тези рецептори участва в патофизиологията на депресията, а възстановяването на този баланс води до антидепресивен ефект.

Както катехоламинната, така и серотониновата хипотези са твърде опростени, но те обръщат внимание на биологичните механизми на емоционалното и когнитивното състояние и ролята, която тези физични системи играят в болестните процеси.

Преди повече от 6 десетилетия Ханс Селие демонстрира как въздейства хроничният стрес върху хипоталамо–хипофизарно–адренална ос, гастроинтестиналния тракт, имунната система, като предизвиква адренална хипертрофия, стомашна язва, обратно развитие на тимуса и лимфните възли. 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 бъде вторична, следствие на по-първични причини. Много внимание се фокусира върху кортикотропин-освобождаващия хормон (CRH), който е с хиперсекреция при депресия. CRH е невопептид, освобождаващ се от хипоталамуса и активиращ хипофизата за острия отговор на стрес. Има и много други източници на кортикотропин-освобождаващ хормон в мозъка. 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 (196).

Около половината от болните със синдром на Cushing страдат от депресия. Депресия се появява и при Адисонова болест хипертиреоидизъм и хиперпаратиреоидизъм. Ендокринните промени могат да бъдат причина за депресивни състояния, които се появяват пременопаузано, по време на менопаузата и след раждане (196). Повишените нива на кортизол, особено през нощта, са и част от патогенезата на когнитивния спад при пациенти със сънна апнея (49).

Стресът и реакцията на организма на стрес са важни звена във патогенетичната връзка между синдромът на обструктивна сънна апнея и афективните нарушения. Всеки десатурационен епизод по време на сън, свърза с дихателно нарушение, представлява стрес за мозъка. Съвкупността от нарушенията в дишането по време на сън могат да доведат до повишена сърдечна честота, ритъмни нарушения на сърдечната дейност, активация на симпатиковия дял на

вегетативната нервна система, увеличена секреция на стресови хормони – кортизол и други.

При депресивен епизод също се наблюдават нарушения на регулацията на оста хипоталамус–хипофиза–надбъбрек, изразяващи се в абнормна денонощна секреция на кортизола. Над 70% от депресивно болните имат абнормна супресия на кортизола след прилагане на дексаметазонов супресивен тест. Свърхактивността на хипоталамичните неврони, намиращи се в парацелуларната част на *p. paraventricularis* води до увеличена секреция на кортикотропин-освобождаващ хормон. Всяка ситуация, свързана с повишена продукция на кортизол в организма (стрес), може да наруши регулацията на норадренергичната система. Докато при лек стрес количеството на норадреналин в мозъка не се променя, при хроничен стрес производството му в *locus coeruleus* нараства. В същото време настъпват адаптационни промени, свързани с намаленото му използване в централната нервна система. Като резултат концентрацията му в мозъка се повишава, което води до повишена чувствителност на рецепторите за кортикотропин-освобождаващ хормон и повишено освобождаване на последния (196).

Основните критерии за поставяне на диагнозата депресивен епизод са залегнали в Международната класификация на болестите (10-та ревизия) – МКБ-10. При типични епизоди от лека, умерена и тежка пациентите страдат от понижено настроение, намалена енергия и спад в активността. Способността за изживяване на удоволствия, интересите и концентрацията са отслабени и често е налице силна умора дори при минимално физическо усилие. Сънят обикновено е нарушен, а апетитът е намален. Самооценката почти винаги е понижена, често е налице неувереност в себе си и мисли за вина и

безполезност. Пониженото настроение варира слабо от ден на ден, обикновено не се влияе от обстоятелствата и може да е придружено от соматични симптоми – загуба на интерес към околния свят и усещане за удоволствие (анхедония), събуждане сутрин два или повече часа преди обичайното време, по-изразена потиснатост сутрин, психомоторна забавеност или тревожност, загуба на апетит, загуба на тегло, подчертана загуба на либидо (199).

За разлика от типичния депресивен епизод, в литературата е въведено понятие атипична депресия. Необходимостта от отделянето на атипичната депресия като диагноза е възникнала главно поради по-добрия терапевтичен отговор на пациентите към инхибиторите на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори), отколкото към трицикличните антидепресанти (155). Симптомите на атипична депресия включват: лабилност на настроението (т.е. настроението се повишава в отговор на положителни емоции), повишен апетит, хиперсомния, тежест в ръцете или краката, хиперсензитивност, чувство за отхвърляне, водещи до значителни социални или професионални неблагоприятия. Атипичната депресия е най-честата форма на депресия, наблюдавана в амбулаторната практика (155). В някои случаи атипични депресивни симптоми съпътстват и синдрома на обструктивна сънна апнея, особено хиперсомния, хиперфагия и повишаване на теглото, но нерядко и вариации в настроението.

1.4.2. КОМОРБИДИТЕТ СИНДРОМ НА ОБСТРУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ И ДЕПРЕСИВНИ СИМПТОМИ

В едно от първите проучвания за връзката между ОСА и депресия (Sleep apnea syndrome due to upper airway obstruction: a review of 25 cases.) Guilleminault и сътрудници (69) показват, че 24% от изследваните мъже със СОСА в миналото са посещавали психиатър с оплаквания от тревожност и депресия, а Reynolds и сътрудници (141) докладват, че 40% от проучените мъже с ОСА отговарят на диагностичните критерии за афективно разстройство, с по-висок риск от депресия при пациентите с по-силно изразена дневна сънливост. Подобни заключения правят Millmann и сътрудници – 45% от техните болни със СОСА имат депресивни симптоми по скалата на Zung (Zung Self-Rating Depression Scale, Zung WW, 1965) (187), като в групата с по-висок резултат за депресия се наблюдава значително по-висок резултат за дневна сънливост (118). Докато само 26% от пациентите с обструктивна сънна апнея се определят като депресирани, 58% изпълват критериите на DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, U.S. National Institute of Mental Health, 1980) за голям депресивен епизод – четири депресивни симптома (депресивно настроение, загуба на интерес към дейности, които преди са доставяли удоволствие, затруднена концентрация, суицидни мисли и др.) (124). Други автори наблюдават повишени резултати за депресия по Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) при пациенти със сънна апнея (25; 81). MMPI е един от най-често използваните тестове за психично здраве. Тестът се прилага от обучен професионалист и спомага за определяне структурата на личността и наличната психопатология. Ramos Platon и сътрудници

потвърждават завишени резултати по няколко скали на MMPI при СОСА в сравнение с контролите (138). Aikens и сътрудници (2) показват, че 32% от техните пациенти със СОСА имат депресивни симптоми по MMPI, като броят на депресивните пациенти със синдром на обструктивна сънна апнея е двойно по-голям в сравнение със съответни по пол и възраст индивиди, които само хъркат (първично хъркане) (3). Честотата на депресивните симптоми е сходна при болни при СОСА и други първични разстройства на съня като периодични движения на крайниците (periodic limb movements during sleep – PLMS) (4). В епидемиологично проучване върху 18 980 индивиди, представително за общата популация на Великобритания, Германия, Италия, Португалия и Испания, 17.6% от интервюираните с диагностицирани дихателни нарушения по време на сън (по DSM-IV) страдат от депресия и обратното (128). Тази корелация персистира и след изключване на обезитет и хипертония.

В контраст с многобройните проучвания, в които се наблюдава положителна корелация между сънна апнея и депресия, някои автори не намират връзка между двете разстройства. В 5-годишно лонгитудинално проучване Phillips и сътрудници не откриват сигнификантни депресивни симптоми при възрастни пациенти с относително лека форма на СОСА ($AHI > 5/h$), в сравнение с контролната група без сънна апнея ($AHI < 5/h$) (131). В това изследване обаче съществуват много ограничения, при това сравняваните групи са твърде малки, а извадката не е представителна. Изследване за сънна апнея е направено само в началото и не е повторено на петата година, т.е. сравняват се невропсихологични данни между две групи, сформирани на база информация за СОСА от преди 5 години. Второ, пациентите в групата със синдром на обструктивна сънна апнея

страдат от лека форма на заболяването. Трето, групите значително се различават по възраст, като болните със СОСА са по-възрастни от контролите. Не на последно място, само 42-ма от 95 души в началото са завършили проучването. В друго голямо изследване (Psychiatric symptoms in sleep apnea syndrome: effects of gender and respiratory disturbance index.) Pillar and Lavie не наблюдават връзка между дихателните нарушения и Symptom Check List 90 при 2271 човека, предимно мъже, изследвани за сънна апнея (133). Въпросникът SCL-90 е предназначен за скрининг на психиатрични пациенти, а не за общата популация. Следователно последният е по-слабо сензитивен от други скали по отношение на леките форми на афективни колебания.

При наблюдение на жени с тежка степен на синдрома на обструктивна сънна апнея се установяват по-силно изразени депресивни симптоми в сравнение с жени с лека степен СОСА. Bardwell прави заключение, че фактори като възраст, пол, индекс на телесната маса и хипертония са в основата на корелацията между дихателните нарушения по време на сън и психичните прояви при 72-ма пациенти със сънна апнея в сравнение с 40 контроли (17). Отправната точка за разграничаване на групата със СОСА от контролната група обаче е сравнително висока (АHI 15/h). По този начин хора с лека по степен СОСА попадат в контролната група.

Според повечето проучвания съществува значима корелация между депресивните симптоми и синдрома на обструктивна сънна апнея. Някои от различията между отделните изследвания могат да се обяснят с различна големина, разпределение по възраст и пол в извадките, различни методи на изследване и отправни точки за диагнозите. За пълното изясняване на проблема коморбидитет СОСА–

депресия е необходимо провеждане на допълнителни лонгитудинални проучвания в бъдеще.

Както депресията, така и СОСА се характеризират с определени промени в архитектурата на съня. По принцип хипнограмата при голям депресивен епизод потвърждава оплакванията на болните от инсомния. Те имат особени трудности при заспиването (удължено време от лягането до заспиването – sleep latency), чести събуждания през нощта, ранни сутрешни събуждания, намален относителен дял на бавновълновия сън. Ускорено е началото на REM фазата и е увеличен относителният дял на REM (23). От друга страна, при пациенти с обструктивна сънна апнея се наблюдава фрагментация на съня, преобладаване на повърхностните фази (фаза 2) и намален REM и бавновълнов сън (фази 3 и 4) (157; 181). Reynolds и сътрудници твърдят, че за разлика от депресивните пациенти, при които се наблюдава ускорено настъпване на REM фазата, при коморбидност е характерно отложено във времето начало на REM (141). Bardwell и сътрудници сравняват група от 106 пациенти със и без сънна апнея по архитектурата на съня. Депресивните болни със съпътстваща апнея по време на сън показват ускорено заспиване (намаление на sleep latency) в сравнение с депресивните без сънна апнея; пациенти със СОСА и депресивни симптоми имат по-голям относителен дял на REM в сравнение с пациенти със СОСА без депресивни симптоми (18).

Няколко са механизмите, които вероятно лежат в основата на патогенетичната връзка между депресията и синдрома на обструктивна сънна апнея. Два основни фактора се считат за отговорни за депресивните симптоми при СОСА: фрагментацията на съня и хипоксемията. Фрагментацията на съня е директно следствие от пов-

тарящите се микросъбуждания, свързани с апноичните паузи и хипопнеите, а нощната хипоксемия се дължи интермитентни десатурации вследствие на дихателните нарушения по време на сън (39). Нарушената архитектура на съня е главната причина за ексцесивна дневна сънливост и появата на депресивни симптоми при сънна апнея. Доказано е, че дневната сънливост, измерена чрез въпросника Epworth Sleepiness Scale (Johns MW, 1991) (81), е свързана с по-силно изразени депресивни симптоми (150). Що се отнася до хипоксемията, проучванията показват положителна връзка между тежестта на когнитивните нарушения при сънна апнея и тежестта на хипоксичните епизоди (54; 55). Предполага се, че хипоксемията, дължаща се на паузите в дишането при сънна апнея, оказва влияние и върху настроението. Наблюдавани са нарушения на мозъчния метаболизъм вследствие на повтарящите се десатурационни епизоди – наличието на хиперинтенсни зони в бялото мозъчно вещество е свързано с депресивни симптоми при проучванията върху афективни разстройства. Докладвана е положителна корелация между тежестта на СОСА и наличието и изразеността на субкортикални хиперинтенсни участъци, от една страна, и тежестта на депресивните симптоми, оценена по скалата на Хамилтън (Hamilton, M 1980) (73) за депресия, от друга (6; 58; 63; 89; 90; 113; 145; 154; 165; 166).

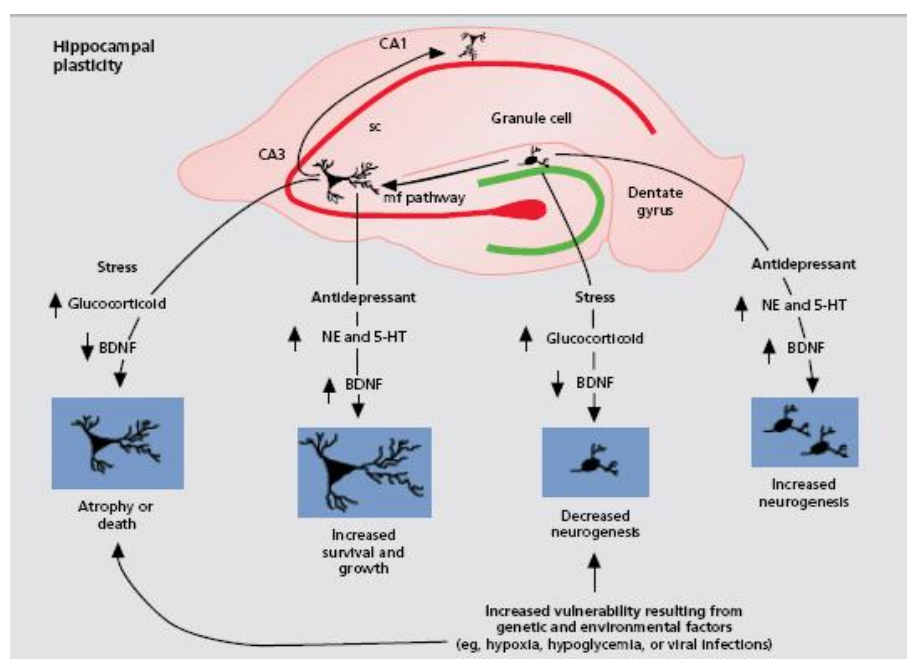
Голямата честота на коморбидност СОСА–депресия предполага наличието на общи невробиологични рискови фактори. На невротрансмитерно ниво серотонинивата система играе основна роля в регулацията на настроението, циркадните ритми, структурата на съня, тонуса на мускулатурата на горните дихателни пътища. Нарушената серотонинова медиация при депресия е и основният фактор за промени в архитектурата на съня при тези пациенти (1). Патопфизиологията

на синдрома на обструктивна сънна апнея включва множество механизми, сред които основен е повишената склонност на мускулите на горните дихателни пътища към колапс по време на сън. Доказано е, че активността на серотониновите мотоневрони на мускулите дилататори на горните дихателни пътища намалява в зависимост от степента на бодрост (174). Това води до понижен тонус на дилататорите по време на сън и допринася за възникването на апнея. Въпреки всичко, докато ролята на 5-НТ при афективните разстройства е добре проучена, ролята му при СОСА остава неизяснена. Интересно е, че молекули, които повишават нивото на серотониновата трансмисия като групата SSRI (селективни инхибитори на обратния захват на серотонина) имат изразен антидепресивен ефект, но подобряват незначително апнея/хипопнея индекса (1). Sigrid C. Veasey предлага обяснение на последния феномен. Тежестта и продължителността на интермитентната хипоксия при пациенти със СОСА има голямо влияние върху чувствителността и отговора на невроните дилататори на горните дихателни пътища към серотонинергични медикаменти и вътрешни невротимични стимули. Нарушена е възбудимостта на N. hypoglossus. Оксидативният стрес и индивидуалната чувствителност към него стоят в основата на различния отговор при пациентите със сънна апнея към фармакотерапия (174; 175).

Пациентите със синдром на обструктивна сънна апнея са подложени на хроничен стрес вследствие интермитентната нощна хипоксия. Активирана е оста хипоталамус–хипофиза–надбъбрек. Повишен е серумният кортизол, особено през нощта (176). В контекста на новите теории за патогенезата на депресията тези две звена са ключови за възникване на каскада от процеси в мозъка, водещи до депресия и когнитивни нарушения. Според *Теорията за невроналната пластичност* ремоделирането на синапсите в ЦНС е непрекъснат процес

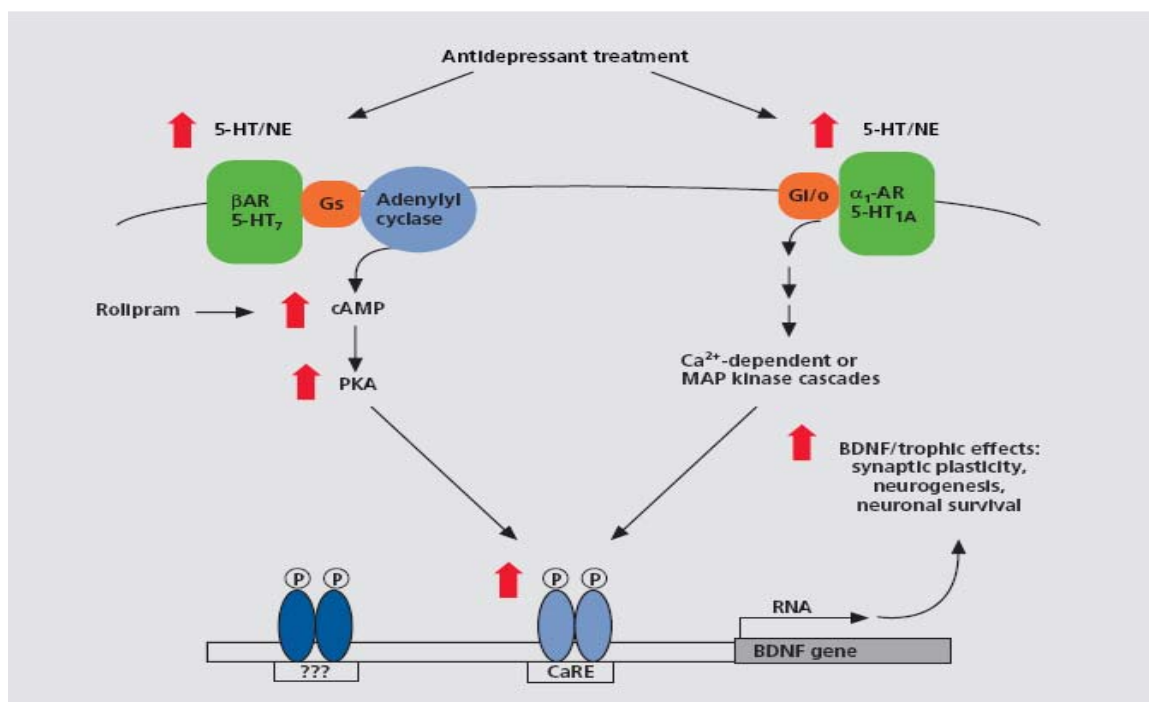
(например – хипокампалната формация и процесите на запаметяване). Хроничният стрес (хипоксия) и хиперкортизолемията водят до атрофия на хипокампалните неврони. Последната се дължи на повишени нива на глюкокортикоиди (176; 182). На фигура 2 е показан модел на хипокампална пластичност, демонстриращ структурни увреждания в отговор на стреса: атрофия на CA3 пирамидни неврони и намалена неврогенеза в gyrus dentatus. Стресът оказва сериозни ефекти върху хипокампа, отчасти дължащи се на експресирания в този регион глюкокортикоидни рецептори. Хроничният стрес предизвиква атрофия или ремоделиране на CA3 пирамидните неврони, намаление на броя и дължината на апикалните дендрити. Приемането на глюкокортикоиди има подобен ефект. Намалява се експресията на BDNF (brain-derived neurotrophic factor), което допринася за атрофията на пирамидните клетки. Стресът понижава и пролиферацията на нови клетки в gyrus dentatus, а лечението с кортикостероиди наподобява този ефект (фигура 2) (46; 179; 182).

Фигура 2. Модел на хипокампална пластичност (Neural plasticity: consequences of stress and actions of antidepressant treatment Ronald S. Duman) (46)



Лечението с антидепресанти води до обратно развитие на посочените патологични процеси посредством регулация на серотониновите нивата и норадреналиновата системи, вътреклетъчната сигнализация и генната експресия. Антидепресивната терапия повишава активността на вътреклетъчната каскада цАМФ–CREB лимбичната система, включително хипокампа и мозъчната кора. Процесът се осъществява чрез G-протеин и активиране на аденилатциклазата и повишаване нивата на цАМФ-зависимата протеин киназа и експресия на CREB. CREB може да бъде фосфорилиран и активиран от различни кинази, включително калций/калмодулин зависима киназа и MAP киназа (mitogen-activated protein kinase). По този начин CREB е таргетна молекула за действието на различни типове серотонинови и норадреналинови рецептори. Чрез каскадата на CREB се повишава генната експресия на BDNF, молекула с доказан антидепресивен ефект. (фигура 3) (46-48).

Фигура 3. Модел на вътреклетъчните ефекти на антидепресивното лечение (Neural plasticity: consequences of stress and actions of antidepressant treatment Ronald S. Duman) (46)



Недобре изяснена остава ролята на невропластичността при контрола на дишането. Пластичността е универсално качество на нервната система и е доказана и при системата за контрол на дишането, традиционно считана за фиксирана и статична. Изучаването на тези феномени би дало обяснение на патогенезата на различни хронични белодробни заболявания включително дихателните нарушения по време на сън (80; 120).

В сравнение с големия брой изследвания върху депресивните симптоми при сънна апнея, сравнително малко автори насочват усилията си към скрининг за сънна апнея при първично депресивна популация. В проучване сред кохорта от депресивно болни Reynolds и сътрудници откриват група от възрастни пациенти с голям депресивен епизод, като 17.6% от тях страдат и от синдрома на обструктивна сънна апнея, в сравнение с 4.3% от здравите контроли (142). Така възниква обосновано предположение, че СОСА е важен фактор при проявата на афективните разстройства, който не се изследва рутинно в клиничната практика. Това е изключително важно от клинична гледна точка, тъй като антидепресанти със седативен ефект, бензодиазепини, барбитурати влошават симптомите на сънна апнея. Хипнотиците, често използвани за лечение на инсомния при различна по тежест депресия, допълнително намаляват мускулния тонус на функционално променените при болни със СОСА дилататори на горните дихателни пътища, затрудняват събуждането при хипоксични стимули (по-висок праг на събуждане), следователно увеличават броя и продължителността на апноичните паузи (68; 117). Тези ефекти са индивидуални за всеки пациент и зависят от тежестта на синдрома на обструктивна сънна апнея. Особено внимание следва да се обърне на възрастните индивиди с депре-

сия, тъй като както честотата на СОСА, така депресивните симптоми и употребата на седатива нарастват с възрастта. При необходимост от фармакотерапия на депресивен епизод и инсомния в тази възрастова група винаги следва да се отчита вероятността от съпътстващ синдром на обструктивна сънна апнея (8; 15; 17; 18; 71).

1.4.3. РОЛЯ НА ЛЕЧЕНИЕТО С НЕИНВАЗИВНА ВЕНТИЛАЦИЯ

Лечението на сънната апнея след нейното безспорно диагностициране е комплексно и с множество подходи. Лечение се налага при пациенти с полисомнографски доказан СОСА с АНІ > 5, или повече от 10 десатурационни епизода на час, с понижение на сатурацията повече от 4% (191). Най-ефективно лечението се провежда с неинвазивна вентилация (НИВ). Като съпътстваща помощ на основното лечение се използва модификация на поведението на пациента с цел намаляване на теглото, възвръщане на мускулен тонус, дишателни упражнения, ограничаване на консумацията на алкохол, особено преди лягане. Съществуват и други подходи като използването на медикаментозна терапия, орални протези, неврогенна стимулация и хирургична интервенция, но те имат ограничен ефект и могат да доведат до усложнения в състоянието на болния (56; 191; 192).

Неинвазивната вентилация представлява механична вентилация без използване на ендотрахеална интубация, при която се подава апаратно (чрез маска) положително налягане в дишателните пътища. Неинвазивната вентилаторна терапия с положително налягане разполага с широк набор от режими за лечение на дишателни нарушения по време на сън, най-често използваните от които са

CPAP (Continuous positive airway pressure), BiPAP (Bilevel positive airway pressure) в модификации S, T, S/T BiPAP и сервовентилация.

При лечение със CPAP се осигурява постоянно положително налягане в маската. То е стандарт за лечение на СОСА без съпътстващи белодробни и сърдечно-съдови усложнения. Лечението е строго индивидуално за всеки пациент. Стойността на подаваното налягане се определя за всеки конкретен случай чрез титриране по време на полисомнографски запис. Продължителното позитивно налягане не позволява колабирането на ГДП, като осигурява проходимост през цялата нощ. Като следствие от лечението изчезват десатурационните епизоди, хъркането и честото събуждане. Възстановяват се архитектурата и качеството на съня, понижава се артериалното налягане, изчезват дневните симптоми като сънливост и намалена концентрация. В много от случаите терапията води до редукция на теглото (191).

Различна модификация на НИВ с две нива на налягане (BiPAP) се използва при пациенти със СОСА и съпътстващи заболявания. Лечението с BiPAP е показано при състояния, свързани с хипоксемия и/или хиперкапния. НИВ при дихателни нарушения по време на сън и коморбидност е показано при съчетание с високостепенен obezitet, метаболитен синдром, захарен диабет, ендокринни нарушения, като хипокортицизъм, хиперкортизолемиа и др., ХОББ, хронична дихателна недостатъчност, рецидивиращи тромбоемболични усложнения, вторична пулмонална хипертония, резистентна на лечение артериална хипертония, исхемична болест на сърцето, хронична застойна сърдечна недостатъчност и др. Лечението с BiPAP се отразява на пациентите по подобен на лечението с CPAP начин, като коригира симптоматиката на СОСА (191).

Лечението с НИВ намалява и симптомите на сънливост, подобрява някои когнитивни функции и коригира емоционалните и афективните изменения при пациентите. Вниманието е най-силно повлияната когнитивна функция от лечението. Източници показват подобряването на различни аспекти на внимание у болните със СОСА още от първата и втората седмица на лечение с НИВ. Психомоторната скорост при болни от СОСА също се подобрява на втората седмица от лечението, но този ефект се счита за нетраен. Паметта и способността за заучаване се повлияват значимо от лечението с НИВ на четвъртия месец. При болни с тежка степен на СОСА подобрене в паметовите функции се наблюдава едва след петия месец. Екзекутивните способности при пациенти със СОСА се подобряват значимо на третия до шестия месец. Въпреки лечението с НИВ обаче някои литературни източници отчитат, че определени висши екзекутивни способности не се възстановяват. В литературата няма данни за подобрене на езиковите функции при болни от СОСА, но това може и да се дължи на липсата на проучване в тази област, което да обхваща по-продължителен период от два месеца (32; 72; 104; 109; 173).

Различните проучвания за влиянието на лечение с СРАР върху депресивните симптоми дават противоречиви резултати. Derderian и сътрудници (44) сравняват резултатите по въпросника Profile of Moods при група пациенти със СОСА преди и след двумесечно лечение със СРАР. Авторите констатират значително намаляване на депресивните симптоми, което корелира с увеличен относителния дял на бавновълновия сън. Пациентите на лечение с СРАР в друго проучване демонстрират значително намаление на резултата по скалата за депресия Zung Depression Scale (118). Engleman и сът-

рудници 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 (54) и при 16 пациенти с лека по степен сънна апнея (55). Means и сътрудници (115) показват по-добро представяне на болните по Beck Depression Inventory (BDI) след 3 месечно лечение с CPAP, а Sanchez и сътрудници (143) потвърждават резултатите и след едномесечно лечение. Ramos Platon и сътрудници (138) подчертават прогресивното подобряване на депресивните симптоми по MMPI през първата година на терапията със CPAP. Други изследвания показват, че свързаните със СОСА депресивни симптоми намаляват и изчезват при лечение с CPAP заедно с ексцесивната дневна сънливост (114).

Влиянието на НИВ върху ограничаването на депресивни и тревожни симптоми е противоречиво. Счита се, че подобрене при пациенти със СОСА, страдащи от афективни изменения, може да се наблюдава след по-продължителен курс на терапия. Срещат се и източници, които показват, че след втория месец на терапия с НИВ може да се установи значително намаляване на симптомите на депресия и тревожност. Както и при когнитивните функции се счита, че това подобрене се дължи на удължения относителен дял на бавновълновия сън, както и цялостната корекция на архитектурата на съня, и общия циркаден ритъм на организма (56).

Множество проучвания потвърждават наличието на комплексна двупосочна връзка между синдрома на обструктивна сънна апнея и депресивните симптоми. Честотата на коморбидитета СОСА–депресия не се оценява достатъчно в клиничната практика. Депресивните симптоми често се припокриват със симптомите на СОСА.

Психичното състояние може да се използва като индиректен белег за ефективността на терапията, тъй като подобряването на афективните симптоми и когнитивни нарушения е показателно за редукция на дихателните нарушения по време на сън. Интердисциплинарният подход и личният контакт лекар–пациент са необходимо условие за успех на лечението. Ранното диагностициране и терапия на СОСА са предпоставка за добро психично състояние и социална адаптация. Необходими са нови проучвания, за да се уточни причинно-следствената връзка между двете състояния и потенциалните патогенетични механизми в основата ѝ.

Връзката между СОСА и състоянието на тревожност е обект на множество изследвания. Счита се, че съществува силна взаимовръзка между заболяването и симптоматиката на тревожност. Съобщава се за корелация между резултатите от различни тестове, измерващи тревожността, и АНІ при болни от СОСА. Има връзка и между епизодите на паник-атака през нощта и СОСА, обвързани често с лошото качество на съня на болния, и характерните усещания за задух и "буца в гърлото" при тревожните разстройства. Различни проучвания показват, че болните от СОСА имат по-високи резултати за тревожност спрямо контролни групи. Счита се, че за хората, страдащи от тревожни разстройства, има по-голяма вероятност да развият СОСА (152).

1.5. КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ СИНДРОМ НА ОБСТРУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ

В различни изследвания е документирано, че СОСА причинява тежка дневна сънливост, промяна в емоциите и нарушения в различни сфери на когнитивното функциониране. Въпреки това няма едино-

душно мнение кои точно когнитивни функции са засегнати най-силно от болестта и степента на увреда. Единно мнение липсва и при интерпретация на получените резултати от изследвания на емоционалните и афективните изменения у болните (10).

Пациентите със СОСА показват понижение на своите когнитивни възможности в широк спектър, включващ: памет, внимание, психомоторна скорост, изпълнителни, езикови, зрително-пространствени способности, и др. (10; 60; 116).

1.5.1. ВНИМАНИЕ

Изследвания сред пациенти със СОСА показват отслабено активно и пасивно внимание. При СОСА се засягат определени свойства на вниманието, като устойчивост, разпределяемост и превключваемост. По-конкретно, проучвани разкриват, че за болните от тежка форма на СОСА е характерно наличието на различни увреди на вниманието. Доказано е, че група пациенти със СОСА с еднакво по тежест заболяване се представят слабо при задачи, изискващи превключваемост и разпределяемост на вниманието и неговата устойчивост, както и при задачи за активно внимание. Това се отнася до голяма част от пациентите с умерена и тежка СОСА (97; 193). От друга страна, има изследвания с болни със същата степен на СОСА, които не успяват да докажат дефицит във вниманието. В заключение, изследванията представят липсата на увреда във вниманието при пациенти с по-лека степен на СОСА. Само страдащи от тежка форма на болестта се представят слабо в задачи, свързани с внимание (10; 197).

1.5.2. ПАМЕТ

Съществува голям брой изследвания, които демонстрират сериозен спад в способността за помнене и заучаване при болни от

СОСА. Този спад засяга кратковременната памет, а също така и паметта за епизоди, езиковата памет (като част от дълговременната памет), и способността за заучаване чрез език и зрение. В някои изследвания се твърди, че СОСА засяга всички аспекти на дългосрочната памет (178). Големият брой проучвания и разнообразният подход дават различна информация по отношение на степента, в която се засягат паметовите функции при СОСА. Някои изследвания не показват непосредствен спад в паметовите възможности дори при пациенти с тежка СОСА (10; 197).

Що се отнася до комбинацията от внимание (по-конкретно неговото свойство концентрация) и краткосрочна памет, обобщена в научната литература като *работна памет*, отново се откриват противоречия в получените резултати (10). Работната памет се отнася към способността за временно поддържане на информация, която има нужда да бъде запомнена. Поради участието на много мозъчни структури в работната памет тя може да се засегне при редици заболявания. Някои изследвания доказват понижение във възможностите на пациенти с тежка СОСА, докато други не успяват да открият значими промени (10; 197).

Изследванията на паметовите функции при пациенти със СОСА показват несигурни резултати, особено при лица с по-леки форми на СОСА, или страдащи от СОСА без друго придружаващо заболяване.

1.5.3. ПСИХОМОТОРНА СКОРОСТ

Психомоторната скорост, която се приема за отделна способност в много когнитивни изследвания, е комбинацията от мислене и действие при изпълнение на определена задача. Някои проучвания отчитат понижение в психомоторната скорост при пациенти с тежка СОСА. Редица изследователи отчитат понижената психомоторна

скорост като най-характерна когнитивна увреда при СОСА. В научните трудове се заключава, че болни с тежка форма на СОСА страдат много по-често от понижено в психомоторните функции от тези с лека или умерена форма на синдрома. Основен компонент на психомоторната скорост е вниманието (10; 197).

1.5.4. ЕКЗЕКУТИВНИ ФУНКЦИИ

Екзекутивните функции (способността да се мисли за решаването на проблем, изготвянето на идеи и стратегии за решаването му), също се влияят от степента на СОСА. Повечето литературни източници съобщават за нарушения в мисловната гъвкавост, планирането, анализа, организационните умения и др. Нарушения в екзекутивните функции най-често се срещат при пациенти с тежка форма на СОСА. Що се отнася до умерените и леки форми на заболяването резултатите от различни проучвания си противоречат. В заключение може да се говори за нарушения в екзекутивните способности на пациентите, страдащи от умерена към тежка форма на СОСА, докато при лека и умерена форма може да се наблюдава слаб спад или никакво отклонение от нормата (10; 197).

1.5.5. ЕЗИКОВИ ФУНКЦИИ

Повечето изследвания на болни от СОСА се фокусират върху когнитивни способности като внимание, памет и екзекутивно функциониране и обръщат по-малко внимание на езиковите функции. Това може би е следствие от факта, че езиковият дефицит се забелязва по-трудно от пациентите, близките им и лекарите. Счита се, че 62% от болните със СОСА имат значима форма на спад в езиковите способности. Най-често става дума за проблеми в семантич-

ните и фонетичните аспекти на езика. Резултатите от различни изследвания не могат да определят дадена форма на СОСА, при която проблемът се появява, поради многото различни подходи на изследване на проблема и противоречащите си резултати. Интересен факт е, че СОСА при юноши и деца води до задръжки в езиковото развитие на болните (40; 101; 170; 197).

1.6. ЦИРКАДНИ РИТМИ И РОЛЯ НА МЕЛАТОНИНА ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СИНДРОМ НА ОБСТРУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ

Биологичните функции на организма следват определени време-зависими цикли (циркадни ритми – денонощни, сезонни и др.) (36; 67; 95). Такива времеви ритми са универсално явление за всички бозайници, включително и за човека и се определят от цикъла ден–нощ. При хората циркадният ритъм има отношение към физиологични състояния като почивка–активност, сън–бодърстване, метаболитна и хормонална хомеостаза, сърдечно-съдова функция, имуномодулация и др. Циркадният ритъм подлежи както на екзогенна, така и на ендогенна регулация, в която участват голям брой хормони и медиатори, един от които е мелатонинът. Мелатонинът се синтезира единствено през нощта при всички биологични видове, независимо дали активността им е дневна или нощна (12; 36; 67; 95). Той притежава ресинхронизиращ ефект върху функциите на организма както при нормални условия, така и при циркаден дисбаланс. Мелатонинът въздейства на ниво *nucleus suprachiasmaticus* – главния биологичен „часовник“ на организма, като чрез него самоиндуцира синтезата си и експресията на мелатонинови рецептори, т.е. мелатониновата регулация се осъществява на база положителна обратна връзка (33; 119). Мелатониновата секреция се ха-

рактеризира с пик, съвпадащ със средата на нощта и с продължителност, зависеща от съотношението на експозицията на организма на светлина, съответно тъмнина (119). Нарушения в циркадността с различна етиология корелират с вариации на мелатониновата секреция, а екзогенното прилагане на мелатонин в подходящо избрани моменти ресинхронизира супрахазмалното ядро и може да регулира биологичния часовник. От тази гледна точка терапията с мелатонин допринася за подобряване на различни нарушения на нормалния сън, свързани с множество патологични състояния, едно от които е СОСА.

Особен интерес през последните години представляват т.нар. *митохондриални ефекти на мелатонина*. Митохондриалната дихателна верига е главният източник на активни кислородни и азотни форми в клетката. Специфична митохондриална изоформа на NO-синтазата е отговорна за продукцията на NO• – физиологичен регулатор на клетъчното дишане и на продукцията на АТФ. Установено е, че повишение на NO• над физиологичните нива може да инхибира I, III и IV комплекс на дихателната верига, с последващо отключване на свободно-радикалово окисление и увреждане на митохондриални протеини и мДНК. Мелатонин в концентрации, близки до физиологичните, потиска липидната пероксидация на мембранните структури в митохондриите и предпазва от оксидативно увреждане мДНК и протеините. От друга страна, мелатонинът повлиява редокс-активните компоненти в митохондриите, като по този начин намалява продукцията на NO• и поддържа в норма нивата на редуцирания глутатион и коензим Q10 (190).

В своето многообразие универсален феномен, характерен за дихателните нарушения по време на сън, е смутената архитектурна организация на съня. В нейната етиопатогенеза стоят множество механизми, като

повтарящи се десатурационни епизоди, хроничен стрес, невъзможност на централната нервна система да реализира пълния цикъл на съня, нарушена мелатонинова регулация и др. От тази гледна точка познаването и изучаването на физиологията на мелатонина, както и свързаните с него промени при СОСА, предоставят нови прогностични и терапевтични възможности, които биха допринесли за лечението на това заболяване.

Spiegel и съавтори изследват хормоналната дисрегулация при десинхронизиране на циркадния ритъм, като докладват данни за промени в циркадните профили на плазмения лептин, грелин, кортизол, тиреотропния хормон (TSH), инсулин, плазмена глюкоза и симпатовагалния баланс (159). Според авторите при ограничаване на съня до 4 часа дневно се наблюдава среднощен пик на плазмения лептин и TSH, повишена активност на вегетативната нервна система, както и повишени вечерни нива на кортизола. Повишаването на плазмените концентрации на грелин и намаляването на тези на лептина обуславят предразположеността на хора с нарушения в циркадния ритъм към напълняване, респективно поява или задълбочаване на съществуващи дихателни нарушения по време на сън (160). Ограничаването на времетраенето на съня за повече от 5 дни води до инсулинова резистентност и повишени плазмени нива на глюкозата – симптоми на нарушен въглехидратен толеранс или диабет (126; 160; 161).

Голямо лонгитудинално популационно проучване на Gangwisch и съавтори (61) доказва наличието на зависимост между продължителната относителна сънна депривация (до 5 часа в денонощието) и предразположението към хипертонична болест. Рискът от развитие на артериална хипертония при тази популация е с до 200% по-висок. При пациенти с нарушение в циркадната регулация на артериалното налягане и неговия физиологичен спад по време на сън екзогенното прие-

мане на мелатонин в правилно избран момент от денонощието сигнификантно намалява стойностите на систолното и диастолното налягане (61; 158). При пациенти със средно тежка есенциална хипертония лечението с мелатонин води до намаляване на нивата на кръвното налягане и увеличаване на дневно–нощната амплитуда (146).

Промените в мелатониновата регулация при пациенти, страдащи от синдром на обструктивна сънна апнея, все още са в процес на изследване, но съществуват няколко проучвания, предлагащи данни за патологични изменения. Както вече споменахме, физиологичната активация на епифизата зависи от стимулацията на бета- и алфа1-адренергичните рецептори от норадреналин в ЦНС. Повечето проучвания при пациенти с обструктивна сънна апнея демонстрират повишени плазмени нива на катехоламините, които не винаги корелират с нивата в ЦНС. Като се има предвид този факт, логично би било да се очаква повишена секреция на мелатонин. С. Hernandez и съавтори представят проучване върху мелатониновите нива при пациенти с обструктивна сънна апнея и промените им при прилагане на неинванзивна вентилация (76). Резултатите показват 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 с СОСА, поради сън индуциращото действие на мелатонина. Авторите обясняват посочените феномени с повишена секреция на мелатонин като метаболитен отговор в опит на организма да повиши качеството на съня (76). В допълнение на това, лечението с неинванзивна 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 активаци-

ята на епифизната жлеза. Иницирането на неинвазивна вентилаторна терапия при пациент с СОСА води до нормализиране на нощната сатурация на кислорода, премахване на хроничния нощен стрес и намаленото количество на катехоламините. Последното има за резултат понижена стимулация на епифизата и по-ниска мелатонинова секреция (76).

В друго изследване на Zirilik и съавтори акцентът пада върху ролята на мелатонин и оментин (адипоцитокин) при болни със синдром на обструктивна сънна апнея (186). Авторите не успяват да открият статистически значима разлика между нивата на мелатонин при пациентите със СОСА и контролната група, но отбелязват тенденция към изместване на пика на секреция към сутрешните часове.

Ulfberg и сътрудници 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 (172).

Всички тези разнопосочни факти показват, че е необходимо по-добрено проучване на модела на мелатонинова секреция и ефектите на терапията с екзогенен мелатонин при обструктивна сънна апнея с оглед оптимизирането на комплексния подход към пациенти с този синдром.

1.7. ОБОБЩЕНИЕ

Съвременното развитие на медицинската наука и практика поставя все по-големи предизвикателства пред практикуващите. Откритията на фундаменталните медицински науки и внедряването на иновативни методи в клиничната практика водят до постоянно подобряване на диагностиката, лечението и прогнозата на заболява-

нията. С удължаването на живота и подобряването на диагностичните възможности, все по-голямо внимание се отделя на мултиморбидитета и интердисциплинарните подходи за лечение на пациентите. Индивидуалният подход към конкретния пациент с конкретно заболяване, конкретни прояви и конкретни коморбидности постепенно излиза на преден план. В този смисъл особено важно място заемат соматични заболявания, които могат да доведат до промени в психичното състояние на пациентите и в частност да засегнат техните емоции и познавателни способности.

Пример за такива състояния са дихателните нарушения по време на сън и по-конкретно синдромът на обструктивна сънна апнея.

Съществуват редица данни за наличие на комплексна връзка между синдрома на обструктивна сънна апнея и депресивните и когнитивните нарушения. Патогенезата на последните не е докрай изяснена (130). Различни хипотези предполагат невротрансмитерна обусловеност, повтарящи с епизоди на тъканна хипоксия, фрагментация на съня, невронална пластичност. Напоследък се обсъждат нарушената вазомоторика на мозъчните съдове и хипоперфузията, ендотелната дисфункция вследствие на оксидативен стрес (93), както и ролята на мелатонина. Вероятно в основата на коморбидитета стоят комплексни фактори и са въввлечени множество механизми (149).

Има доказателства, че наблюдаваната от много изследователи депресия при обструктивна сънна апнея не е припокриване на соматични и психични симптоми, характерни за двете разстройства, а притежава чисто афективна компонента (115).

Повишената дневна сънливост, нарушените когнитивните функции и афективните разстройства са взаимосвързани аспекти на со-

циалното функциониране и адаптацията при пациенти с дихателни нарушения по време на сън и в своята цялост определят 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 търсене, регистриране и проследяване (52).

Единственият начин да се гарантира възстановяването на болните е 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.

2. 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.

3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1. 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 със 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 (таблица 3).

Таблица 3. Класификация на тежестта на СОСА според апнея/хипопнея индекса

Степен на ОСА	Индекс
I степен лека	АHI 5-14.9
II степен средно-тежка	АHI 15-29.9
III степен тежка	АHI > 30

АHI – 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 ритъмно-проводни нарушения; остър миокарден инфаркт; нестабилна ангина пекторис; тежка сърдечна недостатъчност (III и IV функционален клас); преживян 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 лица 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“ ЕАД, Медицински университет – София, включени в проучването през период на 2011/2016 г.

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

3.2. МЕТОДИ

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

3.2.1. Клинични МЕТОДИ:

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

3.2.2. ИНСТРУМЕНТАЛНИ МЕТОДИ

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

3.2.2.2. 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, осъ-

ществява 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 Compuedics.

3.2.2.3. 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.

3.2.3. ПСИХОЛОГИЧНИ МЕТОДИ

3.2.3.1. 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 у 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 пет 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 изследователят 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, канап, заек, шапка, пара, котка. Всеки етап се изчислява отделно. Резултат под 84% на някой от етапите означава увреда в паметовите способности (195).

3.2.3.2. Скала за сънливост на Epworth (The Epworth Sleepiness Scale)

Скалата за сънливост на Epworth (ESS) 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 (81-87):

- 0-5 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.

3.2.3.3. *Кратка невропсихологична скала (MMSE)*

MMSE е ефективен скринингов метод, посредством който се разграничават лицата с когнитивни нарушения от здравите лица. MMSE е метод, който може да се използва за системна и задълбочена оценка на психичното състояние. Това е 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 година *Кратката невропсихологична 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. (59).

3.2.3.4. *Тест за последователно свързване (Trail Making Test)*

Тестът за последователно свързване (TMT) изисква бързо разпознаване на символното значение на числа и букви, способността за задържане на вниманието и неколккратно преглеждане на страницата за намиране на следващия символ, гъвкавост в интегрирането на цифровите и буквените серии, както и извършването на всичко това под натиска на времеви срок. TMT изследва внимание-

то, психомоторната скорост, ексекутивните функции и общото когнитивно функциониране на пациента. Тестът се състои от две части – 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 изследваното 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 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. За 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. Използвата версия е от 2008 година (59; 121; 169).

3.2.3.5. Самооценъчна скала за депресия на Zung

Това е кратък самооценъчен въпросник, използван за изследване на степента на депресивни 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. Резултати над 44 точки означават наличие на депресивна симптоматика. В изследването е използван стандартизиран на български вариант на скалата (187; 193).

3.2.3.6. *Невротично-депресивен тест (НДТ) на Т. Ташев*

НДТ е самооценъчен въпросник, използван за изследване на степента на тревожни и депресивни състояния (степента може да е 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 негативен отговор. Точкуват се само позитивните отговори. Резултатите в теста варират от 0 до 69 точки. Наличие на тревожно-депресивна симптоматика се констатира при резултати над 17 точки. В изследването е използвана оригиналната версия на теста (194).

3.2.3.7. *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 избраната от провеждащия теста специалист версия. В проучването е използван вариантът с 21 теми, с оглед по-прецизна оценка на психичния статус. Всеки пациент, който има данни за депресивни симптоми от самооценъчните скали е оценен по скалата на Хамилтън (73). В проучването е използвана версия на български език 26.03.2007 г.

3.2.4. ЛАБОРАТОРНИ МЕТОДИ

1. Рутинни хематологични и биохимични показатели – за изключване на съпътстващи заболявания, които биха могли да бъдат изключващ критерий.

2. Циркаден ритъм на мелатонин

Изследването на циркадния ритъм на мелатонин се провежда се чрез изследване на мелатонин в слюнка четири пъти в денонощието (6 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 ч. 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 минути 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. Много 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 (177). Има данни, че подобно на много хормони, мелатонинът се среща в човешкия организъм под формата на свързана с протеини фракция и свободна фракция, като свързаната варира между 61 и 85% при отделните индивиди, но ос-

тава постоянна величина по време на нощта. Съществува добре изразена корелационна зависимост между свободния мелатонин в плазмата и нивата в слюнката. Последният факт показва, че нивата на мелатонин в слюнката са отражение на свободната фракция на хормона (92). Melatonin Direct Saliva ELISA китовете се използват за директно количествено определяне на мелатонин в човешката 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.

3.2.5. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

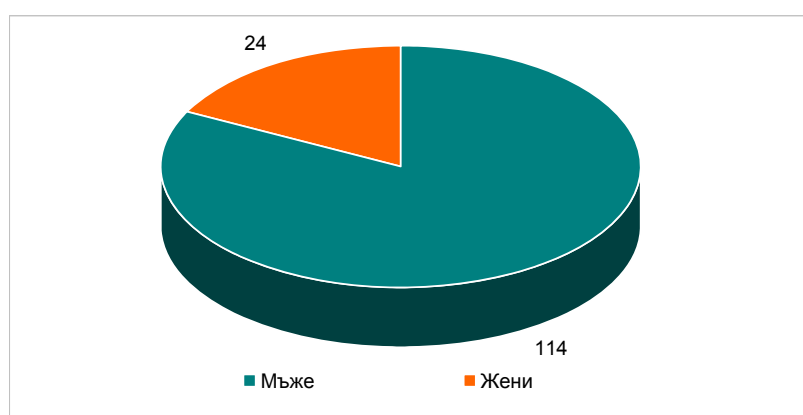
Статистическата обработка на резултатите е извършена чрез IBM SPSS Statistics v.19, v 25 на операционна система Windows 10. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, се приема $p \leq 0.05$. Използвани са вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно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

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. ХАРАКТЕРИСТИКА НА АНТРОПОМЕТРИЧНИТЕ ДАННИ

Пациентите от изследваната група със синдром на обструктивна сънна апнея са 138, 24 жени (14.4%) и съответно 114 мъже (82.6%) – фигура 4.

Фигура 4. 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 – таблица 4.

Таблица 4. Възраст и индекс на телесната маса в групата на болните

	N	Минимална	Максимална	Средна	Стандартно отклонение
Възраст	138	22	74	50,43	11,248
ВМІ	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 на фигура 5 и таблица 5.

Фигура 5. Разпределение на по пол в контролната група

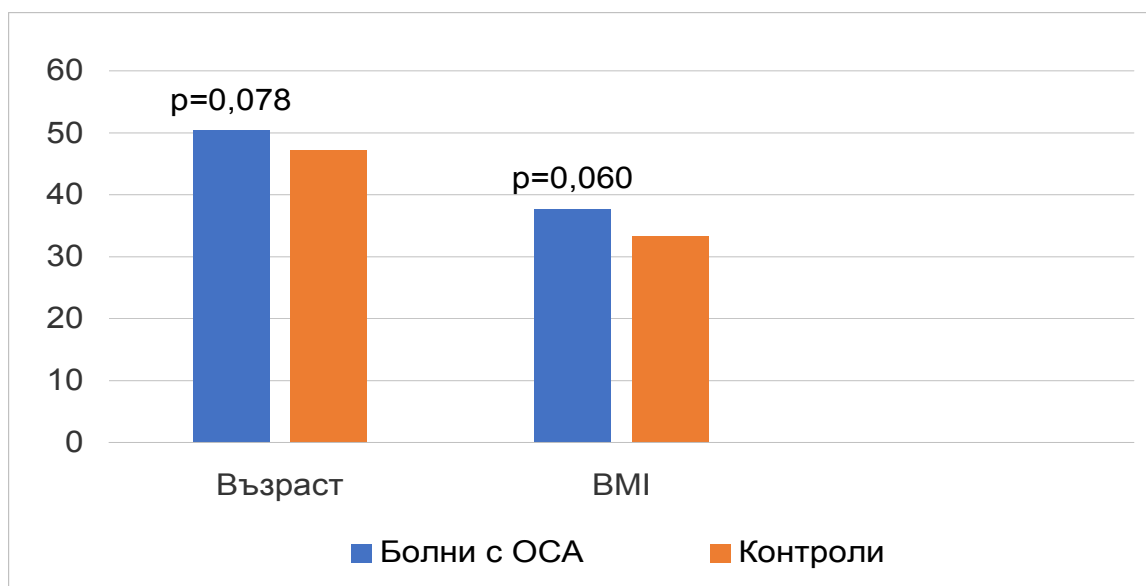


Таблица 5. Възраст и индекс на телесната маса в контролната група

	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. 6. Двете изследвани групи са сходни по възраст и индекс на телесната маса.

Фигура 6. Средна възраст и BMI в двете групи



4.2. 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% ($\pm 15,81$) с минимална ефективност – 35,1%, и съответно максимална – 99,4%. Средният индекс на събуждане (arousal index) е 37,26 (± 25.17).

Времето до заспиването (sleep latency) е средно 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 загасването на светлините в стаята. Феноменът 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. 7.

Средната продължителност на фаза 1, фаза 2, фаза 3, и фаза 4 на non-REM и REM съня са отбелязани в таблица 6 и фигура 8 в процентно съотношение.

Характерно за архитектурата на съня при пациенти със синдром на СОСА е фрагментацията, честите събуждания (arousal), значително повишения относителен дял на повърхностните фази (главно фаза 2 на NREM) при редуциране на REM фазата и дълбокия бавновълнов сън (фази 3 + 4 на NREM). Посочените полисомнографски па-

раметри представляват комплекс променливи, въз основа на който може да се определи качеството на съня.

Междуполовите разлики в параметрите, характеризиращи архитектурата на съня, са отразени в табл. 7 и фиг. 9.

Фигура 7. Зависимост на параметъра *sleep latency* от нивото на дневна сънливост $p = 0,012$

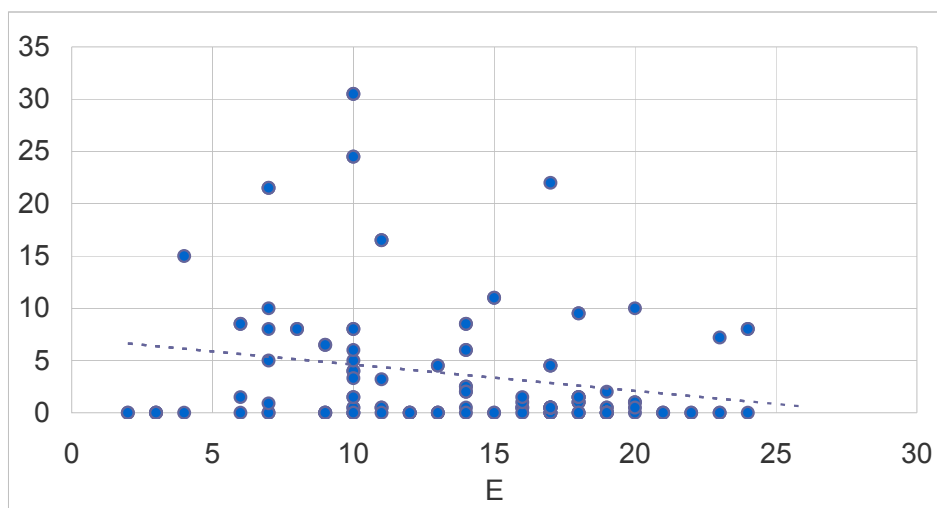


Таблица 6. Архитектоника на съня при пациентите със СОСА

	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 8. Архитектониката на съна в групата с СОСА

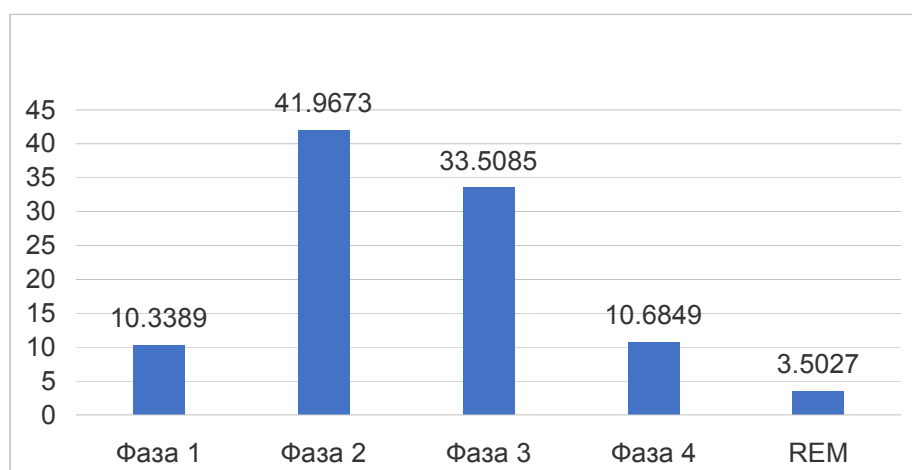
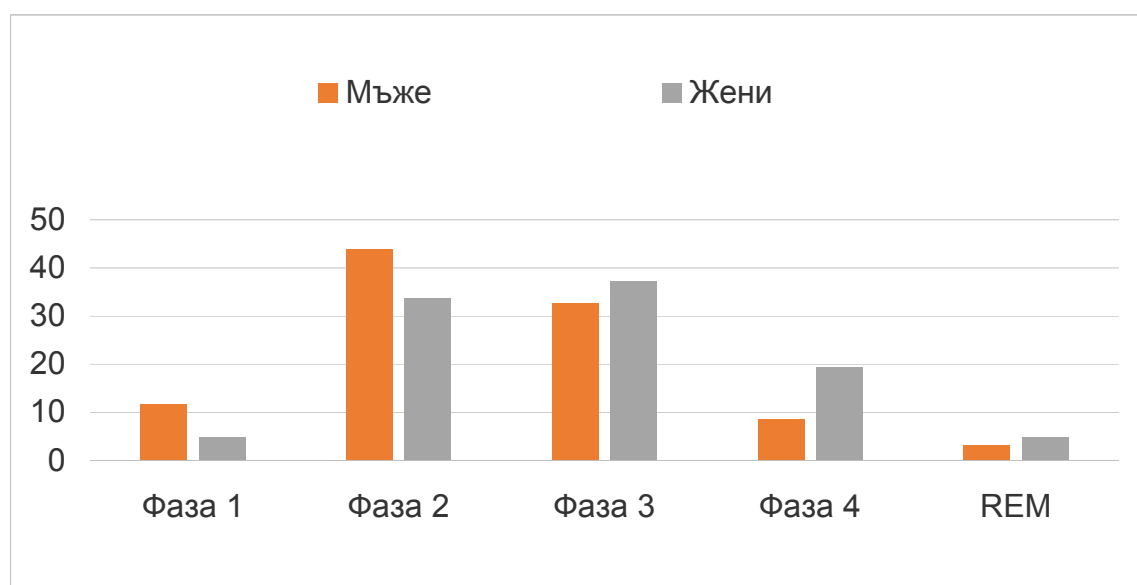


Таблица 7. Междуполови разлики в архитектурката на съня

		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 9. Междуполови разлики в архитектурката на съня



Както става ясно от таблица 7, 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 от мъжете са редуцирани фази 4 и REM. Тези резултати се подкрепят и от проучването на S. Redline и колектив (139).

Логично резултатите от статистическия анализ на параметрите, свързани с архитектурката на съня, и дихателните нарушения по време на сън показват статистически значими корелационни зависимости, отразени в таблица 8.

**Таблица 8. Корелационни зависимости между параметри,
отразяващи архитектуриката 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
Апнея	r	-,008	,135	,071	-,142	-,307	,480	,092	-,083	-,032
	p	,933	,137	,439	,118	,001	,000	,411	,363	,727

Интерес представляват корелациите на апнея/хипопнея индексът с останалите параметри на съня. Данните радкриват, 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 нарушение 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%.

От друга страна впечатление прави, че параметърът *sleep latency*, които отразява бързината на заспиването и е индиректен маркер за сънливост, зависи от променливите свързани с нощната сатурация, но не и от апнея/хипопнея индексът. 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 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 АНІ, както и високият относителен дял от съня със сатурация по 90% са фактори за понижаване на продължителността на REM.

4.3. ХАРАКТЕРИСТИКА НА ДИХАТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ПО ВРЕМЕ НА СЪН

Характеристиката на дихателните нарушения по време на сън е направена въз основа на индекса на 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%.

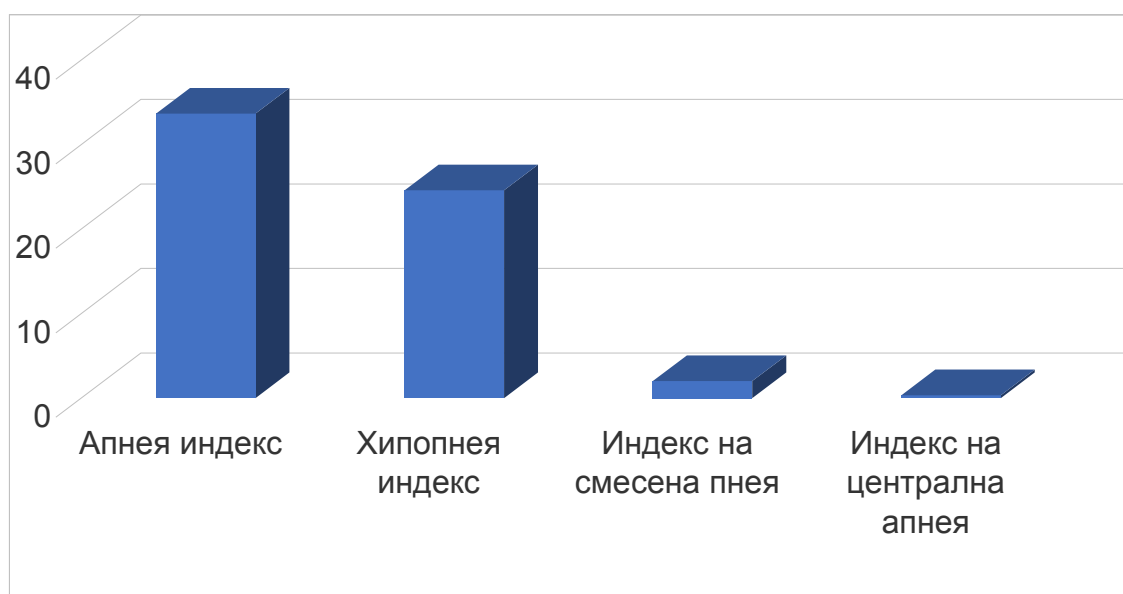
Средният апнея/хипопнея индекс в групата на пациентите, страдащи от дихателни нарушения по време на сън, се изчисли на 58,39/час. Както е видно от таблица 9, при по-голяма част от пациентите регистрираните дихателни нарушения по време на сън са от обструктивен тип – съответно апнея и хипопнея. Индексите на смесена и централна апнея, които отразяват броя на съответните нарушения за 1 час, се изчислиха средно на 2,02 и 0,33. На таблица 9 са представени променливите, отразяващи профила на дихателните нарушения по време на сън при изследваната група.

Таблица 9. Характеристика на дихателните нарушения по време на сън

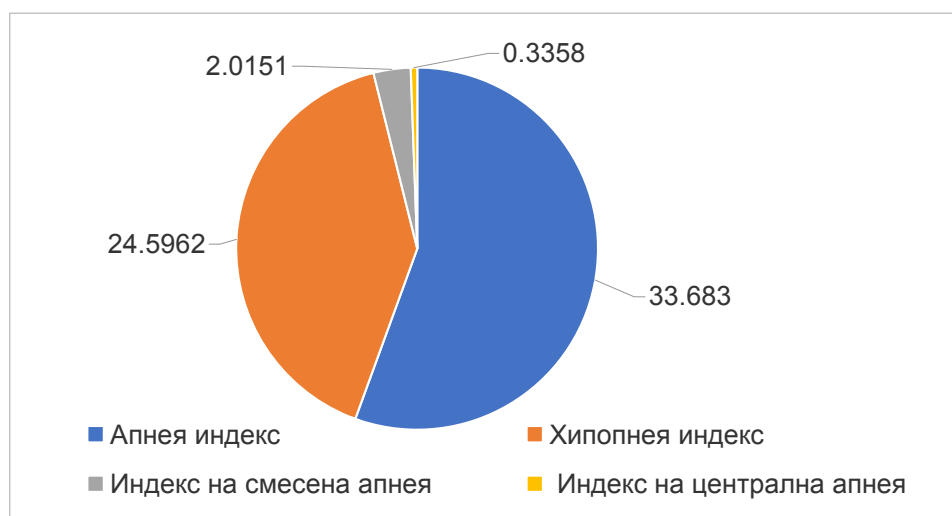
	N	Минимум	Максимум	Средно	Стандартно отклонение
Апнея индекс	138	8,90	126,40	58,3906	28,59082
Хипопнея индекс	38	1,00	68,00	24,5962	15,15506
Индекс на смесена апнея	138	0,00	12,90	2,0151	3,38676
Индекс на централна апнея	138	0,00	5,10	0,3358	0,85307
Средна десатурация	138	4,0	20,00	10,2660	4,72294
Най-ниска 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

На фигура 10 е представен абсолютният дял, а на фигура 11 – относителният дял, на дихателните нарушения, охарактеризирани със средните стойности на съответните индекси.

Фигура 10. Характеристика на дихателните нарушения по време на сън

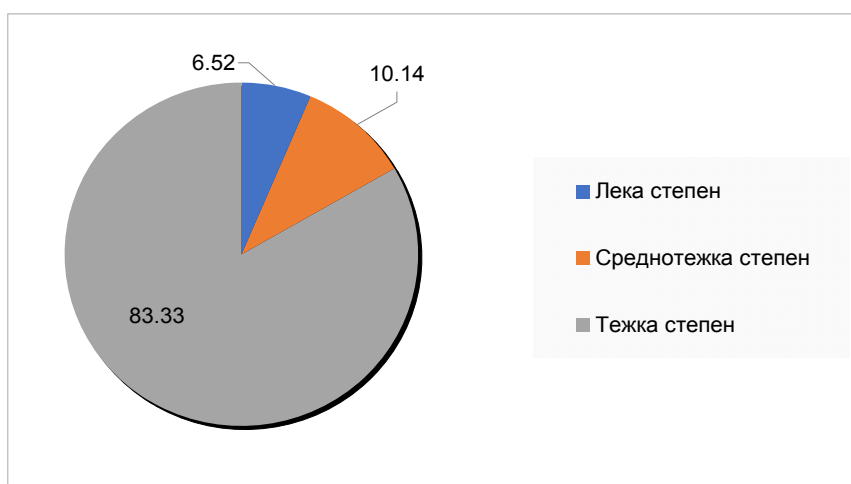


Фигура 11. Относителен дял на дихателните нарушения по време на сън, като част от общия апнея/хипопнея индекс



Въз основа на апнея/хипопнея индексът, като интегрален показател за настъпилите дихателни събития по време на сън, пациентите могат да се класифицират в три групи на тежест на заболяването: лека (АпнІ 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 (10.14%) – със средно тежка, и 115 (83,33%) – с тежка степен. Абсолютният и относителният дял на болни в трите подгрупи са изобразени на фигура 12.

Фигура 12. Разпределение на случаите по тежест на СОСА



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 при отделните пациенти е различно.

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

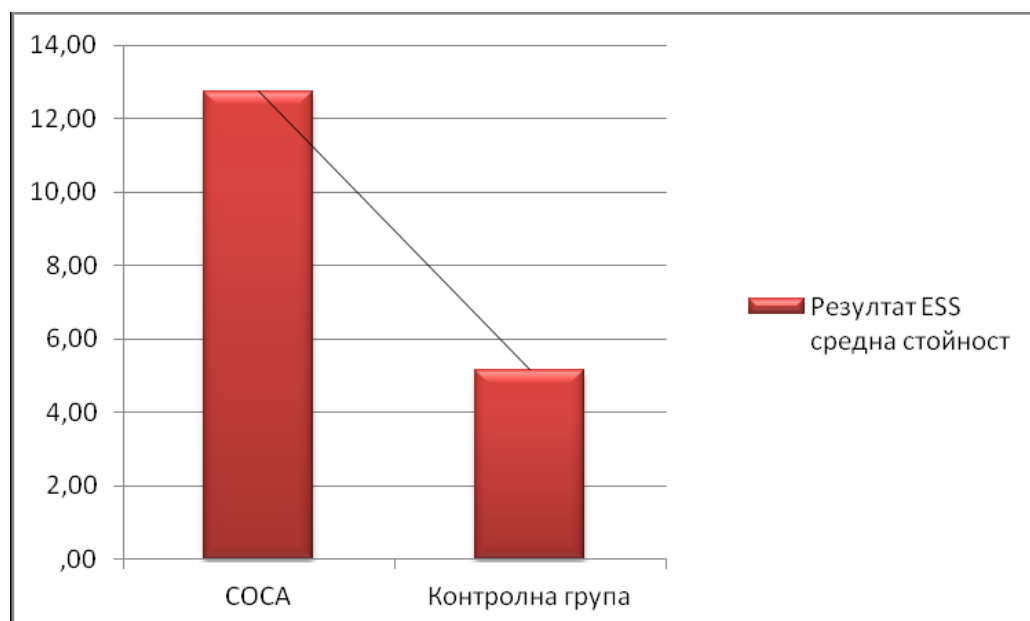
4.4. ХАРАКТЕРИСТИКА НА КОГНИТИВНИЯ СТАТУС НА УЧАСТНИЦИТЕ

4.4.1. 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 изследвани (25% от групата – 33-ма души) са здрави или в границата на нормата, съответно 20 и 13 случая. Общо 105 човека от кохортата на пациентите показват симптоми на ексцесивна дневна сънливост. Средната стойност на групата за ESS е 12.75 (± 5.4). За сравнение контролната група има средна стойност 5.15 (± 2.23) за EES. Контролната група има статистически значимо по-ниски резултати по ESS спрямо групата със СОСА, $p < 0,001$ – фигура 13.

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

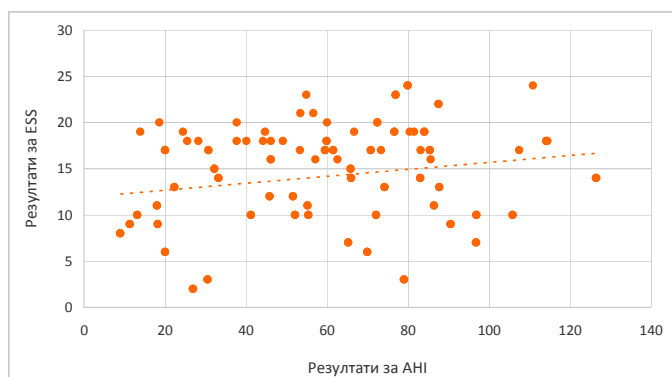
Фигура 13. Сравнение на средните стойности на резултата от ESS при болни от СОСА и контролната група



Спрямо честотата на различните по тежест случаи на дневна сънливост при изследваните с АНІ > 30 от пациентите 66 души (57.39%) показват симптоми на дневна сънливост: 43-ма (37.4%) са с тежка дневна сънливост, 23-ма (20%) – с лека или умерена по степен. При пациентите с умерена и лека сънна апнея 3-ма души (13.04%) са с тежка дневна сънливост, при 9 (39.13%) има 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 АНІ, се откри пряка умерена корелационна връзка ($r = 0.206$, $p < 0.023$), която показва връзката между СОСА и симптомите на дневна сънливост и потвърждава ESS като стандарт при скрининг и диагностициране на сънна апнея (фигура 14).

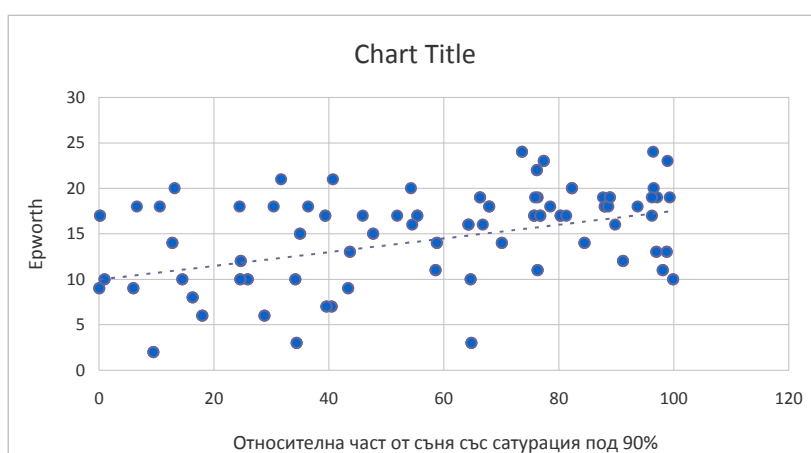
Фигура 14. Резултати от ESS и АНІ по случаи, показващи пряка умерена корелационна връзка между тежестта на сънна апнея и дневна сънливост ($r = 0.206$, $p < 0.023$)



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.

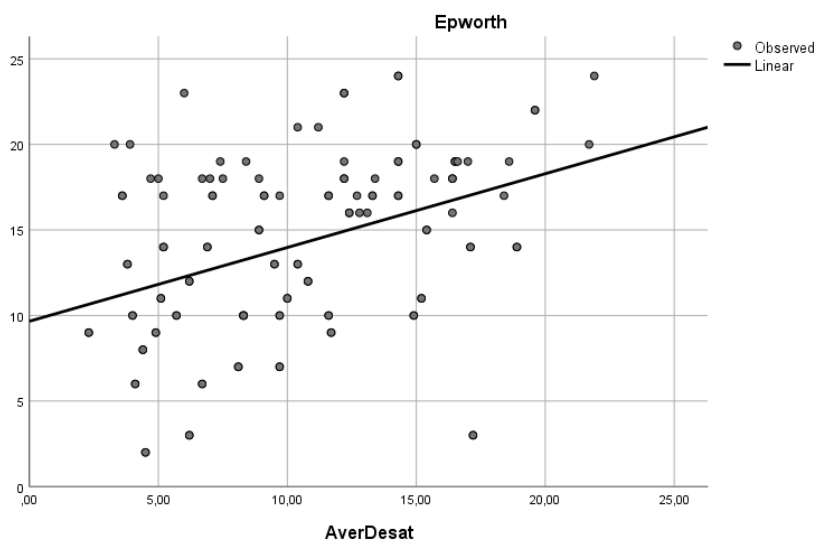
Статистическата обработка на извадката разкрива силна зависимост на сбора точки от скалата за сънливост и времето (изразено в относителен дял) от съня със сатурация на кислорода под 90%. Връзката е правопрпорционална и умерена към силна с коефициент $r = 0,441$, $p < 0,001$. Повече сън с абнормна кислородна сатурация води до по-изразена дневна сънливост – фигура 15.

Фигура 15. Умерена към силна зависимост на дневната сънливост от времето, прекарано в сън със сатурация на кислорода под 90%



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 – фигура 16. 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 16. Връзка между степента на сънливост, измерена чрез скалата на Epworth, и средната десатурация



4.4.2. ПАМЕТ

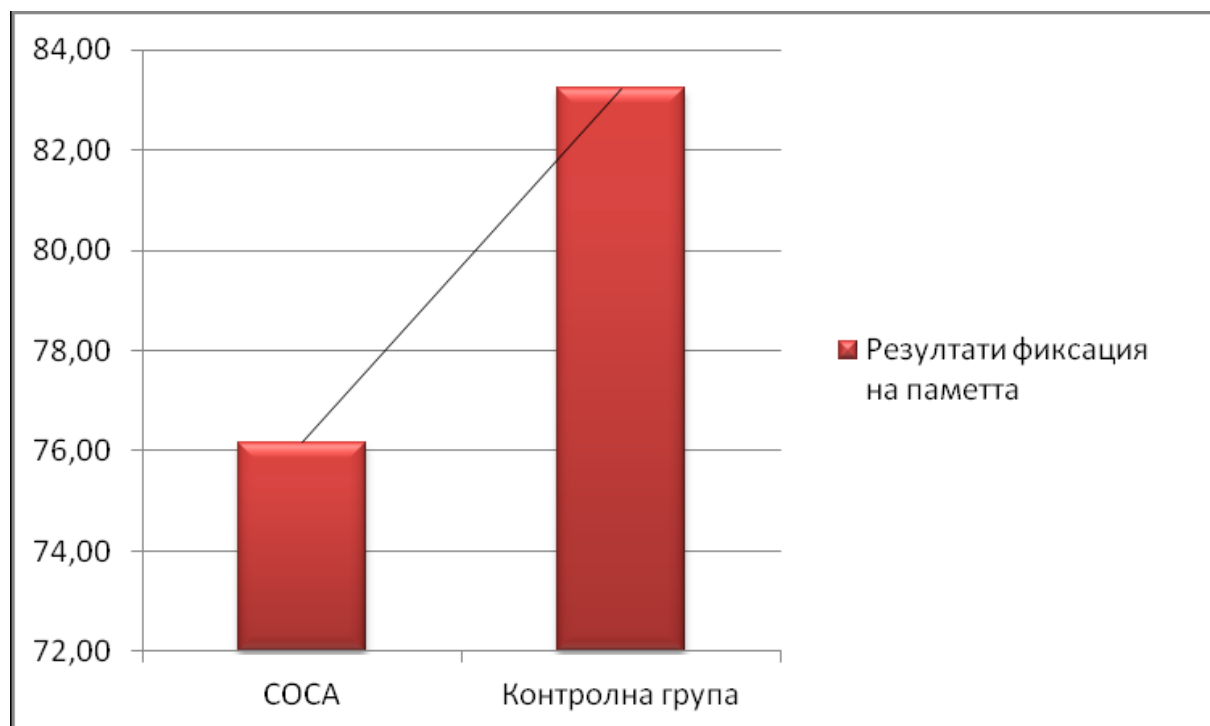
При измерването на паметовата функция *фиксация* чрез теста *Заучаване на 10 думи* средния резултат на групата със СОСА е 76.17 (± 10.42). Според резултатите – 23-ма души (16.66%) са здрави, 89 (64.49%) са с лека увреда, 20 (14.49%) са с умерена увреда и 6 човека (4.34%) имат значителна увреда на паметовите 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) ($p = 0.831$).

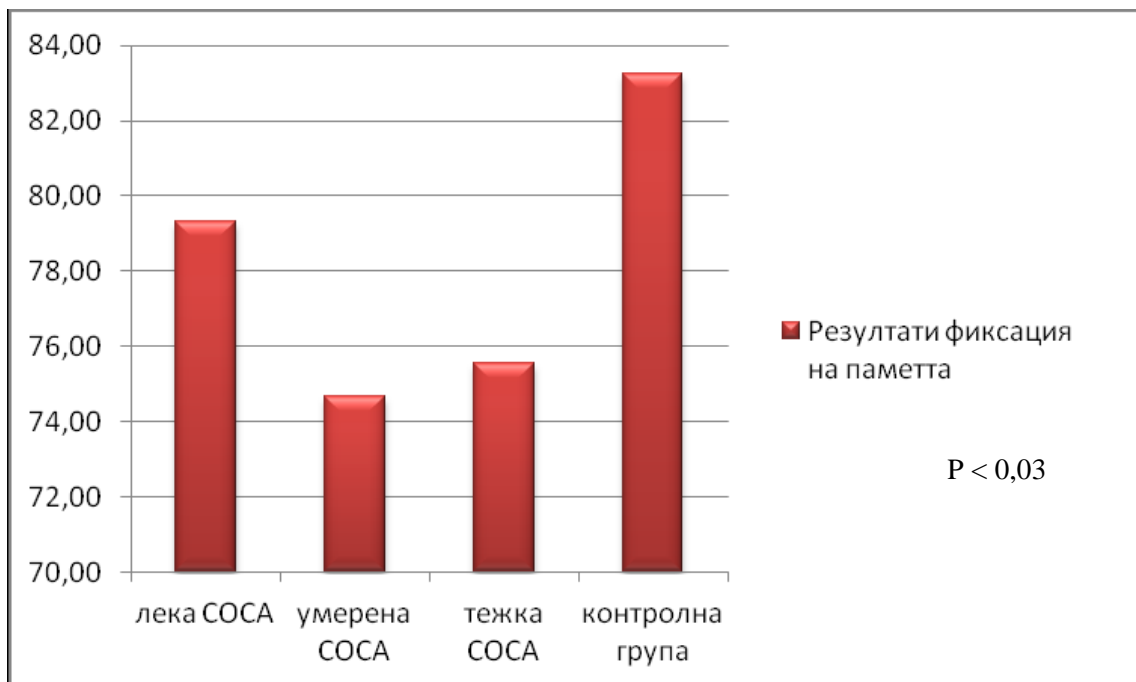
При изследваните на пациентите с тежка степен на сънна апнея, АНІ > 30/час, 5-ма болни (4.34%) са със значима увреда, 24 (20.86%) – с умерена увреда, 70 (60.86%) са с лека увреда на фиксацията на паметта, а 16 пациенти (13,91%) са здрави.

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 увреда 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 със СОСА и показва по-добра фиксация на паметта ($p < 0.035$) (фигура 17). Същата зависимост се наблюдава и при сравнение между контролната група и пациентите с тежка степен на АНІ ($p < 0.03$) (фигура 18).

Фигура 17. Сравнение на средни стойности на резултати на групата със СОСА и контролната група за фиксация на паметта ($p < 0,035$)



Фигура 18. 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 души (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 памето-

вата репродукция, 16 (13,91%) са с умерено нарушение, 33-ма (28.70%) са с лека увреда и 56 (48.70%) са здрави. Спрямо цялата група със 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 изследвани 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 ($p = 0.574$).

4.4.3. 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 3-ма (13,04%) са с леки когнитивни нарушения, а останали от групата са здрави или в рамките на нормата. При тежка форма на сънна апнея 22 (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 болни от 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.

4.4.4. ВНИМАНИЕ

При изследването с TMT част А средният резултат от времето за попълване на теста на групата със СОСА е 43.58 секунди (± 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 на групите са 46.33 секунди (± 18.01) за болните с лека степен, 40.5 секунди (± 11.89) за тези с умерена степен и 43.89 секунди (± 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 изследвани са с тежка и лека или умерена увреда, а останалите са в рамките на нормата. При лицата с тежка форма на сънна апнея тридесет души (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, контролите имат средна стойност от 37.54 секунди (± 14.17), което показва 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 нарушение на когнитивните способности. Според тежестта на АНІ 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 (АНІ > 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 с тежка степен на АНІ ($p = 0.163$) (таблица 10).

Таблица 10. Средните 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 сек.	43.89 сек.	37.54 сек.
ТМТ част Б	87.05 сек.	92.59 сек.	76.62 сек.

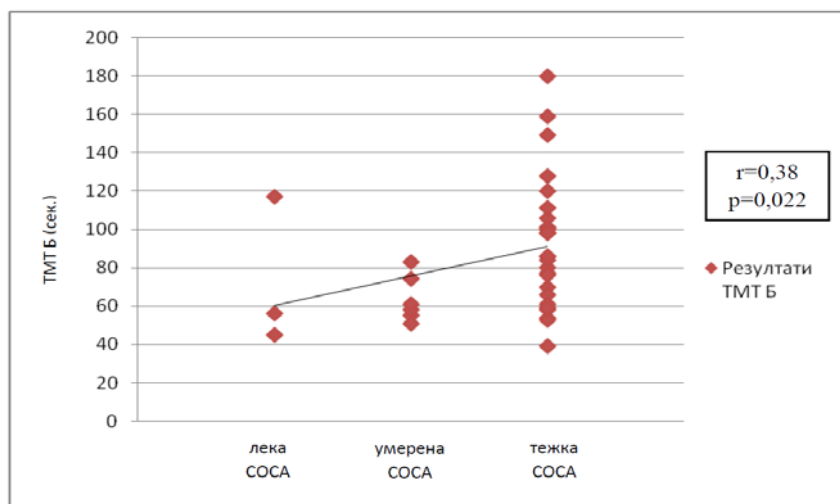
Липсват статистически значими отношения между средните

При направен корелационен анализ, изследващ връзката между АНІ, ВМІ и тестовете, измерващи когнитивните способности, не бе открита значима корелационна връзка. Установи се статистически зна-

чима 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 ($r = 0.38$, $p = 0.022$) (фигура 19). Това показва, че болните с по-тежка форма 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 наличие на нарушение във вниманието, психомоторната скорост, ексекутивните функции и общото когнитивно функциониране нараства.

Фигура 19. Умерена права зависимост между тежестта на СОСА и резултатите от TMT част Б



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

4.5. 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 (199).

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) показват 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% (196). Подобен резултат показва и сравнението на пациентската група с групата от здрави доброволци. Честотата на индивиди с депресивни симптоми в контролната група възлиза на 9,09%.

От посочените 59 болни със сънна апнея и съпътстващи депресивни симптоми, по-голямата част – 42-ма пациенти (30,43% от цялата група) отговарят на критериите за лек депресивен епизод, 15 (10.87% от цялата група) покриват критериите за средно тежък 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 със 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 – 52.90%, или 73 души. Според скалата на *Zung* честотата на наблюдаваните депресивни симптоми се изчислява на 47.10% от групата.

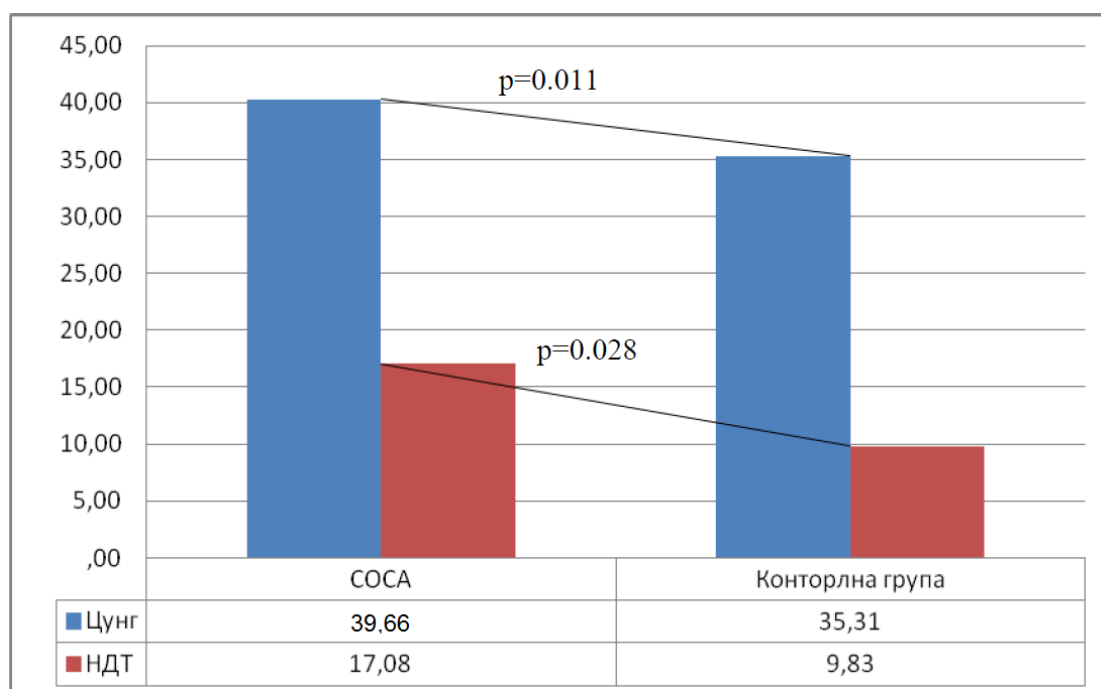
Средните стойности според тежестта на АНІ са, както следва: за лека степен 38.67 (± 4.93), за умерена 38.17 (± 8.61) и за тежка степен 40.4 (± 5.12). Тези резултати не показват статистическа значимост в отношението по между си. Не се наблюдава и статистически значима връзка, свързана с честотата на депресивните симптоми при отделните подгрупи – лека, средно тежка и тежка степен на СОСА. Въпреки това прави впечатление 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 (± 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 (± 10.76). Според резултатите 24 души (17.39%) са здрави, 50 души (36.23%) са с преневротично състояние, 29 (21.01%) са с лек невротизъм, 18 (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 (± 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 със 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 ($p = 0.074$) – фигура 20.

Фигура 20. Сравнение на средните стойности от Самооценъчна скала за депресия на Zung и НДТ между групата със СОСА и контролната



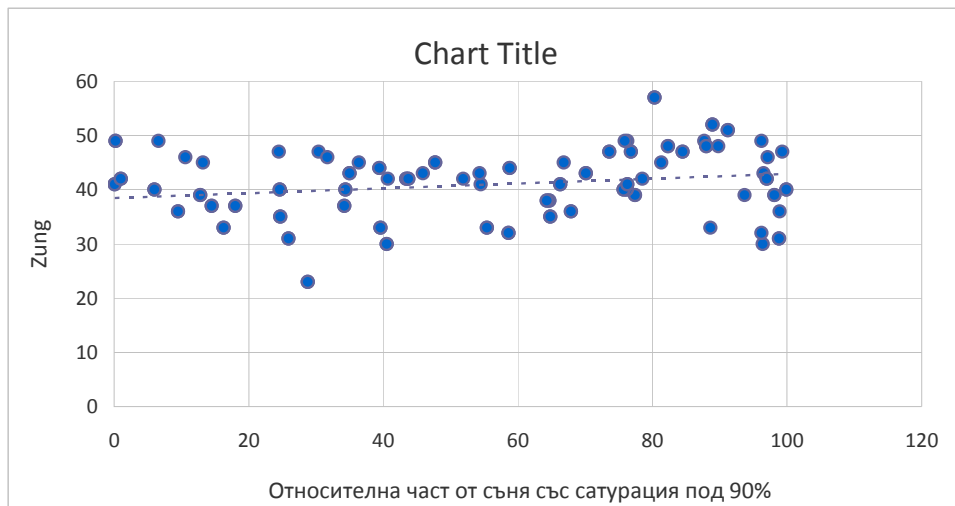
При анализа на резултатите от двата теста, измерващи афективни изменения, не бе открита значима връзка на АНІ с депресивните симптоми. Не се наблюдава и статистически значими зависимост между афективните симптоми и относителния дял на различните фази на съня.

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 (93; 155). 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 $r = 0.215$ – фигура 21. 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 кислородна сатурация, отколкото моментната ѝ ниска стойност.

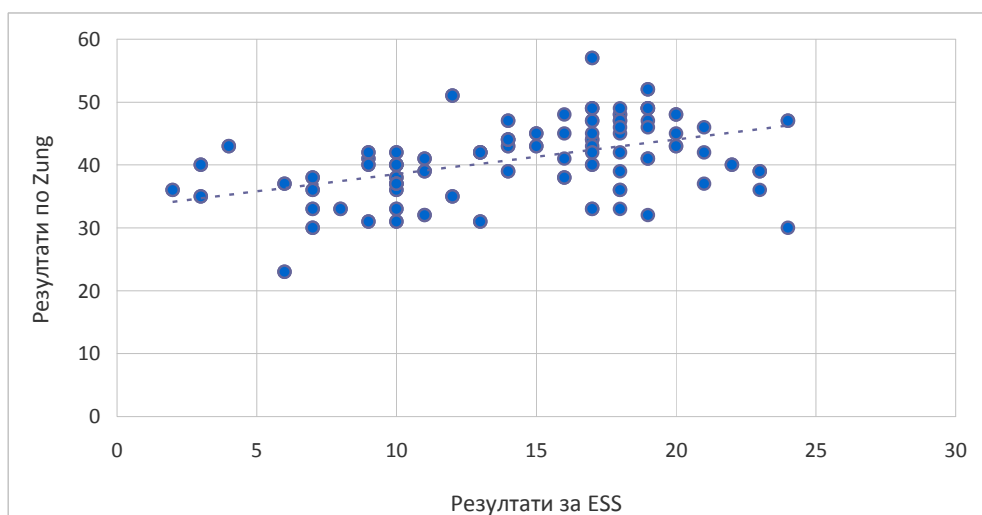
Изводът се подкрепя и от статистически значимата връзка на нивата на дневна сънливост, измерени чрез скалата на Epworth, и продължителната нощна десатурация ($p < 0,001$).

Фигура 21. Зависимост на резултатите за депресия, измерени по скалата на Zung, от времето, прекарано в сън с понижена сатурация.



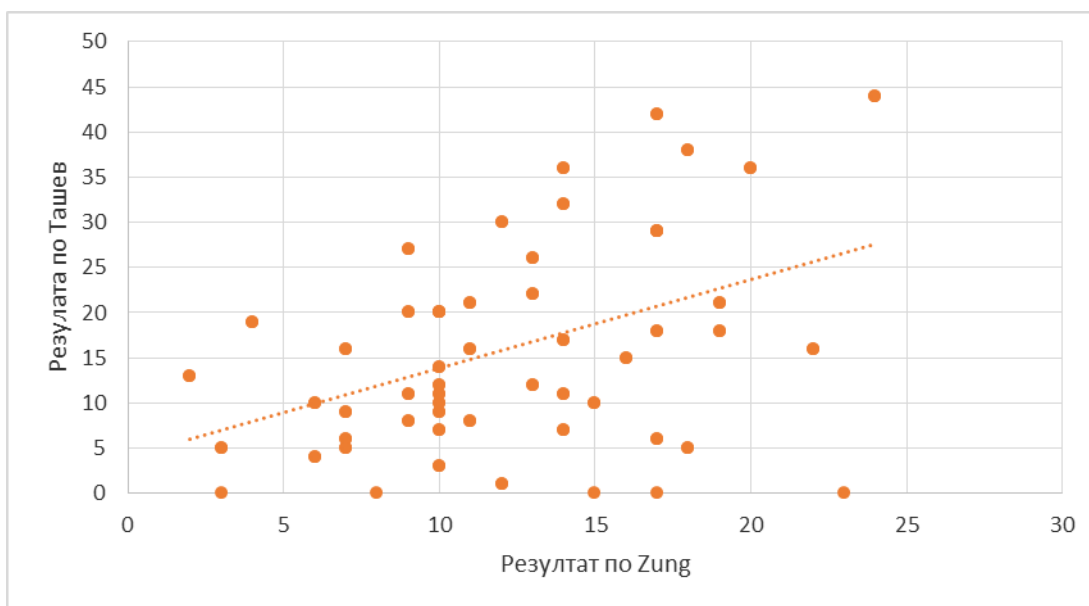
От друга страна, между двете скали и скалата, измерваща дневна сънливост, съществува връзка. Между EES и Самооценъчната скала за депресия на Zung има значителна права корелационна връзка ($r = 0.640$, $p < 0.001$). Това показва, че изразената дневна сънливост се свързва и с изразена депресивна симптоматика (фигура 22).

Фигура 22. Умерена права корелационна връзка между резултатите от ESS и скалата на Zung при болни от СОСА, $r = 0.640$, $p < 0.001$.



При изследване на връзката между ESS и НДТ тези данни се потвърждават от значителна права корелационна връзка ($r = 0.434$, $p < 0.001$) (фигура 23).

Фигура 23. Значителна права корелационна връзка между резултатите от ESS и НДТ при болни от СОСА ($r = 0.434$, $p < 0.001$).



Интерес представлява комплексът от водещи симптоми на депресия при пациентите със СОСА.

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

На таблица 11 са представени основните симптоми на депресия, залегнали и в скалата на Zung и Hamilton, и при каква част от пациентите симптомите са налични с умерен или висок интензитет.

**Таблица 11. Водещи депресивни симптоми при пациенти
със 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 тегло	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 тегло, 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.

4.6. ХАРАКТЕРИСТИКА НА МЕЛАТОНИНОВАТА СЕКРЕЦИЯ И ЦИРКАДНИЯ РИТЪМ НА МЕЛАТОНИНА

Общо е изследван циркадният ритъм на мелатонина при 51 пациенти и 15 здрави контроли, като проби слюнка са събрани 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 таблица 12.

Таблица 12. Характеристика на мелатониновата секреция при пациентите със СОСА и контролите

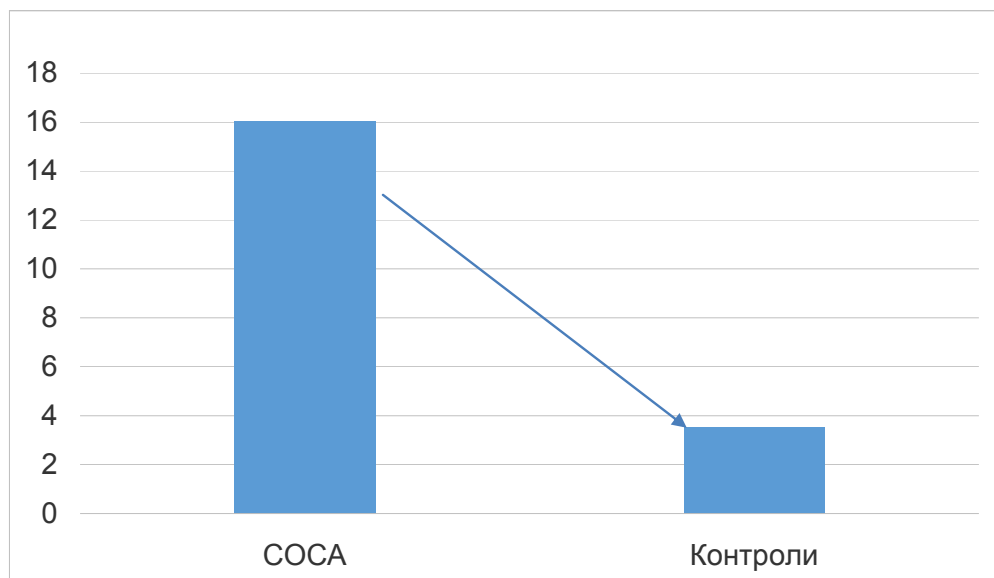
Група		Мелатонин 2 часа (тъмен период)	Мелатонин 6 часа (све- тъл период)	Мелатонин 14 часа (све- тъл период)	Мелатонин 22 часа (тъ- мен период)
СОСА	Средно	16,030258	12,853516	8,148097	9,196677
	N	51	51	51	51
	Стандартно отклонение	20,0997267	18,7519197	14,5567233	16,7189621
Кон- троли	Средно	3,536867	2,653667	,882667	1,690733
	N	15	15	15	15
	Стандартно отклонение	2,1152741	2,2985199	1,1970987	,9849206

Сравнението на модела на мелатонинова секреция в двете групи разкрива 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 при двете групи се различават статистически значимо с ниво на значимост $p = 0,014$. (фигура 24)

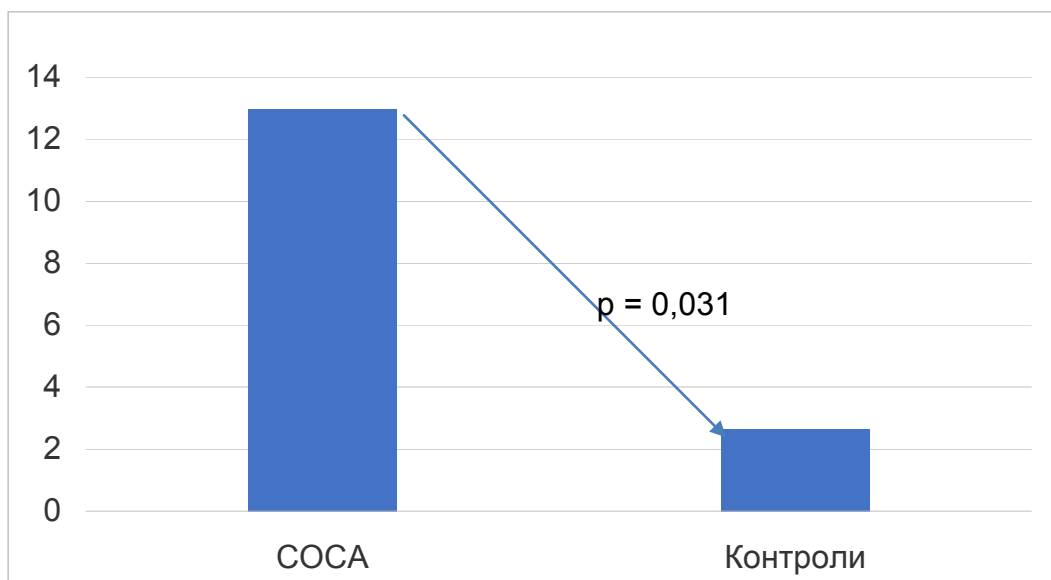
Нивата на мелатонин в 6 часа сутринта при групата на пациентите средно се изчисляват на 12,983129 pg/ml, с минимум 0,3 и максимум 50 pg/ml, а в контролната група – за същия часови диапазон – средно 2,653667 pg/ml с минимум 0,3 и максимум 8,45 pg/ml. Средните

стойности на мелатонин в слюнка в двете групи се различават статистически значимо с ниво на $p = 0,031$ (фигура 25).

Фигура 24. Сравнение на средната мелатонинова секреция в 2 часа $p = 0,014$



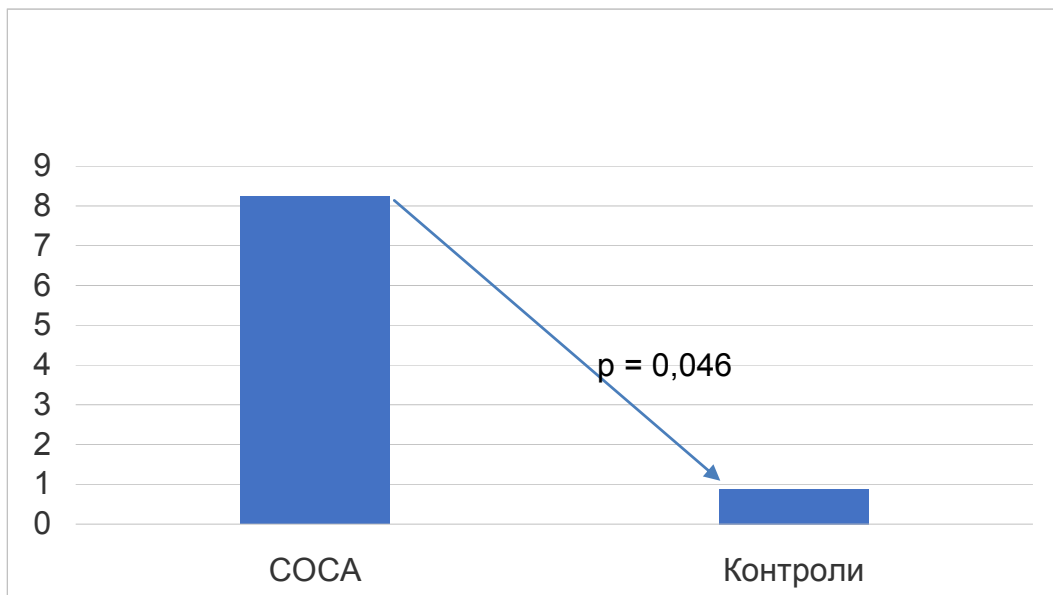
Фигура 25. Сравнение на средната мелатонинова секреция в 6 часа $p = 0,031$



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 в двете групи се различават статистически значимо с ниво на $p = 0,046$ (фигура 26).

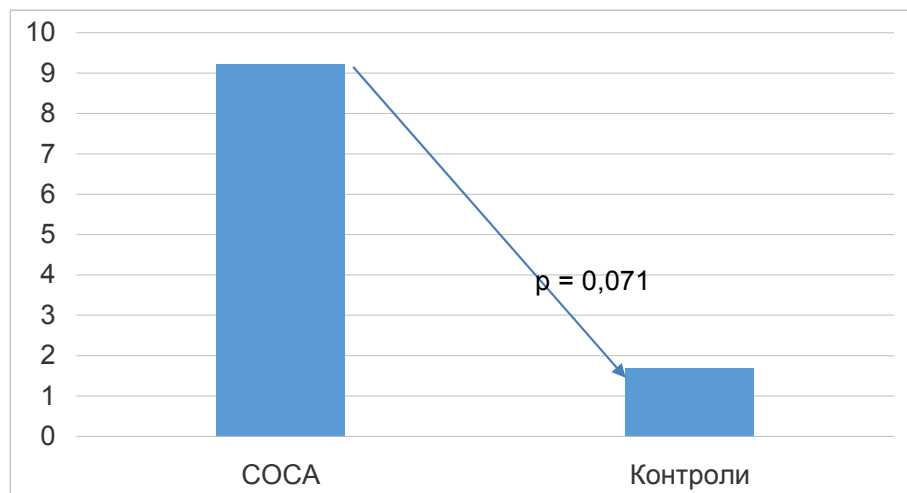
Фигура 26. Сравнение на средната мелатонинова секреция в 14 часа $p = 0,046$



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 в двете групи се различават с ниво на значимост $p = 0,071$ (фигура 27), което отразява тенденция за повишени нива на мелатонина при болните, но не и статистическа значимост. Последният феномен се дължи на недостатъчно големия обем на извадката 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

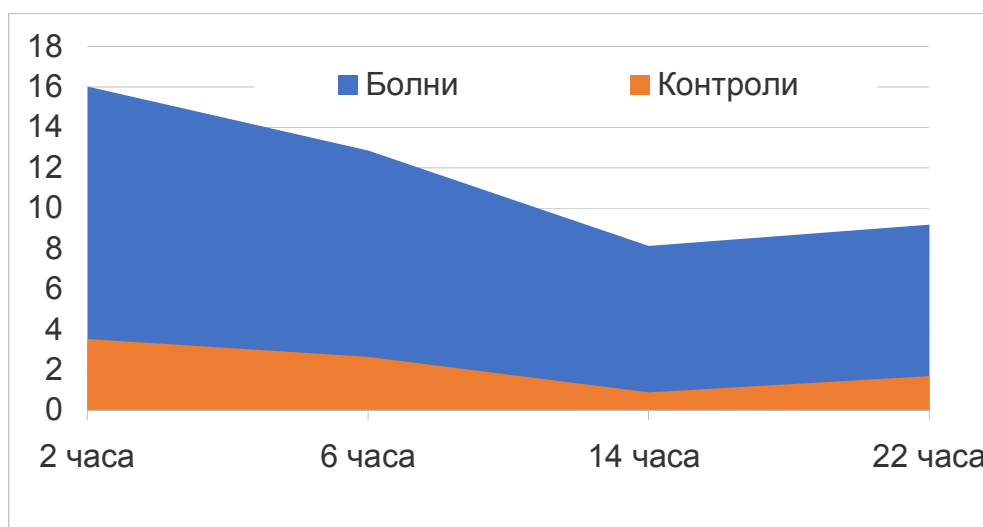
между групите са по-силно значими при $F = 17,35$, съответно за 6 часа $F = 5,90$, а $p = 0,18$.

Фигура 27. Сравнение на средната мелатонинова секреция в 22 часа $p = 0,071$



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 (фигура 28).

Фигура 27. Сравнение на средната мелатонинова секреция в 22 часа $p = 0,071$



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 при цялата група за часовия пояс 2 часа (ниво на значимост $p = 0,007$) и 6 часа (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 obstructивните дихателни нарушения по време на сън е ексцесивната дневна сънливост, следствие нарушената архитектура и качество на съня. Тя е основен симптом, специфичен за това заболяване и корелира с когнитивните функции.

Стойността на мелатонина в слюнка в следобедните и вечерните часове е обвързана в корелационна обратна зависимост със способността за фиксация, като съответно нивата на значимост са $p = 0,038$ (за 14 часа) и $p = 0,01$ (за 22 часа).

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, ексективните 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. по-

вишеното 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.

4.7. 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 болни 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, такава не е предприета 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 души (87.5%). От тях 41 мъже и 7 жени. Средният индекс на апнея/хипопнея е $AHI = 63.66/час$. 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, които са предприели лечение, имат нива на сънливост и депресивност, по-големи от средните за цялата наблюдавана група, т.е. това са болните с по-тежко дневни изразени симптоми.

От общия брой пациенти на неинвазивна вентилаторна терапия 4 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 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 заложи от лекуващия лекар) на терапевтичното налягане в зависимост от засечените дихателни нарушения. Апаратът започва работа от минималното заложи 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 модели апарати, използвани от болните в наблюдаваната група, са с 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. Такава зависимост липсва при ефекта на лечението с CPAP върху когнитивните функции (180).

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 (54; 55).

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 втори 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 с АНІ на 6-ия месец. Тенденцията за леко подобряване на комплайънса и намаляване на остатъчните дихателни нарушения в групите, лекувани с autoCPAP и BIPAP-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 за параметрите, наблюдавани при лечението, е, че пациентите са с добре контролирано заболяване. На таблица 13 са показани стойностите на основните параметри за проследяване на терапията.

Таблица 13. Стойности на наблюдаваните параметри при терапия с неинвазивна вентилация

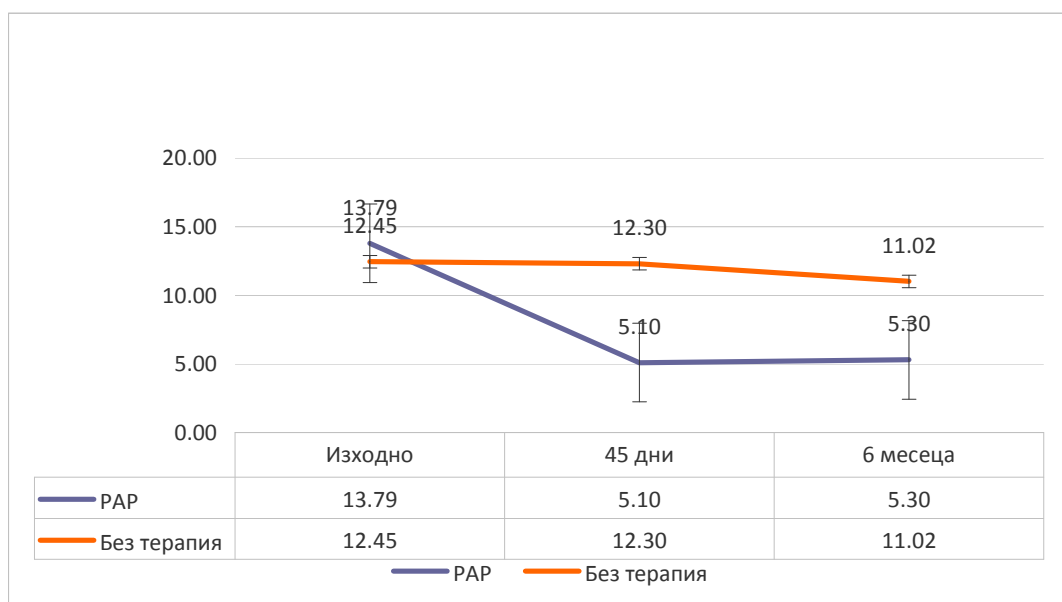
Група	autoCPAP	BPAP-S	AutoBPAP	Няма
Брой	4	10	34	47
Compliance				
45 дни	93%	88%	93%	-
6 месеца	96%	90%	91%	-
АпНІ				
45 дни	6.9/ч.	7.0/ч.	5.9/ч.	-
6 месеца	3.2/ч.	4.1/ч.	5.7/ч.	-

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 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 (54; 55; 180).

Дневна сънливост изходно се е наблюдавала при 39 пациенти (81.25%). Дневната сънливост на пациентите е изследвана след 45 дни от началото на лечението и след 6 месеца. Резултатите показват статистически значимо намаляване на сънливостта в групата болния на лечение в сравнение с изходните стойности и в сравнение с пациентите останали без лечение. Подобренieto 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 поотделно са статистически значимо по-ниски от изходните 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 – фигура 29.

Фигура 27. Сравнение на средната мелатонинова секреция в 22 часа $p = 0,071$



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 на 6-ия месец, както и между изходната стойност за групата, която е подложена на лечение, и двата контролни периода поотделно. Няма статистически значима разлика при сравнение на нивата на дневна сънливост в трите периода при групата без лечение, както и няма статистически значима разлика между средните нива на сънли-

вост на 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.

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 (таблица 14).

Таблица 14. Средни стойности на ESS според режима на неинвазивна вентилаторна терапия.

	45 дни	6 месеца
AutoCPAP	4.60	4.90
BPAP-S	5.40	5.30
autoBPAP	5.20	5.40

Въпреки общото и трайно подобрение 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 – с 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 показано на следващата таблица 15.

При измерването на паметовата функция *фиксация* чрез теста *Заучаване на 10 думи* средния резултат на наблюдаваната група

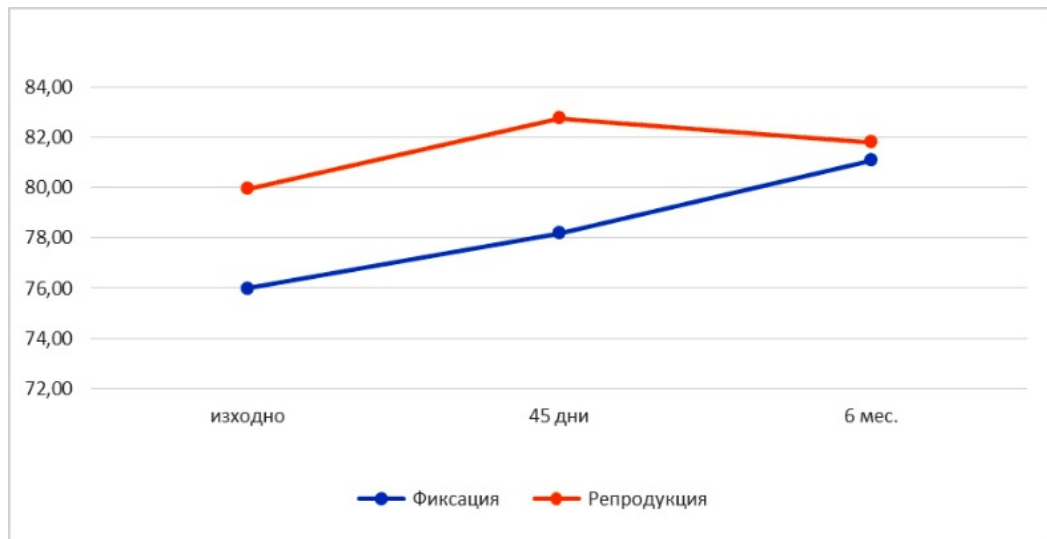
на терапия изходно е 75.98 (\pm 9.92). Според резултатите лечението с неинвазивна вентилация води до подобряване на фиксационната способност на паметта, като средните стойности от теста на Лурия на 45-ия ден се повишават с 2.22, но разликата не е статистически значима. Едва на 6-ия месец и то при добро придържане и контрол на заболяването, се наблюдава статистически значимо подобряване на фиксационната способност на паметта. При това групата на болните 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 показаха резултати в рамките на нормата както изходно, така и при прегледите за проследяване – фигура 30.

Таблица 15. Проследяването на паметовите нарушения

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

*Изследвани на 6-ия месец

Фигура 30. Динамика на паметовите нарушения при лечение с НИВ



Тестът за последователно свързване (ТМТ) изисква бързо разпознаване на символното значение на числа и букви, способността 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 В изследва вниманието, психомоторната скорост, екзекутивните функции и общото когнитивно функциониране на пациента. Именно вниманието, психомоторната скорост, екзекутивните функции са в най-голяма степен засегнати при пациентите със сънна апнея, което се потвърждава в два големи метаанализа по темата (102; 163).

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

В настоящото проучване относно първата част на теста ТМТ – А, не се наблюдава статистически значима динамика в скоростта за попълване на теста. При част Б на първото контролно посещение се наблюдава увеличаване на бързината на попълване, но не се достига статистически значимо подобрене. На 6-ия месец от наблюдението (сравнено с изходното ниво) болните, които провеждат терапия, са със статистически значимо по-добри 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 по-дългосрочен план – таблица 16.

Таблица 16. 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
ТМТ част А	44.28 сек.	41.89 сек.	41.95 сек.	42.89 сек.
ТМТ част Б	92.05 сек.	83.05 сек. $p = 0.110$	77.02 сек. $p = 0.038$	88.22 сек.

Проследяването на пациентите по отношение на депресивните 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 използвана и скалата на Hamilton. Изходно депресивни симптоми се наблюдават при 23-ма болни (47.91%) от започналите терапия. Двама са с тежки депресивни симптоми, отговарящи на критериите на МКБ-10 за тежък депресивен епизод, 7 болни отговарят на критериите за средно тежък депресивен епизод и останалите имат симптоми на лек

депресивен епизод. Общо 9 души 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, започнали терапия, са по-високи от тези на общата група, както и относителният дял на депресираните пациенти в групата, започнала терапия, е по-висок, без да се отчита 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 шестия месец от лечението средната стойност от 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, което не е статистически значимо. 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, тонусът, физическият им 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 завръщат, началния оптимистичен и еуфоричен елемент се губи. Известно е, че хората са склонни да приемат здравето

за даденост и едва, когато го загубят, го оценят, 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, може 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 на терапия с неинвазивна вентилация не са приемали антидепресанти.

Що се отнася до групата без терапия с неинвазивна вентилация, стойностите по Zung при нея са средно 38.76 ($\pm 7,534$), което е по-ниско от изходната стойност, но не достига статистическа значимост $p = 0.124$. На таблица 17 са представени средните стойности за резултатите по Zung на двете групи.

Таблица 17. Средни стойности на сбора точки по скалата за депресия на Zung в динамика при проследяване на пациентите.

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

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 ВРАР режим да имат по-нисък среден резултат в сравне-

ние с тези на терапия с неавтоматичен ВРАР, но статистическа значимост не се достига, $p = 0.185$.

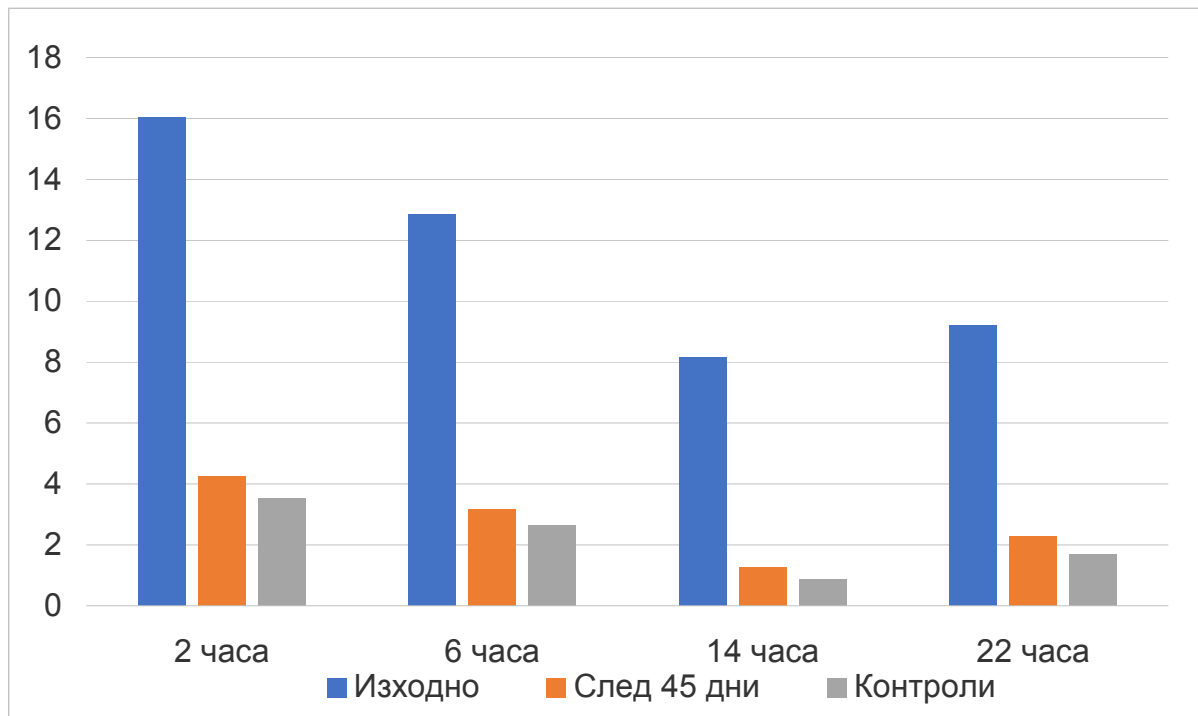
Относно профила на мелатонинова секреция и циркадния ритъм на мелатонина общо са проследени 10 души на фона на неинвазивна вентилация, като проби слюнка са събрани на 45-ия ден от лечението в 22 и 2 часа (тъмен период), както и в 6 и 14 часа (светъл период). Средните стойности на мелатонина в групата на пациентите със СОСА на лечение в съответните часове от денонощието са представени на таблица 18.

Таблица 18. Средни стойности на мелатонина в групата на пациентите с СОСА в хода на лечение с НИВ в съответните часове от денонощието

Група		Мелатонин 2 часа (тъмен период)	Мелатонин 6 часа (светъл период)	Мелатонин 14 часа (светъл период)	Мелатонин 22 часа (тъмен период)
СОСА	Средно	4,236859	3,155616	1,248797	2,296677
	N	10	10	10	10
	Стандартно 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 във всички часови пояси – фигура 31.

Фигура 31. Сравнение на средните мелатонинови концентрации по часови пояси изходно и след лечение



5. ОБСЪЖДАНЕ

Основната цел на настоящото проучване е да се анализират честотата и тежестта на афективните и когнитивните 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 синхронизиращ биологичния часовник хормон. Широкият спектър от 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 органни 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, следствие нарушената архитектура и качество на съня, както и нарушения циркаден ритъм на секрецията на мелатонин. По данни на редица автори тя е основен симптом, който е специфичен за това заболяване (110). 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 (110). Скалата е добре валидирана, включително с обективни полисомнографски изследвания, широко използвана и надеждна (81-86). В настоящото изследване също прилагаме скалата на Epworth, за да измерим степента на дневна сънливост в групата, страдаща от синдром на обструктивна сънна апнея, и сравняваме получените резултатите 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 (87). 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 пациенти 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 архитектурата 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 литературните данни предполага по-голяма ефективност на съня – 85.7% (129; 139). Това означава, че наблюдаваните от нас пациенти имат понижена ефективност на съня. От друга страна, прави впечатление 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 (14.7) за мъже и 29.7 (13.6) за жени корелира с индекс на дихателните нарушения по време на сън над 30 (RDI > 30) (29; 41; 96; 139). 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 (189). В настоящата по-голяма по обем извадка тази зависимост губи статистическа значимост.

Времето до заспиването (*sleep latency*) е важен параметър, отразяващ индиректно 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 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. Тези данни са важни, защото показват зависимост между *sleep latency*, който е обективен полисомнографски параметър, и резултатът по скалата на Epworth, отразяващ субективната дневна сънливост. Проучвания на Leow и Senin, публикувани през 2017 г., показват, че в сравнение с повишения 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 ($SpO_2 < 80\%$, OR 1.27 $p < 0.001$). В заключение авторите пишат, че *sleep latency*, измерен при нощна полисомнография, е по-добър предиктор на дневна сънливост от ESS (106). В нашето проучване *sleep latency* зависи от променливите, свързани с нощната сатурация, но не и от апнея/хипопнея индекса. Голяма-

та средна десатурация, ниската минимална сатурация по време на сън, високият 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 (106).

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 (107). 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 (22). 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 синдрома на обструктивна сънна апнея.

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 (19; 99; 100; 151).

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 АНІ 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 АНІ, 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 (20; 37). 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 относи-

телния 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 в стойностите на дневната сънливост между половете, 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 (139).

Полисомнографското изследване позволява събиране на данни и оценка за 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 групи 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 (79; 110; 191; 192). Нещо повече, съществува един елемент на отричане и то не само при пациентите, но и при 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, хипертонична 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 многократно посещение 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 (79; 110; 191). Индексът на телесната маса самостоятелно не може да се прилага за скринингов метод. Безспорно пациентите с обструктивна сънна апнея в голям процент показват повишен ВМІ, но в практиката нерядко се случва пациенти с нормално тегло да демонстрират тежки нарушения и обратното – при пациенти с наднормено тегло или обезитет 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 анамнестични, антропометрични, биохимични показатели с цел да се изготви достатъчно надежден скринингов панел (38; 78; 144). В настоящото изследване бяха използвани антропометрични данни за изчисляване на ВМІ на участниците в групата със СОСА и контролната група. При двете изследвани групи не се наблюдават статистически значими разлики в средните за ВМІ. Анализът на резултатите за водещите симптоми на СОСА и променливите, определящи тежестта на заболяването, показаха значима връзка между дневната сънливост и стойността на АНІ. Разпределението на случаите по степен на тежест на симптомите показва, че при по-тежки форми на СОСА се срещат по-силно изявени симптоми на дневна сънливост. Тези резултати кореспондират с данните и нормите, приети за сънна апнея в литературата (79; 110; 191). От друга страна, резултатите от ВМІ нямат връзка нито с АНІ, 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 дневна 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 (79; 110; 191). 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 (10; 32; 51; 53; 57). 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. Тестовете, използвани в нашето проучване, обхващат този широк спектър когнитивни способности.

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

шения в общото когнитивно функциониране. Не се намира 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 съавтори и Gutierrez Iglesias и съавтори показват измерени с MMSE нарушения в общото когнитивно функциониране при лица в напреднала възраст (62; 72). Средната възраст на групата със СОСА в настоящото проучване е 50.43 ± 11.248 години. Друг от използваните от нас тестове – ТМТ част А и Б, дава различни данни във връзка с изследването на общото когнитивно функциониране. Наблюдава се значима връзка между резултатите от ТМТ част Б и тежестта на синдрома на обструктивна сънна апнея изразен чрез АНІ. 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 разкриват, че честотата на когнитивни нарушения е по-голяма при пациенти с по-тежка форма на болестта. Тези данни 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 (6; 7; 16; 56; 109). 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 ТМТ част Б се различават от получените от MMSE. Това се дължи на различната структура на двата теста. ТМТ 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 TMT изследват сфери на когнитивното функциониране като внимание, психомоторна скорост, езекутивни функции. Самостоятелно TMT 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 екипа на Twigg, който не открива дефицит в психомоторната скорост при болни от сънна апнея (171). Quan и съавт. сравняват резултатите на болни от СОСА с контролна група и подобно на нашите резултати не откриват значими различия в представянето на TMT част А (136). 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 (32). Сравнението между TMT част А и Б показва, че увредата в когнитивните функции може да е свързана със свойствата на вниманието или езекутивните 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 уморяемостта при изследвания, 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. 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 от изследваните лица 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 СОСА в своите проучвания (30; 105).

При анализ на резултатите от втората част, изследваща репродукцията на паметта, не открихме значимо отношение между средните на двете групи, макар да има тенденция към по-добро представяне на контролите. Не установихме и връзка между сънната апнея и когнитивната способност. Pięgobon стига до подобно заключение в своето изследване върху дългосрочната памет (132). 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 показва тенденцията всеки втори болен от сънна апнея да има дефицит във внимание и дългосрочната памет. При изследване на ретенционната функция на паметта всички изследвани лица дадоха резултати в норма. В контекста на настоящото изследване тази част от теста за заучаване на 10 думи може да се използва за до-

пълнителен 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 съавтори за дефицит в способността за заучаване при болни от сънна апнея (109). 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 съавтори, които откриват дефицит на внимание при болни от СОСА при комплексно изследване на когнитивната способност (104).

Изглежда, разликите в степента на изразеност на когнитивните нарушения, зависят до голяма степен и от компенсаторните възможности на организма и 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 ОСА и депресия Guilleminault и сътрудници (70) установяват, че 24% от изследваните мъже със СОСА са посещавали психиатър в миналото с оплаквания от тревожност и депресия. В по-ново проучване от 2005 г., Sharafkhaneh и сътрудници съобщават, че от кохората от 118 105 души, диагностицирани с тежка форма на СОСА, 21.8% имат или са имали депресивна симптоматика, съпътстваща заболяването (152). Millman и сътрудници представят резултатите от своето проучване, при което 45% от техните болни със сънна апнея са с депресивни симптоми по скалата на Zung (118).

Подобни заключения са правени и от нашия екип при предходни разработки – депресивни симптоми при 40.8% от пациентите, също използвайки самооценъчната скала за депресия на Zung (189).

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 СОСА значително по-висока от общата популация, в която пожизнената честота се движи между 10-20% (196). 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-хипноичния индекс и депресивното състояние, определено по скалата на Zung (189).

Важни са зависимостите между други параметри, касаещи тежестта на синдрома на 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 на пръв поглед е 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 (155). 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 редуция. Чести са сексуалните нарушения. Болните са раздразнителни, нерешителни 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 сънна апнея–депресивни симптоми. Атипичната депресия изисква и по-специфичен терапевтичен подход (155). От друга страна, при пациенти с резистентна атипична депресия трябва да се търси сънна апнея. Връзката е комплексна и двупосочна (103).

Важен полисомнографски параметър, на които обръщаме внимание в настоящото проучване, е REM съня. Наблюдава се 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.

Нашите резултати са сходни с тези на Bardwell и сътрудници, които сравняват група от 106 пациенти със и без СОСА по архитектурата на съня. Депресивните болни със съпътстваща сънна апнея показват ускорено заспиване (намаление на sleep latency) в сравнение с депресивните без сънна апнея; пациенти със СОСА и депресивни симптоми имат по-голям относителен дял на REM в сравнение с пациенти със СОСА без депресивни симптоми (18). До подобни изводи стигат и други изследователи (141).

По повод тежестта на синдрома на обструктивна сънна апнея и липсата на корелация между апнея/хипопнея индекса и наличието и тежестта на депресивните симптоми, прави впечатление 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 съавтори (141), 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. Експресивната дневна

сънливост е водещ симптом, по който се диагностицира болестта. Връзката между резултатите от ESS и АНІ в нашето проучване разкрива, че съществува тенденция за връзка между заболяемостта от сънна апнея и депресивна 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 тази връзка, резултатите по НДТ показват, че 43% от изследваните са с депресивно-невротична симптоматика. Резултатите от НДТ от настоящото проучване разкриват и значима симптоматика на тревожност при болните от СОСА. Вогак и съавтори отбелязват силна корелация между тревожността и АНІ (30). В своето проучване Sharafkhaneh и сътрудници установяват, че хората, страдащи от тревожност, заболяват по-често то СОСА (152). Yue и сътрудници провеждат изследване, в което откриват, че болните от сънна апнея имат по-изразена тревожност от контролна група без ОСА (184). В нашето изследване болните със СОСА също демонстрират по-високи резултати за тревожност и депресивност спрямо контролната група. Не се установи 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 на тежестта на дневната сънливост. Поради специфичността на изследваната група може да заключим, че е налице връзка между афективните промени при болните и СОСА, както и, че с покачването 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 синдрома на обструктивна сънна апнея и тревожно-депресивните симптоми и когнитивни нарушения. На първо място, промените са 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, нарушената му структура могат да доведат до сънливост и депресивни нарушения при болните (147).

Хроничният стрес и ефектите му върху мозъка са друг потенциален патогенетичен механизъм. Всяка десатурация и мирособуждане, понижената сатурация на кислорода 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 при депресивно болни. Има данни за увеличена генна експресия на кортикотропин-освобождаващ хормон при аутопсирани депресивно болни и за повече хипоталамични неврони, които експресират CRH (196). Хроничният стрес при сънна апнея и хиперкортизолемията могат да доведат до атрофия на хипокампадни неврони (176).

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 инсулиновата резистентност, артериалната хипертония, метаболитния синдром, системната атеросклероза – симптоми на преждевременно остаряване на организма. Посочените процеси могат да доведат до промени в пермеабилитета на мозъчното микроциркулаторно русло, до ендотелна дисфункция и по този начин да допринесат за патология в невроналната морфология и синаптичната пластичност (108). 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 четири пъти в денонощието (6 ч.,

14 ч., 22 ч., 02 ч.) при стандартни условия. Съществува добре изразена корелационна зависимост между свободния мелатонин в плазмата и нивата му в слюнката. Последният факт показва, че нивата на мелатонин в слюнката са отражение на свободната фракция на хормона (177). Основната причина за избора 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 (76).

Резултатите от настоящото изследване показват наличие на корелационна зависимост на дневната сънливост на болните със синдром на обструктивна сънна апнея и количеството мелатонин, измерено в слюнката, в дневните часове. Тази зависимост е 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 свързана с определено ниво на сънливост, оценено чрез скалата на Epworth. От друга страна, ексцесивната дневна сънливост е сред водещите клинични симптоми при обструктивните дихателни нарушения по време на сън и е следствие от нарушената архитекtonика и качество на съня. Тя е основен симптом, който е специфичен за това заболяване, и корелира както с депресивните симптоми, така и с нарушените когнитивните функции. Нашите данни

са в подкрепа на изследването на Ulfberg и сътрудници, 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 (172). В друго проучване авторите не успяват да открият статистически значима разлика между нивата на мелатонин при пациентите със СОСА и контролна група, но отбелязват изместване на пика на секреция на мелатонин към сутрешните часове, като отбелязват този факт като възможна причина за дневна сънливост. Циркадният ритъм на мелатонина се коригира след тримесечно лечение на СОСА (186). Резултатите на Hernandez показват 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 (76). 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 със СОСА води до нормализиране на нощната кислородна сатурация, премахване на хроничния нощен стрес и намаленото количество на катехолами-

ните. Последното има за резултат понижена стимулация на епифизата и по-ниска мелатонинова секреция (76). 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 времето, необходимо за попълване на теста ТМТ част Б. 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 резултатите, получени по скалата за депресия на Zung по групи болни, 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. 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 ендо-

генна 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 когницията и афекта.

В проучване на когнитивните възможности и депресивните симптоми при възрастни хора Obayashi и сътрудници изследват нощен уринен мелатонин, като свързват по-високите стойности с по-добро когнитивно представяне през деня (127). За разлика от нашето проучване 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 (167). Carvalho не намира съществена разлика в мелатониновите нива при депресия и при здрави доброволци (35). В свое изследване Khaleghipour и сътрудници стигат до заключение, че нивата на серумния мелатонин при депресивните пациенти са по-ниски от нивата 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 депресирани пациенти по отношение на нивата на серумния циркаден ритъм на мелатонин (94). Екипът на Sekula, от друга страна, констатира по-високи нива на нощния мелатонин при депресия и нарушен ритъм на секреция (148). Richard Brown свързва меланхолната депресия с по-ниски стойности на мелатонина в сравнение със здравите доброволци и пациентите с немеланхолна депресия. Проблем при това проучване е прекалено малкият брой пациенти и двукратното изследване на мелатониновите нива (31). В две публикации от 2001 г. се съобщава за повишени нощни мелатонинови концентрации при пациенти с депресивен епизод, като авторите не успяват да установят връзка между тежестта на симптомите и нивата на мелатонина (137; 164). Както става ясно, данните за мелатониновата секреция при депресивен епизод са противоречиви. Въпреки че тезата за намалени нива превалира, 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 четири 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 синдром на обструктивна сънна апнея са проследени 95 души, или 68.84% от групата. Останалите са отпаднали от проследяване 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 болни 48 души са били на неинвазивна вентилаторна терапия, а останалите 47 пациенти – 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 България 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 обаче е твърде ниско. Така за разлика от повечето страни в Западна Европа, в нашата страна лечението на пациентите е единствено тяхна отговорност. Това се отнася и за шофьорите, и работещите с опасни машини. За съжа-

ление 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 върху големи групи хора.

Пациентите, предприели неинвазивна вентилаторна терапия, са със средно тежка (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, които са 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 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, заложен от лекуващия лекар) на терапевтичното налягане в зависимост от засечените дихателни нарушения. Апаратът започва работа от минималното заложено 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 ди-

хателни 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 нарастват.

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. Такава зависимост липсва при ефекта на лечението с CPAP върху когнитивните функции (180).

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 (54; 55).

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 статисти-

чески 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 BIPAP-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 стойности за параметрите, наблюдавани при лечението, е, че пациентите са с добре контролирано заболяване.

Високият комплайънс във всички групи пациенти може да се обясни по различни начини. Един от факторите, който влияе върху параметъра, е избраният сравнително нисък праг на използване на неинвазивна вентилация от 4 часа на нощ при изчисляване на комплайънса. 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 (54; 55; 180). Друг възможен фактор, обясняващ сравнително високата степен на придържане към терапията е, че в България пациентите сами заплащат 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 лечение е единственото подходящо за него. Не бива да се пропускат и фактори като точен подбор на режим на вентилация, параметри, мас-

ки, чести прегледи за проследяване и други, които се практикуват от нашия екип.

При проследяване 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 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 няма статистически значима разлика между средните нива на сънливост на 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 относно ефекта на неинвазивната вентилация върху сънливостта (54; 55; 66; 74; 79; 114). Стабилността на резултатите във времето се показва в едногодишно проследяване, проведено от Munoz и сътрудници, при 80 пациенти със сънна апнея (125).

Antic и сътрудници обръщат внимание на факта, че въпреки общото и трайно подобрене на сънливостта при част от пациентите се наблюдава остатъчна сънливост. В нашата група също се наблюдават 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 вероятно причина на фона на високия общ и индивидуален комплайънс към терапията. Неповлияването на заболяването при неинвазивна вентилация с персистиране на дихателни нарушения въпреки вентилацията е възможно, но слабо вероятно причина за персистиращата дневна сънливост предвид резултатите за апнея/хипопнея индекса от автоматичния запис на апаратите. Налични симптоми на депресия могат да са причина за персистираща лекостепенна сънливост. От друга страна, органична увреда вследствие на дългогодишно заболяване или персистиране на високи стойности на мелатонина могат да се окажат сред факторите, допринасящи за сънливост. Важно е 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 това състояние (11).

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 литературни данни (65).

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 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 е възможно да се дължи на случайни събития. Паметовите нарушения се подобряват бавно в хода на терапията с неинвазивна вентилация. Подобрието е частично и касае само някои аспекти и по конкретно способността за запаметяване, която е свързана с вниманието и липсата на сънливост.

Тестът за последователно свързване (ТМТ) изисква бързо разпознаване на символното значение на числа и букви, способността 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, екзекутивните функции и общото когнитивно функциониране на пациента (59; 121). Именно тези параметри са в най-голяма степен засегнати при пациенти с сънна апнея, което се потвърждава в два големи метаанализа по темата (102; 163).

От резултатите при проследяването на нашите пациенти не се установи статистически значимо подобрене при попълване на

TMT част А, а при част Б статистически значимо скъсяване на времето бе наблюдавано 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 (21; 122). 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 (102).

И други проучвания постигат сходни резултати (45; 53; 104; 109). Zimmerman открива в свое изследване подобрене 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 (185). 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. Въз основа на нашите резултати и литературната справка можем да направим заключението, че някои аспекти на когнитивните функции се възстановяват в хода на лечението с неинвазивна вентилация, но това изисква по-продължителен период на терапия при добро придържане. Когнитивните функции се възстановяват значително по-бавно отколкото други симптоми на синдрома на обструктивна сънна апнея 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 сътрудници (44) сравняват резултатите за депресивни симптоми при група пациенти със сънна апнея преди и след двумесечно лечение с CPAP. Авторите показват значително намаляване на депресивните симптоми, което корелира с увеличен относителния дял на бавновълновия сън. Пациентите на лечение с CPAP в друго проучването демонстрират значително намаление на резултата по скалата за депресия – Zung Depression Scale (118). Engleman и сътрудници 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 (54) и при 16 пациенти с лека ОСА (55). Means и сътрудници (115) показват по-добро представяне на болните по BDI след 3-месечно лечение с CPAP, а Sanchez и сътрудници (143) потвърждават резултатите и след едномесечна терапия. Ramos Platon и сътрудници (138) подчертават прогресивното подобряване на депресивните симптоми по MMPI през първата година на терапията със CPAP. Други изследвания показват, че свързаните със СОСА депресивни симптоми намаляват и изчезват при лече-

ние с CPAP заедно с ексцесивната дневна сънливост (114). Sherbinі потвърждава връзката на СОСА с депресивни симптоми и отчита значимата им редукция в хода на двумесечно лечение с CPAP. 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 (50). В ретроспективно проучване на кохорта от 1981 пациенти, публикувано през 2018 г., Relia и сътрудници доказват ползата от лечението с неинвазивна вентилация върху депресивните симптоми на пациентите (140).

В някои предходни проучвания не сме успявали да докажем ползата от лечението с неинвазивна вентилация за подобряване на депресивните симптоми на пациентите (189). Там 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 нива във всички изследвани часови пояси. Нормализирането на концентрацията на този хормон в хода на терапията се случва заедно с редуциране на дневната сънливост и депресивните симптоми. Ограничени са литературните данни за проучвания върху мелато-

нина при сънна апнея и съпътстващи депресивни симптоми. Zirlik отчита нормализиране на циркадния ритъм на мелатонина в хода на лечение с неинвазивна вентилация (186). 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 (76). 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. Необходими 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 им 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 фигура 32 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 тестът ТМТ. При съмнение за тежки депресивни или когнитивни нарушения, пациентът се насочва за консултация с психиатър и психолог. Важно е да се из-

ключи 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 пространствозаемащи 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 правилно използва 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 5-6-ия 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 след за АНІ от записите на апарата. Ако симптомите се подобряват се преминава на проследяване веднъж на 6 месеца или веднъж годишно.

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нашето проучване демонстрира комплексната взаимовръзка между синдрома на обструктивна сънна апнея и когнитивните и афективните 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 неговото психично състояние. Поради многото различни и противоречиви данни в литературните източници по темата е важно изграждането на база данни, които да подпомогнат 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 чрез нови диагностични перспективи в крайна сметка би подпомогнала допълнително възстановяването на болните. Остава отворен въпросът за възстановяването на 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 следва да бъдат проучени в бъдеще. Набелязаните зависимости на важен фактор като мелатонина, който определя целият циркаден ритъм на организма, промененият 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 ѝ 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.

7. ИЗВОДИ

1. Болните от синдром на обструктивна сънна апнея имат дефицит в когнитивни способности като внимание, памет и екзекутивни функции, както и повишена честота на тревожно-депресивна симптоматика в сравнение с контролната група 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 при болните и нормализира нивата на мелатонина.

8. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Adrien J. 2002. Neurobiological bases for the relation between sleep and depression. *Sleep Med Rev* 6:341-51
2. Aikens JE, Caruana-Montaldo B, Vanable PA, Tadimeti L, Mendelson WB. 1999. MMPI correlates of sleep and respiratory disturbance in obstructive sleep apnea. *Sleep* 22:362-9
3. Aikens JE, Mendelson WB. 1999. A matched comparison of MMPI responses in patients with primary snoring or obstructive sleep apnea. *Sleep* 22:355-9
4. Aikens JE, Vanable PA, Tadimeti L, Caruana-Montaldo B, Mendelson WB. 1999. Differential rates of psychopathology symptoms in periodic limb movement disorder, obstructive sleep apnea, psychophysiological insomnia, and insomnia with psychiatric disorder. *Sleep* 22:775-80
5. Ali NJ, Pitson P, JR. S. 1991. The prevalence of snoring, sleep disturbance, and sleep related breathing disorders and their relation to daytime sleepiness in 4-5 year old children. *Am Rev Respir Dis* 143:A381
6. Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D. 2004. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc* 10:772-85
7. Aloia MS, Di Dio L, Illiczky N, Perlis ML, Greenblatt DW, Giles DE. 2001. Improving compliance with nasal CPAP and vigilance in older adults with OAHs. *Sleep Breath* 5:13-21
8. Ancoli-Israel S. 1989. Epidemiology of sleep disorders. *Clinics in geriatric medicine* 5:347-62

9. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. 1991. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 14:486-95
10. Andreou G. VF, Mankanikas K. . 2012. Neurocognitive deficits in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). In *Neuroscience*, ed. T Heinbockel:93-114: InTech. Number of 93-114 pp.
11. Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, et al. 2011. The Effect of CPAP in Normalizing Daytime Sleepiness, Quality of Life, and Neurocognitive Function in Patients with Moderate to Severe OSA. *Sleep* 34:111-9
12. Arendt J. 2005. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects. *J Biol Rhythms* 20:291-303
13. Aserinsky E, Kleitman N. 1953. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 118:273-4
14. Aserinsky E, Kleitman N. 1955. Two types of ocular motility occurring in sleep. *J Appl Physiol* 8:1-10
15. Baran AS, Richert AC. 2003. Obstructive sleep apnea and depression. *CNS Spectr* 8:128-34
16. Bardwell WA, Ancoli-Israel S, Berry CC, Dimsdale JE. 2001. Neuropsychological effects of one-week continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea: a placebo-controlled study. *Psychosom Med* 63:579-84

17. Bardwell WA, Berry CC, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. 1999. Psychological correlates of sleep apnea. *J Psychosom Res* 47:583-96
18. Bardwell WA, Moore P, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. 2000. Does obstructive sleep apnea confound sleep architecture findings in subjects with depressive symptoms? *Biol Psychiatry* 48:1001-9
19. Basunia M, Fahmy SA, Schmidt F, Agu C, Bhattarai B, et al. 2016. Relationship of symptoms with sleep-stage abnormalities in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 6:32170
20. Bazaruto Zapata MA, Dueñas Meza E, Jaramillo C, Maldonado Gomez D, Torres Duque C. 2014. Sleep apnea and oxygen saturation in adults at 2640m above sea level. *Sleep Science* 7:103-6
21. Bédard M-A, Montplaisir J, Malo J, Richer F, Rouleau I. 1993. Persistent neuropsychological deficits and vigilance impairment in sleep apnea syndrome after treatment with continuous positive airways pressure (CPAP). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 15:330-41
22. Benbadis SR, Mascha E, Perry MC, Wolgamuth BR, Smolley LA, Dinner DS. 1999. Association between the Epworth sleepiness scale and the multiple sleep latency test in a clinical population. *Ann Intern Med* 130:289-92
23. Bencá RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. 1992. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 49:651-68; discussion 69-70

24. Berger H. 1930. Ueber das Elektroenkephalogramm des Menschen. *J Psychol Neurol.* 40:160-79
25. Beutler LE, Ware JC, Karacan I, Thornby JI. 1981. Differentiating psychological characteristics of patients with sleep apnea and narcolepsy. *Sleep* 4:39-47
26. Bilyukov RG, Georgiev OB, Petrova DS, Mondeshki TL, Milanova VK. 2009. Obstructive sleep apnea syndrome and depressive symptoms. *Folia Med (Plovdiv)* 51:18-24
27. Blake H. 1939. *Factors influencing brain potentials during sleep.* Springfield, Mass. 48 -60 p. pp.
28. Blake H GR. 1937. Brain potentials during sleep. *American Journal of Physiology* 119:692-703
29. Bonnet MH, Arand DL. 2007. EEG arousal norms by age. *J Clin Sleep Med* 3:271-4
30. Borak J, Cieslicki JK, Koziej M, Matuszewski A, Zielinski J. 1996. Effects of CPAP treatment on psychological status in patients with severe obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 5:123-7
31. Brown R, Kocsis JH, Caroff S, Amsterdam J, Winokur A, et al. 1985. Differences in nocturnal melatonin secretion between melancholic depressed patients and control subjects. *The American Journal of Psychiatry* 142:811-6
32. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. 2013. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology* 18:61-70
33. Buijs RM, Wortel J, Hou YX. 1995. Colocalization of gamma-aminobutyric acid with vasopressin, vasoactive intestinal peptide,

- and somatostatin in the rat suprachiasmatic nucleus. *J Comp Neurol* 358:343-52
34. Carskadon MA, Dement WC. 1981. Respiration during sleep in the aged human. *J Gerontol* 36:420-3
 35. Carvalho LA, Gorenstein C, Moreno RA, Markus RP. 2006. Melatonin levels in drug-free patients with major depression from the southern hemisphere. *Psychoneuroendocrinology* 31:761-8
 36. Cassone VM. 1990. Effects of melatonin on vertebrate circadian systems. *Trends Neurosci* 13:457-64
 37. Choi E, Park D-H, Yu J-h, Ryu S-H, Ha J-H. 2016. The Severity of Sleep Disordered Breathing Induces Different Decrease in the Oxygen Saturation During Rapid Eye Movement and Non-Rapid Eye Movement Sleep. *Psychiatry Investigation* 13:652-8
 38. Chung F, Yang Y, Liao P. 2013. Predictive Performance of the STOP-Bang Score for Identifying Obstructive Sleep Apnea in Obese Patients. *Obesity Surgery* 23:2050-7
 39. Cohen-Zion M, Stepnowsky C, Marler, Shochat T, Kripke DF, Ancoli-Israel S. 2001. Changes in cognitive function associated with sleep disordered breathing in older people. *J Am Geriatr Soc* 49:1622-7
 40. Corrêa CdC, Cavalheiro MG, Maximino LP, Weber SAT. 2017. Obstructive sleep apnea and oral language disorders. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 83:98-104
 41. Crowley K, Trinder J, Kim Y, Carrington M, Colrain IM. 2002. The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clin Neurophysiol* 113:1615-22

42. Davis H, Davis PA, Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. 1937. Changes in Human Brain Potentials during the Onset of Sleep. *Science* 86:448-50
43. Davis H DP, Loomis AL, et al. 1938. Human brain potentials during the onset of sleep. *Journal of Neurophysiology* 1:24-38
44. Derderian SS, Bridenbaugh RH, Rajagopal KR. 1988. Neuropsychologic symptoms in obstructive sleep apnea improve after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 94:1023-7
45. Djonlagic I, Guo M, Matteis P, Carusona A, Stickgold R, Malhotra A. 2015. First night of CPAP: impact on memory consolidation attention and subjective experience. *Sleep Medicine* 16:697-702
46. Duman RS. 2004. Neural plasticity: consequences of stress and actions of antidepressant treatment. *Dialogues Clin Neurosci* 6:157-69
47. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. 1997. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 54:597-606
48. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. 2000. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 48:732-9
49. Edwards KM, Kamat R, Tomfohr LM, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. 2014. Obstructive sleep apnea and neurocognitive performance: the role of cortisol. *Sleep Medicine* 15:27-32
50. El-Sherbini AM, Bediwy AS, El-Mitwalli A. 2011. Association between obstructive sleep apnea (OSA) and depression and the effect of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 7:715-21

51. Engleman H, Joffe D. 1999. Neuropsychological function in obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 3:59-78
52. Engleman HM, Douglas NJ. 2004. Sleep. 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 59:618-22
53. Engleman HM, Kingshott RN, Martin SE, Douglas NJ. 2000. Cognitive function in the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep* 23 Suppl 4:S102-8
54. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. 1994. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 343:572-5
55. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. 1997. Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 52:114-9
56. Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, Castaldi P, Castronovo C, et al. 2003. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull* 61:87-92
57. Findley LJ, Barth JT, Powers DC, Wilhoit SC, Boyd DG, Suratt PM. 1986. Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest* 90:686-90
58. Firbank MJ, Lloyd AJ, Ferrier N, O'Brien JT. 2004. A volumetric study of MRI signal hyperintensities in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 12:606-12

59. Folstein MF, Folstein SE, Fanjiang G, Psychological Assessment Resources Inc. 2001. *Mini-mental state examination : clinical guide*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources. vi, 73 p. pp.
60. Fulda S, Schulz H. 2001. Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep Med Rev* 5:423-45
61. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, et al. 2006. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 47:833-9
62. Gassino G, Cicolin A, Erovigni F, Carossa S, Preti G. 2005. Obstructive sleep apnea, depression, and oral status in elderly occupants of residential homes. *Int J Prosthodont* 18:316-22
63. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. 1965. [Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome]. *Rev Neurol (Paris)* 112:568-79
64. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. 1966. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res* 1:167-86
65. Gay PC, Herold DL, Olson EJ. 2003. A Randomized, Double-blind Clinical Trial Comparing Continuous Positive Airway Pressure with a Novel Bilevel Pressure System for Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep* 26:864-9
66. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. 2006. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*:Cd001106

67. Goldman BD, Darrow JM. 1983. The pineal gland and mammalian photoperiodism. *Neuroendocrinology* 37:386-96
68. Guilleminault C. 1990. Benzodiazepines, breathing, and sleep. *Am J Med* 88:25S-8S
69. Guilleminault C, Eldridge FL, Tilkian A, Simmons FB, Dement WC. 1977. Sleep apnea syndrome due to upper airway obstruction: a review of 25 cases. *Arch Intern Med* 137:296-300
70. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. 1976. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 27:465-84
71. Gupta MA, Simpson FC. 2015. Obstructive sleep apnea and psychiatric disorders: a systematic review. *J Clin Sleep Med* 11:165-75
72. Gutierrez Iglesias B, Jacas Escarceller C, Bardes Robles I, Cambrodi Masip R, Romero Santo-Tomas O, et al. 2013. Effectiveness of 6-months continuous positive airway pressure treatment in OSAS-related cognitive deficit in older adults. *Behav Neurol* 26:191-4
73. Hamilton M. 1980. Rating depressive patients. *J Clin Psychiatry* 41:21-4
74. Hardinge FM, Pitson DJ, Stradling JR. 1995. Use of the Epworth Sleepiness Scale to demonstrate response to treatment with nasal continuous positive airways pressure in patients with obstructive sleep apnoea. *Respiratory Medicine* 89:617-20
75. Harvey EN LA, Hobart GA. 1937. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *Science* 85:443-4

76. Hernandez C, Abreu J, Abreu P, Castro A, Jimenez A. 2007. Nocturnal melatonin plasma levels in patients with OSAS: the effect of CPAP. *Eur Respir J* 30:496-500
77. Hobson J. 1989. *Sleep*. New York: Scientific American Library
78. Hoffstein V, Szalai JP. 1993. Predictive Value of Clinical Features in Diagnosing Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 16:118-22
79. Iranzo A. 2011. Excessive daytime sleepiness in OSA. In *European Respiratory Monograph*, ed. WT McNicholas, MR Bonsignore. European Respiratory Society: Plymouth. Number of.
80. Jacob Y, Bergamin E, Donoghue MT, Mongeon V, LeBlanc C, et al. 2014. Selective methylation of histone H3 variant H3.1 regulates heterochromatin replication. *Science* 343:1249-53
81. Johns MW. 1991. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14:540-5
82. Johns MW. 1992. Reliability and Factor Analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 15:376-81
83. Johns MW. 1992. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 15:376-81
84. Johns MW. 1993. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 103:30-6
85. Johns MW. 1994. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 17:703-10
86. Johns MW. 2000. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 9:5-11

87. Johns MW. 2013. *The Epworth Sleepiness Scale*.
<http://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>
88. Jung R, Kuhlo W. 1965. Neurophysiological Studies of Abnormal Night Sleep and the Pickwickian Syndrome. *Prog Brain Res* 18:140-59
89. Kamba M, Inoue Y, Higami S, Suto Y, Ogawa T, Chen W. 2001. Cerebral metabolic impairment in patients with obstructive sleep apnoea: an independent association of obstructive sleep apnoea with white matter change. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:334-9
90. Kamba M, Suto Y, Ohta Y, Inoue Y, Matsuda E. 1997. Cerebral metabolism in sleep apnea. Evaluation by magnetic resonance spectroscopy. *Am J Respir Crit Care Med* 156:296-8
91. Katz T. 2014. *The Prevalence Rate and Neurocognitive Morbidity Associated with Obstructive Sleep Apnea in Children with Sickle Cell Disease*. University of South Carolina - Columbia. 84 pp.
92. Kennaway DJ, Voultsios A. 1998. Circadian rhythm of free melatonin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1013-5
93. Kerner NA, Roose SP. 2016. Obstructive Sleep Apnea is Linked to Depression and Cognitive Impairment: Evidence and Potential Mechanisms. *Am J Geriatr Psychiatry* 24:496-508
94. Khaleghipour S, Masjedi M, Ahade H, Enayate M, Pasha G, et al. 2012. Morning and nocturnal serum melatonin rhythm levels in patients with major depressive disorder: an analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal* 130:167-72

95. Klein DC. 2004. The 2004 Aschoff/Pittendrigh lecture: Theory of the origin of the pineal gland--a tale of conflict and resolution. *J Biol Rhythms* 19:264-79
96. Klerman EB, Davis JB, Duffy JF, Dijk DJ, Kronauer RE. 2004. Older people awaken more frequently but fall back asleep at the same rate as younger people. *Sleep* 27:793-8
97. Kloepfer C, Riemann D, Nofzinger EA, Feige B, Unterrainer J, et al. 2009. Memory before and after sleep in patients with moderate obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 5:540-8
98. Krieger J, Mangin P, D K. 1980. Respiratory changes during sleep in healthy elderly subjects. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 10:177-85
99. Kryger MH, Roth T, Dement WC. 1989. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Saunders. xxvii, 739 p. pp.
100. Kryger MH, Roth T, Dement WC. 2017. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia, PA: Elsevier. xlv, 1730 pages pp.
101. Krysta K, Bratek A, Zawada K, Stepanczak R. 2017. Cognitive deficits in adults with obstructive sleep apnea compared to children and adolescents. *J Neural Transm (Vienna)* 124:187-201
102. Kylstra WA, Aaronson JA, Hofman WF, Schmand BA. 2013. Neuropsychological functioning after CPAP treatment in obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* 17:341-7
103. Lang FU, Hosch H, Seibert H, Klug R, Koppler D, Jager M. 2011. [Obstructive sleep apnoea syndrome as the cause of atypical depression]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 79:531-4

104. Lau EY, Eskes GA, Morrison DL, Rajda M, Spurr KF. 2010. Executive function in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *J Int Neuropsychol Soc* 16:1077-88
105. Lee J, Kim S, Lee D, Woo J. 2009. Language Function Related to Sleep Quality and Sleep Apnea in the Elderly. *Sleep Medicine* 10:S50
106. Leow LC, Senin SR. 2017. Sleep onset latency on overnight PSG is complementary to epworth sleepiness score for predicting shorter mean MSLT sleep latency and OSA severity. *Sleep Medicine* 40:e188
107. Li Y, Zhang J, Lei F, Liu H, Li Z, Tang X. 2014. Self-evaluated and close relative-evaluated Epworth Sleepiness Scale vs. multiple sleep latency test in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 10:171-6
108. Lim DC, Pack AI. 2014. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: Addressing the blood–brain barrier. *Sleep Medicine Reviews* 18:35-48
109. Lim W, Bardwell WA, Loredó JS, Kim EJ, Ancoli-Israel S, et al. 2007. Neuropsychological effects of 2-week continuous positive airway pressure treatment and supplemental oxygen in patients with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Sleep Med* 3:380-6
110. Lurie A. 2011. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. *Adv Cardiol* 46:1-42
111. Macnish R. 1834. *The philosophy of sleep*. n.p.

112. Management. of Obstructive Sleep apnea/hypopnea syndrome in Adults 2003. *Rep. 1 899893 33 4*, British Thoracic Society, Edinburgh
113. McGown AD, Makker H, Elwell C, Al Rawi PG, Valipour A, Spiro SG. 2003. Measurement of changes in cytochrome oxidase redox state during obstructive sleep apnea using near-infrared spectroscopy. *Sleep* 26:710-6
114. McMahon JP, Foresman BH, Chisholm RC. 2003. The influence of CPAP on the neurobehavioral performance of patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a systematic review. *WMJ* 102:36-43
115. Means MK, Lichstein KL, Edinger JD, Taylor DJ, Durrence HH, et al. 2003. Changes in depressive symptoms after continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 7:31-42
116. Michelle Miller HW, Josie Hough, Francesco Cappuccio. 2014. Sleep and Cognition. In *Sleep and its Disorders Affect Society* ed. C Idzikowski:3-28. UK: IntechOpen. Number of 3-28 pp.
117. Miles LE, Dement WC. 1980. Sleep and aging. *Sleep* 3:1-220
118. Millman RP, Fogel BS, McNamara ME, Carlisle CC. 1989. Depression as a manifestation of obstructive sleep apnea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. *J Clin Psychiatry* 50:348-51
119. Mirmiran M, Kok JH. 1991. Circadian rhythms in early human development. *Early Hum Dev* 26:121-8

120. Mitchell GS, Johnson SM. 2003. Neuroplasticity in respiratory motor control. *J Appl Physiol* 94:358-74
121. Mitrushina MN. 2005. *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press. xxii, 1029 p. pp.
122. Montplaisir J, Bédard MA, Richer F, Rouleau I. 1992. Neurobehavioral Manifestations in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Before and After Treatment with Continuous Positive Airway Pressure. *Sleep* 15:S17-S9
123. Moruzzi G, Magoun HW. 1949. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1:455-73
124. Mosko S, Zetin M, Glen S, Garber D, DeAntonio M, et al. 1989. Self-reported depressive symptomatology, mood ratings, and treatment outcome in sleep disorders patients. *J Clin Psychol* 45:51-60
125. Munoz A, Mayoralas L, Barbe F, Pericas J, Agustí A. 2000. Long-term effects of CPAP on daytime functioning in patients with sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Journal* 15:676-81
126. Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M. 2002. Markers of insulin resistance in day and shift workers aged 30-59 years. *Int Arch Occup Environ Health* 75:562-8
127. Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, Tone N, Tanaka K, et al. 2015. Physiological Levels of Melatonin Relate to Cognitive Function and Depressive Symptoms: The HEIJO-KYO Cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 100:3090-6

128. Ohayon MM. 2003. The effects of breathing-related sleep disorders on mood disturbances in the general population. *J Clin Psychiatry* 64:1195-200; quiz, 274-6
129. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. 2004. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 27:1255-73
130. Olaithe M, Skinner T, Hillman D, Eastwood P, Bucks R. 2014. *Cognition and nocturnal disturbance in OSA: the importance of accounting for age and premorbid intelligence.*
131. Phillips BA, Berry DT, Lipke-Molby TC. 1996. Sleep-disordered breathing in healthy, aged persons. Fifth and final year follow-up. *Chest* 110:654-8
132. Pierobon A, Giardini A, Fanfulla F, Callegari S, Majani G. 2008. A multidimensional assessment of obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS): a study of psychological, neuropsychological and clinical relationships in a disabling multifaceted disease. *Sleep Med* 9:882-9
133. Pillar G, Lavie P. 1998. Psychiatric symptoms in sleep apnea syndrome: effects of gender and respiratory disturbance index. *Chest* 114:697-703
134. Powell NB, Riley RW, Robinson A. 1998. Surgical management of obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Chest Med* 19:77-86
135. Punjabi NM. 2008. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 5:136-43

136. Quan SF, Wright R, Baldwin CM, Kaemingk KL, Goodwin JL, et al. 2006. Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. *Sleep Med* 7:498-507
137. Rabe-Jablonska J, Szymanska A. 2001. Diurnal profile of melatonin secretion in the acute phase of major depression and in remission. *Med Sci Monit* 7:946-52
138. Ramos Platon MJ, Espinar Sierra J. 1992. Changes in psychopathological symptoms in sleep apnea patients after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *The International journal of neuroscience* 62:173-95
139. Redline S, Kirchner HL, Quan SF, Gottlieb DJ, Kapur V, Newman A. 2004. The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern Med* 164:406-18
140. Relia S, Thompson NR, Mehra R, Moul D, Katzan I, et al. 2018. Depression score changes in response to sleep disordered breathing treatment with positive airway pressure in a large clinic-based cohort. *Sleep and Breathing* 22:195-203
141. Reynolds CF, 3rd, Kupfer DJ, McEachran AB, Taska LS, Sewitch DE, Coble PA. 1984. Depressive psychopathology in male sleep apneics. *J Clin Psychiatry* 45:287-90
142. Reynolds CF, 3rd, Kupfer DJ, Taska LS, Hoch CC, Sewitch DE, et al. 1985. Sleep apnea in Alzheimer's dementia: correlation with mental deterioration. *J Clin Psychiatry* 46:257-61
143. Sanchez AI, Buela-Casal G, Bermudez MP, Casas-Maldonado F. 2001. The effects of continuous positive air pressure treatment on anxiety and depression levels in apnea patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 55:641-6

144. Santaolalla Montoya F, Iriondo Bedialauneta JR, Aguirre Larracochea U, Martinez Ibargüen A, Sanchez Del Rey A, Sanchez Fernandez JM. 2007. The predictive value of clinical and epidemiological parameters in the identification of patients with obstructive sleep apnoea (OSA): a clinical prediction algorithm in the evaluation of OSA. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 264:637-43
145. Sassi RB, Brambilla P, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, et al. 2003. White matter hyperintensities in bipolar and unipolar patients with relatively mild-to-moderate illness severity. *J Affect Disord* 77:237-45
146. Scheer FA, Van Montfrans GA, van Someren EJ, Mairuhu G, Buijs RM. 2004. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension* 43:192-7
147. Schröder CM, O'Hara R. 2005. Depression and Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Annals of General Psychiatry* 4:13
148. Sekula LK, Lucke JF, Heist EK, Czambel RK, Rubin RT. 1997. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression XV: mathematical modeling of nocturnal melatonin secretion in major depressives and normal controls. *Psychiatry Research* 69:143-53
149. Sforza E. 2012. Sleep Apnea Syndrome and Cognition. *Frontiers in Neurology* 3(87). doi: 10.3389/fneur.2012.0008
150. Sforza E, de Saint Hilaire Z, Pelissolo A, Rochat T, Ibanez V. 2002. Personality, anxiety and mood traits in patients with sleep-related breathing disorders: effect of reduced daytime alertness. *Sleep Med* 3:139-45

151. Shahveisi K, Jalali A, Moloudi M, Moradi S, Maroufi A, Khazaie H. 2018. *Sleep Architecture in Patients With Primary Snoring and Obstructive Sleep Apnea*. 147-56 pp.
152. Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, Young T, Hirshkowitz M. 2005. Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort. *Sleep* 28:1405-11
153. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, Chokroverty S, Grigg-Damberger MM, et al. 2007. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med* 3:121-31
154. Silverstone T, McPherson H, Li Q, Doyle T. 2003. Deep white matter hyperintensities in patients with bipolar depression, unipolar depression and age-matched control subjects. *Bipolar Disord* 5:53-7
155. Singh T, Williams K. 2006. Atypical depression. *Psychiatry (Edgmont)* 3:33-9
156. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 22:667-89
157. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. 1985. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 103:850-5
158. Smolensky MH, Reinberg A. 1990. Clinical chronobiology: relevance and applications to the practice of occupational medicine. *Occup Med* 5:239-72

159. Spiegel K, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. 2004. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5762-71
160. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. 1999. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354:1435-9
161. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. 2004. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 141:846-50
162. Starzl TE, Taylor CW, Magoun HW. 1951. Collateral afferent excitation of reticular formation of brain stem. *J Neurophysiol* 14:479-96
163. Stranks EK, Crowe SF. 2016. The Cognitive Effects of Obstructive Sleep Apnea: An Updated Meta-analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology* 31:186-93
164. Szymanska A, Rabe-Jablonska J, Karasek M. 2001. Diurnal profile of melatonin concentrations in patients with major depression: relationship to the clinical manifestation and antidepressant treatment. *Neuro Endocrinol Lett* 22:192-8
165. Taylor WD, MacFall JR, Steffens DC, Payne ME, Provenzale JM, Krishnan KR. 2003. Localization of age-associated white matter hyperintensities in late-life depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27:539-44

166. Thomas AJ, O'Brien JT, Barber R, McMeekin W, Perry R. 2003. A neuropathological study of periventricular white matter hyperintensities in major depression. *J Affect Disord* 76:49-54
167. Thompson C, Franey C, Arendt J, Checkley SA. 1988. A Comparison of Melatonin Secretion in Depressed Patients and Normal Subjects. *British Journal of Psychiatry* 152:260-5
168. Thorpy MJ. 1991. History of sleep and man. . In *The encyclopedia of sleep and sleep disorders*, ed. MJ Thorpy, Yager, Jan:xxxvii, 314 p. New York: Facts On File. Number of xxxvii, 314 p. pp.
169. Tombaugh TN. 2004. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 19:203-14
170. Trosman I, Trosman SJ. 2017. Cognitive and Behavioral Consequences of Sleep Disordered Breathing in Children. *Med Sci (Basel)* 5
171. Twigg GL, Papaioannou I, Jackson M, Ghiassi R, Shaikh Z, et al. 2010. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with deficits in verbal but not visual memory. *Am J Respir Crit Care Med* 182:98-103
172. Ulfberg J, Micic S, Strom J. 1998. Afternoon serum-melatonin in sleep disordered breathing. *J Intern Med* 244:163-8
173. Vakulin A, Stevens D. 2016. Early signs of neurobehavioral improvement after short-term continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *EBioMedicine* 7:23-4
174. Veasey SC. 2003. Serotonin agonists and antagonists in obstructive sleep apnea: therapeutic potential. *Am J Respir Med* 2:21-9

175. Veasey SC, Davis CW, Fenik P, Zhan G, Hsu YJ, et al. 2004. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. *Sleep* 27:194-201
176. Vgontzas AN, Pejovic S, Zoumakis E, Lin HM, Bentley CM, et al. 2007. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity in Obese Men with and without Sleep Apnea: Effects of Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92:4199-207
177. Voultsios A, Kennaway DJ, Dawson D. 1997. Salivary melatonin as a circadian phase marker: validation and comparison to plasma melatonin. *J Biol Rhythms* 12:457-66
178. Wallace A, Bucks RS. 2013. Memory and Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Sleep* 36:203-20
179. Watanabe Y, Gould E, Daniels DC, Cameron H, McEwen BS. 1992. Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *European journal of pharmacology* 222:157-62
180. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, et al. 2007. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* 30:711-9
181. Weitzman ED, Kahn E, Pollak CP. 1980. Quantitative analysis of sleep and sleep apnea before and after tracheostomy in patients with the hypersomnia-sleep apnea syndrome. *Sleep* 3:407-23
182. Woolley CS, Gould E, McEwen BS. 1990. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res* 531:225-31

183. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. 1993. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328:1230-5
184. Yue W. HW, Liu P., Liu T., Ni M., Guo Q. 2003. A case-control study on psychological symptoms in sleep apnea-hypopnea syndrome. *Can J Psychiatry*:318-23
185. Zimmerman ME, Arnedt JT, Stanchina M, Millman RP, Aloia MS. 2006. Normalization of Memory Performance and Positive Airway Pressure Adherence in Memory-Impaired Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 130:1772-8
186. Zirlik S, Hildner KM, Targosz A, Neurath MF, Fuchs FS, et al. 2013. Melatonin and omentin: influence factors in the obstructive sleep apnoea syndrome? *J Physiol Pharmacol* 64:353-60
187. Zung WW. 1965. A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry* 12:63-70
188. Алексиев А. 2004. Ретикуларна формация. Сън. Разстройства на съня и бодърстването. *Неврология*, П. Шотеков (ред.), 1:95, София, Мед. Издателство APCO: 95 pp.
189. Билюков Р, Мондешки, Ц., Чернева, Р., Георгиев, О., Петрова, Д. 2011. Депресивни симптоми при пациенти с дихателни нарушения по време на сън. *Торакална медицина* 3:36-43
190. Галунска Б, Паскалев Д, Герова Д, Петкова Д. 2009. Мелатонин – не само хормон на съня. *InSpiro* 8

191. Георгиев О, Петрова Д, Пенчева В. 2016. Дихателни нарушения по време на сън - диагностика и лечение в *Ръководство по пневмология и фтизиатрия*, ред. З. Янкова, София. Централна медицинска библиотека МУ - София: 97-116 pp.
192. Димитров Б. 2005. *Психофизиологични изследвания на съня и неговите разстройства*. София: Академично издателство "Марин Дринов"
193. Кокошкарлова А. 1984. *Психологично изследване на личността в клиничната практика*. София: Медицина и физкултура
194. Маджарова Н. 2011. *Психология и медицина*. Пловдив: МИ Райков
195. Мечков К. 1995. *Медицинска психология*. Велико Търново: ПИК
196. Миланова В. 2013. Афективни разстройства в *Психиатрия*, В Миланова (ред.):217-40. София, Медицина и физкултура: 217-40 pp.
197. Николов М. 2014. *Когнитивни нарушения и афективни промени при болни от сънна апнея*. Магистърска теза. Софийски университет "Св. Климент Охридски", София.
198. Османлиев Д. 2002. Обструктивна сънна апнея във *Вътрешни болести*, К Чернев (ред.), 1:269-72. София: Мед. Издателство АРСО.
199. СЗО. 1992. *Международна статистическа класификация на болестите и проблемите свързани със здравето*. Женева: Световна здравна организация

9. ПРИНОСИ

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 когнитивните и депресивните 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.

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

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. Смилкова. 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), p 3465
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.

11. 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 задущаване или задавяне?	Да	Не	...		
3.	Имате ли лош вкус в устата сутрин?	Да	Не	...		
4.	Лесно ли заспивате 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 -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 тегло				
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-раздразнителен 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

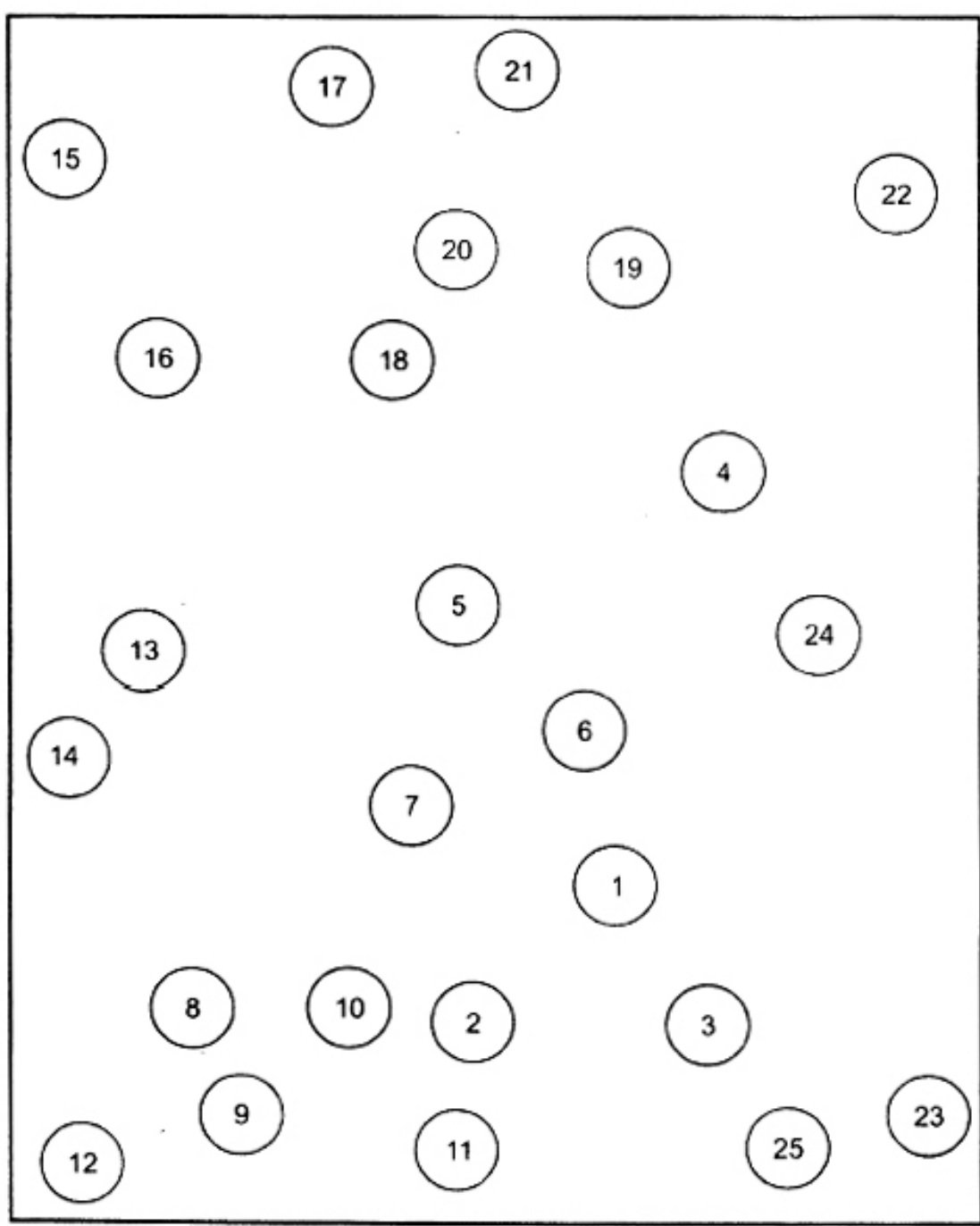
Име и подпис на лекаря

ПРИЛОЖЕНИЕ 5. ТЕСТ ЗА ПОСЛЕДОВАТЕЛНО СВЪРЗАНЕ
ЧАСТ А И Б С ПРИМЕРИ КЪМ ТЯХ

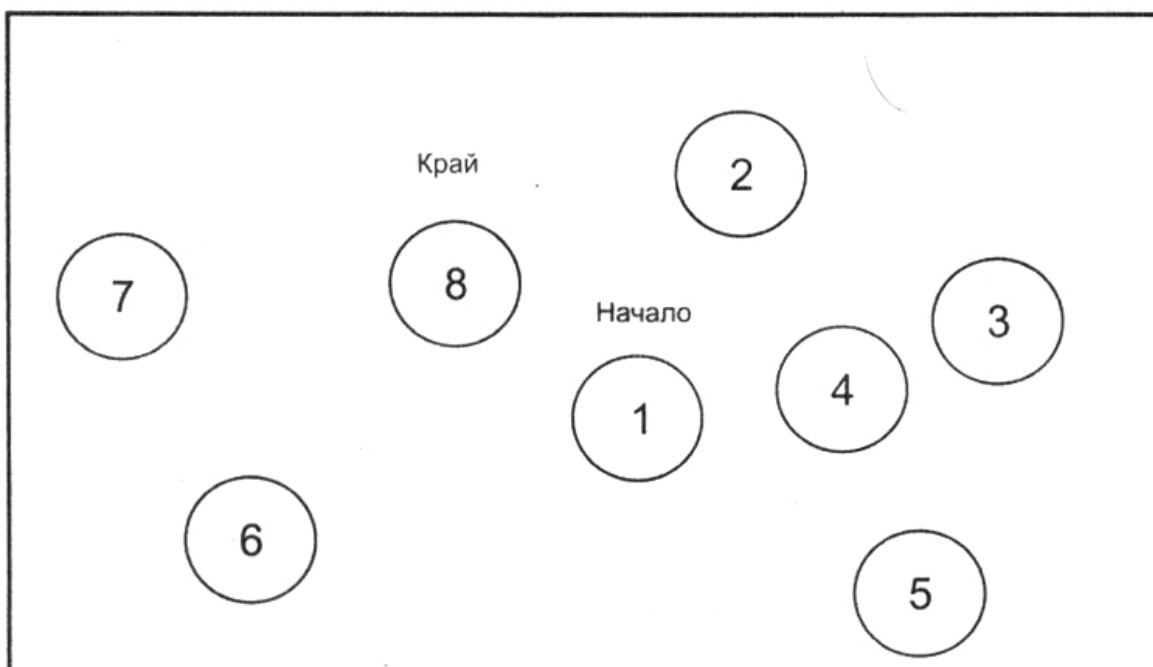
Тест за последователно свързване - част А

Име на пациента: _____

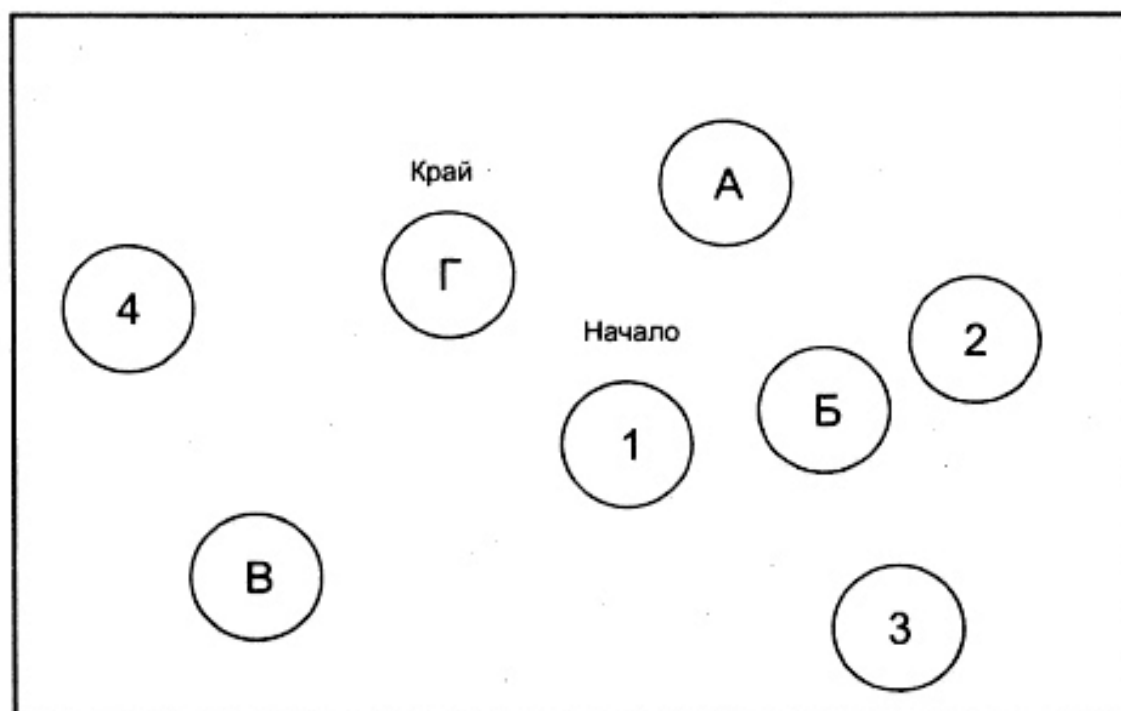
Дата: _____



Тест за последователно свързване - част А - пример



Тест за последователно свързване - част Б - пример



ПРИЛОЖЕНИЕ 6. MMSE

Имате ли някакви проблеми с паметта?		Мога ли да Ви задам няколко въпроса, касаещи Вашата памет?	
<p>ОРИЕНТАЦИЯ ЗА ВРЕМЕ</p> <p>Сега... коя година сме? _____</p> <p> кой сезон сме? _____</p> <p> кой месец от годината сме? _____</p> <p> кой ден от седмицата сме? _____</p> <p> кой дата сме? _____</p>			
		ОТГОВОР	ТОЧКИ <small>*(Отдайте една от цифрите)</small>
			0 1
			0 1
			0 1
			0 1
			0 1
<p>ОРИЕНТАЦИЯ ЗА МЯСТО*</p> <p>Къде се намираме сега? В...</p> <p> коя област (част на страната)? _____</p> <p> кой окръг (или град)? _____</p> <p> кой град (или квартал/махала)? _____</p> <p> коя сграда (име или вид)? _____</p> <p> на кой етаж от сградата _____</p> <p> (номер или наименование на стая)? _____</p>			
<p>* Може да се използват и всички алтернативни обозначения за място, които по-специално уточняват местото и са подходящи за конкретните условия</p>			
<p>ЗАПАМЕТЯВАНЕ*</p> <p>Слушайте внимателно. Ще Ви кажа три думи. След като свърша, Вие ги повторете. Готов(а) ли сте? Ето ги...ЯБЪЛКА [пауза], МОНЕТА [пауза], МАСА [пауза]. Сега ми повторете тези думи. <i>[Повторете изречението до 5 пъти, но дайте точки само на първия опит.]</i></p> <p> ЯБЪЛКА _____</p> <p> МОНЕТА _____</p> <p> МАСА _____</p>			
<p>Сега запомнете думите. Ще Ви помоля да ги кажете отново след няколко минути.</p> <p><small>*При повторно съставяне на пациента може да се използват и всички алтернативни избори от думи (например ПОНИ ЧЕТВЪРТ ПОРТОНАЛ)</small></p>			
<p>ВНИМАНИЕ И СМЯТАНЕ [Последователно изваждате на 7]*</p> <p>Сега искам да извадите 7 от числото 100. След това продължавайте да изваждате 7 от всеки получен отговор, докато Ви кажа да спрете.</p>			
Колко е 100 минус 7?	[93]	_____	0 1
Ако е необходимо, кажете Продължавайте.	[86]	_____	0 1
Ако е необходимо, кажете Продължавайте.	[79]	_____	0 1
Ако е необходимо, кажете Продължавайте.	[72]	_____	0 1
Ако е необходимо, кажете Продължавайте.	[65]	_____	0 1
<p>*Трябва да се използват алтернативни избори (например ПЕТНО откъм вляво), само ако пациентът отказва да извърши изчисления с последователното изваждане на 7</p>			

Използвайте тази задача и дайте точки за отговора си, ако пациентът отиде да изпълни задачата с последователното извършване на 7

Кажете думата ПЕТНО буква по буква отпред назад, след това отзад напред.

Повторете трикратно, ако има такава, при изговора отпред назад, но дайте точки само за каквото отзад напред

(O= 1) (H= 1) (T= 1) (E= 1) (D= 1) (O DO 5)

СПОМНЕТЕ СИ

ОТГОВОР

ТОЧКИ
Осведомете лево
или цифрами

Кои бяха трите думи, които Ви помолих да запомните? (Не помагаште с подсказване)

ЯБЪЛКА

0 1

МОНЕТА

0 1

МАСА

0 1

НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРЕДМЕТИ*

Какво е това? [Посочете към малка или химикалка]

0 1

Какво е това? [Посочете към часовник]

0 1

* Трябва да се изясни и изяснит алтернативни обектови предмети (например: очила, сандък, ключове)

ПОВТАРЯНЕ

Сега ще Ви моля да повторите това, което казвам. Готов(а) ли сте? „БЕЗ АКО-та, И-та ИЛИ НО-та.“ Сега го повторете. [Повторете изречението до 5 пъти, но дайте точки на първия опит]

БЕЗ АКО-та, И-та ИЛИ НО-та

0 1

Разделете следващата страница по дължината на перфорацията и след това в същите на половина по хоризонталната перфорация. Използвайте горната половина за страницата (право) за задачите, които следват за Разбиране, Писане и Рисуване. Използвайте долната половина за страницата като помощна при задачите за Четене („Затворете си очите“) и Рисуване (пресичащите се петовълници).

РАЗБИРАНЕ

Слушайте внимателно, защото ще Ви моля да направите нещо.

Вземете този лист картон в дясната си ръка [пауза], огънете го на половина [пауза] и го сложете на пода [или на масата].

ВЗЕМИ В ДЯСНАТА РЪКА

0 1

ОГЪНИ НА ПОЛОВИНА

0 1

ПОСТАВИ НА ПОДА (или НА МАСАТА)

0 1

ЧЕТЕНЕ

Моля, прочетете това и го изпълнете. [Покажете на пациента буквите, написани на помощния лист]

ЗАТВОРЕТЕ СИ ОЧИТЕ

0 1

ПИСАНЕ

Моля, напишете едно изречение. [Ако пациентът не реагира, кажете: Напишете нещо за времето]

0 1

Поставете протеза под картон (вдясно) пред пациента и му дайте хаванцата или молив. Дайте 1 точка ако изречението е разбрано и съдържа подлог и глагол. Не вземайте предвид граматическите или правописни грешки

РИСУВАНЕ

Моля, прерисувайте тази картинка. [Покажете помощния лист с пресичащи се петовълници]

0 1

Дайте 1 точка ако рисунката се състои от две пресичащи фигури, които се пресичат така, че да образуват петовълници.

Отвора на ухото на осъществяване

Будничност
Контрастивност

Семантичност

Слуховност

Когнитивност
Нервно-мускулна

Общ резултат =

Осведомете лево
или цифрами

Прав: 30 точки

**ЗАТВОРЕТЕ
СИ ОЧИТЕ**

