

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Д-р Димитър Георгиев Тасков

НАРУШЕНИЯ НА ДИШАНЕТО ПО ВРЕМЕ НА СЪН ПРИ
НЯКОИ НЕВРОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“
Научна специалност „Неврология“

Научен ръководител:
Доц. д-р Милена Миланова Миланова, д.м.

София, 2021

СЪДЪРЖАНИЕ

Списък на използваните съкращения.....	4
Въведение.....	6
Глава I: Литературен обзор	8
1. Видове нарушено дишане по време на сън	8
1.1. Хъркане.....	10
1.2. Синдром на повишено съпротивление в горните дихателни пътища	10
1.3. Обструктивна сънна апнея.....	11
1.4. Централна сънна апнея.....	47
1.5. Свързана със съня хиповентилация	53
1.6. Свързана със съня хипоксия	56
2. Нарушено дишане по време на сън и неврологични болести	56
2.1. Нарушено дишане по време на сън и исхемичен мозъчен инсулт	57
2.2. Нарушения на дишането по време на сън и невромускулни болести	66
2.3. Нарушено дишане по време на сън при множествена склероза	74
3. Изводи от обзора.....	80
Глава II: Цели и задачи	81
Глава III: Клиничен контингент, материали и методи	83
1. Клиничен контингент	83
2. Документални методи	84
3. Демографски методи	84
4. Клинични методи	84
5. Инструментални методи	85
6. Статистически методи	89
Глава IV: Резултати	95
1. Клинико-демографска характеристика и антропометрични данни.....	95
2. Оценка на сърдечносъдовите придружаващи заболявания при различните групи пациенти	100
3. Клинична характеристика на пациентите с исхемичен мозъчен инсулт	103
4. Клинична характеристика на пациентите с миастения гравис.....	105
5. Клинична характеристика на пациентите с множествена склероза	106
6. Сънни въпросници при различните групи пациенти	108
7. Полиграфско изследване на общата група неврологични пациенти.....	115

8. Полиграфско изследване на група пациенти с новооткрита сънна апнея.....	126
9. Сравнение между неврологичната група пациенти и групата с новооткрита сънна апнея.....	131
10. Полиграфско изследване на пациентите с исхемичен мозъчен инсулт	137
11. Полиграфско изследване на пациентите с миастения гравис	151
12. Полиграфско изследване на пациентите с множествена склероза	165
13. Сравнение на полиграфското изследване между различните неврологични групи пациенти	175
14. Сравнение между пациентите с нарушено дишане по време на сън от различните неврологични групи	177
Глава V: Обсъждане	180
1. Общи изводи	180
2. Клинико-демографска характеристика и антропометрични данни	180
3. Скринингови въпросници	185
4. Обструктивна сънна апнея при общата група неврологични пациенти.....	191
5. Обструктивна сънна апнея в общата популация	193
6. Сравнение между пациенти с обструктивна сънна апнея от неврологичната и общата популация.....	194
7. Обструктивна сънна апнея при пациенти с инсулт.....	195
8. Обструктивна сънна апнея при пациенти с миастения гравис.....	198
9. Обструктивна сънна апнея при пациенти с множествена склероза.....	201
10. Сравнителен анализ между трите неврологични групи по отношение на обструктивна сънна апнея	202
Глава VI: Изводи.....	205
Глава VII: Приноси	207
Глава VIII: Приложения	208
Глава VIII: Библиография	211
Списък с публикации	238

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АН - артериално налягане

АХ – артериална хипертония

АХИ - апнея-хипопнея индекс

БВ - Берлински въпросник

ВПМС - вторично-прогресиращ ход на МС

ГДП - горни дихателни пътища

ДП - дихателна полиграфия

ИБС - исхемична болест на сърцето

ИКД - индекс на кислородна десатурация

ИМИ - исхемичен мозъчен инсулт

ИОА - индекс на обструктивни апнеи

ИТМ - индекс на телесна маса

ИСА - индекс на смесени апнеи

ИХ - индекс на хипопнеи

ИЦА - индекс на централни апнеи

КИЛНБ - Клиника за интензивно лечение на нервни болести

КТ - компютърна томография

МГ - миастения гравис

МРТ - магнитно-резонансна томография

МС – множествена склероза

НДС - нарушено дишане по време на сън

ОСА - обструктивна сънна апнея

ПДС - прекомерната дневна сънливост

ПМ - предсърдно мъждене

ППМС - първично-прогресиращ на МС

ПРМС - пристъпно-ремитентен ход на МС

ПСГ - пълна полисомнография

РКР - реактивни кислородни радикали

СЧ - сърдечна честота

ТИА - транзиторна исхемична атака

ЦСА - централна сънна апнея

ШО - шийната обиколка

AASM - American Academy of Sleep Medicine
APAP - auto-titrating positive airway pressure
BPAP - bi-level positive airway pressure
CO₂ - въглероден диоксид
CPAP - Continuous positive airway pressure
EDSS - Expanded Disability Status Scale
ESS - Epworth Sleepiness Scale
MGFA-CC - Myasthenia Gravis Foundation of America Clinical Classification
MSLT - Multiple Sleep Latency Test
MWT - Maintenance Wakefulness Test
NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale
NREM - Non-rapid eye movement
PaCO₂ - парциално налягане на въглероден диоксид
Pcrit - критично налягане на затваряне
REM - rapid eye movement
RERAs - Respiratory effort-related arousals
SD - Standard deviation
SO₂ - кислородна сатурация
TOAST - Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

ВЪВЕДЕНИЕ

Свързаните със съня нарушения на дишането или нарушено дишане по време на сън (НДС) обхваща група състояния, включващи обструктивна сънна апнея (ОСА), централна сънна апнея (ЦСА), свързана със съня хиповентилация и хипоксичен синдром. ОСА е с най-широко разпространение в общата популацията. Въпреки това голяма част от пациентите с НДС не са диагностицирани. Рисковите фактори за възникване на ОСА се разпределят в две големи групи – модифицируеми и немодифицируеми. Към първата група спадат затлъстяването, наличие на коморбидни неврологични заболявания, употреба на сънотворни медикаменти и други. Към немодифицируемите рискови фактори се причисляват пол, възраст, генетична предиспозиция и други. Патогенезата на ОСА е все още не напълно изяснена, но се приема влиянието на комбинация от анатомични и неанатомични фактори. ОСА все по-често се признава за социално-значимо заболяване, тъй като води до редица здравни последствия, които могат да се обособят в две големи групи. Острите здравни последствия включват възникването на хипоксия, пробуждания, отрицателно интраторакално налягане, симпатикова активация и нарушена мозъчна динамика. Към хроничните здравни последствия спадат артериалната хипертония, сърдечното ремоделиране, ендотелната и метаболитна дисфункция, оксидативния стрес, когнитивни нарушения. Разнообразните здравни последствия, причиняващи се от ОСА, предполагат и богатата клинична картина на заболяването. Могат да се обособят главно нощни и дневни симптоми.

Поради голямото практическо значение на ОСА са разработени различни скринингови скали и лимитирани устройства, които да подпомогнат клиничната оценка и да насочат към правилно диагностициране и лечение.

Пациентите с неврологични заболявания са с повишен риск по отношение на НДС поради комбинация от различни фактори като мускулна слабост, лезии в зони, имащи отношение към контрола на дишането, използване на седативни средства и в някои случаи увеличаването на теглото поради намалена физическа активност. Все още оценката на клиницистите по отношение на нарушеното дишане по време на сън при неврологичните пациенти е недостатъчна. Натрупването на данни от литературата за подобряване на общото и неврологично състояние на болните след ефективно лечение на ОСА, обособяват диагностицирането и лечението ѝ като важен аспект от цялостното поведение при тези пациенти.

ГЛАВА I: ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Видове нарушения на дишането

Обструктивните нарушения на дишането по време на сън обхващат спектър от състояния, причиняващи частично и/или пълно запушване на горните дихателни пътища (ГДП). Първичното хъркане е резултат от леко стеснение на ГДП. По-нататъшното им намаляване води до увеличена резистентност в тях и това може да предизвика пробуждания (араузъли, arousal), свързани с дихателното усилие (Respiratory effort-related arousals, RERAs). Често тези събития се причисляват към синдрома на повишена резистентност в ГДП (37). Синдромът на обструктивна сънна апнея представлява стесняване на ГДП, водещо до намаляване или пълно прекъсване на въздушния поток, причиняващо спад в кислородната сатурация и/или араузъл. Към необструктивните нарушения на дишането по време на сън спадат централната сънна апнея, нощната хиповентилация и нощната хипоксия. При тях основна роля играе нарушения в дихателния контрол и/или вентилацията. ОСА е най-честото нарушение на дишането по време на сън и ще бъде подробно разгледано в настоящия обзор. Много от нарушенията на дишането по време на сън са пряко свързани с неврологични заболявания, поради което представяме подробна класификация.

Класификация на нарушения на дишането по време на сън

Обструктивна сънна апнея

- Обструктивна сънна апнея при възрастни
- Обструктивна сънна апнея при деца

Централна сънна апнея

- Централна сънна апнея с Чейн-Стоксово дишане
- Централна сънна апнея, причинена от болести, без Чейн-Стоксово дишане
- Централна сънна апнея, вследствие периодично дишане при висока надморска височина
- Централна сънна апнея, вследствие прием на медикаменти или субстанции
- Идиопатична централна сънна апнея
- Идиопатична централна сънна апнея в детска възраст
- Идиопатична централна сънна апнея при недоносеност
- Централна сънна апнея, възникнала поради лечение на ОСА

Свързани със съня хиповентилационни заболявания

- Хиповентилационен синдром при затлъстели
- Вроден централен алвеоларен хиповентилационен синдром
- Централен алвеоларен синдром с късно начало и хипоталамична дисфункция
- Идиопатична централна алвеоларна хиповентилация
- Свързана със съня хиповентилация, поради прием на медикаменти или субстанции
- Свързана със съня хиповентилация, поради различни болести

Свързана със съня хипоксемия

1.1 Хъркане

Най-леката форма на обструкция в ГДП е хъркането. То представлява звук, произлизащ от ГДП, който не е свързан непременно с апнея или хиповентилация и се причинява от вибрации в различни тъкани на фаринкса (312). Среща се при 32% от мъжете и 21% от жените и е един от основните симптоми на ОСА (118). Първичното (хабитуално) хъркане се диагностицира, посредством полисомнография. При него липсват други нарушения в съня или дишането и то се среща повече от 3-4 ноци седмично (197). Докато едни автори намират хъркането за доброкачествен феномен, който има по-скоро социални последици за партньора по легло, то други са доказали различни дълготрайни нарушения при системното хъркане (197, 251). Larsson et al. са установили, че хъркане съчетано с апнеи води до локална фарингеална сензорна невропатия (178). Посредством иглена ЕМГ, Svanborg установява данни за моторна невропатия в ГДП при почти всички изследвани пациенти с ОСА и част от тези с хабитуално хъркане (308). Тези резултати затвърждават причинната роля на периферната невронална лезия в прогресията от хабитуално хъркане към ОСА. Натрупват се доказателства за връзката на хъркането с артериалната хипертония (АХ), метаболитния синдром, дебелината на интима-медия комплекса, появата на атеросклеротични плаки и като цяло със сърдечносъдовите болести (145, 188). Скорошен мета-анализ потвърди малката, но статистически значима позитивна асоциация между хабитуалното хъркане и риска от инсулт след корекция на установените сърдечносъдови рискови фактори (187).

1.2 Синдром на повишено съпротивление в горните дихателни пътища

През 1993 г. Guilleminault et al. описват синдрома на повишено съпротивление в горните дихателни пътища като се основават на

хипотезата, че повтарящото се увеличаване на дихателните усилия, поради съптротивлението, завършващи с пробуждания води до повишена дневна сънливост и функционални симптоми и е свързано със сърдечносъдови и когнитивни нарушения (132). Диагностичните критерии за заболяването все още не са дефинирани напълно. Приемливо определение за болестта е наличието на прекомерна дневна сънливост, която не може да се обясни чрез друга причина и е свързана с повече от 50% дихателни събития, които не покриват критериите за апнея или хипопнея (напр. RERAs) (246). Някои автори вярват, че синдромът на повишена резистентност в ГДП е част от континуума между първичното хъркане и ОСА, докато други са на мнение, че синдромът се различава значимо от ОСА. Противоречиви мнения има и по отношение на патофизиологията и симптомите при двете болести - едни автори поддържат тезата, че те са сходни, докато други разграничават синдрома на повишена резистентност в ГДП от другите нарушения на дишането по време на сън (131, 246, 263). Една от разликите е, че при този синдром не се наблюдава локална неврогенна лезия в ГДП за разлика от ОСА. Най-честите симптоми са прекомерна дневна сънливост, умора, фрагментация на съня. Пациентите със синдрома на повишена резистентност в ГДП се оплакват по-често и от безсъние, свързано с трудност при заспиване и поддържане на съня, ортостатична хипотония, главоболие, гастроэзофагеален рефлукс и тревожност (93). Към настоящия момент този синдром е включен в обхвата на диагнозата обструктивна сънна апнея от Американската Академия за медицина на съня (American Academy of Sleep Medicine, AASM) (93).

1.3 Обструктивна сънна апнея/хипопнея.

Синдромът на обструктивна сънна апнея-хипопнея или често наричан само обструктивна сънна апнея е най-честото нарушение на дишането

по време на сън. Характеризира се с повтарящи се епизоди от обструкция на ГДП по време на сън, водещи до репетитивни ≥ 10 секунди прекъсвания (апнеи) или намалявания (хипопнеи) на въздушния поток (98). Тези нарушения се причиняват съответно от пълен или частичен колапс на ГДП въпреки непрекъсващите дихателни усилия (65). Тежестта на ОСА се изчислява чрез апнея-хипопнея индекс (АХИ), който оценява общия брой на апнеите и хипопнеите за час. Прието е, $АХИ \leq 5$ да се смята за нормален, АХИ между 5 и 14 да се отбелязва като лека ОСА, а от 15 до 29 и ≥ 30 респективно като средно-тежка и тежка (185, 2700). ОСА има две големи патофизиологични последствия: фрагментация на съня и кислородна десатурация. Първото отразява появата на повтарящи се събуждания (араузали) с многократна фрагментация на съня (191), което е в основата на повишената дневна сънливост (149, 278) и намаленото качество на живот (324). Повтарящите се кислородни десатурации с бързите реоксигенации водят до оксидативен стрес във всеки орган, поради което ОСА се приема за системно заболяване със значими последици за общественото здраве (264).

1.3.1 Епидемиология и рискови фактори

ОСА все повече се признава като важна причина за медицинска заболеваемост и смъртност (257). Разпространението на заболяването варира в широки граници като се смята, че засяга между 3 и 7% от общата популация (257). Някои автори допускат много по-висока честота, ако заболяването се дефинира като $АХИ \geq 5$, достигаща до 17-22%, спрямо 4-6% при дефиниция $АХИ \geq 5$ и наличие на дневна сънливост (120). Пациентите с неврологични заболявания показват значително по-голяма честота на ОСА и като цяло на нарушения на дишането по време на сън (78, 96). Всяко неврологично състояние, водещо до нарушен тонус на мускулите в ГДП може да доведе до

тяхната обструкция с последваща поява на ОСА. Друг възможен механизъм за поява на нарушения на дишането по време на сън при неврологични болести е обструкцията на фарингеално ниво поради булбарна слабост или неспособност на диафрагмата и допълнителните дихателни мускули да преодолеят промените в резистентността на ГДП (337).

При ОСА са описани редица рискови фактори. Те могат да се разпределят в две групи – модифицируеми и немодифицируеми. Към първата група спадат затлъстяване, употреба на сънотворни медикаменти, алкохол, тютюнопушене, наличие на коморбидни неврологични, сърдечносъдови и ендокринни (напр. захарен диабет, хипотирозидизъм, синдром на поликистозните яйчници, акромегалия) болести. Немодифицируемите рискови фактори са пол, възраст, етнос, менопауза, генетична предиспозиция, черепно-лицеви абнормности и вродени синдроми (119).

С напредването на възрастта нараства и честотата на заболяването (45, 120, 121). Механизмите, отговорни за свързаното с възрастта повишено разпространение на ОСА, включват увеличено отлагане на мазнини в парафарингеалната област, удължаването на мекото небце и промяна в структурите около ГДП (257). Проучването The Sleep Heart Health Study показва, че преобладаването на ОСА заема форма на плато след 60 годишна възраст и увеличеният риск за смъртност при пациентите с ОСА от сърдечносъдови болести или други свързани причини основно засяга мъже в средна възраст (127).

Наднорменото тегло, особено централното затлъстяване, се смята за основен рисков фактор за развитие на ОСА. Предвид заплашващата пандемия от затлъстяване се предполага, че и разпространението на ОСА ще се повишава паралелно (127). Въпреки това не всички пациенти със затлъстяване развиват ОСА, както и не всички пациенти с ОСА са затлъстели. При около 41% от пациенти с индекс на телесна маса (ИТМ)

повече от 28 се наблюдава ОСА като честотата ѝ достига до 78% при тези, които са насочени за бариатрична хирургия (196, 320). Голямото проучване Wisconsin Sleep Cohort study е установило, че увеличаването на телесното тегло с 10% води до увеличаване с 32% на АХИ и повишава с 6 пъти риска за развитие на средно-тежка форма на ОСА (247). Възможните механизми, по които затлъстяването води до ОСА, са комплексни и включват: стеснение на ГДП поради натрупване на мазнини, промяна във функцията на ГДП, нарушение в баланса между дихателния стимул и дихателните движения и намаляване на белодробния обем (17). Повишената шийна обиколка като възможен маркер за затлъстяване е добър прогностичен белег и за ОСА. Стойности повече от 40 см са показали 61% чувствителност и 93% специфичност, независимо от пола (119). При АХИ ≥ 15 , получен от лимитирана дихателна полиграфия (ДП), шийната обиколка е показала чувствителност в диапазона 34 до 93% и специфичност от 37 до 94% като точността варира от 36% до 94%. При АХИ ≥ 30 , получен от ДП, шийната обиколка е показала чувствителност в диапазона 40 до 96% и специфичност 32 до 92% като точността варира от 33% до 94% (159).

Полът също влияе на разпространението на ОСА. Различни проучвания са показали, че при мъжете ОСА се среща 2 до 3 пъти по-често спрямо жените (127). Половите хормони играят роля в патогенезата на ОСА. Проучвания са установили, че ОСА е по-често срещана при жени след менопауза спрямо такива преди менопауза. Хормоналната заместителна терапия в пост-менопаузния период е показала протективен ефект за заболяването (17).

Редица проучвания са потвърдили ролята на генетичните фактори в генезата на ОСА. Смята се, че около 40% от риска за развитие на заболяването се дължи на генетична предиспозиция (127). Анатомични рискови фактори като затлъстяване и лицево-челюстна структура показват генетична агрегация и са основната генетична компонента на

ОСА. Различни лицево-челюстни абнормности с генетичен характер, като ретрогнатия, хипертрофия на сливиците, увеличен език или меко небце, разположена по-ниско хиоидна кост, горно- и долночелюстна ретропозиция и намалено задно пространство на ГДП могат да стеснят техните размери и да провокират възникването на апнеи и хипопнеи по време на сън (257).

Други рискови фактори също водят до по-голяма честота на заболяването. Ролята на расата се изразява в това, че африканци, американци и азиатци страдат по-често от заболяването, най-вероятно поради анатомични особености на черепа и формата на ГДП (340). Носната конгестия увеличава риска за ОСА. Вероятни причини за това са увеличеното негативно налягане в ГДП, частичното запушване на ГДП, наличието на турбулентен поток и хъркането, водещо до увреда или оток на меките тъкани в ГДП (17). Алкохолът води до релаксация на дилататорните мускули в ГДП и в резултат се увеличава резистентността в тази област, което може да индуцира ОСА при здрави хора или хронично хъркащи (17). Въпреки това ефектът от дългогодишната употреба на алкохол за развитието и прогресията на ОСА остава неизвестен (340). Тютюнопушенето е възможен рисков фактор за развитие на заболяването поради причиняваното възпаление в ГДП и влиянието на никотина върху стабилността на съня (329). В проучването Wisconsin Sleep Cohort study е установено, че настоящите пушачи три пъти по-вероятно могат да имат ОСА спрямо непущачите или бивши пушачи (340). Това показва, че ако тютюнопушенето води до по-голям риск от ОСА, ефектът е обратим с неговото преустановяване.

1.3.2 Патогенеза

Проходимостта на ГДП се осигурява от баланса между факторите, водещи до разширението (дилатацията) им и тези водещи до свиването (колабирането) им. Съгласно закона на Старлинг за движение на

течности през капиляр, ГДП могат да се представят като резистор на Старлинг, чийто калибър се определя от разлика в наляганията между силите на колабиране и силите на дилатация. Към първите се причисляват вътрелуменното налягане в ГДП по време на вдишване и съставът на стената на фарингса. Дилатиращите сили са предимно свързани с мускулния тонус на дилататорните мускули, механичното теглене на ГДП по време на вдишване и увеличаване в обема на белия дроб (306). Друго обяснение за патогенезата на заболяването разграничава две основни причини за възникването му – анатомични и не-анатомични.

1.3.2.1. Анатомични фактори

Ключова роля в развитието на ОСА има т.нар. нарушена анатомия на ГДП. Пространството зад мекото небце и зад езика е стеснено при пациентите с ОСА. Различни са анатомичните причини, които могат да доведат до притискане или податливост към стесняване на ГДП. Затлъстяването води до натрупване на мастна тъкан в областта около ГДП, включваща меките тъкани на шията и фарингеалните мускули (108). Абдоминалното затлъстяване води до намаляване на белодробния обем, който увеличава възможността за свиване на ГДП поради каудално придърпване между фарингса, медиастиналните структури и белия дроб (301). Размерът и формата на лицево-черепните структури, обхващащи ГДП, имат своята роля в патогенезата на заболяването. Макроглосията (уголемен език), ретрогнатията (задна позиция на долната челюст), микрогнатията (малка, недоразвита долна челюст) и други аномалии намаляват площта на напречното сечение на фарингеалните дихателни пътища (142). Скорошно проучване установи, че еластичните свойства на последните също влияят върху размера и формата им (62).

Количествена оценка на степента на деформиране на ГДП по време на сън се осъществява посредством т.нар. критично налягане на затваряне (P_{crit}). То представлява луминално налягане при чиято стойност ГДП колабират (281). При хора с тежки анатомични абнормности, колапс на ГДП възниква при по-високо от атмосферното луминално налягане. Обратно на това, нормална анатомична структура на ГДП предпазва от колабиране и при тези пациенти е необходимо ниско налягане. В допълнение на лицево-челюстните и мекотъканни свойства, влияещи на P_{crit} , други фактори също могат да модулират възможността за колабиране на ГДП по време на сън. Това са позицията на главата и тялото и свойствата на повърхностното напрежение на течностите покриващи ГДП (108). Ростралното движение на течности, особено в състояния със задръжка на течности (напр. сърдечна и бъбречна недостатъчност) могат да повлияят и да увеличат P_{crit} . Натрупването на течности вътре в съдовете и в интерстициалното пространство на крайниците може да възникне през деня поради гравитацията. През нощта, когато пациентите легнат, може да възникне преразпределение на течностите в тялото, включително и шията, и това да доведе до увеличаване на налягането в тъканите на ГДП и да предизвика техния колапс (332).

1.3.2.2. Неанатомични фактори допринасящи за ОСА

Дилататорни мускули на ГДП

Човешкият фаринкс е уникална структура по отношение на това, че в него липсва твърда костна опора. Състои се основно от меки тъканни структури, които позволяват изменение на напречното сечение и размера му. Изграден е от над 20 мускула, които осъществяват разнообразни функции (дишане, преглъщане, говор). Част от тях играят основна роля в стабилността на ГДП по време на дишане (176). При здрави хора и при пациенти с ОСА, по време на будност, активацията на

дилататорните мускули на ГДП осъществява ефективно противопоставяне на тенденцията към колабирането, генерирана по време на вдишване (143). По време на сън намаляването на мускулната активност, зависещо от фазите на съня, при комбиниране с анатомична податливост, водеща до стесняване и притискане на ГДП, може да предизвика техния колапс (143). Няколко са факторите, влияещи върху дилататорните мускули на ГДП, които взимат участие в патогенезата на ОСА.

Неврален контрол

Дилататорните мускули на ГДП имат сложен модел на невронално активиране, който се различава между отделните мускули. *M. genioglossus*, най-големият дилататорен мускул на ГДП, е разположен в основата на езика и получава шест различни модела на инервация (272). Това са централна команда от мозъчния ствол (неврони, генериращи дихателния модел) и рефлексни команди от механорецепторите във фаринкса, чувствителни на натиск и химическа команда от хеморецепторите, чувствителни на промени във въглеродния диоксид (CO_2) и кислорода (O_2) (108). Комплексната команда към *m. genioglossus* се състои във фазичен модел на активация (по-активен по време на вдишване и по-малко активен при издишване). По този начин ГДП се предпазват от стесняване по време на вдишване, при което се генерира налягане на придърпване. В контраст на това, други дилататорни мускули на ГДП като *m. tensor palatine* също получават комплексна команда, но сумарно тя води до тоничен модел на активация (непроменящ се през пълния дихателен цикъл), която може да се увеличи в отговор на дихателни стимули (108). И двата мускула имат сходно краткотрайно рефлексно възбуждане, което се противопоставя на силите на колабиране, когато силно, кратко налягане на теглене е приложено върху ГДП по време на будност (111). Невралната команда към *m. genioglossus* и *m. tensor palatine* е силно зависима от състояние на

сън и бодърстване. Наблюдават се различни промени, зависещи от редуването на сън и бодърстване върху рефлексния и неврален контрол (67, 290). Със заспиването се наблюдава бързо намаляване в контрактилитета на мускулите на ГДП. Докато *m.genioglossus* променя активността си, която е най-висока в стабилния сън без бързи очни движения (Non-rapid eye movement, NREM) и намалява постепенно от бавно-вълновия сън до N2-стадий и сън с бързи очни движения (rapid eye movement, REM), то *m.tensor palatine* показва константна активност през различните стадии на съня (108). Тези промени в активността на дилататорните мускули са част от концепцията за патогенезата на ОСА, а именно, че се причинява от взаимодействието между зависимото от съня намаляване в невралния контрол на тези мускули и нарушената анатомия на ГДП. Въпреки това в контекста на дихателните събития при ОСА, където се наблюдават значителни промени във фарингеалното налягане и смущения в кръвните газове, зависимите от съня промени в рефлексите на ГДП и невроналния контрол биха обяснили само част от патогенезата.

Мускулна реакция

Фарингеалните мускули могат да повишат активността си по време на сън, когато действат дихателни стимули (напр. CO_2 или промени във фарингеалното налягане). Това е концепцията за т.нар. мускулна реакция. Степента, с която невроналния контрол увеличава активността на мускула към дихателен стимул, който съпътства стеснение на ГДП по време на сън, е различна. Чрез измерване на фарингеалното налягане и електромиографска активност на мускули на ГДП по време на сън е установено, че 1/3 от пациентите с ОСА не увеличават активността на *m.genioglossus* или я увеличават много малко преди възникване на пробуждане, когато са подложени на стеснение на ГДП (112). По този начин фарингеалните мускули не успяват да генерират подходящ предпазен отговор – т.нар. слаба мускулна реакция. Причините за това

състояние могат да са невъзможност за усещане на стеснението, проблеми в моторния контрол или и двете (273). Слабата мускулна реакция, самостоятелно без анатомични промени, не води до ОСА, както и обратното – хора с абнормна лицево-черепна анатомия могат да не развият ОСА при налична силна мускулна реакция (276). Тези индивиди са предпазени от ОСА по време на non-REM сън, но дихателните събития могат да възникнат по време на REM съня, когато мускулната активност е значително намалена (108).

Мускулна ефективност

Мускулната ефективност е способността на невроналната команда да се преобразува в дилатация на мускулите, водеща до увеличаване на въздушния поток при възникнала хипопнея и/или апнея. Пациентите с ОСА, които имат слаба мускулна реакция имат също и слаба мускулна ефективност (108). Други пациенти с ОСА могат да генерират значително увеличена активност в мускулите на ГДП (добра мускулна реакция) при стеснение на ГДП. Някой път мускулната реакция надминава стойности по време на будност, но тази активност не се превръща в ефективна фарингеална дилатация и разширяване на ГДП (слаба мускулна ефективност). Като цяло пациентите с ОСА имат по-слаба мускулна ефективност от контролна група хора (244). Допринасящи фактори за по-слабата ефективност са лошата координация между невроналната команда и различни мускули на ГДП по време на сън, механично неефективна ориентация на мускулните влакна (поради прекомерна мастна тъкан в тях или мускулна хипертрофия) или промени в типа на мускулните влакна, водещи до по-голяма склонност към умора (273).

Дихателен контрол

Основен тригер за дишане по време на сън е въглеродният диоксид (CO_2). Промените му по време на сън възникват при стесняване на дихателните пътища или при събуждане. Начинът, по който индивидът

отговаря на тези флуктуации в промяната на CO_2 , е важен за патогенезата на обструктивна и централна сънна апнея (110). Нестабилната или хиперсензитивна система за дихателен контрол допринася за осцилации в дишането, възникващи и в двете форми на апнея (108). Чувствителността на дихателната контролна система може да се измери количествено чрез степента на обратната ѝ връзка т.нар. loop gain. Loop gain е инженерен термин, който описва относителната сила и скорост на реакция към смущения в системата, която се регулира от веригата за обратна връзка (306). Loop gain измерва големината на системния отговор към големината на нарушението. Основните характеристики на loop gain са контролна система (control gain) или отговор към промените (напр. бял дроб, кръв и тъкани в които се складира CO_2), забавяне в циркулацията (времето необходимо за промяна на CO_2 , смесването му с кръвта в сърцето и артериите и оценка от хеморецепторите) и т.нар. plant gain или ефекта от отговора (хемочувствителността). Всяко състояние, което променя един или повече от компонентите на loop gain (напр. инсулт, сърдечна недостатъчност) ще доведе до промяна в loop gain. Някои патофизиологични последици от ОСА като интермитентната хипоксия също водят до нарушен дихателен контрол (212). Система с висок коефициент на усилване (loop gain >1) реагира на всяко смущение с непропорционална висока сила и скорост (дестабилизираща система), докато такава с loop gain < 1 ще реагира пропорционално стабилизиращо.

Праг на дихателно пробуждане

Наскоро се доказа ролята на прага на дихателното пробуждане в патогенезата на ОСА (113). В миналото се смяташе, че пробужданията са необходими за възстановяване на проходимостта на ГДП в края на дихателното събитие при пациенти с ОСА. Вярно е, че повечето дихателни събития са свързани с кортикални пробуждания (262).

Скорошни проучвания установиха, че пробуждането вследствие на малко увеличение в дихателния контрол по време на леко стеснение на ГДП може да допринесе за цикличен модел на дишане при пациенти с ОСА по няколко механизма. Честите пробуждания пречат на пациента да достигне до дълбок бавновълнов сън, който се характеризира с дихателна стабилност. Активирането на фарингеалните мускули по време на сън се осъществява чрез промени във фарингеалното налягане или промени в кръвните газове (напр. увеличаване на CO_2). По този начин ако пациентът се събужда прекалено лесно няма да има достатъчно време да се генерира стимул, който да има предпазваща роля. Пробужданията причиняват преходно увеличаване в дишането известно като дихателен отговор към пробуждане. Ако този отговор е силен, това може да доведе до намаляване на CO_2 при възобновяване на съня, което запазва дихателната нестабилност. Независимо от вида механизъм около 1/3 от пациентите с ОСА се пробуждат вследствие само на малки промени в дихателния стимул т.е. имат нисък праг на дихателно пробуждане. Стратегии, насочени към предпазване от пробуждания и насърчавачи дълбоките стадии на съня, могат да намалят тежестта на ОСА при тези пациенти (114).

1.3.3. Здравни последици от ОСА

Възникващите апнеи и хипопнеи при ОСА водят до няколко основни патофизиологични последствия: повтарящи се цикли от интермитентна хипоксия (циклична десатурация-реоксигенация), повтарящо се намаляване на интраторакалното налягане (поради вдишване срещу запушени ГДП), повишена симпатикова активност по време на сън и пробуждания с последваща фрагментация на съня. Смята се, че интермитентната хипоксия е основният фактор, допринасящ за заболяемостта и смъртността при пациентите с ОСА (101). Ефектите от ОСА могат да се разпределят в две групи – остри и хронични. Към

първата група спадат хемодинамичната нестабилност и колебания в сърдечносъдовата автономна активност, осцилиращи между апнеите и нормалното дишане по време на сън. Към хроничните ефекти се водят АХ, ендотелна дисфункция с развитие на атеросклероза, системно възпаление, образуване на реактивни кислородни радикали, оксидативен стрес, сърдечно ремодилиране и неврохормонални нарушения (333).

1.3.3.1. Остри здравословни последици

Хипоксия

Пациентите с ОСА се представят типично с кратки интермитентни високо-честотни хипоксични епизоди (цикличен патерн на кислородна десатурация продължаваща 15-60 сек, с последваща оксигенация), които възникват за 8-9 часа по време на сън и продължават седмици, месеци или по-дълго (101). Тези циклични епизоди са подобни на исхемично-реперфузионна увреда и водят до множество неблагоприятни здравни последствия. Хипоксията води до намаляване на доставката на кислород към миокарда и мозъка, директно потиска миокардния контрактилитет, увеличава левокамерното следнатоварване и индиректно води до повишена белодробна вазоконстрикция и увеличено белодробно налягане (285). Апнея-индуцирана хипоксия води до епизоди на екстремна брадикардия, в някои случаи и до сърдечен блок и внезапна сърдечна смърт (124). Някои проучвания са установили, че тежката хипоксия е силен тригер за камерни аритмии и предсърдно мъждене (101, 185). Потвърдена е ролята на честите обструктивни събития, свързани с десатурации с поне 4% спад в кислородната сатурация, като независим рисков фактор за сърдечносъдови болести (258).

Пробуждания

Пробужданията възникват след повечето апнеични събития и спомагат за отваряне на ГДП и възстановяване на дишането. Те могат да доведат до след-апнеично покачване на артериалното налягане и

сърдечния пулс, активация на симпатиковата нервна система и освобождаване на катехоламини (185).

Отрицателно интраторакално налягане

Отрицателното интраторакално налягане, получено в резултат на неефективни вдишвания срещу колабиралите ГДП, води до увеличено венозно връщане в дясната част на сърцето, водещо до разтягане на дясната камера и левостранно изместване на междукамерната преграда, което води до намалено левокамерно преднатоварване. Тези промени водят до камерни хипертрофия и аритмии (184).

Симпатикова нервна активност

ОСА незабавно предизвиква едновременно повишена симпатикова и намалена парасимпатикова активност. Симпатиковата нервна система се активира последователно от циклите на хипоксия, индуцирана от апнеите, и задръжката на CO₂. Тези цикли стимулират едновременно централните и периферни хеморецептори, което води до загуба на потискащото действие на симпатиковия отговор от белодробните стреч-рецептори, поради индуцирано от апнеите нарушение във функцията им. Наблюдава се още намаляване на симпатиковия отговор от барорецепторите в каротидното тяло поради редуциране в ударния обем и намаляване на артериалното налягане по време на апнеите. След като апнеичната пауза се прекъсне от пробуждане, последното стимулира увеличаване в симпатиковата нервна система и намалява сърдечната вагусова активност. Тези промени водят до следапнеично покачване на артериалното налягане (АН) и сърдечния пулс (160). Тези повтарящи се повишения в АН са противоположни на нормалното му спадане по време на сън и може да са отговорни в повечето случаи на феномена “non-dipping” на нощното АН (253).

Нарушена мозъчна хемодинамика

Вътречерепното налягане е показало увеличаване при пациенти с ОСА. То корелира с продължителността на апнеите и може да доведе до

намаляване в мозъчния кръвоток и исхемия (150). Скоростта на мозъчния кръвоток е намалена при пациенти с ОСА, сравнена с контролна група по време на сън и по време на будност (91). По време на апнеята, скоростта на мозъчния кръвоток и средното артериално налягане първоначално се увеличават, последващо от намаляване с 25% под изходната стойност след приключване на апнеята. Стойностите се връщат към нормата след 60 секунди, с изключение на случаите с повтарящи се дихателни събития, където средното артериално налягане и скоростта на мозъчния кръвоток остават ниски за продължителен период от време. Този ефект, комбиниран с хипоксемията може да доведе до мозъчна исхемия по време на сън (30). Urbano et al. са показали, че нарушената мозъчна авторегулация при пациенти с ОСА води до закъснял отговор към промените в системното артериално налягане (316). Установено е, че това нарушение персистира и по време на будност при пациенти с ОСА и корелира с тежестта на заболяването (226).

1.3.3.2. Хронични здравни последици

Повтарящите се всяка нощ апнеи и хипопнеи водят до множество хронични последици, засягащи различни системи на организма – АХ, ендотелна дисфункция, оксидативен дистрес, системно възпаление, сърдечна ремоделиране, метаболитна дисфункция, нарушена когниция.

Артериална хипертония

Множество проучвания са доказали, че ОСА е независим рисков фактор за АХ. Около 50% от пациентите с ОСА имат АХ, а около 30% от пациентите с АХ имат ОСА, често недиагностицирана (297). Двете големи проучвания, The Sleep Heart Health study и The Wisconsin Cohort Study са показали, че с увеличаване на АХИ се увеличава и вероятността за развитие на хипертония, независимо от други съпътстващи рискови фактори (29). Няколко патофизиологични механизма са отговорни за

възникването на АХ при пациенти с ОСА. Интермитентната хипоксия, повишената симпатикова активност, повишените нива на катехоламини и алдостерон и липсата на нормален физиологичен спад на АН през нощта (non-dipping) се приемат като възможни такива (285). Резултатите от проучванията показват, че около 83% от пациентите с резистентна хипертония страдат от ОСА (296). Няколко изследвания за лечението с продължително позитивно налягане в ГДП (Continuous positive airway pressure, CPAP) са установили среден и вариабилен ефект върху АХ (4). Пациентите с по-тежка ОСА, трудна за контрол АХ и добър толеранс на CPAP апарата имат по-съществено намаляване на АН.

Ендотелна дисфункция

Ендотелната дисфункция е системно патологично състояние на съдовия ендотел, което най-общо може да се определи като дисбаланс между вазодилатиращите и вазоконстрикторните субстанции, произвеждани от ендотела (97). Тя е ранен маркер за съдова увреда, който може да предхожда клинично съдови болести и е важен промотор на сърдечносъдовите събития при пациенти с ОСА (343). Хипоксията, възпалението и оксидативният стрес инициират процеса на ендотелна дисфункция като ролята е мултифакторна. Доказано е, че при пациенти с ОСА е нарушена ендотелно-зависимата вазодилатация. По-голямо нарушение на ендотелната функция е свързано с по-тежка ОСА (343). Пациентите с ОСА имат по-ниска концентрация на азотен оксид – най-важният вазодилататор, синтезиран от ендотела и увеличена концентрация на маркери на оксидативния стрес. Множество молекули на сигналните пътища – тумор некротизиращ фактор, интерлевкин – 1, интерлевкин – 6, интерлевкин – 8, ядрен фактор капа Б, ренин-ангиотензиновата система се приемат като молекулни механизми, водещи до зависимата от ОСА ендотелна дисфункция (171). Връзката между ендотелната дисфункция и исхемичен мозъчен инсулт и други сърдечносъдови болести е добре известна и е доказано, че ендотелната

увреда играе ключова роля в развитието им. Рандомизирани проучвания са показали положителен ефект върху ендотелната дисфункция при пациенти с ОСА подложени на лечение със СРАР (180).

Оксидативен стрес и системно възпаление

Оксидативният стрес възниква в състояние на исхемично-реперфузионни промени, характеризиращо много болести, включително и ОСА (169). Повтарящите се хипоксични епизоди при пациентите с ОСА водят до адаптиране на вътреклетъчните структури към ниски нива на кислород. Наличието на нормална кислородна концентрация в тези клетки по време на нормоксичната фаза води до продукцията на реактивни кислородни радикали (РКР), които имат възможността да окислят клетъчни продукти, липиди и протеини. РКР произведени от неутрофили и моноцити са увеличени при пациенти с ОСА и са в тясна връзка с класически медиатори на възпалението (напр. брадикинини), което предполага, че системното възпаление е един от допринасящите фактори за развитието на РКР (63). Хипоксията и сънната депривация модулират и производството на възпалителни медиатори като интерлевкини и тумор-некротизиращ фактор алфа. Системното възпаление и оксидативния стрес участват в иницирането и прогресията на атеросклерозата – един от най-важните рискови фактори за сърдечносъдовите болести. Контролирани проучвания са доказали увеличеното производство на РКР от неутрофили и увеличено ниво на възпалителни медиатори при пациенти с ОСА и тяхното намаляване при лечение със СРАР (280).

Метаболитна дисфункция

Тежестта на ОСА корелира със степента на инсулинова резистентност. Тежката ОСА е свързана с повишаване до 5 пъти на риска от развитие на диабет (Butt). Високи инсулинови нива се наблюдават при незатлъстели пациенти с ОСА и състоянието се влошава с покачване на АХИ и нивото на кислородна десатурация (259).

Проучване е установило връзка между тежестта на ОСА и нарушения глюकोзен толеранс и риска от развитие на диабет (310). Друго проучване е показало, че при сравнение на пациенти без ОСА, средното ниво на гликирания хемоглобин се увеличава с 1,49, 1,93 и 3,69% при пациенти с лека, средно-тежка и тежка форма на ОСА респективно (91). В Sleep Heart Health Study се установява, че сънната фрагментация, съпроводена с хипоксемия, играе важна патогенетична роля за метаболитна дисфункция. Описани са и два други механизма, свързани с нарушения на дишането по време на сън, които могат да доведат до смущения в метаболизма. Първият механизъм отдава значение на повишената симпатикова невронална активност (298). Вторият механизъм, предразполагащ към метаболитна дисфункция, е свързан с ефекта на нарушенията на дишането по време на сън върху оста хипоталамус-хипофиза-надбъбречна жлеза. Експериментални частична или тотална сънна депривация при здрави доброволци показва увеличени нива на плазмения кортизол и нарушения в неговия циркаден ритъм (183). Увеличаването на вечерните кортизолови нива води до повишаване на серумните нива на глюкозата, инсулиновата секреция и увеличава инсулиновата резистентност (9). Метаболитната дисфункция е важен фактор за възникване на сърдечносъдови болести и е доказано, че комплексното лечение, включително със СРАР подобрява и метаболитните маркери при пациенти с ОСА (181).

Сърдечно ремоделиране

Хемодинамичното натоварване и неврохормоналната активация са механизми, съществуващи при нарушения на дишането по време на сън, предразполагащи към сърдечно ремоделиране. По-голяма част от проучванията са установили висок процент на левокамерна хипертрофия при пациенти с ОСА, особено при тези с тежка степен на заболяването (136). При две проучвания, ОСА независимо от затлъстяването е свързана с увеличен размер на лявото предсърдие, както и с нарушена

левокамерна диастолна функция (238, 268). Авторите стигат до заключението, че хроничната диастолна дисфункция може да причини увеличен размер на лявото предсърдие и да предразположи за развитие на предсърдно мъждене (185). Когато диастолната дисфункция е свързана изцяло с ОСА, някои от нарушенията могат да се повлияят с лечение със СРАР (25).

Когнитивно нарушение

Невроизобразяващи методи при пациенти с ОСА са установили структурни, морфологични и функционални промени в главния мозък, които са приемливо обяснение за нарушената когниция. Тези промени са описани в някои, но не всички проучвания и най-вероятно различната методология са допринесли за разликите (223). Морфологичните промени, свързани с намаляване в количеството на сивото вещество, корелират с когнитивните промени и със степента на хипоксия и могат да се подобрят при лечение със СРАР (66). Когнитивните нарушения при пациенти с ОСА включват различни познавателни и поведенчески дефицити. Когнитивното нарушение и деменцията са по-чести при възрастни жени с ОСА, сравнени с контролна група пациентки без ОСА и корелират с тежестта на сънната апнея и хипоксията (335). Друго проучване при пациенти с ОСА е установило огнищно намаляване на сивото вещество в хипокампа и фронтопариеталната област, които корелират с когнитивния функционален дефицит.

1.3.4. Клинична картина

Взаимодействието между различни патофизиологични пътища и последващите от тях разстройства са предпоставка и за широката клинична картина на заболяването. Най-основно симптомите на ОСА могат да се разпределят в две главни групи.

1.3.4.1. Дневни симптоми

Към тях се причисляват различна степен на дневна сънливост, неободряващия сън, умора, когнитивна дисфункция, емоционална лабилност, депресивни симптоми, намалено либидо и еректилна дисфункция, сутрешно и нощно главоболие и други (219).

1. Прекомерната дневна сънливост (ПДС)

ПДС е най-важният и основен симптом на ОСА (270, 283). Дефинира се като сънливост, която възниква в ситуации, при които индивидът се очаква да е буден и бдителен (195). Има пациенти, които нямат такова оплакване или го подценяват, тъй като не могат да усетят сънливостта си, поради адаптиране към това състояние (198). Разпространението ѝ сред пациентите с ОСА е с противоречиви резултати. Някои проучвания са изчислили, че ПДС се среща в 19% сред пациенти с ОСА, а други са показали много по-високи стойности в порядъка на 60 до 87,2% (46, 283, 339). Патофизиологията на ПДС е мултифакторна. Счита се, че е в резултат от повтарящите се апнеи и хипопнеи, водещи до интермитентна хипоксия, както и на последващите ги пробуждания, причиняващи фрагментация на съня и нарушаване на структурата му (105). ПДС при пациенти с ОСА е независим рисков фактор за възникване на сърдечносъдови инциденти, появата на диабет и затлъстяване (126). Мъжкият пол, младата възраст и високият ИТМ често се свързват с наличие на ПДС (126). Сънливи пациенти с ОСА показват по-лоши стойности на хипоксемия (измерена чрез средна и минимална кислородна сатурация), абнормни стойности на глюкоза и други маркери за инсулинова резистентност, сравнени с пациенти с ОСА и без ПДС. Пациентите с ПДС се подобряват повече по време на лечение със СРАР, сравнени с групата пациенти с ОСА и без ПДС (126). ПДС се смята за един от най-важните фактори по отношение към придържане към лечението със СРАР, тъй като облекчаването ѝ мотивира пациентите да се лекуват, докато пациентите с ОСА без ПДС може да са по-малко

мотивирани, поради липса на изпитване на субективна полза от лечението. Наличието на остатъчна ПДС при ефективно лекуваните пациенти със СРАР може да намали качеството на живот и да увеличи общата сърдечносъдова заболяемост и смъртност (126). Приема се, че този симптом може да се дължи и на различни от ОСА фактори, включващи коморбидни състояния (затлъстяване, депресия и захарен диабет), други заболявания по време на сън (сънна депривация) или странични ефекти на някои медикаменти (198). По отношение на ПДС, пациентите с ОСА могат да се разделят в различни фенотипни групи при които да се прилага различен подход в лечението. Прекомерната дневна сънливост може да се приеме за лека ако засяга еднообразни дейности като съвещания, гледане на телевизия вечер, сънливост след нахранване. Когато се наблюдава при непредвидим ситуации като на работа, среща очи в очи или по време на шофиране се приема за тежка (219). Дневната сънливост е често оплакване в обществото. Засяга по-често младите, отколкото хората в напреднала възраст и диференциалната диагноза на състоянието е трудна (198). Прекомерната дневна сънливост е често срещано оплакване и в неврологичната популация пациенти. Тя може да се свърже с процеси, засягащи централната и периферна нервна система. Структурни мозъчни лезии, вследствие на инсулт, тумори, кисти, съдови малформации или демиелинизиращи плаки могат да доведат до ПДС. Тя е в клиничната картина още на множество токсични и метаболитни енцефалопатии, както и след прекаран енцефалит или травма на главата (130). Епилептиците е по-вероятно да страдат вторично от ПДС, вследствие на приеманите медикаменти, отколкото поради нощна епилептична активност (202). ПДС е често срещана сред невродегенеративните и невромускулните заболявания (130). Тя може да се дължи на директна увреда на мозъчни структури, участващи в регулацията на цикъла сън-бодърстване (напр. стволовата ретикуларна формация или срединни диенцефалонни структури) или поради

различни състояния, нарушаващи непрекъснатостта на съня (нощни пристъпи, прием на различни медикаменти, съпътстващо нарушено дишане по време на сън) (130). Това налага внимателната ѝ оценка и активни търсене на причината ѝ.

2. Хронична умора

Умората и сънливостта са две различни състояния, които често са смесвани в литературата и пациентите трудно могат да ги разграничат (291). Умората се дефинира като преобладаващо чувство на изтощение, липса на енергия и чувство на преумора, свързано с физическа и/или когнитивна функция, което се нуждае да се разграничи от симптоми на депресия, включващи липса на самочувствие, тъга и отчаяние или безнадеждност (291). Оплакванията от умора, отпадналост и липса на енергия са по-чести и по-стресиращи за пациентите с ОСА, отколкото дневната сънливост (147). При пациенти с неврологични болести умората е често срещано оплакване извън контекста на ОСА.

3. Когнитивни нарушения, свързани с ОСА

Свързаната с ОСА сънна фрагментация причинява значителна заболяемост, водеща до нарушени дневни функции (хиперсомния, нарушено внимание и екзекутивни функции) и качество на живот (301). Когнитивните нарушения при ОСА са често срещани. Към тях се причисляват скоростта на информационна обработка, внимание и работна памет, заучаване, бдителност и продължително внимание, визуалното пространствено учене, двигателните функции и конструктивните способности, но ОСА пощадява глобалната когнитивна и езикова функция (21, 38, 302).

1.3.4.2. Нощни симптоми

Различни *нощни симптоми* се установяват при пациентите с ОСА. Най-характерните са хъркането, наблюдаваните апнеи, никтурията, нощно задушаване, инсомнията (219). Срещат се още гастро-езофагеален рефлукс, дискомфорт в гръдната област, енурезис, чести

пробуждания и диафореза. Причинно-следствената връзка с ОСА се потвърждава поради факта, че тези симптоми се подобряват след започване на лечение (170).

1. *Силното хъркане* е водещ симптом при ОСА, тъй като отразява главната патофизиологична причина, лежаща в основата на заболяването, а именно критичното стесняване на ГДП. То се наблюдава при повече от 95% от пациентите (198). Тъй като хабиуталното хъркане е широко разпространено в общата популация като варира от 15 до 47% за мъжете и от 6 до 33% за жените (179, 198), то се явява като несигурен прогностичен фактор за ОСА. Хъркането е причина за лошо качество на съня на партньора на пациента и е прието за независим рисков фактор за дневна сънливост, когнитивен упадък и висок риск от сърдечносъдови заболявания и диабет (18, 92, 129). Хъркането, което се наблюдава от партньора на болния, повече от две ноци на седмица и се среща както в странична, така и в позиция по гръб е по-надежден предиктивен фактор (219).

2. *Наблюдавани апнеи.*

Тези събития са добър диагностичен белег за наличие на ОСА, но не и за тежестта на заболяването (214). Апнеите възникват често и се последват от шумно дишане. Те се прекъсват от събуждания, движение на тялото, задушаване, дълбоко дишане и понякога от хъркане и вокализация (219). Около 75 % от партньорите по легло на пациентите съобщават за наблюдавани апнеи и загрижеността за тези събития се явява основна причина за търсене на медицинска помощ (198).

3. *Никтурия.*

Честотата на никтурията при пациенти с ОСА е значително по-висока от контролните групи (134, 174). Никтурия, дефинирана като ≥ 2 ставания през нощта, се среща при повече от 50% от пациентите с НДС (134). Броят на ставанията корелира с тежестта на ОСА, оценена чрез АХИ (203). Никтурията при пациенти с ОСА се дължи най-вероятно на

повишаване на атриалния натриуретичен пептид (173, 316). Обструктивните респираторни събития, комбинирани с непрекъснатите вентилаторни усилия при ОСА, генерират отрицателно интраторакално налягане, което води до фалшив сигнал за обемно натоварване от страна на сърцето. Хормоналният отговор се състои в повишаване на секрецията на атриалния натриуретичен пептид, вследствие на което се повишава количеството на урина (193, 198, 316).

4. Нощно задушаване и задъхване

Много пациенти с ОСА съобщават за събуждане през нощта с чувство за задушаване, което може да е доста плашещо и вероятно представлява епизод на събуждане по време на обструктивна апнея. Това задушаване почти винаги преминава в рамките на няколко секунди след събуждане (214).

5. Инсомния.

Инсомнията, свързана с поддържане на съня, често се приема като симптом на ОСА и се дължи на нарушения сън, вследствие на честите пробуждания. Въпреки това пациентите с ОСА най-често имат незначителни затруднения при иницирането на съня (214).

1.3.5. Диагностика

Диагностицирането на ОСА изисква комбинирана оценка на типичните клинични характеристики и обективно доказване на нарушено дишане по време на сън. Настоящите доказателства посочват, че опитите да се диагностицира заболяването само по един от двата аспекта е ненадежден (214).

1.3.5.1. Анамнеза и клиничен преглед

Клиничният преглед представлява важна част от оценката на пациенти, за които се подозира, че имат ОСА, въпреки че повечето проучвания показват ограничено й самостоятелно значение за поставяне

на диагнозата (99). Характерните симптоми на ОСА като хъркане и прекомерна дневна сънливост могат да имат алтернативни причини като лоши навици на сън и/или друго заболяване, водещо до нарушен сън. Други данни от прегледа, насочващи към ОСА може да включат необяснима артериална хипертония, затлъстяване (ИТМ повече от 30 кг/м²), лицево-челюстни абнормности, водещи до стесняване на орофарингеалните дихателни пътища, голям език, голяма вратна обиколка (повече от 43 см за мъжете и 41 см за жените) и хипогнатия (302). Понастоящем са разработени множество клинични модели за прогнозиране на ОСА. Те обикновено включват антропометрични данни като ИТМ, шийна обиколка или обиколка на талията и някои типове наблюдавани абнормности по време на сън (хъркане, апнеи, задушаване и/или задъхване) (99, 321). Доказано е, че тези модели имат относително висока чувствителност (76-96%), но сравнително ниска специфичност (13-54%) (271). Използването на кратки и точни скринингови инструменти може е от полза за насочване към ОСА. Смята се, че по-голямата част от нежеланите последствия на заболяването са свързани с повишената дневна сънливост, поради което нейната оценка е от изключителна важност (213). За тази цел се използват обективни и субективни начини на оценка.

1.3.5.2. Обективни оценки за дневна сънливост.

Тест за многократно измерване на латенциите на заспиване (Multiple Sleep Latency Test, MSLT)

Измерва физиологичната склонност на пациента да заспи в тиха среда (309). Това е дневно полисомнографско изследване, състоящо се от 5 на брой 20 минутни записа, повтарящи се през 2 часа и измерващо времето необходимо за заспиване. Сънна латенция по-малко от 5 минути е общоприета стойност за дефиниране на патологична

сънливост. Към момента MSLT не е рутинно изследване за първоначалната оценка и диагностиката на ОСА (195).

Тест за поддържане на будността (Maintenance Wakefulness Test, MWT)

Целта на теста е да измери способността на пациента да остане буден. Състои се в четири полисомнографски изследвания по 40 минути разделени през двучасови интервали. Измерва се също латенцията на заспиване (253).

Много фактори като клиничните условия, състояния преди теста и други, могат да променят резултатите от тези електрофизиологични изследвания. Провеждането на обективни тестове е трудоемко и изисква значителен клиничен опит.

1.3.5.3. Въпросници и скали за оценка на дневна сънливост и ОСА.

Използването на кратки и точни скринингови инструменти е от полза за бързо ориентиране при пациенти със симптоми, суспектни за ОСА (80).

Скала за оценка на дневната сънливост Епуърт (Epworth Sleepiness Scale, ESS). ESS е най-широко използваната скала за субективна преценка на дневната сънливост (75). При нея пациентът оценява по скала от 0 до 3 вероятността да заспи в осем различни ежедневни дейности (47). Общ сбор от резултати повече от 10 се смятат за патологични (270). Субективността на скалата и това, че пациентът сам оценява своите симптоми поставя под въпрос резултата. Всеки субективен въпросник е отворен за непреднамерено пристрастие, целенасочена фалшификация или просто невъзможност на пациента да чете и разбира самите въпроси (47). Въпреки това в литературата има много доказателства за надеждността на оценката с ESS и доближаването на резултатите до обективното измерване на сънливостта посредством MSLT (151, 164). Когато резултатът от ESS се увеличава, времето за латенция на съня намалява. Трябва да се отбележи, че има и противоречиви мнения на автори, които не намират връзка между

латенцията на заспиване и резултатите от ESS (39, 79). Подобни противоречиви доказателства са намерени и при сравнение на ESS с MWT (31, 156). Корелациите между резултатите от ESS и АХИ са разногласни и също не са убедителни (64, 79, 164, 189). В литературата е проучена връзката между резултатите получени от ESS и АХИ, изчислен посредством пълна полисомнография (ПСГ) и лимитираните дихателни полиграфии (ДП). При разглеждане на АХИ ≥ 5 , получен от ДП, ESS показва чувствителност 36% (95% CI: 19% до 57%) и специфичност 0.77 (95% CI: 66% до 86%). Точността при тази гранична стойност варира от 25% до 70%. При разглеждане на АХИ ≥ 5 , получен от ПСГ, ESS показва чувствителност в диапазона 27-72% и специфичност 50%-76%. Точността при тази стойност варира от 51% до 59%. При разглеждане на АХИ ≥ 15 , получен от ПСГ, ESS показва чувствителност в диапазона 21%-58% и специфичност 50%-72%. Точността при тази стойност варира от 46% до 58%. При разглеждане на АХИ ≥ 30 , получен от ПСГ, ESS показва чувствителност в диапазона 53%-63% и специфичност 54%-62%. Точността при тази стойност варира от 46% до 58% (159).

Берлински въпросник (Berlin questionnaire, БВ) е инструмент, който е насочен към симптомите на ОСА. Състои се от 10 въпроса, разпределени в три категории, които са свързани с хъркане, дневна сънливост, артериално налягане и задрямване по време на шофиране. Въпросникът включва още и данни за възрастта, пола, височината, теглото, ИТМ и вратната обиколка. Общата оценка се основава на отговорите на пациентите на всяка една от трите категории. Категорията за хъркане и дневна сънливост са положителни, когато пациентът е посочил персистиране на симптомите (> 3 -4 пъти седмично) в отделните въпроси. За положителна оценка на третата категория се изисква анамнеза за високо кръвно или БМИ > 30 кг/м². Пациенти, определени като високорискови за сънна апнея се нуждаят от положителна оценка при две или повече категории, а тези при които има само една

положителна категория се определят като такива с нисък риск за ОСА (15). Чувствителността и специфичността за лека ОСА ($AHI \geq 5$) е съответно 76% и 45%, за средно тежка ($AHI \geq 15$) – 75% и 42%, а за тежка ($AHI \geq 30$) – 84% и 35%, при изчисляване на АХИ посредством ПСГ (Carur). При разглеждане на $AHI \geq 5$, получен от ДП, БВ показва чувствителност 39% (95% CI: 22% до 59%) и специфичност 68% (95% CI: 56% до 78%). Точността при тази стойност варира от 26% до 68%. При разглеждане на $AHI \geq 15$, получен от ДП, БВ показва чувствителност 76% (95% CI: 44% до 85%) и специфичност 44% (95% CI: 30% до 58%). Точността при тази стойност варира от 38% до 53%. При $AHI \geq 30$, получен от ДП, БВ показва чувствителност в диапазона 76-92% и специфичност 26-42%. Точността при тази стойност варира от 31% до 60% (159). С умерената чувствителност и специфичност, някои автори приемат, че БВ има определена стойност за скрининг на ОСА (26). Други смятат, че има малка стойност по отношение на откриване на ОСА (314). В комбинация с други въпросници като например ESS, може да се постигне по-добра диагностична стойност, дори при пациенти с нисък риск за развитие на ОСА (314).

Въпросникът STOP. Разработен и валидиран за пациенти при периоперативна оценка (82). STOP е акроним от буквите присъстващи във всеки един въпрос. S – snore (хъркане), T – tiredness (умора), O – observed apneas (наблюдавани апнеи) и P – high blood pressure (високо АН). Показва умерена чувствителност и специфичност. За лека ОСА съответно – 87% и 42%, за среднотежка – 89% и 32% и за тежка – 90% и 28%.

Въпросникът STOP – Bang. Включва четирите въпроса от STOP плюс четири допълнителни демографски въпроса, за да се достигне до 8 дихотомни въпроса (да/не) свързани с клиничната характеристика на сънните апнея (хъркане, умора, наблюдавани апнеи, високо кръвно налягане, БМИ, възраст, вратна обиколка и мъжки пол) (82).

Чувствителността и специфичността за лека ОСА са 93% и 36%, за среднотежка – 95% и 27% и за тежка – 94% и 30%, при АХИ получен от ПСГ (159). При АХИ ≥ 5 , получен от ДП, въпросникът показва чувствителност 87% (95% СІ: 80% до 92%) и специфичност 33% (95% СІ: 21% до 48%). Точността при тази стойност варира от 53% до 86%. При АХИ ≥ 15 , получен от ДП, чувствителността е в диапазона 88-94%, а специфичността 24 – 31% Точността при тази стойност варира от 40% до 71%. При АХИ ≥ 30 , получен от ДП, показва чувствителност в диапазона 88-100% и специфичност 20-53%. Точността при тази стойност варира от 27% до 70% (159). Поради своето лесно използване, висока чувствителност и ефективност, въпросникът е валидиран и широко използван в различни популации и пациенти с различни медицински състояния (83). Множество неврологични заболявания са проследени с въпросника за оценка наличие на ОСА. Благодарение на употребата на повече въпросници може да се изготви модел за скрининг, който да повиши възможностите за скрининг за ОСА.

1.3.5.4. Изследване на съня

Налични са няколко типа устройства за диагностициране на ОСА, които се различават по своята комплексност и цена. Пълната полисомнография е приета за златен стандарт при изследването на всички нарушения на дишането по време на сън. Тя предоставя информация за стадите на съня и дихателните и сърдечни параметри. В допълнение се изследват и редица други променливи, включващи позиция на тялото, движения в крайниците и други (214). Състои се от поне 12 канала на записване - електроенцефалография, електроокулография, електромиография, дихателен поток, дихателно усилие, позиция на тялото, микрофон за хъркането, електрокардиография и кислородна сатурация (177). Поради широкото разпространение на ОСА и значителната цена на ПСГ е трудно

изследването на всички пациенти със съмнение за заболяването. Също така не навсякъде е възможно извършването на ПСГ. Разработени са лимитирани устройства – дихателни полиграфи за диагностицирането на ОСА при възрастни, които са по-достъпни. Традиционно, устройствата за изследване на съня са разделени на 4 типа. Първи тип е пълната полисомнография, извършена в сънна лаборатория под наблюдение на сънен техник. Втори тип устройства използват същите сензори като тип 1, но изследването протича без наблюдение от специалист. Тип 3, който е широко използван в днешно време, измерва лимитирани дихателни и сърдечни параметри – две дихателни стойности (усилие за дишането и дихателен поток), кислородна сатурация и сърдечни стойности (сърдечна честота или електрокардиограма). Устройствата от тип 4 измерват само един или два параметри – най-често кислородна сатурация и/или сърдечен пулс, а в някои случаи само дихателен поток) (159). Използването на ДП може да осигури потенциални предимства при пациенти със съмнение за ОСА. Такива предимства включват удобство, комфорт, увеличен достъп до изследването и по-ниска цена (159). Поради липса на електроенцефалографски, електромиографски и електрооколографски канали тези устройства не могат да различат и определят стадията на съня. По този начин може да се пропуснат хипопнеи, свързани с пробуждане. Докато ПСГ идентифицира тежестта на нарушенията на дишането по време на сън (напр. АХИ) по време на актуално време на сън, то ДП определят приблизителна оценка за тежестта (напр. АХИ) спрямо времето на запис. По този начин и точността на устройствата е намалена и се наблюдава увеличен брой на фалшиво отрицателните резултати (269). Поради недостатъчно проучвания за доказване на надеждността и установяване на други нарушения на дишането по време на сън с ДП, се препоръчва използването на ПСГ пред ДП при пациенти с тежки кардиореспираторни болести, потенциална слабост на дихателната

мускулатура, свързана със съня хиповентилация или хиповентилация при будност, хронична употреба на опиодни медикаменти или тежка инсомния (159). Използването на ДП при тези популации пациенти с увеличен риск от развитие на други нарушения на дишането по време на сън, различни от ОСА, може да повиши риска от неправилно диагностициране, грешно лечение, водещо до увеличени дългосрочни разходи за здравеопазването, заболяемост и смъртност. Въпреки това ПСГ в определени ситуации не може да се приложи поради практически причини (хоспитализирани пациенти, нежелание от страна на пациента и др.) и използването на ДП е по-разумното решение, вместо изобщо да не се изследват нарушения на дишането по време на сън (159). Достъпността, по-ниската цена и лесният монтаж позволяват ДП да се използва по-често и да обхваща по-голям брой хора и да се наложи като водещ скринингов метод за ОСА. Множество проучвания са сравнили ПСГ и ДП и са установили надеждността на метода при спазване на международните препоръки. При сравняване на ДП тип 3 с ПСГ при пациенти със съмнение за ОСА и АХИ ≥ 5 е установена чувствителност в диапазона 90–100% и специфичност 30–67%. Точността е в диапазона 79 - 91%. При сравняване на ДП тип 3 с ПСГ при пациенти със съмнение за ОСА и АХИ ≥ 15 е установена чувствителност в диапазона 62–94% и специфичност 25–97%. Точността е в диапазона 59 - 91%. При сравняване на ДП тип 3 с ПСГ при пациенти със съмнение за ОСА и АХИ ≥ 30 е установена чувствителност 87% (95% CI: 77% до 93%) и специфичност 88% (95% CI: 59% до 97%). Точността е в диапазона 71 - 95% (159). Няколко проучвания са оценили използването на ДП спрямо ПСГ при пациенти с коморбидни състояния (напр. сърдечна недостатъчност) и са установили, че при такива с АХИ ≥ 15 чувствителността на ДП е от 64% до 93%, специфичността от 78% до 95%, а точността от 69% до 92% (159). Едно от тях е заключило, че използването на скринингови методи като ДП е полезен инструмент за

изключване на наличието на сънна апнея при пациенти със сърдечна недостатъчност и позволява откриването на високо рискови болни, които да се насочват към ПСГ. Този метод може потенциално да намали нуждите от извършването на скъпоструващата ПСГ (94). Друго проучване е показало, че при пациентите с висок сърдечносъдов риск, ДП може да осигури висока диагностична стойност и да предостави достъпна алтернатива на ПСГ (125). Друго проучване е изследвало точността на ДП спрямо ПСГ при хоспитализирани симптоматични пациенти с различни коморбидности и е установило, че ДП е достатъчно точен метод за откриване на средно тежки и тежки нарушения на дишането по време на сън (225). Такова устройство е ArneaLink Plus. Устройството е широко използвано в различни популации пациенти (51, 192, 234, 342) с отлична чувствителност и специфичност спрямо пълната полисомнография (81). Проучвания са изчислили високи корелационни индекси за обструктивни 85,2% и централни 93,9% апнеи сравнени с получени посредством полисомнографско изследване (265).

Диагностични критерии за обструктивна сънна апнея (277)

Критерии 1 и 2 или само 3 трябва да са покрити

1. Трябва да има едно или повече от следните:

- А. Прекомерна дневна сънливост, не ободряващ сън, умора или безсъние
- Б. Събуждане със задържане на въздух, задъхване или задушаване
- В. Наблюдаване на хъркане, прекъсвания на дишането или и двете по време на сън
- Г. Наличие на артериална хипертония, коронарна болест на сърцето, исхемичен инсулт, сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене, диабет тип 2, болести на настроението или нарушена когниция

Заедно с:

2. Наличие на 5 или повече предимно обструктивни дихателни събития на час сън (полисомнографски) или на час запис (дихателна полиграфия)

Или

3. Наличие на 15 или повече предимно обструктивни дихателни събития на час сън (полисомнографски) или на час запис (дихателна полиграфия)

1.3.6. Лечение

За пълнота на обзора ще бъдат разгледани накратко и методите на лечение. Изборът за лечение зависи от находката от изследването на съня, тежестта на симптомите, придружаващите заболявания и предпочитанията на пациента. Въпреки че тежестта на прекомерната дневна сънливост при пациенти с ОСА варира значително и корелира умерено с АХИ, този симптом остава основна индикация за започване на лечение (261).

Промяна на начина на живот

Намаляване на теглото може да подобри ОСА при пациенти с наднормено тегло. Диетичен подход или преценка за бариатрична хирургия могат да се предложат на пациенти с тежко затлъстяване, но изолирано този подход е с ниска степен на успех. Спазване на хигиена на съня, преустановяване на пушенето, консумацията на алкохол и позиционната терапия с насърчаване на пациентите, при които е установена ОСА с преобладаващи паузи при позиция по гръб, могат да бъдат полезни подходи (270).

Позитивно налягане в дихателните пътища

Лечението с позитивно налягане в дихателните пътища е златен стандарт за лека, средно тежка и тежка ОСА (65). Прилага се посредством назална или лицева маска, свързана посредством тръба към електрическа помпа, която подава налягане и действа като „пневматична шина“, предпазваща колабирането на ГДП (213). Въпреки че стана достъпно едва през 1981 година, в момента това лечение е много популярно и може да бъде доставено с множество модалности, включващи СРАР, позитивно налягане на две нива (bi-level positive airway pressure, ВРАР) и автоматично-титриращо позитивно налягане (auto-titrating positive airway pressure, АРАР). СРАР значително намалява обструктивните дихателни събития и подобрява дневната сънливост, когнитивната функция и качеството на живот (65). Наблюдава се също положителен ефект върху артериалното налягане и вероятно вторично подобрене в други сърдечносъдови нарушения (53, 213). Спецификата на лечението със СРАР може да намали ефективността му. Не всеки пациент може да толерира лечението и проучвания са установили, че процентът пациенти, толериращи терапията са в диапазона 29-85% (334). Промяна на маската, добавяне на овлажнител, различни образователни, подкрепящи и поведенчески подходи могат да подпомогнат придържане към лечението (334). Друг подход за

подобрене на толерирането е промяна на модалността, чрез която се доставя положителното налягане. ВРАР се предпочита при пациенти с ОСА, които не толерират СРАР или е необходимо по-високо налягане (68). АРАР регистрира промяна в дихателния поток поради обструкция и увеличава или намалява подаването на налягане при необходимост. Може да се започне лечение с АРАР при пациенти без сериозни придружаващи заболявания, включващи неконтролирана артериална хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, централна сънна апнея или белодробни болести (42). АРАР може да бъде приложено при пациенти с очаквана промяна на теглото или други физиологични параметри като бременност, пациенти с рецидивиращи миастенни екзацербации, пациенти след бариатрична хирургия или хирургия на ГДП (231).

Устройства за орална апликация (oral appliance)

Устройствата за орална апликация имат за цел да намалят колапса на ГДП чрез издърпване на долната челюст или езика по време на сън. Устройствата за репозиция на долната челюст покриват горната и долната редица зъби и издърпват долната челюст, докато устройствата за задържане на езика го придърпват напред. Тези устройства трябва да бъдат индивидуално настройвани и обикновено изискват многократни посещения при зъболекар за постепенна корекция (37). Има доказателства, че устройствата за орална апликация подобряват ОСА при повечето пациенти, включително и такива с тежка степен на заболяването. Въпреки това те не са ефикасни за всички пациенти и около 1/3 от тях не получават подобрене в състоянието си (307). Ефективността им е по-променлива и по-малка от тази при лечение със СРАР (204).

Хирургични корекции

Множество хирургични техники са разработени с цел да се повлияе точното място на колапса в ГДП. Някои от тези техники са свързани с

носни интервенции (септопластика, полипектомия, намаляване обема на носните конхи), орофаренгиални (тонзилектомия и/или аденоидектомия, вулопалатофарингопластика), интервенции върху горната и долната челюст и такива в хипофарингса (скъсяване на езика или придърпването му) (37). Проучвания са установили, че операциите имат различна ефикасност, но са важен инструмент за лечение на ОСА при избрани пациенти и са показали ефективност при намаляване на заболяемостта и смъртността свързани с болестта (72).

Фармакологично лечение

Няма одобрени лекарства за лечение на ОСА. Мета-анализи и проучвания са оценили и разработили различни стратегии за фармакологично повлияване на ОСА. Тези стратегии са насочени към: увеличаване на дихателния стимул (прогестоген, теофилин и ацетазоламид), увеличаване на мускулния тонус на ГДП (серотонинергични и холинергични медикаменти), намаляване на REM съня (антидепресанти и клонидин), увеличаване на прага на събуждане (есзопиклон) и увеличаване на напречния размер на ГДП или намаляване на повърхностното налягане в ГДП с локална терапия (флутиказон и лубриканти). Има доказателства, че някои лекарства могат да са полезни, но се изискват допълнителни дълготрайни проучвания (211).

Други терапевтични техники

Стимулацията на п. hypoglossus е нов метод за лечение на определени пациенти със средно-тежка и тежка ОСА. Посредством имплантиран електрод се стимулира нерва и по този начин се повлияват дилататорните мускули на ГДП. Няколко проучвания са установили ефикасността на метода при избрани пациенти (107, 167). Разработени са устройства за носно позитивно налягане при издишване, които се поставят херметично пред ноздрите посредством лепило. Представяват механична клапа, която осигурява висока резистентност по време на

издишване, но не и при вдишване. Принципът се основава на това, че колапса на ГДП възниква в края на издишването, поради липса на положително налягане и фазично активиране на мускулите на ГДП (222). Посредством тези устройства се увеличава позитивното налягане по време на издишване и се предотвратява колабирането на ГДП (325).

Натрупват се все повече доказателства, че комбинацията от два или повече метода на лечение могат да осигурят по-голямо намаляване на АХИ и подобрене на симптомите на ОСА (95). Посредством методи, които разпределят пациентите с ОСА в различни фенотипни групи по отношение на патогенетичните механизми и комплексни таргетни терапии към конкретните патофизиологични промени може да се постигне по-добре ефективност и комплайънс на пациентите (103, 108, 328).

1.4. Централна сънна апнея

Терминът централна сънна апнея се отнася за група болести, свързани с нарушения на дишането по време на сън, които се характеризират с повтарящи се епизоди на намаляване или пълна липса на въздушен поток, вследствие на временно намаляване или пълна липса на дихателно усилие (140). ЦСА се дължи на временно нарушение в понтомедуларния пейсмейкър, който генерира дихателния ритъм (148). Специфични типове на ЦСА са Чейн-Стоксово дишане, ЦСА поради прием на опиоидни медикаменти, ЦСА при хора, намиращи се на голяма надморска височина, първична идиопатична ЦСА, ЦСА като нормален феномен, ЦСА при придружаващи заболявания, без Чейн-Стоксово дишане и др. Често ОСА и ЦСА могат да се срещат едновременно, напр. при пациенти със сърдечна недостатъчност или невромускулни болести. Терминът „комплексна сънна апнея“ или по-правилният „ЦСА вследствие на започване на лечение“ се отнася за персистиране или

поява на ЦСА след започване на лечение със СРАР при пациенти с ОСА (261).

За поставяне на диагнозата ЦСА се изисква един от следните симптоми: прекомерна дневна сънливост, трудности в инициирането или поддържането на съня, чести събуждания, неободряващ сън, хъркане или наблюдавани апнеи, събуждане с недостиг на въздух (119). Най-малко 5 централни апнеи или хипопнеи на час сън трябва да са налични при изследване на съня и общият брой на централните събития трябва да е повече от 50% от общия брой апнеи и хипопнеи (90). Чести рискови фактори за ЦСА са възраст над 65 години, мъжки пол, употреба на опиоидни медикаменти, сърдечносъдови и общи медицински болести като сърдечна недостатъчност, исхемичен инсулт, предсърдно мъждене, бъбречна недостатъчност (119). Комбинацията от тези фактори предразполага дихателната система към състояние на нестабилност и потенциално осцилиране между хипервентилация и централни апнеи. Нормално дихателният контрол се регулира от метаболитни процеси и надпонтинно влияние посредством команди от центъра на дишането в медулата към диафрагмата, мускулите на ГДП и други допълнителни дихателни мускули (140). Метаболитният контрол на вентилацията се регулира от различни хеморецептори и механорецептори. Периферните хеморецептори, намиращи се в каротидното тяло и аортната дъга отговарят за промени в парциалното налягане на кислорода (P_{aO_2}) (141). Намаляването на P_{aO_2} води до повишена аферентация от каротидното тяло и като резултат се увеличава минутната вентилация. Степента на това увеличаване се нарича хипоксичен дихателен отговор или хипоксична хемочувствителност (140). Индивиди с увеличена хипоксична хемочувствителност могат да са предразположени към дихателна нестабилност чрез прекомерно повишаване на минутния обем вследствие на малки промени в P_{aO_2} . Обратно индивиди с намален хипоксичен отговор са по-стабилни към промени в газовете.

Каротидното тяло и това в аортната дъга отговарят и за промени в парциалното налягане на въглеродния диоксид (P_{aCO_2}) (140). Основната задача на централните хеморецептори е регулацията в киселинно-алкалното равновесие чрез промени във вентилацията. Тези рецептори са локализирани във вентралната част на медулата и в други нейни части както и в средния мозък (85). Те отговарят първично на промени в рН (и по този начин индиректно на промени в P_{aCO_2}). Намаление в артериалното рН предизвиква компенсаторно увеличаване на минутната вентилация, което води до последващо намаляване в P_{aCO_2} и по този начин се увеличава рН. По-високите стойности на артериално рН водят до компенсаторно намаляване в минутната вентилация и като следствие увеличаване на P_{aCO_2} и намаление на рН. Степента на промените в тези стойности, вследствие на промени в минутната вентилация се нарича хиперкапничен вентилаторен отговор (140). Както хипоксичната хемочувствителност, така и хиперкапничният вентилаторен отговор могат да доведат до висок loop gain, дихателна нестабилност и поява на централни апнеи (148). Към супрапонтинния компонент на вентилацията се включват стимулът на дишане по време на будност, волеви и поведенчески влияния (емоционално състояние, тревожност, извършване на когнитивни задачи. По време на будност, едновременно метаболитният и супрапонтинният контрол са интегрирани и осигуряват нормална газова обмяна чрез стабилен дихателен патерн. По време на сън, супрапонтинният контрол отпада и вентилацията се определя основно от метаболитните механизми. Със заспиването настъпват промени в дихателния контрол. Основният дихателен стимул, както и хиперкапничният вентилаторен отговор са намалени, поради което се наблюдава увеличаване на стойността на еупничния праг на P_{aCO_2} . Едновременно с това при настъпване на съня възниква апнеичен праг на P_{aCO_2} под чиято стойност централната команда за дишане се прекъсва (175).

Нестабилността на дихателния контрол е първичният патофизиологичен механизъм за поява на ЦСА (148). Две основни състояния играят роля в дихателния контрол – увеличен отговор на обратната връзка, т.нар. висок loop gain и намален резерв на CO_2 (100, 330). При пациенти с висок отговор на системата за дихателен контрол ще се предизвика по-голяма дихателна реакция, която ще доведе до по-голяма стойност на хипокапния. Лица с нормална контролна система ще предизвикат по-умерена дихателна реакция, която ще доведе до еукапния или лека хипокапния. Ефектът от отговора или т.нар. plant gain се отнася до степента на промяна в PaCO_2 в отговор на промени в минутната вентилация. Индивиди с висок plant gain ще получат голяма промяна в PaCO_2 при промяна в минутната вентилация, докато при тези с нисък ще се получи по-малка промяна в PaCO_2 (330). Коефициентът на отговор към самото нарушение определя стабилността или нестабилността на системата (227). По отношение на PaCO_2 , ако това отношение е по-малко от единица, отговорът (намаляване в PaCO_2 поради хипервентилация) ще е по-малък от стимула и системата ще се уравни до стабилни стойности на PaCO_2 . Ако това отношение е по-голямо от единица, тогава отговорът (намаляване в PaCO_2 поради хипервентилация) ще е по-голям от стимула (напр. пост-апнеично повишаване на PaCO_2), което ще доведе до поддържане на флукуацията около изходната стойност на PaCO_2 . При комбиниране с намален резерв на CO_2 , цикълът от хипокапния-индуцирани централни апнеи ще даде като резултат: Хиперпнея → Хипокапния → Централна апнея → Хиперкапния → Хиперпнея (140). Друг компонент на вентилаторната нестабилност е фазичното забавяне между сензорните и ефекторните елементи на системата. Наблюдава се естествено фазично забавяне в респираторната система поради циркулаторно време, което трябва да се измени между промяна в артериалните PaCO_2 или PaO_2 в белите дробове и долавянето на тази промяна от хеморецепторите. Това циркулаторно

време е свързано със сърдечния дебит и при нисък сърдечен дебит се получава по-високо циркулаторно време (330). Скорошни проучвания са установили, че интермитентната хипоксия, характерна за ЦСА, може да предизвика увеличаване на вентилаторната нестабилност, което да доведе до влошаване на тежестта на ЦСА (255). Друг потенциален фактор на контролната система е мозъчната съдова авторегулация в отговор на промени на $PaCO_2$, която е основен механизъм за поддържане на стабилно рН в екстрацелуларната течност на мозъка. Намалване на нормалната мозъчна съдова реактивност може да доведе до промени в контролната система с последваща вентилаторна нестабилност (148).

Второто състояние, предразполагащо към респираторна нестабилност, е намаления резерв на CO_2 , при което еупнеичната стойност на CO_2 по време на сън е близка до стойността на CO_2 за апнеичния праг. Когато има достатъчна разлика между тези две стойности, намаляването в $PaCO_2$ е малко вероятно да достигне апнеичния праг и да доведе до появата на централна апнея и последващо нарушение в газообмена. Когато резерва на CO_2 е намален, малки промени в $PaCO_2$ ще доведат до достигане на апнеичния праг (168).

Различните видове ЦСА могат да се обособят в две категории – хиперкапнеичен и еупнеичен/хипокапничен отговор. Отличителна черта на не-хиперкапнеичните централни сънни апнеи е дихателната нестабилност поради увеличен коефициент на отговора на обратна връзка, т.нар. висок loop gain, докато хиперкапнеичните централни сънни апнеи се дължат първично на хиповентилация (239). Хиперкапнеичният отговор се причинява от нарушен дихателен стимул по време на будност, който допълнително се влошава по време на сън. Това нарушение се предизвиква най-често от нарушена централна команда на дишането (стволови лезии, употреба на опиоидни медикаменти, хиповентилационен синдром при затлъстели, вроден централен алвеоларен хиповентилационен синдром) или нарушен

дихателен мускулен контрол (невромускулни заболявания, болести на автономната нервна система, мултисистемна атрофия, миопатии или деформации на гръдната клетка) (119), Към еукапнеичния/хипокапнеичния отговор се причисляват Чейн-Стоковото дишане, ЦСА като нормален физиологичен феномен при заспиване, след пробуждане или след слабо вдишване, ЦСА при хора намиращи се на висока надморска височина, новопоявилата се ЦСА вследствие на лечение със СРАР, идиопатичната ЦСА (140). Чейн-Стоковото дишане се характеризира с най-малко три последователни централни апнеи или хипопнеи, разделени с кресчендо-декресчендо патерн на дихателното усилие с дължина на цикъла не по-малко от 40 секунди и най-малко 5 централни апнеи или хипопнеи за час сън, свързани с такъв дихателен патерн, появяващ се най-малко за два часа по време на сън (41). Патофизиологията на Чейн-Стоковото дишане включва изходно хипокапнеично състояние, водещо до минимална разлика в стойността на CO_2 за апнеичния праг и еупнеичната стойност на CO_2 по време на сън или т.нар. намален резерв на CO_2 , увеличена хипоксична хемочувствителност, нестабилност на мускулите на ГДП, промяна на стадиите и пробужданията, и удължено циркулаторно време. Най-честите предразполагащи фактори за този патерн на дишането са сърдечна недостатъчност, исхемичен инсулт и бъбречна недостатъчност. Чейн-Стоковото дишане при сърдечна недостатъчност се различава от идиопатичната ЦСА и други причини за периодично дишане по дължината на цикъла (с начало от началото на централната апнея и край с следващия кресчендо-декресчендо цикъл), който е над 40 секунди поради удълженото циркулаторно време (119).

Най-добрият подход за лечение на симптоматичните ЦСА е повлияване на подлежащата патология. При пациенти със сърдечна недостатъчност, оптимизирането на терапията и подобряване на сърдечната функция ще подобри ЦСА (37). При ЦСА вследствие на

прием на опиоидни медикаменти се препоръчва тяхното преустановяване. Ако не може да се намери причина за ЦСА, директното ѝ лечение е препоръчително (261). Подаването на кислород при пациенти за които се приема, че хипоксемията е отговорна за подлежащата дихателна нестабилност и сънна фрагментация, би подобрило АХИ (284). Лечението със СРАР може да подобри ЦСА, но е по-малко ефективно от това при ОСА (37). При пациенти с ЦСА и сърдечна недостатъчност, които не могат да дишат самостоятелно, настройка, доставяща фиксирани дихателни обеми при спонтанен режим на ВРАР може да е ефективна (109). Адаптивната-серво вентилация е друга модалност на позитивно налягане в ГДП. Разработена е да подобри дихателната нестабилност, чрез автоматично регулиране на налягането до 90% от предходната средна стойност на минутната вентилация, която се мониторира постоянно. Тази модалност подобрява АХИ и левокамерната фракция на изтласкване при пациенти със сърдечна недостатъчност и ЦСА (28). Медикаменти използвани за лечение на ЦСА са ацетазоламид, който намалява дихателната нестабилност при ЦСА, посредством повлияване на апнеичния праг, продуцирайки хиперкапния. Барбутуратите могат да помогнат на пациенти с ЦСА, въпреки че са дихателни супресанти, тъй като те могат да увеличат активността на *m.genioglossus* и да подпомогнат консолидирането на съня. Золпидем и триазолам могат да се приложат за лечение на идиопатична ЦСА с цел да увеличат апнеичния праг и намалят фрагментацията на съня (28). Необходима е обстойна оценка на пациента и използването на медикаменти е препоръчително при тези, при които няма рискови фактори от респираторно потискане.

1.5. Свързана със съня хиповентилация

Хиповентилацията представлява ниво на алвеоларна вентилация, което е неадекватно за поддържане на нормалния газообмен с резултат

развитие на хипоксия и хиперкапния, които са най-изразени по време на сън. Основната причина включва намален дихателен стимул/отговор и увеличена механична работа на дишане, които си взаимодействат и водят до хиповентилация (214). Дневната хиповентилация, дефинирана като ниво на PaCO_2 повече от 45 mm Hg, може да е съпътстваща, но може и да липсва. Ако е налична, то през нощта има допълнително влошаване. Хиповентилацията се дефинира полисомнографски като наличие на артериално PaCO_2 повече от 55 mm Hg за най-малко 10 минути или увеличаване на PaCO_2 с 10 mm Hg по време на сън спрямо стойности превишаващи 50 mm Hg за най-малко 10 минути при буден пациенти в позиция по гръб (119). Множество състояния могат да доведат до нощна хиповентилация, като най-честите са хиповентилационен синдром при затлъстяване, хиповентилация вследствие на невромускулни болести, хиповентилация, свързана с прием на медикаменти, хиповентилация поради стволови увреди и централна алвеоларна хиповентилация. Най-често се среща хиповентилационен синдром при затлъстяване. За него е характерна триадата от затлъстяване ($\text{ИТМ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), дневна хиповентилация и нарушение на дишането по време на сън, без алтернативна невромускулна, механична или метаболитна причина за хиповентилацията (220). При всички болни със застлъстяване най-честото нарушение на дишането по време на сън е ОСА, като около 90% от пациентите с хиповентилационен синдром имат ОСА, а около 10-20% от затлъстелите пациенти с ОСА имат хиповентилация (76). Разликата между двете групи пациенти е тази, че при хиповентилационния синдром се наблюдава по-голям риск от белодробна хипертония, потечка обструкция на ГДП, абнормно висока механична сила за дихателно усилие поради отслабени компенсаторни дихателни механизми в отговор на хиперкапния и хипоксия (240). Пациентите често се представят с типични за ОСА симптоми: хъркане, наблюдавани

апнеи и прекомерна дневна сънливост, но в същото време имат и диспнея, отоци и други клинични признаци на белодробно сърце (76). Хиповентилационният синдром при затлъстяване е диагноза на изключване, след като не се установи друга причина за хиповентилацията, диагнозата се основава на клиничния преглед, находката от ПСГ и установената хиперкапния при изследването на артериална кръв. Предпочитано лечение е позитивното налягане в ГДП с модалностите СРАР или ВРАР (240). Хиповентилацията е честа находка и при пациенти с невромускулни болести, при които се наблюдава намален витален капацитет и слабост на дихателните мускули. Състоянието допълнително се влошава в REM стадия на съня, при който вентилацията се поема основно от диафрагмата, поради свързаната с REM скелетна мускулна атония. При пациенти, които са зависими от допълнителните дихателни мускули, може да се наблюдава утежнена хиповентилация, особено ако има конкурентна диафрагмална слабост като при миастения гравис или амиотрофична латерална склероза. Симптомите могат да включват прекомерна дневна сънливост, главоболие, лошо качество на съня с нощни кошмари и енурезис. Лечението с неинвазивна вентилация може да подобри симптомите относително бързо и да удължи оцеляването при пациенти с болести на моторния неврон (23). Хиповентилацията може да настъпи след стволова увреда или увреда на гръбначния мозък поради лезия на невронални пътища контролиращи диафрагмата, гръдните и коремни мускули (74). Хипотонията на дихателните мускули може да доведе до рестриктивен дихателен дефект с последваща хиперкапния и хипоксия и увеличена дихателна работа. Това ще доведе до алвеоларна хиповентилация, която ще се влошава по време на сън, особено в REM стадия. Диагностиката се основава на оценка на артериалните газове и извършването на ПСГ. Оптималното лечение е с неинвазивна вентилация (282). Други състояния характеризирани се с централни

дихателни събития и централна алвеоларна хиповентилация са две форми: вродени и придобити. Придобитата централна алвеоларна хиповентилация може да се дължи на увреда в дихателния център в медулата, поради травма, енцефалит, неоплазма или инсулт. Много редкия синдром на вродена централна алвеоларна хиповентилация се наблюдава в първите години от живота и е свързан с хипоксия, хиперкапния и продължителни централни апнеи. В литературата са наблюдавани и случаи на по-късно начало (245).

1.6. Свързана със съня хипоксемия

Свързаната със съня хипоксемия се дефинира като кислородна сатурация по време на сън при възрастни от 88% или по-ниско за най-малко 5 минути при липса на свързана със съня хиповентилация като находка на ПСГ и ДП (41). Може да е налично едновременно присъствие на ОСА и ЦСА, но тези състояния не са основна причина за хипоксията. Състояния като невромускулна слабост или вродени невропатии и миопатии могат да са повишен риск за нощна хипоксемия. Хроничната хипоксия води до полицитемия, белодробна хипертония, сърдечна недостатъчност, сърдечни аритмии и когнитивни нарушения (119).

2. Нарушения на дишането по време на сън и неврологични болести

При пациентите с неврологични заболявания се обръща по-малко внимание на оценката и изследването на нарушения на съня, в това число на дихателни нарушения по време на сън, в сравнение с други соматични болести (119). Лечението на коморбидна сънна апнея при различни неврологични болести набира все по-голямо признание. Спектърът от неврологични състояния, при които неврологичните симптоми се подобряват след лечение на подлежаща сънна апнея расте постоянно (197). Всяка неврологична болест, която води до нарушен тонус в мускулатурата на ГДП може да доведе до тяхната обструкция и

развитие на ОСА, като особено податливи са пациенти с допълнителни рискови фактори. Обструкцията може да възникне на фарингеално ниво поради първична булбарна слабост или поради невъзможност на диафрагмата и допълнителните дихателни мускули да преодолеят промените в резистентността на ГДП (337).

По отношение на периферната нервна система, дихателни нарушения, влошаващи се по време на сън се получават при лезии, засягащи мускулите, невромускулните връзки, нервните коренчета и нервите инервиращи диафрагмата, междуребррените и другите допълнителни дихателни мускули. Пациентите с миопатии често имат фрагментиран сън и прекомерна дневна сънливост. Пациентите с вродени миопатии, дистрофиите и възпалителните болести често развиват сънна апнея. Howard et al. са обобщили, че при пациентите с тези болести се наблюдава прогресивна нощна хиповентилация с последваща дихателна слабост, чести респираторни инфекции или обструктивна сънна апнея (144). Пациенти с възпалителни неврологични заболявания рано развиват дихателни нарушения, а пациентите с пояс-крайник и миотонична дистрофия и вродени миопатии имат дихателни симптоми, развиващи се паралелно със слабостта в крайниците (133). Диафрагмална слабост поради увреда на нервус френикус също води до развитие на сънна апнея. Невропатия на френикуса се наблюдава при наследствената сензо-моторна невропатия тип I, дифтерия, варицела зостер и Гилен-Баре полирадикулоневропатия (10).

При заболяванията на централната нервна система лезии, вследствие на съдови инциденти, травма, неоплазми, инфекции или хирургични процедури включващи гръбначния мозък, мозъчния ствол или мозъчната кора могат да предизвикат сънна апнея. Различни стволони ядра и пътища, участващи в контрола на дишането, могат да се компресират и увредят от сирингомиелия, сирингобулбия, Киари I и Киари II малформации, базиларна инвагинация, платибазия и др. (233).

Придобита централна хиповентилация по време на сън се съобщава рядко при хемимедуларен и много по-често при билатерален медуларен инсулт или булбарна ангиома или първична стволова неоплазия (10). Апнеи могат да възникнат поради медуларна компресия от супратенториални или лезии в задна черепна ямка (епидурални, субдирални, абсцеси, неоплазми) (163). Енцефалитите могат да доведат до централна хиповентилация със значително редуциране на дневната хипоксия и хиперкапничен отговор (10). Нарушенията на дишането по време на сън при неврологични състояния са описани в литературата, но се наблюдават противоречиви данни, малки проучвания и няма изследвания проведени в българската популация.

2.1. Нарушения на дишането по време на сън и исхемичен мозъчен инсулт

Исхемичният мозъчен инсулт или само инсулт (ИМИ) е втората водеща причина за смъртност в световен мащаб и социалните и икономическите последици от него са огромни (40). Рискът за развитието на ИМИ се оценява по отношение на наличието на модифицируеми рискови фактори (напр. артериална хипертония, предсърдно мъждене) и немодифицируеми рискови фактори (напр. мъжки пол, възраст, етнос) (128). В общата популация тези рискови фактори са отговорни за 60-80% от риска (20). Връзката между нарушеното дишане по време на сън и ИМИ е описана първо през 19ти век, но интензивно се проучва след 1980 год. Откриването и лечението на модифицируемите рискови фактори, в това число НДП, може да осигури по-ефикасна стратегия за първична и вторична профилактика на инсулт. Множество проучвания през последните 30 години установиха наличието на двупосочна връзка между ИМИ и НДС: нарушенията на дишането по време на сън като причина (рисков фактор) за ИМИ, но също и като потенциално последицие на инсулта (19).

2.1.1. Нарушения на дишането по време на сън като рисков фактор за инсулт

НДС са силно причинно-свързани с ИМИ. Докато множество проучвания са установили, че хабитуалното хъркане е независим рисков фактор за инсулт с обединен риск от 1.66 (95% CI 1.4 до 2.0) (34), някои от тях не са открили такава връзка (206). Lee et al. са установили, че тежкото хъркане значително увеличава рискът от каротидна атеросклероза, независимо от други доказани рискови фактори, като нощната хипоксия и тежестта на сънната апнея. Вследствие на това се развива хипотезата, че хъркането причинява значима вибрация в тъканите на шията, водещо до турбулентен кръвен поток в каротидните артерии, което потенцира развитието на атером (182). Връзката между хъркане и инсулт изглежда е значително по-силна, когато се съчетава със симптоми и белези, предполагащи ОСА, като прекомерна дневна сънливост, наблюдавани апнеи и затлъстяване (32). Проучване сред 1022 пациенти е установило, че ОСА е свързана с 2 пъти увеличен риск за инсулт и смърт, след премахване на други сърдечносъдови рискови фактори (336). Голямото популационно проучване Sleep Heart Health Study е показало увеличен риск за съобщен от пациентите инсулт при лица с АХИ > 11. Тази асоциация не е значима след премахване на допълнителните рискови фактори артериална хипертония и ИТМ (287). Резултати от популационното проучване Wisconsin cohort study е показало 3 пъти повишен риск за разпространението на инсулт при пациенти с АХИ \geq 20. Тези резултати се запазват след регулиране на възрастта, пола, ИТМ, консумацията на алкохол и цигари, артериална хипертония и диабет (27). Мета-анализ сред 25 760 пациента с ОСА е показал, че ОСА е свързана с инциденти от инсулт с общ риск от 2,24 (CI 95% 1,57 до 3,19) и сърдечносъдова смъртност с повишен общ риск 2,09 (CI 95% 1,2 до 3,65), особено при пациенти с висок АХИ (33). Друг

мета-анализ при 25 760 души е установил, че относителният риск за възникване на фатален или нефатален инсулт при хора с тежка ОСА сравнен с такива без заболяването е 2,15 (СІ 95% 1,42 до 3,24) (323).

2.1.2. Нарушения на дишането по време на сън след инсулт

Множество проучвания са установили, че около 30-70% от пациентите с инсулт страдат от различни нарушения на дишането по време на сън, което е значително повече от общата популация. Мета-анализ на 29 проучвания с общо 2343 пациента с исхемичен, хеморагичен инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА) е установил, че честотата на нарушено дишане по време на сън с АХИ повече от 5 се среща при 72%, а с АХИ повече от 20 – при 38% от пациентите. Мъжете имат по-висок процент на НДС (АХИ > 10) от жените (65% срещу 48%). Пациентите с последващ инсулт имат по-висока честота на НДС (АХИ > 10) спрямо тези с първи инсулт (74% срещу 57%) (153). Няколко проучвания са установили, че разпространението на нарушено дишане по време на сън е сходно при пациенти с ТИА и с ИМИ. Други са доказали, че нарушеното дишане по време на сън се подобрява след острата фаза на инсулта. Като цяло централните дихателни събития се подобряват повече от обструктивните (33). В периода след инсулт, ОСА е причина за лош функционален изход на третия и дванадесетия месец, по-дълга хоспитализация и рехабилитация (158), увеличена честота за възникване на повторен инсулт (267) и увеличена смъртност (241). При пациенти с инсулт след проследяване в десет годишен период и след регулиране на множество допълнително фактори е установено, че при тези с АХИ ≥ 15 е увеличен рискът от смърт със 75% (273). Друго проучване е установило увеличен риск от смъртност при пациенти след инсулт със средно-тежка и тежка ОСА (АХИ ≥ 20) в пет годишен проследяващ период (208).

2.1.3. Патофизиология на нарушено дишане по време на сън като рисков фактор при пациенти с инсулт

Непосредствените последствия от апнеичните паузи включват хипоксия, хиперкапния, пробуждания от сън, промени в интраторакалното налягане и симпатикова активация (288). Множество хемодинамични, неврологични, метаболитни и възпалителни промени в резултат от дихателните събития могат да обяснят повишения съдов риск от нарушеното дишане по време на сън. Някои от тях включват: (1) увеличена симпатикова активация с увеличен сърдечен пулс, резки вариации в артериалното налягане, сърдечни аритмии, намален сърдечен дебит, променлив мозъчен кръвоток, повишено вътречерепно налягане и др., водещи до намаляване с около 15-20% на скоростта на мозъчния кръвоток по време на респираторните събития, което намалява вазодилатационния резерв и уврежда мозъчната авторегулация; (2) нарушение в ендотелната функция, особено в синтеза на азотен оксид и пътищата на ендотелина; (3) протромботични промени с повишена активност на съсирване на фактор VII, която е маркер на външния коагулационен път, повишена тромбоцитна активация и агрегация; (4) метаболитна дисрегулация с увеличени нива на лептин и нарушен глюкозен толеранс; (5) увеличено възпаление с повишени нива на фибриноген, С-реактивен протеин, възпалителни цитокини и адхезионни молекули; (6) повишен оксидативен стрес, причинен от интермитентната хипоксия и нормоксия (33). Към тези промени може да се добави и възможността от възникване на парадоксална емболизация поради дясно-ляв шънт при пациенти с отворен форамен овале по време на дългите апнеични паузи (19). Хронично, нарушеното дишане по време на сън и дори хабитуалното хъркане, са свързани с развитието на артериална хипертония, която е основен рисков фактор за инсулт (14). Нарушеното дишане по време на сън се свързва също с развитие на коронарна болест на сърцето, миокарден инфаркт, сърдечна

недостатъчност и предсърдно мъждене, които също са рискови фактори за възникване на инсулт (33). Няколко проучвания потвърждават хипотезата, че нарушеното дишане по време на сън може да влоши атерогенезата. Дебелината на интима-медия комплекса на общата сънна артерия е увеличена при пациенти с ОСА, сравнени със здрави контроли, сходни по възраст и сърдечносъдови рискови фактори (344).

2.1.4. Нарушения на дишането по време на сън като следствие от инсулт

Въпреки че пациентите с риск за мозъчносъдови болести често имат нарушено дишане по време на сън преди да получат инсулт, някои го развиват или утежняват като последица от инсулта. Наблюденията, че възстановяването от инсулта е придружено с подобряване на нощните дихателни параметри индиректно подкрепя хипотезата, че нарушеното дишане по време на сън може да се влоши или дори да възникне де ново след инсулт (33). Най-честата форма на нарушено дишане по време на сън при пациенти с инсулт е ОСА. По-рядко се среща ЦСА и Чейн-Стоксово дишане. Последните са чести при по-възрастни хора, тежък и пролонгиран инсулт и левокамерна дисфункция (294). Инсултът може да причини (или влоши налично) НДС чрез множество механизми. Някои от тях включват нарушена координация между ГДП, диафрагмата и междуребрните мускули поради супра- и инфратенториални инсулти. При пациенти с медуларни лезии, намалената дихателна чувствителност към CO_2 , заедно с нарушение в стволите респираторни центрове може да провокират появата на апнеи (222). Други фактори, като хипоксемията поради аспирация или дихателни инфекции, намаляване на волевите гръдни движения от паретичната страна, продължителната позиция по гръб, употребявани медикаменти и сънната фрагментация, могат да играят роля в патофизиологията на НДС при пациенти с инсулт (19). Освен това, дисфагията и дисфункцията на *n. hypoglossus* също е

предпоставка за възникване на НДС (33). Някои научни факти показват, че увредата на специфична мозъчна структура може да наруши дихателния патерн едновременно по време на будност и по време на сън. Въпреки това множество проучвания не са установили връзка между топографията на инсулта и типа и тежестта на НДС (117). Няколко са открили такава асоциация. Така например едно проучване е установило по-висока честота на НДС при стволони инсулти (61), докато няколко други са заключили, че ЦСА е свързана със специфични лезии, засягащи централната автономна система (139). Противоречиви резултати има и по отношение на връзката между етиологията на инсулта и НДС. В проспективно проучване на 355 пациенти с инсулт е открито значимо превалиране на инсулт при събуждане при пациенти с дясно-ляв шънт и дълги апнеични паузи (>20 сек), сравнени с пациенти без тази асоциация. Авторите на това проучване заключват, че дългите апнеични паузи могат да индуцират парадоксален емболизъм (84). Друго проучване е установило, че кардиоемболичните инсулти са по-чести при пациенти, преживели инсулт с налична ОСА, спрямо тези без заболяването и повечето кардиоемболични инсулти се при пациенти със средно-тежка и тежка ОСА (194). Мета-анализ сред 2 343 пациента с исхемичен или хеморагичен инсулт или ТИА е установил, че инсулта с неясна етиология е с по-висока честота за развитие на НДС, в сравнение с определена конкретна етиология, а кардиоемболичната етиология за възникване на инсулт е с по-ниска честота, спрямо други етиологични причини. Този мета-анализ заключава, че имайки предвид множеството механизми, водещи до увеличен сърдечносъдов риск при пациенти с ОСА, не е изненада, че няма разлика в процента на пациентите с микроангиопатична, макроангиопатична и друга етиология (153).

Натрупват се все повече доказателства, които подкрепят по-голямата роля на ОСА като рисков фактор, предхождащ появата на инсулт. Някои от тези доказателства са: (1) ясно припокриване между

рискови фактори за ОСА (включващи АХ, затлъстяване, мъжки пол) и тези за инсулт; (2) висока честота на ОСА при пациенти с ТИА, който е известен рисков фактор за инсулт; (3) наличието на съществуващи анатомични особености при пациенти с остър инсулт и ОСА, сравнени с тези без ОСА; (4) висока честота на ОСА при пациенти с рецидивиращи инсулти и наличието на ОСА след неврологичното подобрене; (5) доказателства от множество проучвания, проведени в общата популация, показващи повишен риск за развитие на инсулт при налична ОСА (199).

Поради доказаното отрицателно влияние на ОСА за изхода на заболяването и дългосрочната преживяемост при пациенти прекарвали ИМИ, оценката за нарушено дишане по време на сън и започването на лечение трябва да се приложи при всички пациенти прекарвали инсулт, както и да се включи в алгоритъма за първична профилактика за мозъчно-съдови заболявания (166, 218). Въпросници за симптомите на ОСА и прекомерната дневна сънливост могат да се използват при пациенти с ИМИ като скринингов метод, въпреки че са показали ниска чувствителност и специфичност, поради нетипичното протичане на заболяването при пациенти прекарвали инсулт (286, 300). Предвид високата честота на ОСА при пациенти с ИМИ и необходимостта от ранно диагностициране се натрупват множество доказателства за ефективността на оценката с портативни устройства. Едно проучване е установило, че скринингът за ОСА при пациенти с ИМИ с портативни устройства е лесно осъществим и има положително влияние за пациентите (165). Друго проучване е потвърдило, че скринингът при тези пациенти се толерира добре (60). Изследване е установило, че пациенти след инсулт се диагностицират чрез пълна полисомнография и лекуват за ОСА респективно след 149.5 и 390.4 дни, докато тези диагностицирани с лимитирани дихателни полиграфи и започване на лечение им се осъществява след 1.7 дни и 62.7 дни (50). Множество други проучвания са установили точността при поставяне на диагнозата

и оценката за тежестта на заболяването в острата фаза на инсулт при използване на скринингови методи като въпросници и лимитирани дихателни полиграфи (16, 154, 243, 318).

2.1.5. Лечение на нарушено дишане по време на сън при пациенти след инсулт

Лечението на НДС при пациенти с инсулт може да се превърне в клинично, техническо и логистично предизвикателство. Терапевтичните стратегии трябва винаги да включват предпазване и ранно лечение на вторичните усложнения (напр. аспирация, дихателни инфекции, болка) след инсулт или избягване на алкохол и седативни медикаменти, които могат да влошат дишането по време на сън. Промяната на позицията на тялото на пациента в острата фаза на инсулта може да подобри кислородната сатурация и да намали тежестта на ОСА с 20% (304). Така например при пациенти със сърдечна недостатъчност, страничната позиция на тялото намалява тежестта на ЦСА (33). Използването на СРАР апарат е златен стандарт за лечение на ОСА, но при пациенти след инсулт дава противоречиви резултати. Това може да се дължи на проблемите с началната адаптация и дълготрайното използване на апарата от страна на пациентите. Различни проучвания са установили първоначална адаптация с апарата - 30-73% от пациентите, които използват СРАР след остър инсулт (35, 91). Дългосрочната употреба е около 11-15% (35, 146), като едно проучване е установило, че използването на 18-тия месец и петата година се наблюдава при 29,4% от пациентите (208). Причини за лошо първоначално приемане на лечението са липсата на помощ през нощта за употребата на СРАР, когнитивни проблеми, дезориентация, проблеми с маската, дължащи се на двигателно увреждане и увеличаване на нощния дискомфорт (91). Други проучвания са установили, че фактори като афазия, функционални увреждания, депресия и намалена когниция след инсулт

са предпоставка за нетолерантност към СРАР (275). Поради тази причина проучванията оценили ефекта от лечението със СРАР дават противоречиви резултати.

Множество проучвания са установили, че лечението подобрява депресията, общото състояние и средното нощно артериално налягане като по този начин намалява смъртността и предпазва от нови съдови инциденти (91, 289). Martinez-Garcia et al. са установили намаляване на повтарящи се сърдечносъдови инциденти, особено ИМИ, на 18-тият месец и на 7-мата година при пациенти с комплайънс към СРАР, сравнени с тези без комплайънс или тези без ОСА като при пациентите без комплайънс към СРАР лечение е установен 5 пъти по-висок риск за повторен сърдечносъдов инцидент (208). Скорошен мета-анализ е показал неврофункционално подобрение при лечение със СРАР (59). Друго проучване е установило, че 5 годишното, дългосрочно преживяване, без възникване на сърдечносъдов инцидент, е по-добро при лечение със СРАР в сравнение с пациенти без такова лечение (242). Повечето проучвания разглеждат рамото с пациенти, на които ще се прилага СРАР като хомогенна, единична група, дори и ако в самата група има пациенти, които нямат комплайънс към лечението. Ако се сравнява само пациентите с комплайънс спрямо нелекуваните със СРАР ще се намери намаляване на риска за следващ инсулт (19). Обобщенията са трудни, защото групите са нехомогенни, затова няма и конкретни изводи. Липсват данни при пациенти с инсулт за наличие на нарушено дишане по време на сън в българската популация.

2.2. Нарушения на дишането по време на сън и невромускулни болести

Невромускулните болести представляват разнообразна група от вродени и придобити състояния, които включват нервите, мускулите и техните връзки. Тези болести могат да имат общи характеристики като

намалена диафрагмална сила, невромускулна слабост на дилататорните мускули в ГДП или кардиомиопатия, всяка от които може да допринесе за развитието на нарушено дишане по време на сън (12). Невромускулните болести могат да засегнат всички мускули, но най-сериозната и основна причина за смърт при тези заболявания е засягането на дихателната мускулатура, което води до развитие на остра и хронична дихателна недостатъчност. При пациентите с невромускулни болести първата индикация за дихателни проблеми възниква по време на сън. От друга страна дихателни проблеми по време на будност е вероятно да се обострят по време на сън (248). Поради тази причина нарушеното дишане по време на сън при тези болести е строг прогностичен фактор за смъртност. Множество проучвания са установили ползите по отношение на преживяемостта и качеството на живот след лечение на нарушеното дишане по време на сън (13, 52). Това налага активното му търсене, посредством скринингови методи, диагностициране и лечение.

2.2.1. Патофизиология

Дишането по време на сън се контролира от механизми, които мигновено събуждат човека при възникване на значителна пречка за осъществяването му. Основните групи дихателни мускули – диафрагмата, междуребррените, допълнителните дихателни мускули и фарингеалните дилататори получават подходящи сигнали от медуларния респираторен център. Контролът на дишането значително се различава по време на NREM и REM съня. Както беше споменато по-рано сънят е свързан с отслабен отговор на дихателния център към хипоксия и хиперкапния и намалена корова команда (43). Хипоксията и хиперкапнията стимулират пробуждане независимо, но когато се комбинират, хипоксията увеличава чувствителността към пробуждане, причинено от покачването в PaCO₂ (88). По време на NREM сънят,

електромиографската активност е увеличена в междуребрните мускули и дихателната честота е намалена, което предполага увеличено съпротивление в ГДП, отразяващо частичното препятствие за потока. Изследвания на фарингеална ЕМГ по време на NREM съня показват намалена активност на орофарингеалните дилататорни мускули, което вероятно допринася за относителното съпротивление в ГДП срещано в този стадий на съня. Минутната вентилация спада по време на NREM съня заедно с намаляване на дихателния обем (87). Дишането е нерегулярно и нестабилно. Кислородната консумация и продукцията на въглероден диоксид спадат по време на съня, което частично определя възникващата хиповентилация и по-ниските метаболитни нужди. От друга страна взаимодействието между негативното интраторакално налягане и орофарингеалната мускулна податливост към колабиране определя вероятността за възникване на апнеи и хипопнеи в допълнение към хиповентилацията (87). По време на REM съня, дихателният обем и дихателната честота са по-променливи от стойностите в NREM сън. В периода на REM сън се наблюдава активна супраспинална инхибиция на мотоневрони, водеща до генерализирана постурална мускулна атония със загуба на тоничната активност в мускулите на езика, фаринкса, ларинкса и междуребрните мускули. Повишената по този начин резистентност в ГДП предразполага до запушване и възникване на ОСА. Мускулната атония в REM съня със запазване функцията на диафрагмата, дори компенсаторно увеличаване на нейния тонус, я прави единственият функциониращ респираторен мускул по време на този стадий. Пациентите, които имат отслабена функция на фарингеални дилататорни мускули и диафрагмата като резултат от дифузни невромускулни заболявания изпитват най-сериозно компроментиране на дихателната си функция по време на REM съня (89).

2.2.2. Рискови фактори

Повечето невромускулни заболявания са рисков фактор за развитие на обструктивна сънна апнея и хиповентилация и нощна хипоксемия. Рисковите фактори са обособени в няколко групи. 1. Към определящите фактори се причисляват диафрагмалната слабост и увредата на п. phrenicus. Диафрагмата може да е отслабена изолирано или в контекста на генерализирано мускулно увреждане. Тази слабост се проявява значително по време на REM съня, когато диафрагмата е единственият дихателен мускул. Пациентите с диафрагмална парализа не могат да дишат в положение по гръб, дори по време на будност (87). Увредата на п. phrenicus, водеща до диафрагмална парализа, може да е част от спектъра на някои дифузни невропатии или болести на моторния неврон. Едностранната парализа е асимптомна, докато двустранната винаги е симптомна и може да е животозастрашаваща. Парезата с частична диафрагмална дисфункция може да се прояви с нарушено дишане по време на сън (87). 2. Към допринасящите фактори се причисляват слабостта в дилататорите на ГДП, водеща до резистентност с развитие на епизоди от ОСА. Сколиоза, заседнал начин на живот, слабост на мускулите в гръдната стена и белодробните микроателектази, възникващи вторично поради хроничната хиповентилация или поради повтарящите се епизоди на аспирация и задръжка на секрети, са други допринасящи фактори увеличаващи риска от развитие на нарушено дишане по време на сън при невромускулни болести (87). 3. Свързани фактори са централната невронална хеморецепторна хипочувствителност и вътрешно-индуцираната хиперсомния, които се наблюдават при някои вродени миопатии. 4. Рискови фактори, водещи до засилване на симптомите, са респираторните инфекции и по-рядко фармакологични интервенции и въвеждане в анестезия (87).

2.2.3. Патерн на нарушено дишане по време на сън

Характерът на нарушеното дишане по време на сън при пациенти с невромускулни болести отразява разпределението на засягане на дихателните мускули. Ако диафрагмата е интактна, но ГДП или междуребрните мускули са с отслабена функция, се предполага преобладаването на обструктивни събития. В контраст, когато пациентите имат значима диафрагмална дисфункция, потискането на междуребрните и допълнителните дихателни мускули по време на REM съня ще доведе до хиповентилация (248).

Обструктивна сънна апнея

Честотата на ОСА е по-висока при различни невромускулни болести като миастения гравис, миотонична дистрофия, полиомиелит, състояние след полиомиелит, латерална амиотрофична склероза и други, спрямо тази в общата популация (7). Патофизиологичните събития при тези болести предразполагат към обструктивни събития са нарушен компенсаторен невромускулен отговор (фарингеална хипотония или невропатия или булбарна дисфункция) и в по-малка степен анатомични и структурни промени (напр. макрогლოსия или намален дихателен обем) (12).

Нощна хиповентилация

С прогресиране на невромускулното заболяване хиповентилация се развива първо в REM (поради постуралната мускулна атония със запазване функцията на диафрагмата, която може да е увредена при тези болести), а след това в NREM съня (217). Хиповентилацията възниква поради комбинирания ефект на спадане на дихателния обем в легнало положение по време на сън и намаляване на вентилаторния отговор към хиперкапнията, в резултат от невромускулната слабост, въпреки запазената централна команда, или от намаляване в хемочувствителността с хронична хиперкапния (71, 152). Степента на прогресия на нощната хиповентилация от изолирано REM събитие до

изразена дневна дихателна недостатъчност варира много между различните индивиди. В някои случаи може да минат месеци и години преди да възникне дневна хиперкапния, докато при други острата дихателна недостатъчност може да е първата индикация за по-генерализирано невромускулно заболяване (122). Множество фактори, които могат да допринесат за тези вариации, са патернът на първичната дихателна мускулна слабост, скоростта на прогресия на дихателната мускулна слабост, възрастта, наддаване на теглото и развитието на остра дихателна инфекция (249).

Псевдоцентрално или диафрагмално нарушено дишане по време на сън

Едно от най-честите дихателни нарушения по време на сън при пациенти с невромускулни болести е хипопнея/хиповентилация с „назъбен като трион“ патерн на десатурационните събития, възникващи по време на фазичния REM сън, което представлява ранно предупреждение за въвличане на дихателната мускулатура (331). Инспираторна ЕМГ активност е запазена, но намалена по време на тези събития, което затруднява интерпретирането им като обструктивни или централни (327). Поради липса на по-специфичен термин са предложени заместителните „псевдоцентрално“ или „диафрагмално“ нарушено дишане по време на сън (12). Тези събития се дължат на потиснатата междуребрена мускулна активност и намаления принос на гръдната клетка към дихателния обем и изместване на цялата дихателна функция към вече слабата диафрагма (327).

2.2.4. Сънна апнея и миастения гравис

Миастения гравис (МГ) е автоимунно хронично невромускулно заболяване, което води до слабост и уморяемост на скелетните мускули. Като част от спектъра на невромускулните болести то води до повишен риск от развитие на нарушено дишане по време на сън. В началните стадии на заболяването само около 1-4% от пациентите имат

дисфункция на дихателната мускулатура, докато в късните стадии около 30-40% от тях биха развили в различна степен слабост в дихателната и орофарингеалната мускулатура и при 15-20% от последните ще е необходима механична вентилация (138, 256).

Възникването на нарушено дишане по време на сън при пациенти с миастения гравис влияе върху качеството им на живот. Това съчетано с бавното развитие на симптомите на НДС, оставащи често неразпознати от пациентите, е важна причина за заболяемост и смъртност (205, 279). Различни проучвания са установили, че честотата на нарушено дишане по време на сън при пациенти с МГ е между 11 и 75% като тази голяма разлика се дължи най-вероятно на разлики във включващите критерии за пациентите (338). Nicolle et al. са установили, че честотата на ОСА при пациенти с МГ е 36% сравнени с честота между 15 и 20% от общата популация. Авторите са изчислили, че ако се добави и прекомерната дневна сънливост честотата на ОСА е 11% сравнена с 3% в общата популация (230). ОСА е докладвана в 21.05% (4 от 19) (256), 38.46% (5 от 13) (201), 55% (11 от 20) (260), 60% (6 от 10) (292) и 75% (12 от 16) (22) при пациенти с МГ, които са добре контролирани медикаментозно. Stepanisky et al. са установили, че 60% от пациентите в тяхното проучване страдат от ЦСА (303). Докато някои проучвания са установили, че продължителността на заболяването е рисков фактор за развитие на ОСА (292), то други не са установили подобна връзка (230, 338). Противоречиви факти има и по отношение на други рискови фактори. Едно проучване е установило, че рисковите фактори за развитие на НДС при пациенти с МГ са сходни като при тези от общата популация и само честотата е по-висока (299). Други са показали, че мъжкият пол, напредналата възраст, повишения ИТМ, слабостта в диафрагмата, нарушени белодробни капацитети, рестриктивни белодробни болести, дневна алвеоларна хиповентилация и нарушени дневни кръвни газови концентрации са чести рискови фактори за

развитие на ОСА при пациенти с МГ (135, 260, 292). Едно проучване е установило, че употребата на азатиоприн повишава честотата на ОСА при пациенти с МГ, докато друго е намерило по-висока честотата на ОСА при пациенти с МГ, лекувани с кортикостероиди в предходните 12 месеца (230, 338).

Честота на прекомерната дневна сънливост, оценена чрез ESS, при пациенти с МГ е дала противоречиви резултати при различните проучвания (116). Quera-Salva et al. намират около 33% от изследваните пациенти с МГ (4 от 12) да съобщават за прекомерна дневна сънливост (260). Nicolle et al. са установили патологично висок резултат от ESS при 25% (21 от 84) от тяхната група пациенти (230), докато Prudlo et al. са открили, че 31.5% (6 от 19) страдат от лека или средно-тежка дневна сънливост (256). Докато едно проучване е установило, че ESS може да не е адекватен инструмент за оценка на прекомерна дневна сънливост при пациенти с МГ, сравнена с обективни методи (MSLT и MWT) (161), то друго е заключило, че прекомерната дневна сънливост, оценена чрез ESS и Берлинския въпросник показват добра чувствителност за откриване на ОСА при пациенти с МГ (235). Въпреки препоръките за използване на пълна полисомнография за диагноза при пациенти с невромускулни болести, едно проучване е изследвало пациенти с МГ посредством портативно домашно устройство и е установило наличието на ОСА при 41% от пациентите (сходно с резултатите от проучвания посредством ПСГ) и е показало четири значими предиктора за наличие на ОСА (ИТМ, възраст, мъжки пол и употреба на азатиоприн) (338). Прави впечатление, че проучванията са върху малък брой болни и с различна методология. Използването на лимитирани дихателни полиграфи може да увеличи достъпа на пациентите до възможността за изследване, да намали разходите, да намали времето за провеждане на изследването, да увеличи комфорта на пациентите, като по този начин може да открие в по-голям процент нарушено дишане по време на сън и

при тази популация пациенти. Amino et al. са докладвали, че намаляването на тежестта на МГ е свързано и с намаляване на тежестта на нарушеното дишане по време на сън (22). Множество проучвания са доказали ползите от лечение със СРАР или ViРАР при пациенти с миастения гравис, както и други невромускулни болести (89). Липсват данни за разпространението, клиничните и антропометрични характеристики на ОСА сред българските пациенти с МГ.

2.3. Нарушено дишане по време на сън при множествена склероза

2.3.1. Епидемиология

Проучванията за нарушено дишане по време на сън при пациенти с множествена склероза (МС) показват противоречиви резултати като най-голяма разлика се отчита по отношение на разпространението му – между 0 и 87% (137). Тази променливост се дължи най-вече на разлики в дизайна на проучванията, изследваната популация пациенти и методологията. Повечето проучвания не са създадени, за да измерят честотата на НДС при МС. Множество от тях са ретроспективни или включват определена популация пациенти с МС. По отношение на методологията голяма част от проучванията са използвали пълна полисомнография, докато други са използвали лимитирани дихателни полиграфии или въпросници. Определянето на дихателните събития по време на сън в различните проучвания също се различават по отношение на скориянето и дефиницията им. Neau et al. са изследвали 25 пациенти с ПСГ и не са установили нито един с ОСА (228). Друго проучване е установило, че само 8% (2 от 28) от последователни пациенти с МС покриват критериите за ОСА (309). Ferini-Strambi et al. са изследвали 25 последователни пациенти с МС от които при едва 12% е открита ОСА с АХИ > 5, но < 8.8 събития за час. Двама от тези пациенти са с предимно централни апнеи с налични стволони лезии, а останалите трима са били с

ОСА (115). При проучване на пациенти с МС и налична умора, пациенти с МС без умора и контролна група не е намерена разлика в разпространението на ОСА и при нито една група не е установена ОСА (при всички АХИ е бил под 5) (77). Подобно проучване със сходни групи пациенти са провели и Каунак et al. и също не са установили нарушено дишане по време на сън под формата на ОСА или повишена резистентност в ГДП (162). Множество проучвания са показали и много по-висок процент разпространение на ОСА при пациенти с МС. Така например Тројан et al. са изследвали проспективно 33 последователни пациенти с МС и са установили, че 2/3 от тях (70%) имат ОСА, дефинирана чрез АХИ >15 за час (314). Проучване сред 38 пациенти с МС е установило, че 87% от тях имат ОСА и нарушеното дишане по време на сън и други разстройства на съня са значително свързани с когнитивните функции при пациенти с МС (53).

Няколко проучвания са показали, че наличието на ОСА е свързано с умората при пациенти с МС. При едно от тях е установено, че 27% от пациенти с умора и МС имат ОСА, докато при само 2,5% от пациентите с МС без оплаквания от умора е открито нарушено дишане по време на сън (319). При друго проучване, честотата на ОСА при пациенти с МС и при контролна група от общата популация е сравнително висока, съответно 58% и 47% като е установено, че тежката умора е строго свързана с тежка ОСА. Дихателните събития по време на сън и в двете групи на това проучване са били основно хипопнеи, свързани само с пробуждания (без десатурации). Авторите са калкулирали и АХИ, свързан с кислородни десатурации и са установили честота на ОСА в групата с МС и в контролната група пациенти съответно 11% и 16% (157).

По отношение на ЦСА сред популация пациенти с МС, различни проучвания са установили честота между 0 и 8%, като повечето от тях не са открили наличие на ЦСА сред пациенти с МС (115, 162, 319). По-

висока честота на ЦСА при пациенти с МС може да се дължи на демиелинизиращи лезии, засягащи дихателния център в понса или централните хеморецептори, разположени в ретротрапезоидното ядро в продълговатия мозък. Всяка увреда на тези неврони може да наруши контрола на дишането и да причини централни апнеи по време на сън (210). В подкрепа на тази теория, ретроспективно проучване на Braley et al. е установило, че при пациенти с МС и документирани стволони лезии е по-вероятно да се наблюдава по-висок АХИ и повишен индекс на централни апнеи спрямо пациенти с МС без стволони лезии съответно - АХИ от 21 спрямо 11 и индекс на централни апнеи 6 спрямо 1 (57). Друго проучване проведено с респираторна полиграфия е установило, че сред 19 пациенти с МС при трима (16%) е наблюдавана ЦСА, без да е открита ОСА и при само един от тези трима пациенти е налична документирана стволонна плака (192).

Честотата на ОСА сред пациенти с МС, базирана на въпросници, е показала по-константи стойности – между 36 и 56%. (11, 102, 200, 232). Данните от тези проучвания трудно се интерпретират, тъй като въпросниците отразяват висок риск за наличие на ОСА, без да могат да поставят клиничната диагноза. Най-употребяваните въпросници за наличие на риск за ОСА – Берлинският въпросник и STOP-Bang, са широко използвани в общата популация, но не е ясно до колко са подходящи за пациенти с МС. Една от причините, те да не са точни при пациенти с МС е наличието и в двата въпросника на умора, която играе важна роля при оценяването. По този начин въпросниците могат да объркат възможността за откриване на свързана със съня специфична последица, в контекста на заболяването МС, при което умората е изключително чест симптом, който се среща при над 75% от пациентите (54). Докато умората и сънливостта са две различни състояния, тази разлика може да е трудно определяема при някои пациенти с МС. В допълнение въпросниците са създадени на базата на добре известни

рискови фактори за развитие на ОСА в общата популация. Не е ясно до колко тези рискови фактори играят същата ключова роля за развитието на нарушено дишане по време на сън при пациенти с МС и поради тази причина е необходимо провеждането на допълнителни проучвания при тези пациенти посредством едновременно използване на въпросници и полисомнографски и/или чрез дихателна полиграфия изследвания. Поради широкото преобладаване на умора сред пациентите с МС, свързана в някои случаи и с дневна сънливост, проучванията посредством въпросници за дневна сънливост (напр. ESS) са дали противоречиви резултати. Докато някои проучвания са установили, че повишената дневна сънливост е пряко свързана с наличие на ОСА, то множеството проучвания са я причислили като част от оплакванията от умора и не я определят като предиктор за наличие на ОСА при пациенти с МС (157, 252, 319).

2.3.2. Рискови фактори

От резултатите до сега е прието, че повишаване на възрастта се счита за рисков фактор за възникване на ОСА при пациенти с МС, но все още не е ясно дали това повишаване причинява ОСА чрез същите механизми както при общата популация или специфични фактори при дългогодишна давност на МС може да са включени (137). Няколко проучвания са установили, че пациентите с по-малка възраст имат по-малък шанс за развитие на ОСА, както и обратното (11, 162, 228). Затлъстяването се смята за друг рисков фактор за развитие на ОСА при пациенти с МС. Смята се, че големите разлики в честотата на ОСА сред пациенти с МС е поради факта, че не всички проучвания са изчислявали ИТМ. Резултатите от проведените до сега проучвания са показали, че високият АХИ е свързан с по-високи стойности на ИТМ (57, 157, 314). Много болни с МС и нисък индекс на телесна маса също са показали по-висока честота на ОСА, спрямо общата популация, което предполага

други патофизиологични механизми за възникването ѝ в тази популация пациенти (155, 157). По отношение на пола се знае, че ОСА е 2-3 пъти по-честа при мъжете в общата популация, но МС се среща много по-често при жени. Две проучвания са установили, че честотата на ОСА при мъжете с МС е 60% и 14.2%, спрямо тази при жените – 33% и 11%. Това показва, че подобно на общата популация, мъжкият пол е рисков фактор за развитие на ОСА при пациенти с МС (155, 319). По отношение на инвалидността на пациентите с МС измерена чрез Expanded Disability Status Scale (EDSS) не е намерена сигурна връзка между наличието на ОСА и оценката по EDSS. Някои проучвания са показали връзка между висок EDSS и висок риск за ОСА (11, 69), докато при други не е установена такава корелация (162). Това противоречие най-вероятно се дължи на факта, че EDSS е добър инструмент за оценка на клиничната и функционална инвалидност, оценена чрез моторния и амбулаторен дефицит, но корелацията ѝ с броя лезии и мозъчна атрофия е слаба (възможни по-добри предиктори за честотата на СА при пациенти с МС) (137).

2.3.3. Патофизиологична връзка

Налични са множество възможни и потенциални двустранни връзки между МС и нарушено дишане по време на сън и по-специално ОСА и ЦСА, водещи до порочен кръг между двете болести. По отношение на МС като причина за възникване на ОСА и ЦСА се приема демиелинизиращите лезии и възпалението. Лезии в мозъчния ствол могат да повлияят дихателния център директно или да са ключов компонент при обратната връзка към контролния център. Лезии в гръбначния мозък могат да увредят косвено моторните неврони, контролиращи дихателните мускули. Възпалението при МС може да играе роля за възникване на нарушено дишане по време на сън. При двете болести – МС и СА се наблюдава промени в цитокините –

повишаване на TNF- α , IL-6, IL-1 β . Противовъзпалителна терапия с entrasept (антагонист на TNF- α) може да подобри тежестта на ОСА в общата популация, което предполага, че болест-модифициращата терапия при МС с противовъзпалителни медикаменти може също да има благоприятен ефект върху ОСА (321). Няколко проучвания са установили по-ниска честотата на ОСА при пациенти с МС, приемащи имуномодулираща терапия (11, 250). Ключова роля на СА като причина за МС имат хроничното възпаление и интермитентната хипоксия. Противъзпалителното състояние при ОСА може да повлияе на възпалителните процеси участващи при МС, което да доведе до прогресиране на болестта или увеличаване на пристъпите (137). Като една от хипотезите за прогресия на плаките при пациенти с МС се приема релативната хипоксия („virtual hypoxic”), представляваща състояние на намалена кислородна консумация и загуба на енергия, въпреки нормалните доставки на кръв и кислород, което води до клетъчна смърт. Релативната хипоксия се причинява от увреда в митохондриите, най-вероятно вследствие на хронична оксидативна увреда (313). Когато мозъчната тъкан е засегната от релативна хипоксия, допълнителна интермитентна хипоксия в резултат на СА може да влоши невродегенерацията. В подкрепа на това, проучвания са установили, че натовареността с лезии при МС се случва в зони на главния и гръбначния мозък, които са гранични по отношение на доставката на кръв от различни мозъчни артерии, което ги прави по-малко перфузирани и повече податливи към намаляване на мозъчния кръвоток. Предполага се, че възстановяването на нарушената оксигенация може да забави прогресията на заболяването (207). Няколко проучвания са установили положителен ефект от лечение със СРАР при пациенти с МС и съпътстваща ОСА (86, 155). Липсват данни за честотата и характеристиката на ОСА при пациенти с МС сред българската популация пациенти.

3. Изводи от литературния обзор

Нарушеното дишане по време на сън и по-специално обструктивната сънна апнея са по-често срещани при пациенти с неврологични заболявания, в сравнение с общата популация. Данните от литературата са противоречиви. Проучвания са установили различна честота на разпространение на ОСА сред неврологично болни пациенти. По отношение на рисковите фактори също има противоречива информация. Клиничната характеристика на основното неврологично заболяване се приема, че играе роля за наличието на ОСА, но все още липсват категорични данни кои фактори са определящи. Антропометрични показатели на пациентите може до голяма степен да подпомогнат разграничаването на пациентите с неврологични заболявания, имащи риск за наличие на нарушено дишане по време на сън. Поради своето широко разпространение сред неврологично болните пациенти, скринингови методи като въпросници и портативни устройства, могат да улеснят диагностицирането на ОСА. Не са провеждани изследвания в българска популация при пациенти с различни неврологични заболявания. Поради своите многобройни здравословни ефекти, откриването на ОСА сред пациентите с неврологични заболявания и лечението ѝ би имало благоприятен ефект не само върху основното заболяване, но и като цяло върху качеството на живот.

ГЛАВА II: ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

1. ЦЕЛ

Целта на настоящето проучване е да се определи честотата и характеристиката на дихателните нарушения по време на сън при скрининг на пациенти с различни неврологични заболявания.

2. За да се постигне целта се изготвиха следните **ЗАДАЧИ**

1. Да се изследва честотата на нарушено дишане по време на сън при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт.
2. Да се изследва честотата на нарушено дишане по време на сън при пациенти с миастения гравис.
3. Да се изследва честотата на нарушено дишане по време на сън при пациенти с множествена склероза.
4. Да се определят антропометричните и клиничните характеристики спрямо наличието на ОСА при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт.
5. Да се определят антропометричните и клиничните характеристики спрямо наличието на ОСА при пациенти с миастения гравис.
6. Да се определят антропометричните и клиничните характеристики спрямо наличието на ОСА при пациенти с множествена склероза.
7. Да се определят рисковите фактори за наличие на сънна апнея при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт.
8. Да се определят рисковите фактори за наличие на сънна апнея при пациенти с миастения гравис.
9. Да се определят рисковите фактори за наличие на сънна апнея при пациенти с множествена склероза.
10. Да се определи необходимостта от скрининг за нарушено дишане по време на сън посредством въпросници и изследвания при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт.

11. Да се определи необходимостта от скрининг за нарушено дишане по време на сън посредством въпросници и изследвания при пациенти с миастения гравис.
12. Да се определи необходимостта от скрининг за нарушено дишане по време на сън посредством въпросници и изследвания при пациенти с множествена склероза.
13. Да се изготви модел за определяне на риска от сънна апнея при пациенти с неврологични заболявания.

ГЛАВА III: КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Клиничен контингент

Осъществени са проспективно проучване върху 145 последователни пациенти приети за лечение в Клиника за интензивно лечение на нервни болести (КИЛНБ) към МБАЛНП „Св. Наум“, лаборатория за изследване на съня на КИЛНБ към МБАЛНП „Св. Наум“ и второ отделение по множествена склероза към клиниката за нервни болести за двигателни нарушения към МБАЛНП „Св. Наум“ с неврологични диагнози исхемичен мозъчен инсулт, миастения гравис и множествена склероза. Всички включени в изследването пациенти дадоха информирано съгласие за провеждане на процедурите съобразно зададения протокол, като преди това получиха детайлна информация за процедурите, които ще бъдат проведени. В проучването не бяха включени пациенти с тежки придружаващи дихателни, сърдечни и психиатрични заболявания, както и пациенти с доказано нарушено дишане по време на сън или суспектна друга сънна патология, която би компроментирала изследването. Пациентите бяха разпределени в две основни групи:

I Група – 72 пациента с неврологични болести, изследвани в период 2017-2019 год.

IA група – 25 пациента с исхемичен мозъчен инсулт

IB група – 24 пациента с миастения гравис

IC група – 23 пациента с множествена склероза

II Група – 73 пациента с обструктивна сънна апнея, без придружаваща друга неврологична симптоматика. Пациентите са със симптоми на ОСА, без тежки придружаващи сърдечно-съдови или дихателни заболявания, насочени от лекари или самонасочили се. Изследвани са в периода 2016-2018г.

2. Документални методи

За целите на настоящия дисертационен труд беше прегледана подробно медицинската документация на всеки един от изследваните пациенти, която включваше епикризи от предходни хоспитализации, резултати от невроизобразителни, неврофизиологични и лабораторни изследвания.

3. Демографски методи

Изследвани бяха две основни демографски характеристики – пол и възраст на пациентите.

4. Клинични методи

Снета беше подробна анамнеза, соматичен и неврологичен статус. Бяха включени въпроси за основни сърдечно-съдови рискови фактори – наличие на артериална хипертония, дислипидемия, захарен диабет, исхемична болест на сърцето, предсърдно мъждене, прекаран ИМИ. Бяха оценени основни антропометрични данни – ръст, тегло, ИТМ, обиколка на шията и талия. ИТМ беше измерен на базата на данните от телесното тегло и височината (теглото се раздели на височината в m^2). Пациенти с ИТМ под 12 и над 60 бяха изключени от последващите анализи. Шийната обиколка (ШО) се измери в средата на шията – на нивото на крико-тиреоидния хрущял. Талията се измери в най-високата точка над пъпа, на нивото на *crista illiaca anterior superior*

При пациентите с ИМИ се взе под внимание тежестта на инсулта, оценена чрез National Institutes of Health Stroke Scale (*NIHSS*) при постъпването им в отделението. Етиологията на инсулта беше определена по класификацията TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) като макроангиопатия (атеротромботична), микроангиопатия, кардиоемболия, друга етиология (напр. дисекация на каротидна артерия, коагулопатии) и неясна етиология. Топографски

инсултите бяха разделени на кортикални, кортикално-субкортикални, субкортикални, таламични, инфратенториални и множествени.

При пациентите с миастения гравис се оцени давността на заболяването, наличието и броя на миастенните кризи, съпътстващото лечение с антихолинестеразни медикаменти, кортикостероиди и имunosупресори. Определи се наличието на тимектомия и/или съпътстваща тимусна патология. Пациентите бяха разпределени според клинична класификация на Американската фондация по миастения гравис (Myasthenia Gravis Foundation of America Clinical Classification, MGFA-CC).

При пациентите с множествена склероза (МС) се оцени давността на заболяването. Според клиничния ход пациентите бяха разделени в три групи: пристъпно-ремитентен ход (ПРМС), първично-прогресиращ (ППМС) и вторично-прогресиращ ход (ВПМС). Определи се степента на инвалидизация, която беше обективизирана, чрез скалата EDSS (Виж глава. Инструментални методи). Разгледани бяха резултатите от проведени МРТ изследвания на глава, където се взе под внимание наличие на понтинна лезия. Отбеляза се настоящо лечение с имуномодулираща терапия.

5. Инструментални методи

Осъществиха се следните инструментални методи:

- Кардиореспираторна полиграфия. Всички пациенти бяха изследвани посредством ArneaLink Plus – многоканално, тип 3 устройство, измерващо въздушния поток, посредством назална канюла за налягане, дихателните движения посредством сензор за усилие поставен на гръден колан и кислородната сатурация и сърдечния пулс чрез пулсоксиметър.

Дихателните събития се определиха спрямо настоящите препоръки на Американската академия по медицина на съня (American Academy of Sleep Medicine, AASM). За обструктивна апнея се прие дихателно събитие при което се наблюдава намаляване във въздушния поток $\geq 90\%$ спрямо изходното ниво, продължаващо ≥ 10 секунди. Хипопнея се дефинира като дихателно събитие при което се наблюдава $\geq 30\%$ редукция на въздушния поток, свързано с кислородна десатурация $\geq 4\%$, продължаващо ≥ 10 секунди. Централна апнея се определи като дихателно събитие, при което се наблюдава намаляване във въздушния поток $\geq 90\%$ спрямо изходното ниво, продължаващо ≥ 10 секунди, съчетано с липса на дихателно усилие за целия период на събитието. Посредством устройството се изчисли АХИ, който представлява сумата от всички апнеи и хипопнеи за час запис. По този начин пациентите се определиха в няколко категории: без ОСА – АХИ по-малко от 5, лека ОСА – АХИ между 5 и 14; средно-тежка ОСА – АХИ между 15 и 29 и тежка ОСА – АХИ над 30. Допълнително устройството изчислява и индекс на обструктивни апнеи (броя обструктивни апнеи за час запис, ИОА), индекс на централни апнеи (броя централни апнеи за час запис, ИЦА), индекс на смесени апнеи (броя смесени апнеи за час запис, ИСА) и индекс на хипопнеи (броя хипопнеи за час запис, ИХ). Друг важен индекс е индексът на кислородна десатурация (ИКД), който представлява броят на събитията за час запис, при които кислородната сатурация спада с 4% от изходното ниво. Определени бяха още средната кислородна сатурация, най-ниската кислородна десатурация и изходната кислородна сатурация. Устройството дава данни за средната, най-ниска и най-висока сърдечна честота по време на записа. В проучването се включиха записи, чиято продължителност е над 4 часа и са извършени до четвъртия ден на хоспитализацията при неврологичните заболявания.

- Компютърна томография (КТ) на главен мозък за оценка локализацията на исхемичния мозъчен инсулт

- КТ на медиастинум за оценка наличие на тимусна патология при пациенти с миастения гравис
- NIHSS скала – за оценка тежестта на исхемичния мозъчен инсулт. Като за лек инсулт се смята 0-4 точки, за умерен 5-15 точки, умерено тежък – 16-20 точки и тежък > 20 точки.
- Клинична класификация на Американската фондация по миастения гравис
 - Клас I – всякаква очна слабост
 - Клас II – Лека генерализирана мускулна слабост. Може да е налична и очна мускулна слабост от всякаква тежест
 - Клас II а – Предимно са засегнати крайниците, аксиалната мускулатура или и двете. Може също да са засегнати в по-малка степен орофарингеалната, дихателната мускулатура или и двете
 - Клас II б – Предимно са засегнати орофарингеалната, дихателната мускулатура или и двете. Може също да са засегнати в по-малка или еднаква степен аксиалната и мускулатурата на крайниците
 - Клас III – Средно-тежка мускулна слабост, засягаща друга освен очната мускулатура. Може също да е засегната очната мускулатура в различна степен
 - Клас III а – Преобладаващо засягане на мускулатурата на крайниците, аксиалната мускулатура или и двете. Може в по-малка степен да е засегната орофарингеалната, дихателната мускулатура или и двете
 - Клас III б – Преобладаващо е засегната орофарингеалната, дихателната мускулатура или и двете. Може също да са засегнати в по-малка или еднаква степен аксиалната и мускулатурата на крайниците или и двете.
 - Клас IV – тежка мускулна слабост, засягаща друга освен очната мускулатура. Може също да е засегната очната мускулатура в различна степен

- Клас IV а – Преобладаващо е засегната мускулатурата на крайниците, аксиалната мускулатура или и двете. Може в по-малка степен да е засегната орофарингеалната, дихателната мускулатура или и двете
- Клас IV б – Преобладаващо е засегната орофарингеалната, дихателната мускулатура или и двете. Може също да са засегнати в по-малка или еднаква степен аксиалната и мускулатурата на крайниците или и двете
- Клас V – При извършена интубация, с или без механична вентилация, с изключение на интубиране при рутинни постоперативни грижи. Използването на назо-гастрална сонда без интубация класифицира пациента в Клас IV б
- Тест за оценка на степента на инвалидизация EDSS при пациенти с множествена склероза
- Скала за сънливост на Epworth (ESS) – при всички пациенти. Като прекомерна дневна сънливост се разбира невъзможност за поддържане на будно и бдително състояние, непозволяващо извършването на ежедневните функции, при което пациентите заспиват неволево в неподходящи време и място. При тази скала пациентът оценява със стойности от 0 до 3 вероятността да заспи в осем различни ежедневни дейности. Скалата дава оценка от 0 до 24. Резултати повече от 10 се смятат за патологични по отношение на прекомернатата дневна сънливост.
- Въпросник STOP-Bang – при всички пациенти. Съдържа 8 дихотомни въпроса. Заглавието е акроним от буквите присъстващи във всеки един въпрос. S – snore (хъркане), T – tiredness (умора), O – observed apneas (наблюдавани апнеи), P – high blood pressure (високо артериално налягане), B – elevated body mass index (повишен индекс на телесна маса), A – age over 50 (възраст над 50), N – neck circumference (шийна обиколка над 43 см за мъж и 41 см за жени) и G

– gender (пол). Отговор на въпросника с ≥ 3 се приемат за рискови за наличие на ОСА.

- Берлински въпросник (БВ) – при всички пациенти. Въпросникът е насочен към симптомите на ОСА и се състои от 10 въпроса, разпределени в три категории, които са свързани с хъркане, дневна сънливост, артериално налягане и задрямване по време на шофиране. Въпросникът включва още и данни за възрастта, пола, височината, теглото, ИТМ и шийната обиколка. Общата оценка се основава на отговорите на пациентите на всяка една от трите категории. Категорията за хъркане и дневна сънливост са положителни, когато пациентът е посочил персистиране на симптомите (> 3 -4 пъти седмично) в отделните въпроси. За положителна оценка на третата категория се изисква анамнеза за високо кръвно или ИТМ >30 кг/м². Пациенти, определени като високорискови за сънна апнея се нуждаят от положителна оценка при две или повече категории, а тези при които има само една положителна категория се определят като такива с нисък риск за ОСА.

Скалите ESS, Берлинският въпросник и въпросника STOP-Bang са използвани след разрешение на авторите им.

6. Статистически методи

За обработка и анализ на емпиричните данни от проведените изследвания в дисертацията са приложени последователно статистически методи. Подборът на методите е направен съобразно целите и задачите на емпиричното изследване, от една страна, и вида и обема на получените данни от друга.

Изпълнението на всички статистически методи в дисертацията е проведено с помощта на статистически софтуерен пакет IBM SPSS, версия 20.

6.1 Едномерни емпирични разпределения и обобщаващи статистически характеристики

Всеки от изследваните показатели в емпиричното изследване е представен с променлива от съответния тип в зависимост от статистическата скала, с която е измерен.

За установяване разпределението на случаите по отношение на отделни изследвани показатели, в дисертационния труд са построени подходящи едномерни емпирични разпределения. Емпиричните разпределения са представени по целесъобразност таблично, с помощта на абсолютни и относителни честоти. За всяко от разпределенията са изчислени оценки на основните обобщаващи характеристики:

- Средна аритметична – за количествените показатели
- Относителен дял - за неметрираните (категорийни) показатели
- Стандартна грешка на оценките

Стандартните грешки на оценките за средната аритметична и относителния дял са изчислени при условия на безвъзвратен подбор и безкрайна генерална съвкупност, тъй като нейния обем на практика не може да се установи. За целта е използвана формулата:

$$S.E. = \frac{St.Dev.}{\sqrt{n}}$$

където: *St.Dev.* е стандартно отклонение в извадката от изследвани пациенти; *n* е броя на изследваните в извадката пациенти.

6.2 Методи за статистическа проверка на хипотези

При изпълнение на поставените в изследването задачи, свързани с анализ на емпирични данни, са приложени различни статистически тестове за проверка на хипотези съобразно изследователските цели и начина на измерване на отделните показатели.

За доказване на статистически значима разлика между стойностите на изследваните показатели при пациенти с различна степен на заболяването сънна апнея, измерена със специфичен индекс – апнея-хипопнея индекс (липса на заболяване, нисък, среден и висок риск от заболяването), са приложени статистически методи за проверка на хипотези съобразно типа на съответните променливи и условията за приложение на теста. За показателите, представени с количествени променливи първоначално е приложен тест на Колмогоров-Смирнов за проверка на нормалност на разпределението на всяка от променливите. При доказано нормално разпределение, за доказване на разлики е приложен параметричен ***t*-тест на Стюдънт**. При всеки от проведените тестове е проверявана *нулевата хипотеза*, че няма статистически значима разлика между средните стойности или относителните дялове на съответните показатели при два различни вида заболявания, срещу *алтернативната хипотеза*, че има такава статистически значима разлика. При разпределение на количествените променливи различно от нормалното, както и по отношение на дихотомните променливи, за доказване на разлики между групите пациенти е приложен непараметричен **U-тест на Ман-Уитни**. Анализите са проведени както по отношение на общата съвкупност от изследвани пациенти, така и по групи пациенти с 3 различни придружаващи заболявания – исхемичен мозъчен инсулт, миастения гравис и множествена склероза и за контролна група пациенти без придружаващи неврологични заболявания. Същият метод е приложен и за сравнения на изследваните показатели между групите с посочените заболявания, като е сравнявана всяка група с останалите и групата на пациенти с едно от трите заболявания и контрола. Всички статистически проверки са проведени при 5% риск за грешка.

За анализ на връзката между степента на заболяването сънна апнея и показатели, представени с променливи на номинална и ординална

скала, е приложен χ^2 - анализ. При всяка от проведените статистически проверки на хипотези с помощта на **теста на Пирсън** е проверявана *нулевата хипотеза*, че няма статистически значима разлика в проявлението на съответния показател при пациентите с различна степен на заболяването (липса, слаба, средна и силна степен), т.е. няма значима връзка между степента на заболяването и проявлението на съответния показател, срещу *алтернативната хипотеза*, че има такава разлика. Всички статистически проверки са проведени при 5% риск за грешка.

При приложението на всички методи за проверка на хипотези е използвана една специална величина, а именно вероятността на емпиричната характеристика на прилагания тест, обозначаваща в статистическия анализ обикновено като ***p-value***. Тази величина има една и съща роля при всички статистически тестове за проверка на хипотези, а именно тя участва в правилото за вземане на решение. Когато вероятността на емпиричната тест-характеристика, ***p-value***, е по-малка по стойност на приетия риск за грешка α , *нулевата хипотеза се отхвърля* и обратно. Тази характеристика е използвана във всички процедури за статистическа проверка на хипотези в настоящето изследване. При всички тестове в дисертационния труд е използван 5% риск за грешка, т.е. $\alpha = 0,05$.

6.3 Корелационен анализ

Корелацията между различни параметри е анализирана с помощта на корелационни коефициенти. По отношение на количествените показатели е приложен обикновен **корелационен коефициент на Пирсън**. В рамките на анализа е оценявана статистическата значимост на всеки от изчислените корелационни коефициенти с помощта на **z-тест** при 5% равнище на значимост. Силата на зависимост между степента на заболяването и неколичествените показатели е измерена с

помощта на непараметричен **ета-коефициент**. Приложените корелационни коефициенти приемат абсолютна стойност в границите от 0 до 1, като колкото по-голяма е стойността, толкова по-силна е корелацията между изследваните величини. Корелацията между степента на заболяването и изследваните показатели е изследвана както за общата съвкупност от пациенти, така и по отделни групи съобразно придружаващото заболяване.

6.4 Клъстерен анализ

За идентифициране на основните показатели, които характеризират степента на заболяването сънна апнея при пациенти без придружаващи заболявания и при такива с придружаващи заболявания – исхемичен мозъчен инсулт, миастения гравис и множествена склероза, е проведен **нейерархичен клъстерен анализ при 3 групи**. *Ключов разграничител* на обособените групи (клъстери) от пациенти е степента на заболяването, оценена чрез АХИ. Анализът е проведен както по отношение на цялата съвкупност от изучавани пациенти, така и по групи пациенти с определени придружаващи заболявания. В рамките на анализа с помощта на **ANOVA F-тестове на Фишер** е определена диференциращата способност на всеки от включените показатели. На тази база са дефинирани ключови параметри, които могат да заемат основна роля при диагностицирането на заболяването сънна апнея и неговата степен на проява при различни пациенти. Анализът е проведен както по отношение на съвкупността от различните групи пациенти с неврологични болести, така и по отношение на пациенти без придружаващи такива и с придружаващи заболявания – исхемичен мозъчен инсулт, миастения гравис и множествена склероза. Това позволява да се обособи специфичен подход при диагностициране на пациенти с различни клинични състояния.

6.5 ROC (Receiver Operating Characteristic Analysis) анализ

За определяне на диагностичните възможности на изследваните показатели. Всяко вероятно прагово ниво на показателя отговаря на определена двойка чувствителност и специфичност, изобразени графично чрез ROC – кривата. Чувствителността характеризира способността на метода при наличие на заболяване да определя правилно болните индивиди като болни, а специфичността е способността на метода при отсъствие на заболяване да определя правилно здравите индивиди, като здрави.

6.6 Бинарна логистична регресия (Binary Logistic Regression)

За количествена оценка на факторната зависимост на една бинарна променлива и различни факторни променливи (категорийни или количествени). Получената статистика отношение на шансовете (Odds Ratio – OR) показва степента и посоката на въздействие на изследвания фактор върху бинарната зависима променлива.

ГЛАВА IV: РЕЗУЛТАТИ

1. Клинико-демографска характеристика и антропометрични данни

1.1 Пациенти с неврологични болести

В проучването са включени 72 пациента с неврологични болести, изследвани в периода 2017-2019 година. От тях 34 (48,6%) са мъже и 38 (51,4%) са жени (фиг.1). Възрастовият диапазон е от 26 до 84 години. Средната възраст е 51,8 (SD=14,9). Средната възраст на мъжете е 57,8 (SD=15,5), а на жените е 46,4 (SD=12,1).



Средният индекс на телесна маса е 25,9 (SD=6,3). Шийната обиколка е в диапазона от 31 до 50 см, със средна стойност 38,8 см (SD=4,8). Талията е в диапазона от 70 до 137 см със средна стойност 95 см (SD=16,5) (табл.1)

Табл. 1 Разпределение на пациентите по антропометрични параметри. ИТМ=индекс на телесна маса, ШО=шийна обиколка

	Брой	Минимална	Максимална	Средна	Стандартно отклонение
ИТМ (кг/м ²)					
Общо	72	15,8	46,7	25,9	6,3
Мъже	34	18,8	41,6	27,1	5,2
Жени	38	15,8	46,7	24,7	7,1
ШО (см)					
Общо	72	31	50	38,8	4,8
Мъже	34	36	50	42,5	3,6
Жени	38	31	45	35,5	2,9
Талия (см)					
Общо	72	70	137	95	16,5
Мъже	34	80	136	103	13,9
Жени	38	70	137	87,7	15,3

1.2. Пациенти с исхемичен мозъчен инсулт

От пациентите с неврологични болести 25 са с исхемичен мозъчен инсулт. От тях 19 (76%) са мъже, а 6 (24%) са жени. Възрастовият диапазон е от 48 до 84 години, със средна възраст 66,3 години (SD=9,6). Средният ИТМ при тях е 29,3, а средната обиколка на шията и талията са съответно 42,8 см и 107,9 см. (табл.2)

Табл.2 Демографски и антропометрични показатели на пациенти с исхемичен мозъчен инсулт ИТМ=индекс на телесна маса, ШО=шийна обиколка, Т=талият

	Брой	Минимална	Максимална	Средна	Стандартно отклонение
Възраст	25	48	84	66,3	9,6
ИТМ	25	21,6	46,7	29,3	6,1
ШО	25	35	50	42,8	4,3
Т	25	86	136	107,9	13,4

1.3. Пациенти с миастения гравис

От пациентите с неврологични болести 24 са с миастения гравис. От тях 9 (37,5%) са мъже, а 15 (62,5%) са жени. Възрастовият диапазон на пациентите е от 27 до 67 години със средна възраст 47,9 години (SD=12,4). Средният ИТМ при тях е 24,6, а средната обиколка на шията и талията са съответно 37,2 и 90,4 см (табл.3).

Табл.3 Демографски и антропометрични показатели на пациенти с миастения гравис
ИТМ=индекс на телесна маса, ШО=шийна обиколка

	Брой	Минимална	Максимална	Средна	Стандартно отклонение
Възраст	24	27	67	47,9	12,4
ИТМ	24	15,8	45,8	24,6	6,3
ШО	24	32	43,5	37,2	3,0
Талия	24	70	137	90,4	14,6

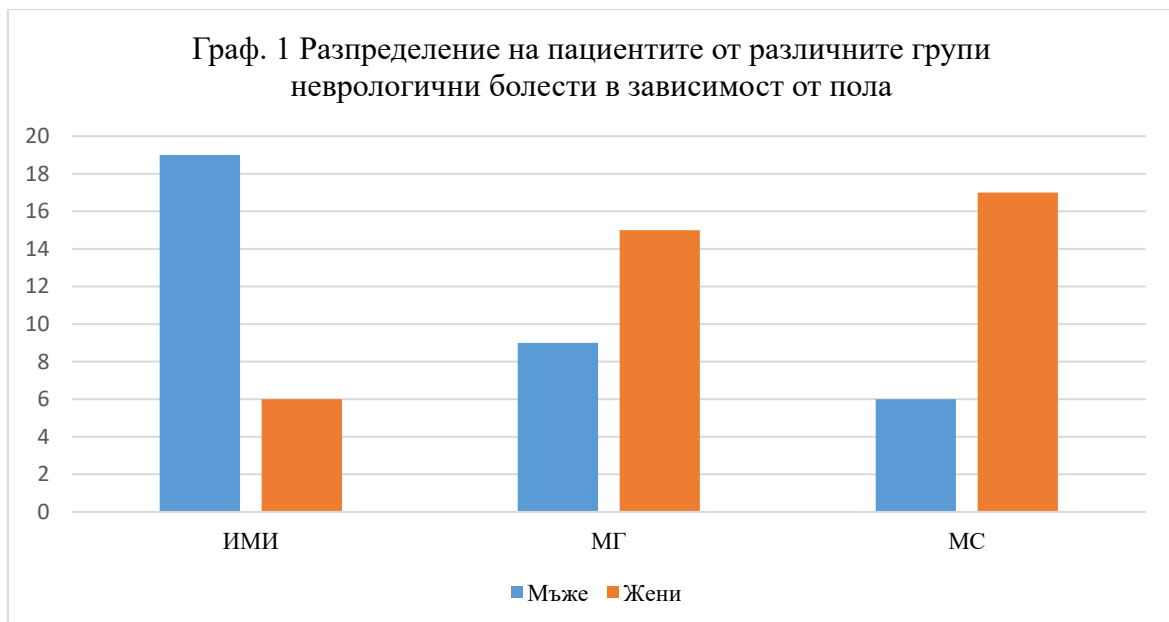
1.4. Пациенти с множествена склероза

От пациентите с неврологични болести 23 са с множествена склероза. От тях 6 (26,1%) са мъже, а 17 (73,9%) са жени. Възрастовият диапазон на пациентите е между 26 и 53 години със средна възраст 40,1 години (SD=7,5). Средният ИТМ при тях е 23,4, а средната обиколка на шията и талията са съответно 36 и 85,7 см (табл.4).

Табл.4 Демографски и антропометрични показатели на пациенти с множествена склероза
ИТМ=индекс на телесна маса, ШО=шийна обиколка

	Брой	Минимална	Максимална	Средна	Стандартно отклонение
Възраст	23	26	52	40,1	7,5
ИТМ	23	18,8	34,6	23,4	5,1
ШО	23	31	46	36,1	4,1
Талия	23	70	114	85,7	12,4

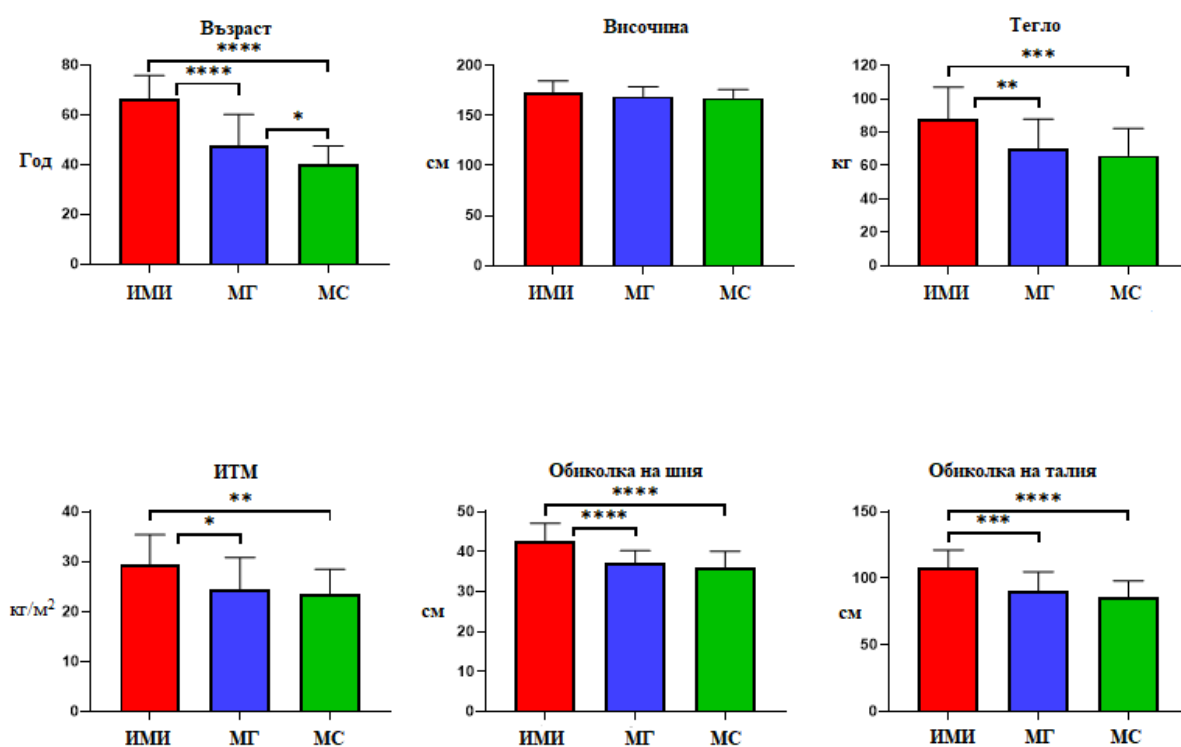
По отношение на възрастта се установи статистически значима разлика между трите групи неврологични пациенти ($p=0,000$). Най-отчетлива беше между пациентите с инсулт – те са значително по-възрастни, сравнени с пациентите с миастения гравис ($p=0,000$) и с тези с множествена склероза ($p=0,000$). При пациентите с инсулт преобладава мъжкия пол и разликата с пациентите с миастения гравис ($p=0,014$) и пациентите с множествена склероза ($p=0,001$) е статистически значима. Последните две групи пациенти са с по-висок процент на женския пол, както и със статистически значима разлика помежду им ($p=0,031$) (граф.1).



При сравняване на трите групи пациенти по отношение на ИТМ също се отчете статистическа значима разлика ($p=0,000$). Пациентите с инсулт са с по-висок ИТМ спрямо тези с миастения гравис ($p=0,017$) и с множествена склероза ($p=0,002$). Подобна зависимост между трите групи пациенти се откри и по отношение на обиколката на шията ($p=0,000$) и талията ($p=0,000$). Пациентите с инсулт показаха по-висока обиколка на шията спрямо тези миастения гравис ($p=0,000$) и тези с множествена склероза ($p=0,000$). При сравняване на стойностите на талията пациентите с инсулт също показаха статистически значими по-

големи стойности спрямо тези на миастения гравис ($p=0,000$) и на пациентите с множествена склероза ($p=0,000$). Между последните две групи пациенти не се откри статистически значими разлики в тези параметри (фиг. 2).

Фиг. 2 Сравнение на трите групи неврологични пациенти по отношение на антропометричните показатели.



1.5. Пациенти с новооткрита обструктивна сънна апнея

В проучването са включени и 73 пациенти с новодиагностициран синдром на обструктивна сънна апнея. Тези пациенти са без придружаващи неврологични болести. От тях 70 (96%) са мъже, а 3 (4%) са жени. Възрастовият диапазон е от 27 до 78 години със средна възраст

50 години (SD=11,6). Средният ИТМ е 34,2 см, а средната обиколка шията и талията са съответно 46 и 118 см (табл.5).

Табл.5 Демографски и антропометрични показатели на пациенти с новодиагностициран синдром на обструктивна сънна апнея ИТМ=индекс на телесна маса, ШО=шийна обиколка

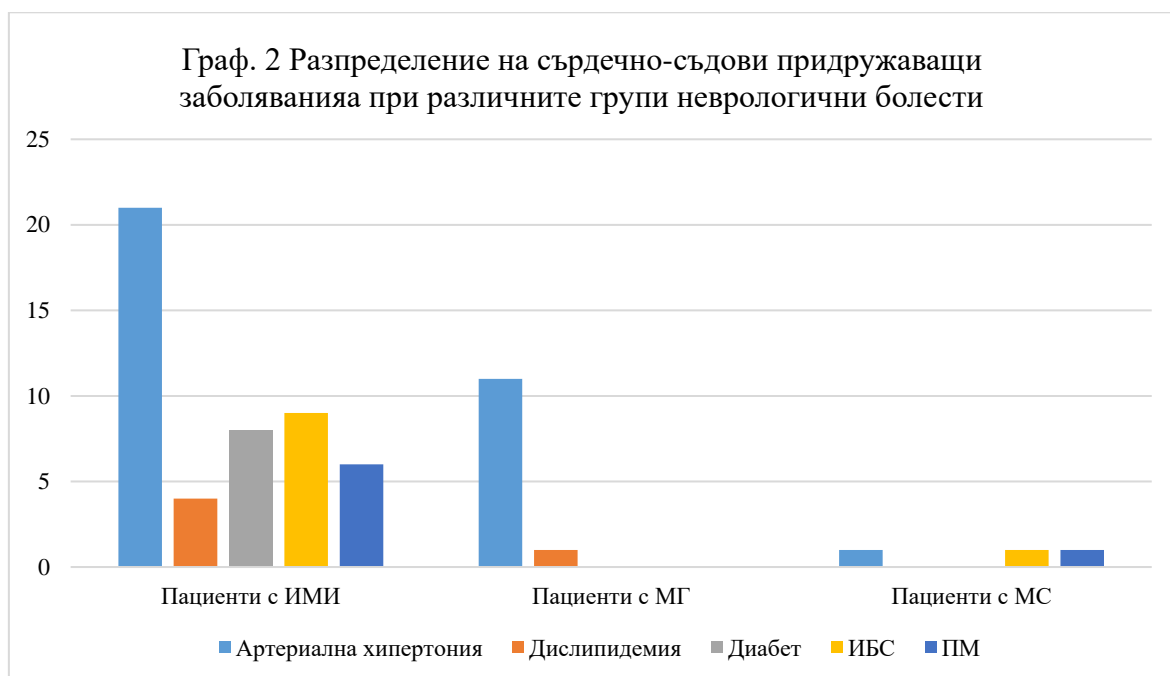
	Брой	Минимална	Максимална	Средна	Стандартно отклонение
Възраст	73	27	78	50	11,6
ИТМ	73	23,7	50	34,2	6,6
ШО	73	39	54	46	3,5
Талия	73	97	152	118	13,5

По отношение на възрастта пациентите с новооткрита сънна апнея са статистически значимо по-млади от пациентите с инсулт ($p=0,000$) и по-възрастни от пациентите с множествена склероза ($p=0,000$). Не се различават значимо от пациентите с миастения гравис. По отношение на пола се отчете статистическа значимост при сравняване на групата с новооткрита сънна апнея с останалите неврологични групи, въпреки че пациентите с инсулт и пациентите с новооткрита апнея са с преобладаващ мъжки пол. При сравняване по отношение на ИТМ се установи, че пациентите с новооткрита апнея са статистически значимо с по-висок индекс спрямо пациентите с инсулт ($p=0,000$), с множествена склероза ($p=0,000$) и с миастения гравис ($p=0,000$). Идентични резултати се установиха и при сравняването по отношение на обиколката на шията и обиколката на талията.

2. Оценка на сърдечно-съдовите придружаващи заболявания при различните групи пациенти

При пациентите се взе под внимание наличието на сърдечносъдови заболявания, които биха могли да имат отношение към нарушено

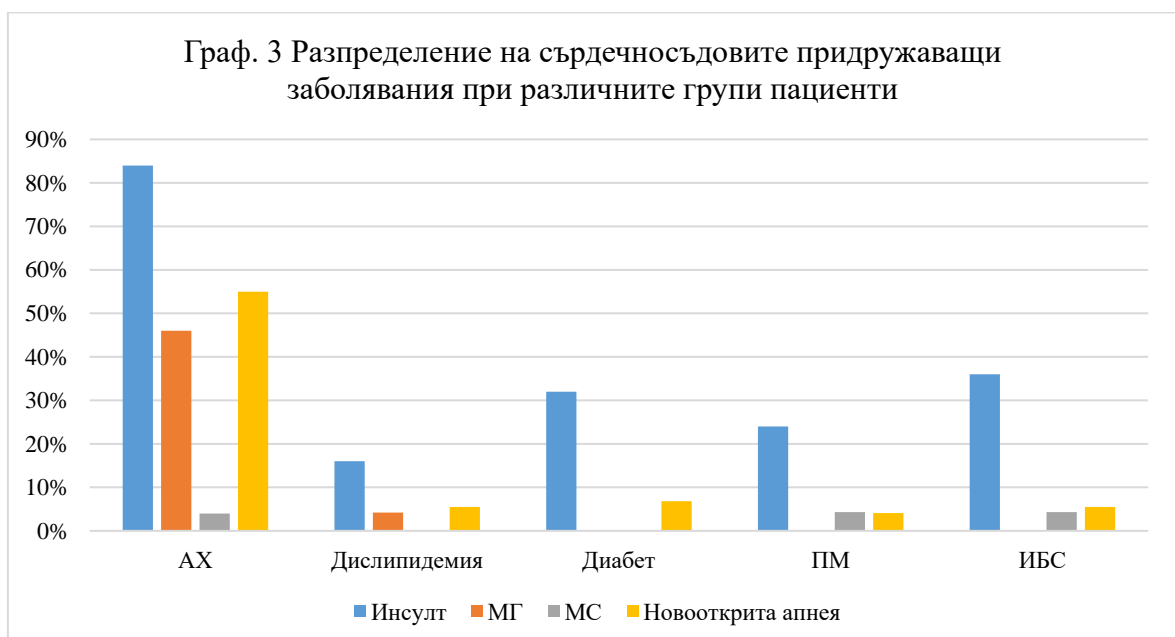
дишане по време на сън. В общата неврологична популация се установи, че 33 (46%) от пациентите имат артериална хипертония, 5 (7%) имат дислипидемия, 8 (11%) имат диабет, 10 (14%) имат исхемична болест на сърцето и 7 (10%) са с предсърдно мъждене (граф.2). Най-много придружаваща сърдечно-съдова патология се установи при пациентите с ИМИ като при 21 от тях се наблюдава артериална хипертония, при 4 – дислипидемия, при 8– диабет, при 9 - исхемична болест на сърцето и при 6 пациента е налично предсърдно мъждене. От пациентите с миастения гравис 11 пациента са с артериална хипертония, при 1 от тях е установена дислипидемия и липсва наличието на диабет, исхемична болест на сърцето и предсърдно мъждене. При пациентите с множествена склероза един е с данни за артериална хипертония, един с исхемична болест на сърцето и един с предсърдно мъждене, без наличие на пациенти с дислипидемия и диабет.



При сравнение на пациентите с инсулт спрямо тези с миастения гравис се откри статистически значима разлика по отношение на артериалната хипертония ($p=0,005$), диабет ($p=0,003$), ИБС ($p=0,001$) и

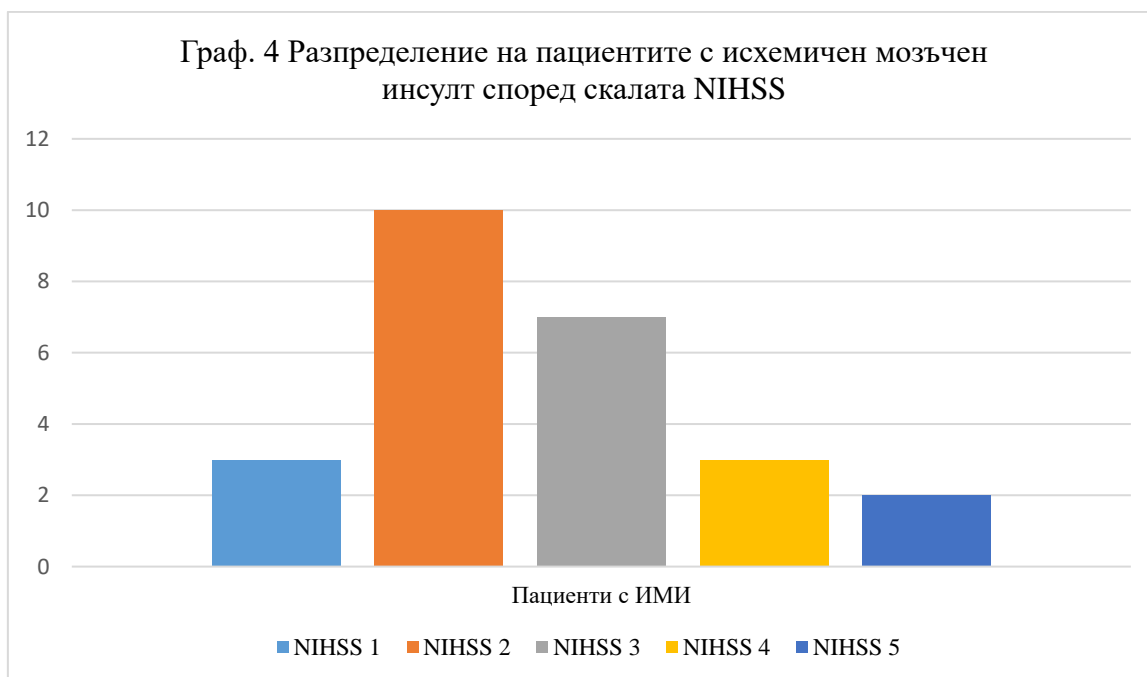
ПМ ($p=0,011$). Пациентите с инсулт сравнени с пациентите с множествена склероза показаха също статистически значими разлики по отношение на всички изследвани сърдечно-съдови болести, а именно артериална хипертония ($p=0,000$), дислипидемия ($p=0,047$), диабет ($p=0,003$), ИБС ($p=0,008$) и ПМ ($p=0,057$). При сравнение на пациентите с миастения гравис и множествена склероза се откри статистическа значима разлика по отношение на артериалната хипертония ($p=0,001$).

При 40 (55%) от пациентите с новооткрита сънна апнея се установи артериална хипертония, при 4 (5%) – дислипидемия, при 5 (7%) диабет, при 4 (5%) – исхемична болест на сърцето и при 3 (4%) предсърдно мъждене. По отношение на артериалната хипертония тези пациенти се различават от пациентите с инсулт и множествена склероза, а приличат на пациентите с миастения гравис. По отношение на дислипидемия показват сходство с пациентите с инсулт и с пациентите с миастения гравис, а се различават от пациентите с множествена склероза. По отношение на диабета се различават от пациентите с инсулт, а приличат на пациентите с множествена склероза и миастения гравис. Същата прилика се установява и по отношение на предсърдно мъждене и исхемична болест на сърцето (граф.3).



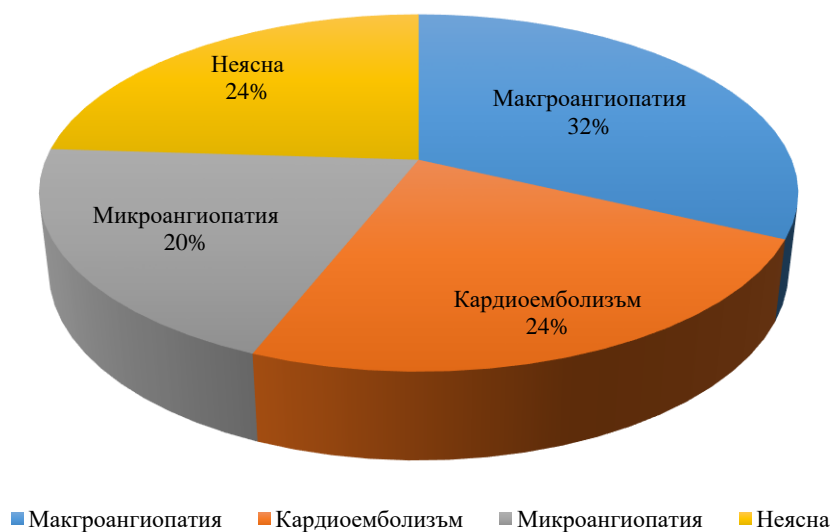
3. Клинична характеристиката на пациентите с исхемичен мозъчен инсулт

По отношение на тежестта на инсулта, оценена чрез скалата NIHSS, пациентите постъпиха с оценка от 1 до 5 със средна стойност 2,6 (SD=1,1) (граф.4).



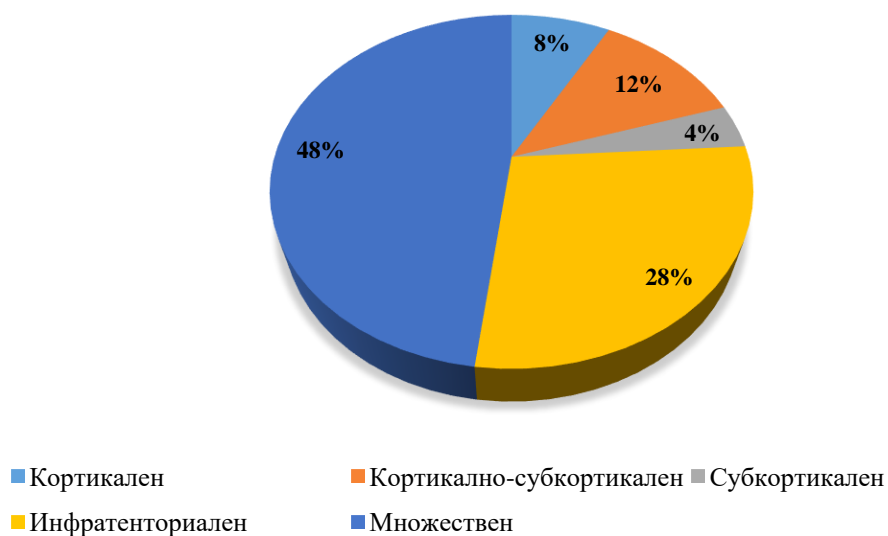
Оценка за етиологията на исхемичния инсулт се направи чрез класификацията TOAST. При 8 пациента се установи етиология, дължаща се на макроангиопатия, при 6 пациента – кардиоемболична етиология, при 5 пациента – микроангиопатия, при 6 – неясна етиология. Не се установиха пациенти с друга етиология (фиг. 3).

Фиг. 3 Разпределение на пациентите с исхемичен инсулт в проценти в зависимост от етиологията по скалата TOAST



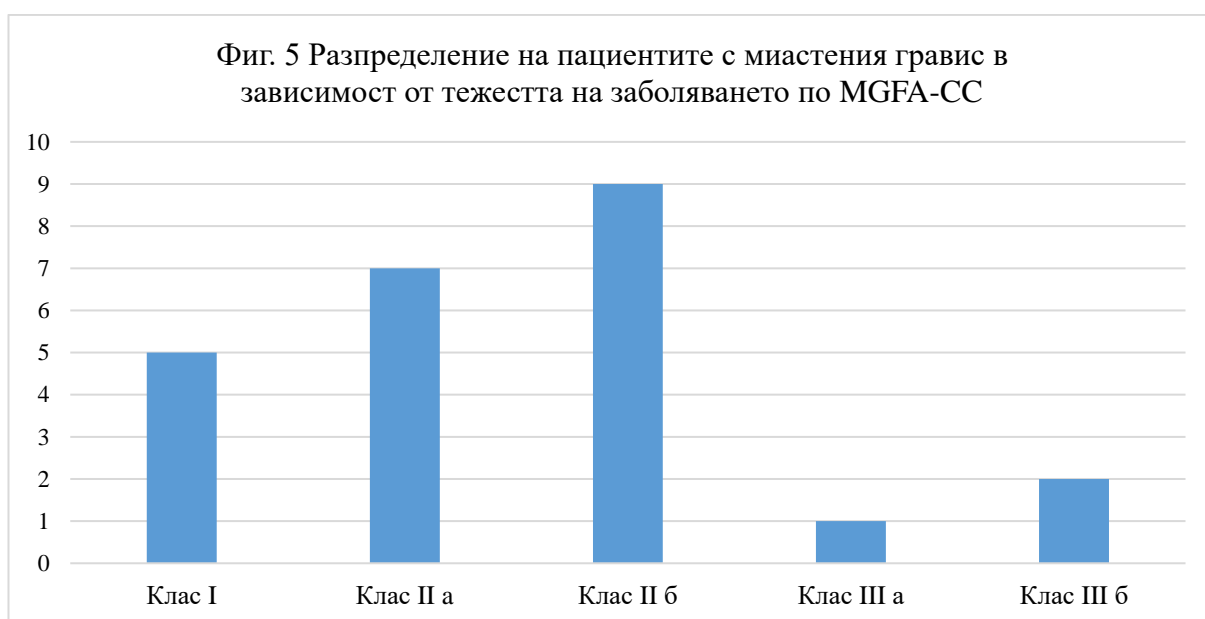
В зависимост от локализацията на исхемичния инсулт пациентите се разпределиха в няколко групи. При двама се установи кортикален инсулт, при трима – кортико-субкортикален, при един – субкортикален, при 7 – инфратенториален и при 12 пациента – множествен. Не се установиха пациенти с таламичен инсулт (фиг. 4).

Фиг. 4 Разпределение на пациентите с исхемичен мозъчен инсулт в зависимост от локализацията на инсулта в проценти



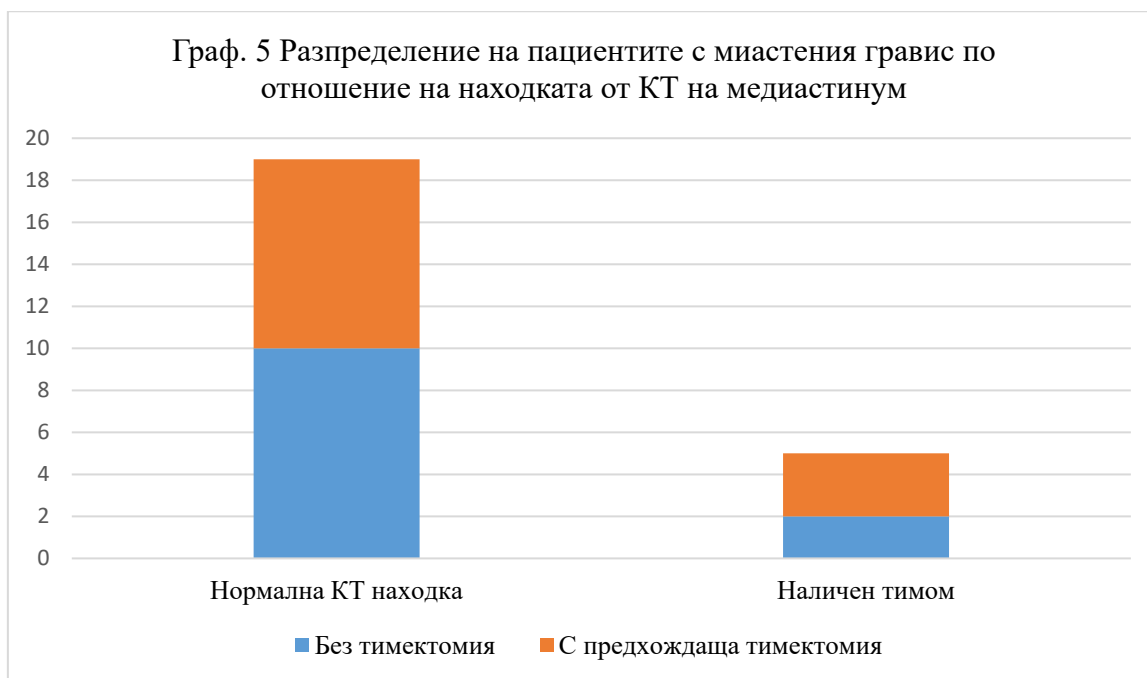
4. Клинична характеристиката на пациентите с миастения гравис

Пациентите с миастения гравис, включени в проучването, са с продължителност на заболяването от 0 до 24 години, със средна давност 4 години (SD=6,8). Пациентите се разпределиха по тежест на заболяването по класификацията MGFA-CC. С очна форма на заболяването са 5 пациента (Клас I), с лека генерализирана форма, предимно със слабост в аксиалната и мускулатурата на крайниците (Клас II а) са – 7 пациента, с лека генерализирана форма, предимно със слабост в орофарингеалните и/или дихателните мускули – 9 пациента (Клас II б), със средно-тежка генерализирана форма, предимно със слабост в аксиалните и мускулите на крайниците – 1 пациент (Клас III а), и с със средно-тежка генерализирана форма, предимно със слабост в орофарингеалните и дихателните мускули – 2 пациенти (Клас III б), без пациенти с тежка генерализирана форма. Тези резултати показват ,че при 11 пациенти (46%) слабостта в орофарингеалната мускулатура е водеща (фиг. 5).



По отношение на наличието на тимусна патология се установи, че при 5 пациента има наличен тимом, трима от които са с предходна

тимектомия, а при 19 пациента е установен нормален образ на медиастиnum, като 9 от тях са с предходна тимектомия (граф. 5).



При 8 (33%) пациента с миастения гравис са установени предхождащи миастенни кризи. Средният им брой е 2,5 (SD=2,6).

Трима пациента постъпиха в болницата без лечение. Останалите 21 (88%) са със съпътстващо антихолинестеразно лечение, при 8 пациента (38%) от тях се използва и кортикостероидно лечение, а при трима се прилага комбинация и с имunosупресорно лечение (14%).

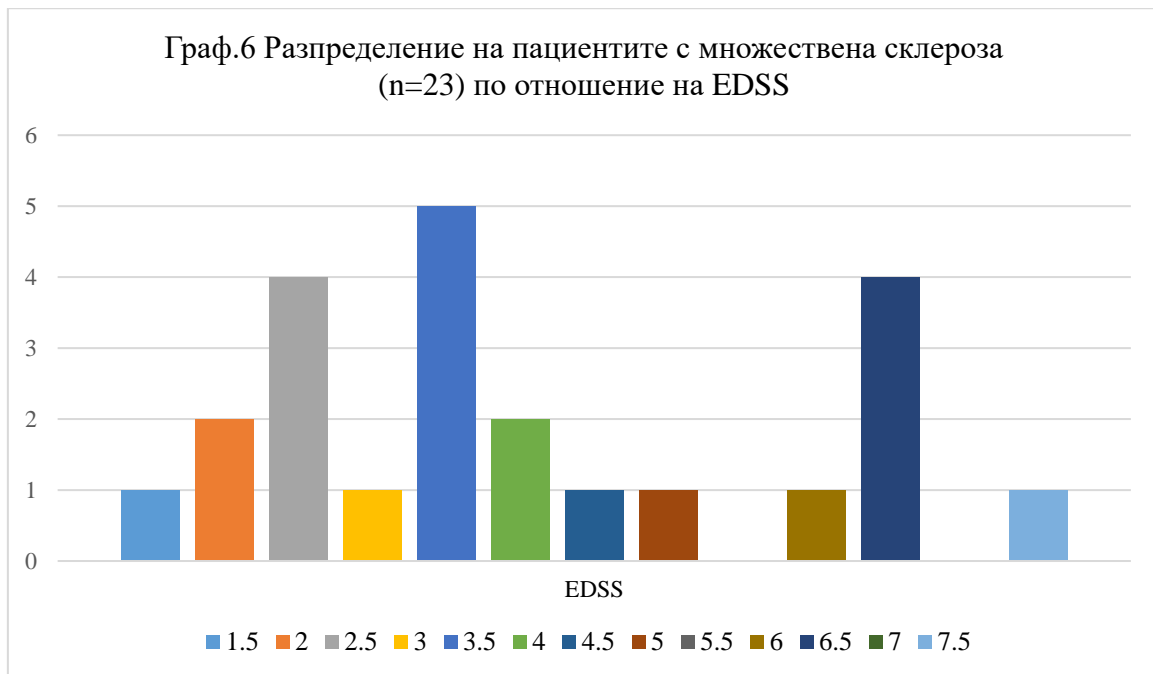
5. Клинична характеристиката на пациентите с множествена склероза.

Пациентите с множествена склероза имат продължителност на заболяването от 0 до 30 години със средна стойност 7 години (SD=7,7). По отношение на курса на заболяването 19 пациента (83%) са с пристъпно-ремитентен ход, а останалите 4 пациента (17%) са с вторично-прогресивен ход. В изследваната група не се установиха пациенти с първично-прогресиращ ход (фиг.6).

Фиг. 6 Разпределение на пациентите с множествена склероза в проценти по отношение на хода на заболяването



По отношение на инвалидизацията на пациентите с множествена склероза, оценена посредством скалата EDSS, се установиха резултати от 1,5 до 7,5 със средна стойност 3,5 (SD=1,8). (граф. 6)



При разчитане от МРТ на глава се установи, че при 12 пациента (52%) е налична понтинна лезия (табл.6).

Табл.6 Разпределение на пациентите с МС в зависимост от наличието на понтинна лезия.

Понтинна лезия	Брой	%
Да	12	52
Не	11	48
Общо	23	100

От изследваните 23 пациента с МС се установи, че 7 от тях (30%) приемат имуномодифициращо лечение.

6. Сънни въпросници при различни групи пациенти

6.1 Клинична стойност на въпросника Epworth Sleepiness Scale

По отношение на ESS пациентите с неврологични болести са дали среден резултат от 5 точки (SD=3,6) (табл.7). Прекомерна дневна сънливост оценена с ≥ 10 точки се установи при 10 пациента. От тях трима (12%) са от групата с исхемичен инсулт, трима (13%) са пациенти с миастения гравис и четирима (17%) са с множествена склероза. Не се установи статистически значима разлика в отговорите на въпросника между различните групи неврологични пациенти.

Табл. 7 Оценка спрямо ESS при различни групи пациенти. ИМИ=исхемичен мозъчен инсулт МГ=миастения гравис МС=множествена склероза

	Брой	Минимално	Максимално	Средно	Стандартно отклонение
ИМИ	25	0	12	5,5	3,2
МГ	24	0	13	5,6	3,3
МС	23	0	15	5,9	4,5
Новооткрита Апнея	73	3	24	12	5,7

Използва се ROC анализ, който да установи диагностичната стойност на въпросника в зависимост от АНН ≥ 5 . Анализът показва, че ESS няма диагностична стойност и в трите неврологични групи (табл.8).

Табл. 8 ROC анализ на ESS в зависимост от АНН ≥ 5 . ИМИ=исхемичен мозъчен инсулт МГ=миастения гравис МС=множествена склероза

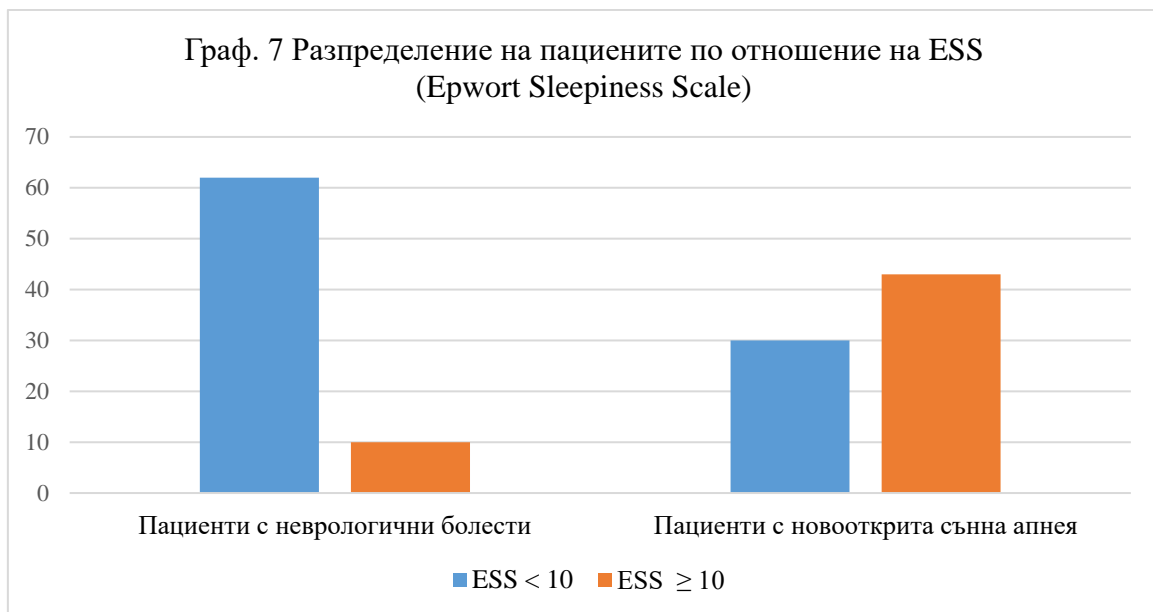
Показател	Диагноза	AUC	SE	p-value	95% CI	
ESS	ИМИ	0,355	0,119	0,294	0,123	0,588
	МГ	0,625	0,130	0,327	0,371	0,879
	МС	0,786	0,139	0,190	0,513	1,000

За да се определи като предиктор за ОСА се избра стойност на въпросника, чрез която да се достигне максимална чувствителност и специфичност. Резултатите от анализа потвърдиха, че въпросникът не е предиктивен за наличие на ОСА (табл.9).

Табл. 9 Диагностична стойност на Epworth Sleepiness Scale (ESS) при пациентите от различните неврологични групи; ИМИ=Исхемичен мозъчен инсулт; МГ=Миастения гравис; МС=Множествена склероза

Показател	Диагноза		Стойност	95% CI	
ESS	ИМИ	Чувствителност	0,368	0,151	0,585
		Специфичност	0,500	0,100	0,900
		Положителна предиктивна стойност	0,700	0,416	0,984
		Отрицателна предиктивна стойност	0,200	-0,002	0,402
	МГ	Чувствителност	0,500	0,154	0,846
		Специфичност	0,750	0,538	0,962
		Положителна предиктивна стойност	0,500	0,154	0,846
		Отрицателна предиктивна стойност	0,750	0,538	0,962
	МС	Чувствителност	1,000	1,000	1,000
		Специфичност	0,571	0,359	0,783
		Положителна предиктивна стойност	0,182	-0,046	0,409
		Отрицателна предиктивна стойност	1,000	1,000	1,000

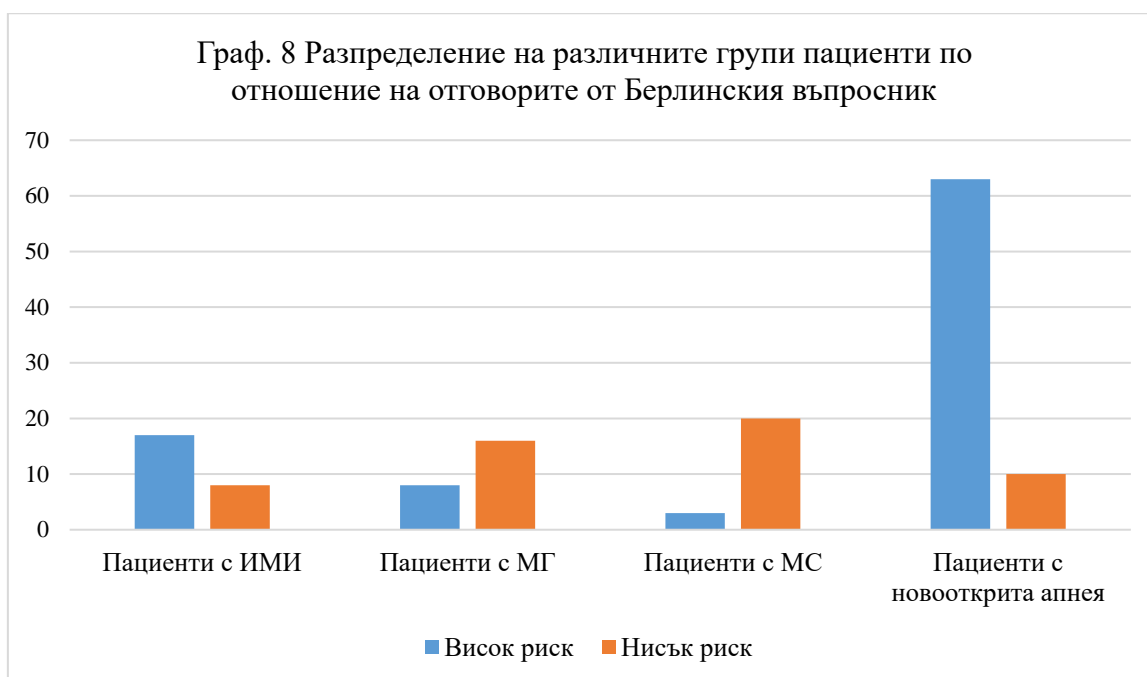
При пациентите с новооткрита сънна апнея положителен резултат за наличие на прекомерна дневна сънливост ($ESS \geq 10$) се установи при 43 (59%) души (граф.7). Тази група пациенти показва статистически значима разлика в отговорите в сравнение с пациентите с инсулт ($p=0,000$), пациентите с миастения гравис ($p=0,000$) и пациентите с множествена склероза ($p=0,000$).



2.1. Клинична стойност на Берлинския въпросник

По отношение на Берлинския въпросник 28 (39%) пациента от групата с неврологични болести са посочили висок риск за наличие на обструктивна сънна апнея като 17 (68%) от тях са пациенти с исхемичен мозъчен инсулт, 8 (33%) са с миастения гравис и 3 (13%) са с множествена склероза. При пациентите с новооткрита сънна апнея 63 (86%) са посочили отговор, отнасящ се за висок риск. Установи се статистически значима разлика в отговорите на въпросника при пациентите с инсулт, сравнени с пациентите с миастения гравис ($p=0,023$) и пациентите с множествена склероза ($p=0,000$). Между последните две групи пациенти не се откри статистическа зависимост по отношение на отговорите на въпросника. Пациентите с новооткрита

сънна апнея показаха статистически значима разлика в отговорите на въпросника, сравнени с пациентите и в трите неврологични групи (граф. 8).



Използва се ROC анализ, който да установи диагностичната стойност на въпросника в зависимост от $AHI \geq 5$. Анализът показва, че Берлинският въпросник няма диагностична стойност при пациентите с исхемичен мозъчен инсулт (AUC 0,618, SE 0,138, 95% CI 0,348-0,889, $p=0,390$) и с множествена склероза (AUC 0,702, SE 0,228, 95% CI 0,255-1,000, $p=0,354$). При пациентите с миастения гравис също не показва сигнификантна диагностична стойност (AUC 0,719, SE=0,118, CI 95% 0,487-0,951, $p=0,086$), но при тази група пациенти се наблюдава тенденция за ефективна диагностична стойност (табл 10).

Табл. 10 Диагностична стойност на Берлинския въпросник при пациентите от различните неврологични групи; ИМИ=Исхемичен мозъчен инсулт; МГ=Миастения гравис; МС=Множествена склероза

Показател	Диагноза		Стойност	95% CI	
Берлински въпросник	ИМИ	Чувствителност	0,737	0,539	0,935
		Специфичност	0,500	0,100	0,900
		Положителна предиктивна стойност	0,760	0,593	0,927
		Отрицателна предиктивна стойност	0,375	0,040	0,710
	МГ	Чувствителност	0,625	0,290	0,960
		Специфичност	0,813	0,621	1,004
		Положителна предиктивна стойност	0,625	0,290	0,960
		Отрицателна предиктивна стойност	0,813	0,621	1,004
	МС	Чувствителност	0,500	-0,193	1,193
		Специфичност	0,905	0,779	1,030
		Положителна предиктивна стойност	0,333	-0,200	0,867
		Отрицателна предиктивна стойност	0,950	0,854	1,046

6.3. Клинична стойност на въпросника STOP-BANG

По отношение на въпросника STOP-Bang пациентите с неврологични болести са посочили среден резултат 2,8 (SD=2) (табл. 11).

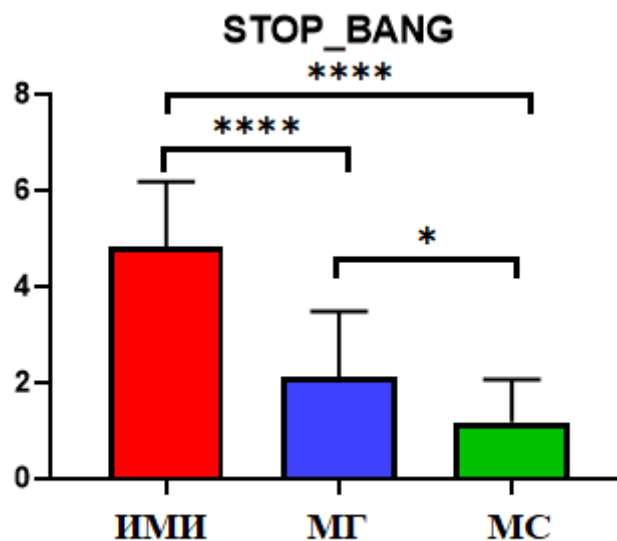
Табл. 11 Резултати от въпросника STOP-Bang при пациенти с различни неврологични болести. ИМИ=исхемичен мозъчен инсулт МГ=миастения гравис МС=множествена склероза

	Брой	Минимално	Максимално	Средно	Стандартно отклонение
ИМИ	25	2	7	4,8	1,3
МГ	24	0	5	2,1	1,4
МС	23	0	3	1,2	0,9
Новооткрита апнея	73	3	8	6,0	1,1

Рискови пациенти, дефинирани като посочили отговор ≥ 3 , са 24 (96%) от пациентите с инсулт, 10 (42%) от пациентите с миастения гравис и 2

(9%) от пациентите с множествена склероза. Установи се статистически значима разлика в отговорите на въпросниците при трите групи пациенти ($p=0,000$). Пациентите с инсулт дадоха статистически значим по-висок отговор на въпросника в сравнение с пациентите с миастения гравис ($p=0,000$) и пациентите с множествена склероза ($p=0,000$). Такава разлика се установи също и между последните две групи пациенти ($p=0,029$) (фиг. 7).

Фиг.7 Разпределение на отговорите на въпросника STOP Bang при пациентите с неврологично болести



Използва се ROC анализ, който да установи диагностичната стойност на въпросника STOP-Bang в зависимост от АНН ≥ 5 . Анализът показва, че въпросникът има диагностична стойност при пациентите с исхемичен мозъчен инсулт и отговор ≥ 4 (AUC 0,811, SE 0,098, 95% CI 0,619-1,000, $p=0,024$) (Фиг. 8). При пациентите с множествена склероза също показва висока диагностична стойност при отговор ≥ 3 (AUC 1,000, SE 0,000, 95% CI 1,000-1,000, $p=0,022$). При пациентите с миастения гравис не показва сигнификантна диагностична стойност (AUC 0,605, SE 0,122, 95% CI 0,366-0,845, $p=0,408$). Тези резултати най-вероятно се дължат на малкия брой пациенти в групите, тъй като тенденцията е да е добър

предиктор за наличие на сънна апнея и в трите групи неврологични пациенти (табл.12).

Фиг.8 ROC крива за отговор на въпросника STOP-Bang като предиктор за наличие на АХИ ≥ 5

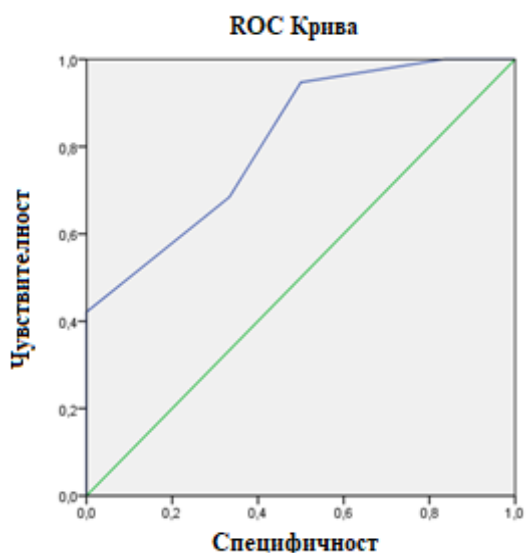
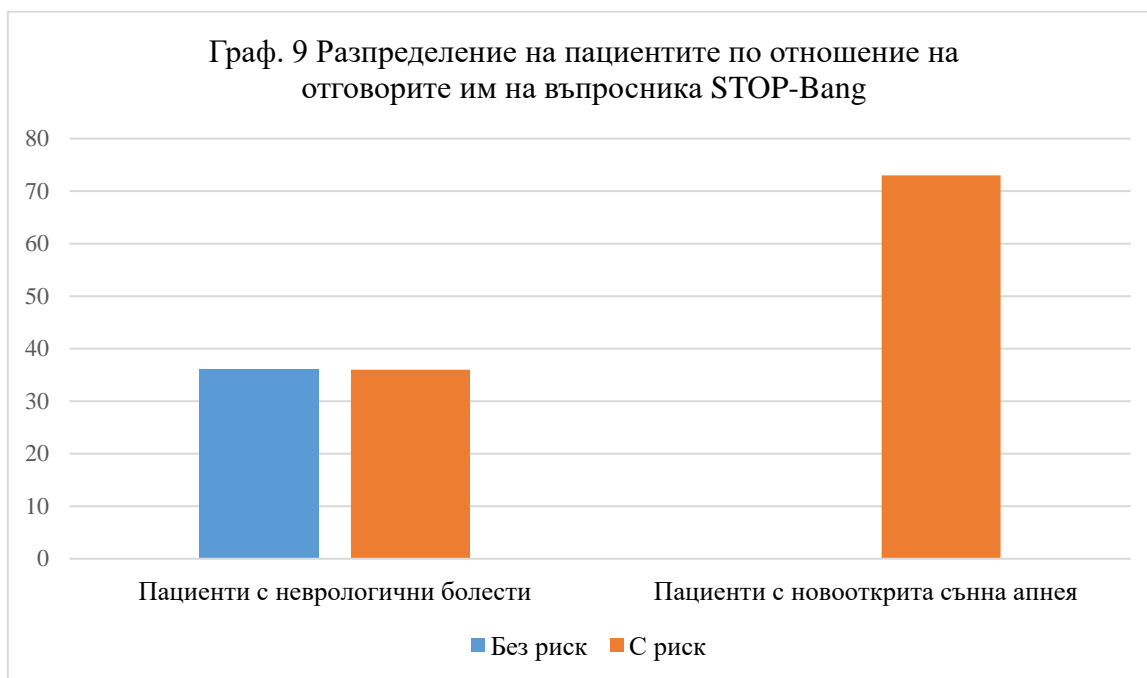


Табл. 12 Диагностична стойност на въпросника STOP-BANG при пациентите от различните неврологични групи; ИМИ=Исхемичен мозъчен инсулт; МГ=Миастения гравис; МС=Множествена склероза

Показател	Диагноза		Стойност	95% CI	
STOP-Bang	ИМИ	Чувствителност	0,684	0,475	0,893
		Специфичност	0,667	0,290	1,044
		Положителна предиктивна стойност	0,867	0,695	1,039
		Отрицателна предиктивна стойност	0,400	0,096	0,704
	МГ	Чувствителност	0,500	0,154	0,846
		Специфичност	0,625	0,388	0,862
		Положителна предиктивна стойност	0,333	0,145	0,522
		Отрицателна предиктивна стойност	0,714	0,478	0,951
	МС	Чувствителност	1,000	1,000	1,000
		Специфичност	1,000	1,000	1,000
		Положителна предиктивна стойност	1,000	1,000	1,000
		Отрицателна предиктивна стойност	1,000	1,000	1,000

При пациентите с новооткрита сънна апнея средният резултат от въпросника STOP-Bang е 6 (SD=1,1). Установи се статистически значима разлика при сравняване на резултатите от тази група с всяка една от останалите неврологични групи пациенти.

Прието е резултати 0, 1 и 2 да се приемат като липса на риск за ОСА, а резултати ≥ 3 са рискови за наличие на ОСА като с повишаване на точките се увеличава и риска за наличие на заболяването. По този начин при пациентите с неврологични болести 36 (50%) са дали резултат свързан с риск за наличие на ОСА. При пациентите с новооткрита ОСА всички са дали положителен отговор за риск за наличие на ОСА (граф. 9).



7. Полиграфско изследване на общата група неврологични пациенти.

От проведената дихателна полиграфия при общата група пациенти с неврологични болести се установи среден АХИ $10,4 \pm 15,16$ и среден индекс на кислородна десатурация 4% - $3,75 \pm 3,75$ (табл.13).

Табл. 13 Дихателна полиграфия при общата неврологична група АХИ=апнея-хипопнея индекс; ИОА=индекс на обструктивна апнея; ИЦА=индекс на централна апнея; ИСА=индекс на смесена апнея; ИХ=индекс на хипопнея; ИКД=индекс на кислородна десатурация; SO₂ = кислородна сатурация; СЧ=сърдечна честота

	Брой	Минимум	Максимум	Средно	Стандартно отклонение
АХИ	72	0	66,0	10,38	15,16
ИОА	72	0	33,2	3,75	7,20
ИЦА	72	0	29,2	1,17	4,25
ИСА	72	0	7	0,38	0,13
ИХ	72	0	47,1	5,46	8,86
ИКД 4%	72	0	57,4	10,25	15,32
Изходна SO ₂	72	90,0	98,0	94,43	1,73
Средна SO ₂	72	76,0	95,0	91,79	2,66
Най-ниска SO ₂	72	45,0	94,0	84,19	8,53
SO ₂ < 90%	72	0	97,0	20,67	26,55
SO ₂ < 88%	72	0	91,0	7,93	16,4
Средна СЧ	72	42	98	63,5	10,18
Минимална СЧ	72	38	83	51,03	8,14
Максимална СЧ	72	57	129	98,46	15,74

7.1 Сравнително изследване на пациентите с неврологични болести в зависимост от АХИ и други параметри.

За да се установят рискови фактори за нарушено дишане по време на сън пациентите се разпределиха в групи в зависимост от АХИ. При разпределението на пациентите в две групи – първата с АХИ <5 и втората с АХИ ≥ 5 се установи, че първата включва 41 (57%), а втората – 31 (43%) души. Мъжете са много повече в групата с АХИ ≥ 5, в сравнение с групата с АХИ<5 (p=0,000). Установи се, че пациентите с АХИ ≥ 5 са статистически значимо по-възрастни (p=0,000), с по-висок ИТМ (p=0,000), с по-голяма шийна обиколка (p=0,000), талия (p=0,000) и са дали по-висок брой точки на въпросника STOP-Bang (p=0,000) (табл.14). Пациентите с АХИ ≥ 5 са дали статистически значими повече отговори, съответстващи на висок риск за наличие на сънна апнея при

попълване на Берлинския въпросник ($p=0,000$). При изследване на придружаващите сърдечно-съдови заболявания се установи, че пациентите с АХИ ≥ 5 страдат по-често от артериална хипертония ($p=0,000$), диабет ($p=0,000$) и исхемична болест на сърцето ($p=0,040$) (табл.15).

Табл. 14 Сравнение на резултати от дихателна полиграфия при пациентите с неврологични болести, разпределени в групи в зависимост от АХИ < 5 и АХИ ≥ 5 – параметрични стойности ИТМ=Индекс на телесна маса; ESS= Epworth Sleepiness Scale; СЧ=сърдечна честота

Показател	АХИ < 5		АХИ ≥ 5		t-тест	p-value (t)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност / дял (%)	Ст.грешка		
Възраст	45,6	2,07	60,0	2,32	4,62	0,000
Височина	169,76	1,40	170,68	2,07	0,38	0,704
Тегло	66,95	2,05	85,71	4,05	4,13	0,000
ИТМ	23,18	0,6	29,38	1,3	4,32	0,000
Шийна обиколка	36,52	0,49	41,81	0,9	5,13	0,000
Талия	86,76	1,63	105,84	3,02	5,92	0,000
ESS	5,37	0,57	6,03	0,65	0,77	0,444
STOP-Bang	1,73	0,22	4,13	0,33	6,32	0,000
Изходна SO₂	95,02	0,24	93,64	0,30	- 3,61	0,001
Средна СЧ	62,98	1,72	64,19	1,64	0,5	0,619
Максимална СЧ	99,68	2,38	96,84	2,96	- 0,76	0,452
Минимална СЧ	50,54	1,39	51,68	1,27	0,58	0,560

Табл. 15 Сравнение на резултати от дихателна полиграфия при пациентите с неврологични болести разпределени в групи в зависимост от АХИ < 5 и АХИ ≥ 5 – непараметрични стойности; ИОА=индекс на обструктивна апнея; ИЦА=индекс на централна апнея; ИСА=индекс на смесена апнея; ИХ=индекс на хипопнея; ИКД=индекс на кислородна десатурация; SO₂ = кислородна сатурация; АХ=артериална хипертония; ИБС=исхемична болест на сърцето; ПМ=предсърдно мъждене

Показател	АХИ < 5		АХИ ≥ 5		p-value (U)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	
Пол/ мъже (%)	32%	7,4%	68%	8,5%	0,000
БВ/ висок риск	20%	6,3%	65%	8,7%	0,000
ИОА	0,5	0,11	8,05	1,69	0,000
ИЦА	0,073	0,023	2,63	1,12	0,000
ИСА	0,005	0,003	0,08	0,035	0,027
ИХ	0,9	0,15	11,34	1,95	0,000
ИКД 4%	1,68	0,24	21,6	3,2	0,000
Средна SO₂	92,63	0,26	90,68	0,59	0,001
Най-ниска SO₂	88,02	0,60	79,13	1,85	0,000
SO₂ < 90%	10,41	3,28	34,24	4,9	0,000
SO₂ < 88%	2,85	1,19	14,65	3,93	0,000
АХ	22%	6,5%	77%	7,6%	0,000
Дислипидемия	2%	2,4%	13%	6,1%	0,062
Диабет	2%	2,4%	23%	7,6%	0,004
ИБС	7%	4,1%	23%	7,6%	0,040
ПМ	5%	3,4%	16%	6,7%	0,079

При разпределение на пациентите в две групи – първата с АХИ <10 и втората с АХИ ≥ 10 се установи, че първата включва 51 (69%), а втората – 21 (31%) пациента. Пациентите с АХИ ≥ 10 са статистически

значимо по-възрастни ($p=0,000$), с по-висок ИТМ ($p=0,005$), с по-голяма шийна обиколка ($p=0,000$) и с по-голяма талия ($p=0,000$). Те са дали статистически значим по-висок отговор на въпросника STOP-Bang ($p=0,000$), както и статистически значимо повече стойности на Берлинския въпросник, отговарящи на висок риск за наличие на ОСА. По отношение на дневната сънливост, оценена посредством ESS, са дали по-висок брой точки – 6,6 ($SD=0,87$), спрямо отговорите на пациентите с АХИ <10 – 5,26 ($SD=0,48$), но тази разлика не е статистически значима. По отношение на придружаващите сърдечно-съдови заболявания се установи, че пациентите в групата с по-висок АХИ са с по-голям процент за наличие на хипертония, диабет, дислипидемия и предсърдно мъждене, но статистическа значима разлика се установи само по отношение на артериалната хипертония ($p=0,000$) (табл. 16 и табл. 17).

Табл. 16– Сравнение на резултати от дихателна полиграфия при пациентите с неврологични болести разпределени в групи в зависимост от АХИ < 10 и АХИ ≥ 10. – параметрични стойности; ИТМ=индекс на телесна маса; СЧ=сърдечна честота; ESS= Epworth Sleepiness Scale

Показател	АХИ < 10		АХИ ≥ 10		t-тест	p-value (t)
	Ср.стойност / дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка		
Възраст	47,7	0,20	61,1	2,6	3,84	0,000
Височина	170,2	1,27	170,1	2,67	-0,052	0,959
Тегло	70,1	2,13	86,3	5,36	2,81	0,009
ИТМ	24,1	0,64	29,8	12,72	3,07	0,005
Шийна обиколка	37,3	0,54	42,3	1,08	4,17	0,000
Талия	89,7	1,76	107,1	3,92	4,70	0,000
ESS	5,26	0,48	6,6	0,87	1,39	0,168
STOP-Bang	2,1	0,24	4,32	0,37	5,14	0,000
Изходна SO₂	94,84	0,22	93,5	0,39	-3,21	0,002
Средна СЧ	62,3	1,49	66,2	1,93	1,49	0,139
Максимална СЧ	99,4	2,13	96,4	3,70	-0,747	0,458
Минимална СЧ	50,1	1,21	53,2	1,46	1,50	0,138

Табл. 17 Сравнение на резултати от дихателна полиграфия при пациентите с неврологични болести разпределени в групи в зависимост от АХИ < 10 и АХИ ≥ 10– параметрични стойности; ; ИОА=индекс на обструктивна апнея; ИЦА=индекс на централна апнея; ИСА=индекс на смесена апнея; ИХ=индекс на хипопнея; ИКД=индекс на кислородна десатурация; SO₂ = кислородна сатурация; АХ=артериална хипертония; ИБС=исхемична болест на сърцето; ПМ=предсърдно мъждене

Показател	АХИ < 10		АХИ ≥ 10		p-value (U)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	
Пол/ мъже (%)	40	7,00	64	10,5	0,035
БВ/ висок риск (%)	22	5,90	73	9,1	0,000
ИОА	0,76	0,19	10,5	2,15	0,000
ИЦА	0,19	0,09	3,4	1,55	0,001
ИСА	0,006	0,003	0,109	0,048	0,019
ИХ	1,44	0,24	14,35	2,48	0,000
ИКД 4%	2,44	0,32	28,04	3,72	0,000
Средна SO₂	92,5	0,23	90,2	0,80	0,000
Най-ниска SO₂	87,7	0,53	76,3	2,34	0,000
SO₂ < 90%	11,94	2,97	40,52	5,88	0,000
SO₂ < 88%	3,18	1,05	18,7	5,24	0,000
АХ	30	6,5	82	8,4	0,000
Дислипидемия	4	2,8	14	7,5	0,118
Диабет	8	3,9	18	8,4	0,172
ИБС	10	4,3	23	9,1	0,121
ПМ	6	3,4	18	8,4	0,089

7.2 Корелационен анализ на АХИ с други параметри

При извършване на корелационен анализ при всички пациенти се установи, че АХИ корелира статистически значимо с възрастта ($r=0,381$, $p=0,001$), теглото, ИТМ, шийната обиколка и талията (табл. 18). Установи се корелация между АХИ и придружаващи артериална

хипертония и диабет, без да се наблюдава такава при придружаващи дислипидемия, ИБС и предсърдно мъждене.

Табл. 18 Корелация между АХИ и антропометрични показатели в групата с новооткрита сънна апнея; ИТМ=индекс на телесна маса; ШО=шийна обиколка

<i>Параметър</i>	<i>Pearson Correlation</i>	<i>P-value</i>
Височина	-0,044	0,728
Тегло	0,278	0,018
ИТМ	0,334	0,004
ШО	0,423	0,000
Талия	0,399	0,001

При извършване на корелационен анализ при мъжете се установи, че АХИ корелира с възрастта ($r=0,378$, $p=0,028$), шийната обиколка ($r=0,607$, $p=0,000$) и талията ($r=0,414$, $p=0,015$). Не се установи корелация с ИТМ. По отношение на придружаващите сърдечносъдови заболявания се установи корелация само на АХИ с наличието на артериална хипертония. При извършване на корелационен анализ на АХИ с въпросниците се установи такава със STOP-Bang ($r=0,445$, $p=0,008$) и Берлинския въпросник. Не се установи корелация между АХИ и ESS.

При извършване на същия анализ при жените се установи, че АХИ корелира с възрастта ($r=0,323$, $p=0,048$), ИТМ ($r=0,340$, $p=0,037$) и талията ($r=0,340$, $p=0,037$). Не се установи корелация с шийната обиколка. По отношение на придружаващите сърдечносъдови заболявания се установи корелация между АХИ и наличието на артериална хипертония и диабет. При извършване на корелационен анализ между АХИ и въпросниците се установи такава между АХИ и STOP-Bang ($r=0,479$, $p=0,002$) и Берлинския въпросник. Не се установи корелация между АХИ и ESS.

Корелационна зависимост се откри и между повишаване на АХИ и отговорите на въпросника STOP-Bang и Берлинския въпросник. Не се установи корелация с ESS (табл. 19).

Табл. 19 Корелация между АХИ и отговори от въпросници в групата с новооткрита сънна апнея. ESS= Epworth Sleepiness Scale

<i>Параметър</i>	<i>Pearson Correlation</i>	<i>P-value</i>
ESS	-0,021	0,861
STOP-Bang	0,467	0,000

При корелационен анализ на АХИ с дихателните параметри се установиха силни корелации с всички изследвани параметри. Колкото по-висок е АХИ, толкова по-ниска е изходната, средната и най-ниска кислородна сатурация. Времето, прекарано в кислородна сатурация под 90% и под 88%, също показва силна корелационна зависимост с АХИ, като тя е по-силна за $SO_2 < 88\%$. (табл. 20).

Табл. 20 Корелация между АХИ и дихателни параметри

<i>Параметър</i>	<i>Pearson Correlation</i>	<i>P-value</i>
Изходна SO_2	-0,344	0,003
Средна SO_2	-0,523	0,000
Най-ниска SO_2	-0,623	0,000
$SO_2 < 90\%$	0,555	0,000
$SO_2 < 88\%$	0,616	0,000

При извършване на корелация между АХИ и сърдечните параметри не се установи такава (табл. 21).

Табл. 21 Корелация между АХИ и сърдечни параметри в групата с новооткрита ОСА; СЧ=сърдечна честота

<i>Параметър</i>	<i>Pearson Correlation</i>	<i>P-value</i>
Средна СЧ	0,179	0,133
Максимална СЧ	-0,131	0,273
Минимална СЧ	0,178	0,135

7.3 Клъстерен анализ при общата група пациенти с неврологични заболявания

Пациентите с неврологични заболявания се разпределиха в две клъстерни групи в зависимост от няколко параметри като се взе под внимание основно АХИ. В първата група попаднаха 32 пациента със среден АХИ 18 (рискови за ОСА), а във втората – 40 пациента със среден АХИ 4 (без риск за ОСА). Преобладаващият пол в рисковата група е мъжкият, а в другата група – женският. В първата група пациентите са по-възрастни, с по-висок ИТМ, шийна обиколка и талия. По отношение на придружаващите сърдечно-съдови заболявания в рисковата група се наблюдава по-често артериална хипертония, докато другите заболявания не са характерни и за двете групи. По отношение на въпросниците пациентите в рисковата група са дали по-висок брой точки на STOP-Bang. При отговор на Берлинския въпросник първата група пациенти са посочили среден отговор, съответстващ на риск за развитие на ОСА. При отговор на ESS групата без риск за ОСА са посочили средно с една точка повече в сравнение с рисковата група (табл. 22).

Табл. 22 Средни стойности при клъстерен анализ при общата група неврологични пациенти ESS= Epworth Sleepiness Scale; ИТМ=индекс на телесна маса; ИБС=исхемична болест на сърцето; ПМ=предсърдно мъждене; БВ=Берлински въпросник

	Клъстърни групи	
	Рискова (n=32)	Без риск (n=40)
Пол/преобл. мъжки	Да	Не
Възраст	64	42
ИТМ	30,5	22,2
Шийна обиколка	43	36
Талия	109	84
ESS	5	6
STOP-Bang	4	1
Артериална хипертония	Да	Не
Дислипидемия	Не	Не
Диабет	Не	Не
ИБС	Не	Не
ПМ	Не	Не
БВ/наличен висок риск	Да	Не
Стойност на АХИ	18	4

От проведения анализ се установи, че мъжкият пол в групата с риск за ОСА е със статистически значима разграничима способност ($p=0,000$). По-високата възраст в същата група също показва сходен резултат, т.е. в съчетание с другите налични параметри е с риск за развитие на ОСА ($p=0,000$). По-високите стойности на ИТМ, шийната обиколка и талията също се причисляват към рисковия профил за развитие на ОСА ($p=0,000$). Отговорът на Берлинския въпросник, съответстващ на висок риск за наличие на ОСА също се среща статистически значимо по-често в първата група пациенти ($p=0,000$). Среден отговор 4 точки на STOP-Bang също е рисков за наличие на ОСА ($p=0,000$) (табл. 23).

Табл. 23 Клъстърен анализ на общата група неврологични пациенти; ESS= Epworth Sleepiness Scale; ИТМ=индекс на телесна маса; ИБС=исхемична болест на сърцето; ПМ=предсърдно мъждене; БВ=Берлински въпросник

	F-test	Sig.
Пол/преобл. мъжки	16,966	0,000
Възраст	74,665	0,000
ИТМ	52,934	0,000
Шийна обиколка	70,846	0,000
Талия	111,673	0,000
ESS	0,146	0,703
STOP-Bang	95,993	0,000
Артериална хипертония	35,424	0,000
Дислипидемия	2,781	0,100
Диабет	12,963	0,001
ИБС	10,978	0,001
ПМ	5,617	0,021
БВ/наличен висок риск	22,181	0,000
Стойност на АХИ	19,222	0,000

8. Полиграфско изследване на група пациенти с новооткрита сънна апнея.

При изследване на пациентите с новооткрита сънна апнея се установи среден АХИ $48,85 \pm 31,32$ и среден ИКД 4% - $44,99 \pm 28,63$ (табл. 24).

Табл. 24 Резултати от дихателната полиграфия при контролната група пациенти; АХИ=апнея-хипопнея индекс; ИОА=индекс на обструктивна апнея; ИЦА=индекс на централна апнея; ИСА=индекс на смесена апнея; ИХ=индекс на хипопнея; ИКД=индекс на кислородна десатурация; SO₂ = кислородна сатурация; СЧ=сърдечна честота

	Брой	Минимум	Максимум	Средно	Стандартно отклонение
АХИ	73	5,0	117,0	48,85	31,32
ИОА	73	0	93,9	35,10	30,11
ИЦА	73	0	4,1	0,48	0,83
ИСА	73	0	18,1	0,91	2,48
ИХ	73	0,6	47,2	12,17	10,64
ИКД 4%	73	0	116,0	44,99	28,63
Изходна SO ₂	73	86,0	100	92,71	2,44
Средна SO ₂	73	75,0	94,0	87,86	4,56
Най-ниска SO ₂	73	40,0	88,0	69,33	14,1
SO ₂ < 90%	73	1,0	100	54,76	28,74
SO ₂ < 88%	73	0	99,0	36,23	31,69
Средна СЧ	73	47	95	71,08	10,41
Минимална СЧ	73	40	77	52,18	7,35
Максимална СЧ	73	65	180	103,89	21,46

8.1 Корелационен анализ на АХИ с други параметри.

При извършване на корелационен анализ при пациентите с новооткрита апнея между АХИ и антропометричните параметри се откри статистически значима корелационна зависимост с теглото ($p=0,007$), ИТМ ($p=0,007$), шийната обиколка ($p=0,000$) и обиколката на талията ($p=0,002$) (табл. 25). Извършеният анализ установи също, че мъжкият пол корелира с АХИ ($p=0,012$). Корелационният анализ показва силна зависимост между АХИ и наличието на артериална хипертония ($p=0,027$). Останалите сърдечно-съдови заболявания не показаха корелация с АХИ при пациентите с новооткрита сънна апнея.

Табл. 25 Корелация между АХИ и антропометрични показатели в групата с новооткрита сънна апнея; ИТМ=индекс на телесна маса; ШО=шийна обиколка

<i>Параметър</i>	<i>Pearson Correlation</i>	<i>P-value</i>
Височина	-0,014	0,907
Тегло	0,312	0,007
ИТМ	0,311	0,007
ШО	0,455	0,000
Талия	0,362	0,002

Корелационна зависимост се откри и между повишаване на АХИ и отговорите на въпросника ESS (p=0,000) и STOP-Bang (p=0,008) (табл. 26).

Табл. 26 Корелация между АХИ и отговори от въпросници в групата с новооткрита сънна апнея. ESS= Epworth Sleepiness Scale

<i>Параметър</i>	<i>Pearson Correlation</i>	<i>P-value</i>
ESS	0,437	0,000
STOP-Bang	0,310	0,008

При корелационен анализ на АХИ с дихателните параметри се установиха силни корелации с всички изследвани параметри. Колкото по-висок е АХИ, толкова по-ниска е изходната, средната и най-ниска кислородна сатурация. Времето, прекарано в кислородна сатурация под 90% и под 88%, също показва силна корелационна зависимост с АХИ, като тя е по-силна за $SO_2 < 88\%$. (табл. 27)

Табл. 27 Корелация между АХИ и дихателни параметри

<i>Параметър</i>	<i>Pearson Correlation</i>	<i>P-value</i>
Изходна SO ₂	-0,362	0,002
Средна SO ₂	-0,752	0,000
Най-ниска SO ₂	-0,786	0,000
SO ₂ < 90%	0,692	0,000
SO ₂ < 88%	0,830	0,000

При извършване на корелация между АХИ и сърдечните параметри се установи, че колкото по-висок е АХИ, толкова по-високи са средната и максималната сърдечна честота (табл. 28).

Табл. 28 Корелация между АХИ и сърдечни параметри в групата с новооткрита ОСА; СЧ=сърдечна честота

<i>Параметър</i>	<i>Pearson Correlation</i>	<i>P-value</i>
Средна СЧ	0,445	0,000
Максимална СЧ	0,420	0,000
Минимална СЧ	-0,125	0,299

8.2 Клъстерен анализ на пациентите с новооткрита сънна апнея.

Пациентите с новооткрита сънна апнея се разпределиха в две клъстерни групи в зависимост от няколко параметри като се взе под внимание основно АХИ. В първата група попаднаха 38 души със среден АХИ 76, а във втората – 35 пациента със среден АХИ 20. Преобладаващият пол и в двете групи е мъжкият. Средната възраст в първата и втората група е съответно 49 и 51 години. Стойностите на ИТМ, шийната обиколка и талията са по-високи в групата с по-висок АХИ. Пациентите в първата група са сънливи – среден брой точки на

ESS 16, за разлика от пациентите в другата група – 9 точки. И в двете групи пациентите са дали средно 6 точки при попълване на въпросника STOP-Bang, както и са посочили висок риск за наличие на ОСА при попълване на Берлинския въпросник. По отношение на придружаващите сърдечно-съдови заболявания и в двете групи се среща често артериална хипертония, но не и други болести (табл. 29).

Табл. 29 Средни стойности при клъстерен анализ при пациенти с новооткрита сънна апнея; ИТМ=индекс на телесна маса; ESS= Epworth Sleepiness Scale; ИБС=исхемична болест на сърцето; ПМ=предсърдно мъждене; БВ=Берлински въпросник; АХИ=апнея-хипопнея индекс

	Клъстерни групи	
	1 (n=38)	2 (n=35)
Пол/преобл. мъжки	Да	Да
Възраст	49	51
ИТМ	37,1	32,4
Шийна обиколка	48	44
Талия	127	116
ESS	15	9
STOP-Bang	6	6
Артериална хипертония	Да	Да
Дислипидемия	Не	Не
Диабет	Не	Не
ИБС	Не	Не
ПМ	Не	Не
БВ/наличен висок риск	Да	Да
Стойност на АХИ	76	20

Проведеният анализ на резултатите показва, че полът и възрастта не са статистически значими разделители за двете клъстерни групи. За разлика от тях ИТМ, шийната обиколка и талията показват статистически значима разделителна способност. Същият резултат се отнася и за отговор на въпросника ESS (табл. 30).

Табл. 30 Клъстерен анализ на пациенти с новооткрита сънна апнея; ИТМ=индекс на телесна маса; ESS= Epworth Sleepiness Scale; ИБС=исхемична болест на сърцето; ПМ=предсърдно мъждене; БВ=Берлински въпросник; АХИ=апнея-хипопнея индекс

	F-test	Sig.
Пол/преобл. мъжки	0,430	0,514
Възраст	0,546	0,462
ИТМ	10,824	0,002
Шийна обиколка	26,079	0,000
Талия	15,219	0,000
ESS	22,011	0,000
STOP-Bang	12,478	0,001
Артериална хипертония	0,300	0,585
Дислипидемия	1,228	0,272
Диабет	5,158	0,026
ИБС	1,228	0,272
ПМ	2,918	0,092
БВ/наличен висок риск	4,964	0,029
Стойност на АХИ	318,336	0,000

9. Сравнение между неврологичната група пациенти и групата с новооткрита сънна апнея

9.1 Сравнение между пациентите с лека сънна апнея

При сравнение на пациентите с лека сънна апнея - АХИ между 5 и 14 в групата с неврологични пациенти попаднаха 14 души (19,4%). Средната възраст беше 57 години (SD=3,48). Групата с новооткрита сънна апнея включи също 14 души (19,2%) със средна възраст 54,57 (SD=3,42). При сравнение на двете групи по отношение на антропометричните показатели се откри, че пациентите с неврологични болести са със статистически значим по-нисък ИТМ ($p=0,052$), с по-ниска обиколка на шията ($p=0,034$) и по-ниска обиколка на талията ($p=0,013$). По отношение на въпросниците, групата с неврологични

пациенти са дали по-нисък брой точки на ESS – 5,43 (SD=0,65), в сравнение с контролната група пациенти – 9,29 (SD=0,99), което е статистически значима разлика ($p=0,003$). Подобен резултат се получи и при отговорите на въпросника STOP-Bang, докато при Берлинския въпросник не се установи статистически значима разлика между двете групи. Пациентите с неврологични болести в тази група страдат често от артериална хипертония, диабет, дислипидемия, предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност, но разликата не е статистически значима (табл. 31 и табл. 32).

Табл. 31. Сравнение между неврологична група пациенти и контролни пациенти в групата АХИ 5-14 – параметрични стойности; ИТМ=индекс на телесна маса; ESS=Ерworth Sleepiness Scale;

Показател	Неврологично болни n=14		Контролни пациенти n=14		t-тест	p-value (t)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка		
Възраст	59,07	3,48	54,57	3,42	0,92	0,365
Височина	172,64	2,72	175,71	1,92	-0,93	0,365
Тегло	85,36	4,05	103,93	6,46	-2,43	0,022
ИТМ	28,6	1,09	33,71	2,21	-2,07	0,052
Шийна обиколка	41,32	1,24	44,57	0,71	-2,27	0,034
Талия	104,29	3,0	117,29	3,85	-2,66	0,013
ESS	5,43	0,65	9,29	0,99	-3,25	0,003
STOP- Bang	4,07	0,51	5,50	0,33	-2,36	0,026

Табл. 32 Сравнение между неврологична група пациенти и контролни пациенти в групата АХИ 5-14 – непараметрични стойности; АХ=артериална хипертония; ИБС=исхемична болест на сърцето; ПМ=предсърдно мъждене

Показател	Неврологично болни		Контролна група		p-value (U)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност / дял (%)	Ст.грешка	
Пол/ % мъже	79%	11,4%	93%	7,1%	0,541
БВ/% висок р	50%	14%	71%	12%	0,352
АХ	71%	12%	50%	14%	0,352
Дислипидеми я	14%	9,7%	7%	7,1%	0,769
Диабет	21%	11,4%	0%	0%	0,352
ИБС	21%	11,4%	7%	7,1%	0,541
ПМ	14%	9,7%	0%	0%	0,541

9.2 Сравнение между пациентите със средно-тежка апнея

Втората група пациенти е със средно-тежка апнея – АХИ между 14 и 29. В нея попаднаха 7 (9,7%) пациенти от неврологичната група и 14 пациента (19,2%) от групата с новооткрита сънна апнея. В неврологичната група средната възраст беше 62,4 (SD=6,23), а в другата група – 45,6 (SD=3,53), като тази разлика във възрастта беше статистически значима ($p=0,02$). По отношение на антропометричните показатели се установи, че неврологичната група пациентите имаха по-нисък ИТМ, по-ниска шийна и обиколка на талията, без тази разлика да е статистически значима. По отношение на въпросниците пациентите от неврологичната група са дали по-нисък резултат на ESS ($p=0,58$). На въпросникът STOP-Bang също са дали по-нисък резултат, но тук се наблюдава статистическа значимост ($p=0,011$). По отношение на сърдечно-съдовите придружаващи заболявания се установи, че пациентите в неврологичната група страдат по-често от артериална хипертония, диабет, сърдечна недостатъчност и предсърдно мъждене, без да се наблюдава статистическа значимост (табл. 33 и табл. 34)

Табл. 33 Сравнение между неврологична група пациенти и контролни пациенти в групата АХИ 15-29 – параметрични стойности; ИТМ=индекс на телесна маса; ESS=Ерworth Sleepiness Scale

Показател	Неврологично болни n=7		Контролна група n=14		t-тест	p-value (t)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка		
Възраст	62,43	6,23	45,64	3,53	2,53	0,020
Височина	171,29	4,22	176,93	2,82	-1,13	0,271
Тегло	89	9,60	100,5	4,44	-1,25	0,225
ИТМ	30,37	3,48	32,36	1,69	-0,58	0,565
Шийна обиколка	42,21	1,8	44,46	0,91	-1,25	0,226
Талия	109,14	8,28	115,64	3,15	-0,89	0,382
ESS	8,43	1,89	9,64	1,23	-0,55	0,586
STOP- Bang	3,71	0,68	5,57	0,33	-2,80	0,011

Табл. 34 Сравнение между неврологична група пациенти и контролни пациенти в групата АХИ 15-29 – непараметрични стойности; БВ=Берлински въпросник; АХ=артериална хипертония; ИБС=исхемична болест на сърцето; ПМ=предсърдно мъждене

Показател	Неврологично болни		Контролна група		p-value (U)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност / дял (%)	Ст.грешка	
Пол/% мъже	71%	18,4%	93%	7,1%	0,443
БВ/% висок р	71%	18,4%	79%	11,4%	0,799
АХ	71%	18,4%	57%	32,7%	0,636
Дислипидеми я	14%	14,3%	14%	9,7%	1,00
ИБС	29%	18,4%	14%	9,7%	0,636
ПМ	29%	18%	0%	0%	0,322

9.3 Сравнение между пациентите с тежка сънна апнея

Третата група пациенти е с тежка сънна апнея – АХИ ≥ 30 . В нея попаднаха 10 (13,9%) пациенти от неврологичната група и 45 пациента (61,6%) от групата с новооткрита сънна апнея. В неврологичната група средната възраст беше 59,6 (SD=3,52), а в другата група – 49,8 (SD=1,56), като неврологичните пациенти са със статистически по-значима ниска възраст. По отношение на антропометричните показатели се установи статистически значими разлики в теглото, височината, обиколката на шията и талията – пациентите с неврологични болести са с по-ниски показатели. По отношение на въпросниците се наблюдава разлика при ESS – пациентите с неврологични болести са дали значително по-нисък брой точки в сравнение с групата на новооткрита сънна апнея ($p=0,000$). Подобна зависимост се наблюдава и при попълване на въпросника STOP-Bang. По отношение на сърдечно-съдовите придружаващи заболявания се установи, че пациентите с неврологични болести страдат по-често от артериална хипертония, диабет, дислипидемия, сърдечна недостатъчност и предсърдно мъждене в сравнение с групата с новооткрита апнея като тази разлика е статистически значима за диабет ($p=0,027$) и сърдечната недостатъчност ($p=0,027$) (табл. 35 и табл. 36).

Табл. 35 Сравнение между неврологична група пациенти и контролни пациенти в групата АХИ ≥ 30 – параметрични стойности; ИТМ=индекс на телесна маса; ESS=Ерworth Sleepiness Scale

Показател	Неврологично болни n=10		Контролна група n=45		t-тест	p-value (t)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка		
Възраст	59,60	3,52	49,76	1,56	2,66	0,010
Височина	167,50	4,41	178,0	0,97	-2,32	0,043
Тегло	83,90	9,62	113,64	2,76	-4,05	0,000
ИТМ	29,79	3,04	35,93	0,88	-1,930	0,08
Шийна обиколка	42,20	1,93	47,38	0,49	-2,59	0,027
Талия	105,70	6,55	124,5	1,94	-3,67	0,001
ESS	5,20	1,11	13,49	0,91	-5,76	0,000

Табл. 36 Сравнение между неврологична група пациенти и контролни пациенти в групата АХИ ≥ 30 – непараметрични стойности; БВ=Берлински въпросник; АХ=артериална хипертония; ИБС=исхемична болест на сърцето; ПМ=предсърдно мъждене

Показател	Неврологично болни		Контролна група		p-value (U)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	
Пол/% мъже	50%	16,7%	98%	2,2%	0,000
БВ/% висок р	80%	13,3%	93%	3,8%	0,189
STOP-bang	4,5	0,58	6,29	0,15	0,001
АХ	90%	10%	56%	7,5%	0,044
Дислипидемия	10%	10%	2%	2,2%	0,239
Диабет	40%	16,3%	11%	4,7%	0,027
ИБС	20%	13,3%	2%	2,2%	0,027
ПМ	10%	10%	7%	3,8%	0,761

10. Полиграфско изследване на пациентите с исхемичен мозъчен инсулт.

При изследване на пациентите с исхемичен мозъчен инсулт се установи среден АХИ $20,06 \pm 18,32$ и ИКД 4% $19,34 \pm 19,02$ (табл. 37).

Табл. 37 Резултати от проведената дихателна полиграфия при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт; АХИ=апнея-хипопнея индекс; ИОА=индекс на обструктивна апнея; ИЦА=индекс на централна апнея; ИСА=индекс на смесена апнея; ИХ=индекс на хипопнея; ИКД=индекс на кислородна десатурация; SO_2 = кислородна сатурация; АХ=артериална хипертония; ИБС=исхемична болест на сърцето; ПМ=предсърдно мъждене

	Брой	Минимум	Максимум	Средно	Стандартно отклонение
АХИ	25	1,0	66,0	20,06	18,32
ИОА	25	0	33,2	8,86	10,05
ИЦА	25	0	29,2	2,97	6,83
ИСА	25	0	0,7	0,72	0,17
ИХ	25	0,1	34,8	8,12	9,13
ИКД 4%	25	0,6	57,4	19,34	19,02
Изходна SO_2	25	90,0	97,0	93,60	1,63
Средна SO_2	25	84	94	91,2	1,91
Най-ниска SO_2	25	91	91	82,40	7,08
$SO_2 < 90\%$	25	0	97,0	32,20	26,69
$SO_2 < 88\%$	25	0	84,0	11,56	17,21
Средна СЧ	25	48	76	61,84	7,58
Минимална СЧ	25	40	65	51,84	7,00
Максимална СЧ	25	70	119	92,12	12,82

10.1 Сравнително изследване на пациентите с исхемичен мозъчен инсулт в зависимост от АХИ и други параметри.

При разпределение на пациентите с исхемичен мозъчен инсулт в две групи в зависимост от АХИ първата включи пациенти с $АХИ < 5$, а втората с $АХИ \geq 5$. Първата група включи 5 (20%) пациента, а втората – 20 (80%) пациента. Не се установи разлика по отношение на възрастта. Установи се по-високи шийна обиколка ($p=0,024$) и талия ($p=0,026$) в

групата с АХИ ≥ 5 . Не се установи статистическа значима разлика по отношение на останалите антропометрични показатели. Отговорите на въпросниците и придружаващите сърдечно-съдови болести също не показаха значима статистическа разлика в отделните групи. Не се установи статистически значима разлика между двете групи по отношение на тежестта на инсулта, оценена посредством скалата NIHSS. (табл. 38 и табл. 39).

Табл. 38 Сравняване на пациентите с ИМИ в зависимост от АХИ в две групи АХИ < 5 и АХИ ≥ 5 - параметрични показатели. ИТМ=индекс на телесна маса; ESS=Epworth Sleepiness Scale; ИОА=индекс на обструктивна апнея; ИХ=индекс на хипопнея; ИКД=индекс на кислородна десатурация; СЧ=сърдечна честота

Показател	АХИ < 5		АХИ ≥ 5		t- тест	p-value (t)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка		
Възраст	67,4	4,99	66,0	2,12	-0,28	0,777
Височина	175,6	3,98	172,65	2,70	-0,51	0,615
Тегло	77,4	6,91	90,4	4,38	1,37	0,183
ИТМ	25,02	1,65	30,43	1,37	1,87	0,075
Шийна обиколка	39	1,61	43,75	0,89	2,42	0,024
Талия	96,2	6,55	110,8	2,63	2,37	0,026
NIHSS - вход	2,8	0,58	2,6	0,25	-0,35	0,728
NIHSS- изход	0,2	0,2	0,75	0,24	1,11	0,278
ESS	6,60	1,29	5,20	0,72	-0,88	0,388
STOP-Bang	4,0	0,45	5,05	0,30	1,61	0,120
ИОА	1,02	0,53	10,82	2,31	4,13	0,000
ИХ	1,84	0,66	9,70	2,14	3,50	0,002
ИКД 4%	3,2	0,98	23,38	4,3	4,57	0,000
Изходна SO ₂	94,0	0,55	93,5	0,39	-0,60	0,552
Средна SO ₂	91,8	0,80	91,05	0,44	-0,78	0,445
Най-ниска SO ₂	86,0	1,52	81,5	1,68	-1,29	0,211
SO ₂ < 90%	29,8	15,58	32,8	5,67	0,22	0,828
SO ₂ < 88%	6,20	3,61	12,90	4,19	0,77	0,448
Средна СЧ	59,20	3,93	62,50	1,65	0,86	0,400
Максимална СЧ	95,80	3,92	91,20	3,06	-0,71	0,485
Минимална СЧ	51,20	3,76	52,00	1,53	0,22	0,825

Табл. 39 Сравняване на пациентите с ИМИ в зависимост от АХИ в две групи АХИ < 5 и АХИ ≥ 5 - непараметрични показатели. АХ=артериална хипертония; ИБС=исхемична болест на сърцето; ПМ=предсърдно мъждене; БВ=Берлински въпросник; ИЦА=индекс на централна апнея; ИСА=индекс на смесена апнея

Показател	АХИ < 5		АХИ ≥ 5		p-value (U)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	
Пол/ мъже (%)	60%	24,5%	80%	9,2%	0,221
АХ	60%	24,5%	90%	6,9%	0,437
Дислипидемия	20%	20%	15%	8,2%	0,975
Диабет	20%	20%	35%	10,9%	0,475
ИБС	40%	24,5%	35%	10,9%	0,926
ПМ	20%	20%	25%	9,9%	0,733
БВ/висок риск(%)	60%	24,5%	70%	10,5%	0,400
ИЦА	0,20	0,11	3,66	1,68	0,221
ИСА	0	0	0,09	0,04	0,366

При разпределение на пациентите с исхемичен мозъчен инсулт в две групи в зависимост от АХИ първата включи пациенти с АХИ < 10, а втората с АХИ ≥ 10. Първата група включи 10 (40%), а втората – 15 (60%) пациента. Установи се по-високи шийна обиколка (p=0,010) и талия (p=0,033) в групата с АХИ ≥ 10 като останалите антропометрични показатели не дадоха статистически значима разлика. По отношение на въпросниците се установи, че пациентите с АХИ ≥ 10 са дали статистически значим по-висок брой точки на въпросника STOP-Bang (p=0,05). Не се установи значима разлика между двете групи сравнени по придружаващите сърдечно-съдови заболявания. Не се установи статистически значима разлика между двете групи по отношение на тежестта на инсулта, оценена посредством скалата NIHSS (табл. 40 и табл. 41).

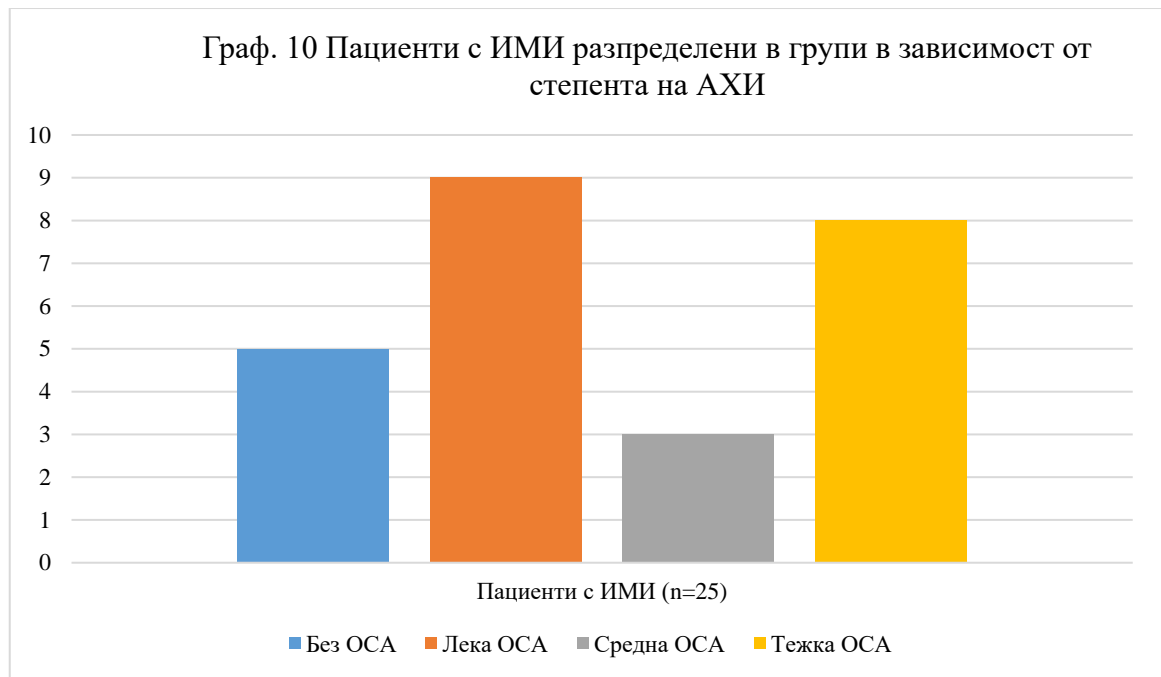
Табл. 40 Сравняване на пациентите с ИМИ в зависимост от АХИ в две групи АХИ < 10 и АХИ ≥ 10 - параметрични показатели. ИТМ=индекс на телесна маса; ESS=Ерworth Sleepiness Scale; ИОА=индекс на обструктивна апнея; ИХ=индекс на хипопнея; ИКД=индекс на кислородна десатурация; СЧ=сърдечна честота

Показател	АХИ < 10		АХИ ≥ 10		t-тест	p-value (t)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка		
Възраст	66,6	3,06	66,07	2,55	-0,133	0,895
Височина	172,2	2,95	173,9	3,32	0,366	0,718
Тегло	80,1	4,38	92,9	5,43	1,694	0,104
ИТМ	27,1	1,5	30,8	1,7	1,544	0,136
Шийна обиколка	42,2	1,26	44,5	0,95	2,788	0,010
Талия	101	4,22	112,5	3,05	2,26	0,033
NIHSS - вход	2,60	0,45	2,67	0,23	0,144	0,887
ESS	5,30	0,76	5,60	0,95	0,247	0,807
STOP-BANG	4,20	0,49	5,27	0,27	2,073	0,050
ИОА	2,06	0,78	13,93	2,76	3,950	0,001
ИХ	2,41	0,60	11,93	2,60	3,56	0,003
ИКД 4%	3,99	0,57	29,58	4,74	5,36	0,000
Изходна SO ₂	93,90	0,38	93,40	0,49	-0,74	0,465
Средна SO ₂	91,90	0,46	90,73	0,54	-1,53	0,139
Най-ниска SO₂	86,80	0,93	79,47	1,96	-3,38	0,003
SO ₂ < 90%	24,60	9,25	37,27	6,34	1,17	0,254
SO ₂ < 88%	5,80	2,41	15,40	5,36	1,39	0,177
Средна СЧ	58,70	2,24	63,93	1,91	1,76	0,091
Максимална СЧ	91,80	2,41	92,33	4,04	0,11	0,911
Минимална СЧ	49,20	2,37	53,60	1,63	1,587	0,126

Табл. 41 Сравняване на пациентите с ИМИ в зависимост от АХИ в две групи АХИ < 10 и АХИ ≥ 10 - непараметрични показатели; АХ=артериална хипертония; ИБС=исхемична болест на сърцето; ПМ=предсърдно мъждене; БВ=Берлински въпросник; ИЦА=индекс на централна апнея; ИСА=индекс на смесена апнея

Показател	АХИ < 10		АХИ ≥ 10		p-value (t)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	
Пол/ мъже (%)	70	15,3	80	10,7	0,683
АХ (%)	70	15,3	93	6,7	0,338
Дислипидемия (%)	20	13,3	13	9,1	0,807
Диабет (%)	40	16,3	27	11,8	0,605
ИБС (%)	40	16,3	33	12,6	0,807
ПМ (%)	20	13,3	27	11,8	0,807
NIHSS- изход	0,30	0,21	0,87	0,29	0,177
БВ/висок риск (%)	60	16,3	73	11,8	0,605
ИЦА	0,67	0,41	4,50	2,20	0,216
ИСА	0,01	0,01	0,11	0,06	0,428

Пациентите с исхемичен мозъчен инсулт се разпределиха в групи в зависимост от тежестта на установеното нарушено дишане по време на сън, оценено посредством АХИ. Първата група с АХИ < 5 включи 5 (20%) пациента, втората група с лека ОСА и $5 \leq \text{АХИ} \leq 14$ наброи 9 (36%), третата групи със средно тежка ОСА и $15 \leq \text{АХИ} < 30$ включи 3 (12%) пациента и последната група с тежка ОСА и $\text{АХИ} \geq 30$ – 8 (32%) пациента (граф.10).



По отношение на локализацията на инсулта не се установи връзка между определена локализация и наличието на нарушено дишане по време на сън оценено посредством АХИ (табл.42).

Табл. 42 Разпределение на пациентите в зависимост от локализацията на инсулта и АХИ

АХИ степен	Локализация					Общо
	Кортикален	Кортикално- субкортикален	Субкорти- кален	Инфра- тенториален	Множест вен	
Липсва ОСА	0	1	0	3	1	5
Лека ОСА	2	1	0	1	5	9
Средно тежка ОСА	0	0	0	0	3	3
Тежка ОСА	0	1	1	3	3	8
Общо	2	3	1	7	12	25

По отношение на етиологията на инсулта определена по класификацията TOAST не се установи връзка между определена причина и наличието на нарушено дишане по време на сън оценено посредством АХИ (табл. 43).

Табл. 43 Разпределение на пациентите в зависимост от етиологията по TOAST и АХИ

АХИ степен	TOAST				Общо
	Макроангиопатия	Кардиоемболизъм	Микроангиопатия	Неясна	
Липсва ОСА	1	1	2	1	5
Лека ОСА	2	2	1	4	9
Средно тежка ОСА	0	2	1	0	3
Тежка ОСА	5	1	1	1	8
Общо	8	6	5	6	25

10.2 Корелационен анализ при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт

При извършване на корелационен анализ не се установи корелация на АХИ по отношение на антропометричните показатели (табл. 44). Не се установи връзка на АХИ с тежестта на инсулта, оценен по скалата NIHSS. По отношение на въпросниците се установи слаба корелация между АХИ и Берлински въпросник, докато при другите въпросниците – ESS и STOP-Bang, не се установи такава (табл. 45). Показа се, че дневната сънливост, оценена чрез ESS корелира с възрастта – колкото по-млади са пациентите с инсулт, толкова по-голям брой точки са дали на въпросника ($r = -0,513$, $p = 0,009$). Установи се корелация между АХИ и наличието на артериалната хипертония и диабет, докато при другите сърдечно-съдови заболявания не се установи такава.

Табл. 44 Корелация между АХИ и антропометрични показатели в групата с ИМИ.

ИТМ=индекс на телесна маса; ШО=шийна обиколка

Параметър	Pearson Correlation	P-value
Височина	-0,152	0,469
Тегло	0,177	0,397
ИТМ	0,320	0,119
ШО	0,349	0,089
Талия	0,348	0,088

Табл. 45 Корелация между АХИ и отговори от въпросници в групата с ИМИ. ESS=

Epworth Sleepiness Scale

Параметър	Pearson Correlation	P-value
ESS	-0,189	0,365
STOP-Bang	0,243	0,242

При извършване на корелационен анализ на АХИ с дихателните параметри се установи корелация с най-ниската кислородна сатурация ($p=0,003$) – колкото по-ниска е тази стойност, толкова по-висок е АХИ. Времето прекарано в кислородна сатурация под 88% също показва корелационна зависимост с АХИ ($p=0,022$) – колкото по-дълго е то, толкова по-висок е АХИ (табл. 46).

Табл. 46 Корелация между АХИ и дихателни параметри в групата с ИМИ

<i>Параметър</i>	<i>Pearson Correlation</i>	<i>P-value</i>
Изходна SO ₂	-0,362	0,002
Средна SO ₂	-0,752	0,000
Най-ниска SO ₂	-0,786	0,000
SO ₂ < 90%	0,692	0,000
SO ₂ < 88%	0,830	0,000

При извършване на корелационен анализ със сърдечните параметри не се установи корелация между тях и АХИ (табл. 47).

Табл. 47 Корелация между АХИ и сърдечни параметри в групата с ИМИ; СЧ=сърдечна честота

<i>Параметър</i>	<i>Pearson Correlation</i>	<i>P-value</i>
Средна СЧ	0,218	0,296
Максимална СЧ	-0,311	0,130
Минимална СЧ	0,195	0,350

10.3 Клъстерен анализ при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт

Пациентите с исхемичен мозъчен инсулт се разпределиха в три клъстерни групи в зависимост от няколко параметри като се взе под внимание основно АХИ. По този начин се обособиха: група 1 със среден АХИ 45 (високорискова за ОСА), включваща 7 души, група 2 със среден АХИ 7 (ниско рискова за ОСА), включваща 11 пациента и група 3 със среден АХИ 15 (средно рискова за ОСА) включваща 7 души. И в трите групи преобладаващият пол е мъжкият със сходни средни възрасти. ИТМ, обиколката на шията и талията са най-високи във високорисковата група и най-ниски в ниско рисковата група. От придружаващите

сърдечно-съдови заболявания и в трите групи преобладава артериална хипертония, а в средно рисковата група също така ИБС и предсърдно мъждене. Тежестта на инсульта, оценена чрез NIHSS, и за трите групи е сходна, като само в групата с нисък риск за ОСА средният NIHSS е с 1 точка по-висок. По отношение на въпросника ESS прави впечатление, че и в трите групи пациентите не са сънливи (средният ESS е под 10 точки), като най-висок резултат са посочили пациентите в ниско рисковата група, а най-нисък – във високо рисковата група. Пациентите в средно рисковата и високо рисковата група за наличие на ОСА са дали средно положителен резултат за наличие на висок риск посредством Берлинския въпросник, сравнени с пациентите в ниско рисковата група. По отношение на въпросника STOP-Bang се установява, че най-нисък резултат са дали пациентите с нисък риск за наличие на ОСА, а най-висок – пациентите със среден риск за наличие на ОСА (табл. 48).

Табл. 48 Средни стойности при клъстерен анализ на пациенти с ИМИ; ИТМ=индекс на телесна маса; ИБС=исхемична болест на сърцето; ESS= ESS= Epworth Sleepiness Scale; БВ=Берлински въпросник

	Клъстерни групи		
	1 (n=7)	2 (n=11)	3 (n=7)
Пол/преобл. мъже	Да	Да	Да
Възраст	65	68	65
ИТМ	31,7	25,7	32,7
Шийна обиколка	44	40	46
Талия	111	97	122
Артериална хипертония	Да	Да	Да
Дислипидемия	Не	Не	Не
Диабет	Не	Не	Не
ИБС	Не	Не	Да
Предсърдно мъждене	Не	Не	Да
NIHSS - вход	2	3	2
ESS	5	6	5
БВ/наличен висок риск	Да	Не	Да
STOP-Bang	5	4	6
Стойност на АХИ	45	7	15

Анализа на резултатите показва, че ясна разграничителна способност за принадлежност към различните клъстерни групи се наблюдава по отношение на ИТМ ($p=0,018$), шийната обиколка ($p=0,02$) и наличието на предсърдно мъждене ($p=0,05$). Въпреки че най-висок ИТМ и шийна обиколка се наблюдават в клъстерната група със средно висок риск за наличие на ОСА, то тяхното повишаване е свързано с наличие на ОСА. Наличието на предсърдно мъждене при пациентите с исхемичен мозъчен инсулт също е свързано с риск за наличие на ОСА. По отношение на въпросника ESS не се установи разграничителна способност. Резултат на Берлинския въпросник отговарящ на висок риск за наличие на ОСА показва връзка с наличието на ОСА ($p=0,05$). Отговорите на въпросника

STOP-Bang показаха силна разграничимост между клъстърните групи ($p=0,007$). Отговор над 4 е свързан с наличие на ОСА (табл. 49).

Табл. 49 Клъстърен анализ при пациенти с ИМИ; ИТМ=индекс на телесна маса; ИБС=исхемична болест на сърцето; ESS= ESS= Epworth Sleepiness Scale; БВ=Берлински въпросник

	F-test	Sig.
Пол	1,874	0,177
Възраст	0,267	0,768
ИТМ	4,811	0,018
Шийна обиколка	4,730	0,020
Талия	19,798	0,000
Артериална хипертония	3,520	0,047
Дислипидемия	0,031	0,970
Диабет	0,238	0,790
ИБС	0,899	0,421
Предсърдно мъждене	3,412	0,051
NIHSS - вход	0,552	0,584
ESS	0,182	0,835
БВ/наличен висок риск	3,399	0,052
STOP-Bang	6,210	0,007
Стойност на АХИ	45,211	0,000

Пациентите с исхемичен мозъчен инсулт се разпределиха в две клъстърни групи в зависимост от няколко параметри като се взе под внимание основно АХИ. По този начин се обособиха следните групи: група 1 (висок риск за ОСА) със среден АХИ 44, включваща 8 пациента и група 2 (нисък риск за ОСА) със среден АХИ 9, включваща 17 пациента. В двете групи преобладаващият пол е мъжкият. ИТМ, обиколката на шията и талията са с по-високи стойности в рисковата група за ОСА. От придружаващите сърдечно-съдови заболявания и в двете групи обикновено се среща АХ, а не се срещат дислипидемия,

предсърдно мъждене и ИБС. В рисковата група се среща диабет, докато в групата без риск за ОСА той не е характерен. От въпросниците средният отговор на ESS в рисковата група е 6, а другата – 5. Двете групи са дали среден отговор на STOP-Bang – 5 точки и са посочили висок риск за наличие на ОСА при отговор на Берлинския въпросник (табл. 50).

Табл. 50 Средни стойности при клъстърен анализ на пациенти с ИМИ; ИТМ=индекс на телесна маса; ИБС=исхемична болест на сърцето; ESS= Epworth Sleepiness Scale; БВ=Берлински въпросник

	Клъстърни групи	
	Висок риск (n=8)	Нисък риск (n=17)
Пол/преобл. мъже	Да	Да
Възраст	64	68
ИТМ	32,9	27,6
Шийна обиколка	44	42
Талия	114	105
Артериална хипертония	Да	Да
Дислипидемия	Не	Не
Диабет	Да	Не
ИБС	Не	Не
Предсърдно мъждене	Не	Не
NIHSS - вход	3	3
ESS	6	5
БВ/наличен висок риск	Да	Да
STOP-Bang	5	5
Стойност на АХИ	44	9

От анализа на данните се установи, че единственият показател, който разграничава двете групи е ИТМ (табл. 51).

Табл. 51 Клъстърен анализ при пациенти с ИМИ; ИТМ=индекс на телесна маса; ИБС=исхемична болест на сърцето; ESS= Epworth Sleepiness Scale; БВ=Берлински въпросник

	F-test	Sig.
Пол	1,135	0,298
Възраст	0,985	0,331
ИТМ	4,812	0,039
Шийна обиколка	1,610	0,217
Талия	2,721	0,113
Артериална хипертония	1,341	0,431
Дислипидемия	0,099	0,756
Диабет	1,733	0,201
ИБС	0,583	0,453
Предсърдно мъждене	0,812	0,377
NIHSS - вход	0,180	0,676
ESS	0,000	0,983
БВ/наличен висок риск	2,061	0,165
STOP-Bang	1,099	0,305
Стойност на АХИ	110,410	0,000

При използването на бинарна логистична регресия за оценка на предиктивни стойности на статистически значими фактори, влияещи върху АХИ, се установи, че при пациентите с ИМИ, предиктивна стойност за наличие на ОСА имат: Шийна обиколка (OR 1,439; 95% CI, 1,063-1,950; p=0,019), Талията (OR 1,101; 95% CI, 0,998-1,215; p=0,05) и отговорът на въпросника STOP-Bang ≥ 4 (OR 3,239; 95% CI, 1,099-9,543; p=0,03).

11. Полиграфско изследване на пациентите с миастения гравис.

При изследване на пациентите с миастения гравис се установи среден АХИ $8,07 \pm 12,74$ и среден ИКД 4% - $8,1 \pm 12,86$ (табл. 52).

Табл. 52 Резултати от проведената дихателна полиграфия при пациенти с миастения гравис; АХИ=апнея-хипопнея индекс; ИОА=индекс на обструктивна апнея; ИЦА=индекс на централна апнея; ИСА=индекс на смесена апнея; ИХ=индекс на хипопнея; ИКД=индекс на кислородна десатурация; SO₂ = кислородна сатурация; СЧ=сърдечна честота

	Брой	Минимум	Максимум	Средно	Стандартно отклонение
АХИ	24	0	49,5	8,07	12,74
ИОА	24	0	15,5	1,63	3,13
ИЦА	24	0	6,7	0,39	1,35
ИСА	24	0	0,7	0,03	0,14
ИХ	24	0	47,1	6,06	10,56
ИКД 4%	24	0,2	54,4	8,1	12,86
Изходна SO ₂	24	91	98	94,37	1,63
Средна SO ₂	24	76	95	91,58	3,66
Най-ниска SO ₂	24	45	92	82,75	11,55
SO ₂ < 90%	24	0	96	20,27	26,76
SO ₂ < 88%	24	0	91	8,13	19,80
Средна СЧ	24	46	86	61,33	9,99
Минимална СЧ	24	38	66	49,33	6,12
Максимална СЧ	24	74	129	101,04	17,89

11.1 Сравнително изследване на пациентите с миастения гравис в зависимост от АХИ и други параметри.

При разпределение на пациентите с миастения гравис в две групи спрямо АХИ първата включи пациенти с АХИ < 5, а втората - с АХИ ≥ 5. Първата група наброи 16 (66,7%), а втората – 8 (33,3%) пациента. Не се установиха статистически значими разлики между двете групи по отношение на антропометричните характеристики, сънните въпросници и придружаващите сърдечно-съдови заболявания. Не се установиха разлики между двете групи по отношение на давността на заболяването, броя прекарани кризи на заболяването и приема на терапия (табл. 53 и табл. 54).

Табл. 53 Сравняване на пациентите с миастения гравис в зависимост от АХИ в две групи АХИ < 5 и АХИ ≥ 5 - параметрични показатели. ИТМ=индекс на телесна маса; ESS= Epworth Sleepiness Scale; СЧ=сърдечна честота

Показател	АХИ < 5		АХИ ≥ 5		t-тест	p-value (t)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка		
Възраст	45,38	3,18	52,88	3,76	1,43	0,166
Височина	171,31	2,19	165,0	3,80	-1,54	0,137
Тегло	69,25	3,20	72,38	9,16	0,322	0,755
ИТМ	23,54	0,91	26,56	3,46	0,844	0,423
Шийна обиколка	37,0	0,68	37,75	1,42	0,541	0,594
Талия	88,44	2,12	94,25	8,06	0,697	0,506
Давност (год.)	6,06	1,89	5,75	1,86	-0,104	0,918
STOP-Bang	1,94	0,34	2,5	0,5	0,952	0,351
ESS	4,88	0,66	7,13	1,46	1,63	0,117
Изходна SO ₂	94,75	0,382	93,63	0,59	-1,645	0,114
Най-ниска SO₂	88,13	0,72	72,0	5,27	-3,029	0,018
SO₂ < 90%	9,63	3,82	41,63	11,56	2,627	0,029
Средна СЧ	58,0	1,76	68,0	4,25	2,58	0,017
Максимална СЧ	97,50	4,21	108,13	6,70	1,39	0,176
Минимална СЧ	48,38	1,18	51,25	2,93	1,09	0,288

Табл. 54 Сравняване на пациентите с миастения гравис в зависимост от АХИ в две групи АХИ < 5 и АХИ ≥ 5 - непараметрични показатели. АХ=артериална хипертония; КС=кортикостероиди; БВ=Берлински въпросник; ИОА=индекс на обструктивна апнея; ИЦА=индекс на централна апнея; ИСА=индекс на смесена апнея; ИХ=индекс на хипопнея; ИКД=индекс на кислородна десатурация; SO₂ = кислородна сатурация; СЧ=сърдечна честота

Показател	АХИ < 5		АХИ ≥ 5		p-value (U)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	
Пол/ мъже (%)	38	12,5	38	18,3	1,000
АХ (%)	31	12,0	75	16,4	0,093
Дислипидемия (%)	0	0	13	12,5	0,653
Кризи/ брой	0,69	0,39	2,25	1,0	0,238
Прием на Калимин (%)	88	8,5	88	12,5	1,000
Прием на КС (%)	31	12	38	18,3	0,834
Прием на имуносупресори (%)	6	6,2	25	16,4	0,490
БВ/висок риск (%)	19	10,1	63	18,3	0,093
ИОА	0,5	0,16	3,88	1,79	0,002
ИЦА	0	0	1,0	0,87	0,350
ИСА	0	0	0,13	0,12	0,653
ИХ	1,13	0,22	15,75	5,06	0,000
ИКД 4%	2,13	0,30	20,0	6,02	0,000
Средна SO₂	92,63	0,328	89,5	2,03	0,045
SO₂ < 88%	1,44	0,70	21,5	10,98	0,001

При разпределение на пациентите с миастения гравис в две групи спрямо АХИ първата включи пациенти с АХИ < 10, а втората – с АХИ ≥ 10. Първата група наброи 18 (75%), а втората – 6 (25%) пациента. Установи се статистически значима разлика във височината на

пациентите – тези с $AХИ \geq 10$ са по-ниски, останалите антропометрични показатели не показаха значими разлики. По отношение на въпросниците се установи, че пациентите с $AХИ \geq 10$ са дали статистически значим по-голям процент отговори, отговарящи на висок риск за наличие на ОСА по Берлинския въпросник ($p=0,044$). Не се установиха разлики между двете групи по отношение на давността на заболяването, броя прекарани кризи на заболяването и приема на терапия. При сравняване на придружаващите сърдечно-съдови заболявания не се установиха значими разлики между двете групи (табл. 55 и табл. 56).

Табл. 55 Сравняване на пациентите с миастения гравис в зависимост от АХИ в две групи АХИ < 10 и АХИ ≥ 10 - параметрични показатели. ИТМ=индекс на телесна маса; ESS= Epworth Sleepiness Scale; СЧ=сърдечна честота

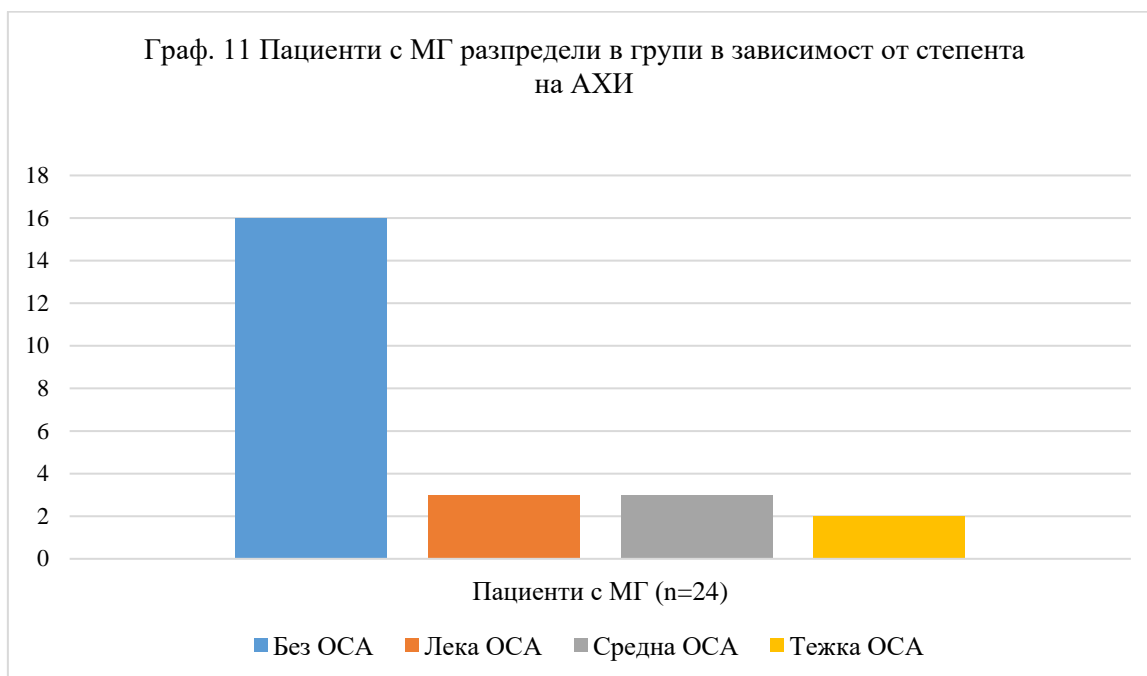
Показател	АХИ < 10		АХИ ≥ 10		t-тест	p-value (t)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка		
Възраст	46,7	3,06	51,3	4,3	0,78	0,441
Височина	172,2	2,10	160,3	2,50	-2,99	0,007
Тегло	71,3	3,17	67,3	11,65	-0,32	0,755
ИТМ	23,97	0,87	26,3	4,70	0,49	0,645
Шийна обиколка	37,4	0,68	36,7	1,67	-0,52	0,612
Талия	89,7	2,23	92,3	10,57	0,37	0,713
Давност (год.)	5,6	1,72	7,2	2,17	0,49	0,624
STOP-Bang	2,1	0,34	2,2	0,48	0,09	0,933
ESS	4,9	0,60	7,8	1,81	1,54	0,174
Изходна SO ₂	94,6	0,35	93,7	0,80	-1,24	0,229
Най-ниска SO₂	87,8	0,68	67,7	6,1	-3,29	0,021
SO ₂ < 90%	11,9	3,87	45,5	15,05	2,16	0,076
Средна СЧ	58,2	1,67	70,67	4,88	2,41	0,051
Максимална СЧ	100,1	4,14	103,8	8,3	0,433	0,669
Минимална СЧ	48,3	1,10	52,3	3,75	1,42	0,171

Табл. 56 Сравняване на пациентите с миастения гравис в зависимост от АХИ в две групи АХИ < 10 и АХИ ≥ 10 - непараметрични показатели; АХ=артериална хипертония; КС=кортикостероиди; БВ=Берлински въпросник; ИОА=индекс на обструктивна апнея; ИЦА=индекс на централна апнея; ИСА=индекс на смесена апнея; ИХ=индекс на хипопнея; ИКД=индекс на кислородна десатурация; SO₂ = кислородна сатурация; СЧ=сърдечна честота

Показател	АХИ < 10		АХИ ≥ 10		p-value (U)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	
Пол/ мъже (%)	44	12,1	17	16,7	0,489
АХ (%)	39	11,8	67	21,1	0,581
Дислипидемия (%)	0	0	17	16,7	0,534
Кризис/ брой	0,7	0,35	2,8	1,40	0,120
Прием на Калимин (%)	89	7,6	83	16,7	0,629
Прием на КС (%)	28	10,9	50	22,4	0,265
Прием на имunosупресори (%)	6	5,6	33	21,1	0,265
БВ/ висок риск (%)	17	9,0	83	16,7	0,044
ИОА	0,5	0,146	5,0	2,22	0,000
ИЦА	0,06	0,06	1,17	1,17	0,629
ИСА	0	0	0,17	0,17	0,534
ИХ	1,56	0,364	19,3	6,13	0,000
ИКД 4%	2,61	0,47	24,5	7,15	0,000
Средна SO ₂	92,5	0,31	88,8	2,7	0,063
SO₂ < 88%	2,06	0,89	26,3	14,3	0,001

Пациентите с миастения гравис се разпределиха в групи в зависимост от тежестта на установеното нарушено дишане по време на сън, оценено посредством АХИ. Първата група с АХИ < 5 включи 16 (66,7%) пациента, втората група с лека ОСА и 5 ≤ АХИ ≤ 14 наброи 3

(12,5%), третата групи със средно тежка ОСА и $15 \leq \text{АХИ} < 30$ включи 3 (12,5%) пациента и последната група с тежка ОСА и $\text{АХИ} \geq 30$ – 2 (8,3%) пациента (граф.11).



По отношение на клиничната класификация MGFA-CC при пациентите с миастения гравис не се установи връзка между определен клас на заболяването и наличието на нарушено дишане по време на сън оценено посредством АХИ (табл. 57).

Табл. 57 Разпределение на пациентите с миастения гравис в зависимост от класификацията MGFA-CC и АХИ

АХИ степен	MGFA-CC						Общо
	Клас I	Клас II а	Клас II б	Клас III а	Клас III б	Клас IV	
Липсва, АХИ < 5	3	5	7	1	0	0	16
Лека, 5 < АХИ ≤ 15	1	0	2	0	0	0	3
Средно тежка, 15 < АХИ < 30	1	1	0	0	1	0	3
Тежка, 30 ≥ АХИ	0	1	0	0	1	0	2
Общо	5	7	9	1	2	0	24

11.2 Корелационен анализ при пациенти с миастения гравис

При извършване на корелационен анализ не се установи корелация на АХИ с антропометричните параметри (табл. 58).

Табл. 58 Корелация между АХИ и антропометрични показатели в групата с МГ.

ИТМ=индекс на телесна маса; ШО=шийна обиколка

<i>Параметър</i>	<i>Pearson Correlation</i>	<i>P-value</i>
Височина	-0,357	0,086
Тегло	-0,305	0,148
ИТМ	-0,157	0,463
ШО	-0,233	0,273
Талия	-0,214	0,316

Не се установи корелация по отношение на давността на заболяването, броя прекарани кризи на заболяването и приема на терапия. По отношение на дневната сънливост, оценена посредством ESS, не се установи корелация с АХИ, но се установи такава с броя кризи на заболяването – колкото повече са били те, толкова по-висок резултат на ESS е даден ($p=0,004$) (табл. 59). Въпросникът STOP-Bang не показва корелация с АХИ, но се установи висока такава с възрастта – колкото по-възрастен е даден пациент, толкова по-висок резултат е дал на въпросника ($p=0,000$). Установи се корелация и с давността на заболяването – по-високият резултат от въпросника е свързан с по-кратка продължителност на болестта ($p=0,047$). Берлинският въпросник показва корелация с АХИ. По отношение на съпътстващите сърдечно-съдови заболявания също не се установи корелация с АХИ.

Табл. 59 Корелация между АХИ и отговори от въпросници в групата с ИМИ. ESS= Epworth Sleepiness Scale

<i>Параметър</i>	<i>Pearson Correlation</i>	<i>P-value</i>
ESS	0,097	0,653
STOP-Bang	-0,085	0,691

При извършване на корелация на АХИ с дихателни параметри се установи такава със средната ($p=0,000$) и най-ниската кислородна сатурация ($p=0,000$). Колкото по-ниски са тези стойности, толкова по-висок е АХИ. Времето прекарано в кислородна сатурация под 90% и под 88% също показва силна корелация с АХИ (табл. 60).

Табл. 60 Корелация между АХИ и дихателни параметри в групата с МГ

<i>Параметър</i>	<i>Pearson Correlation</i>	<i>P-value</i>
Изходна SO ₂	-0,097	0,652
Средна SO₂	-0,773	0,000
Най-ниска SO₂	-0,795	0,000
SO₂ < 90%	0,798	0,000
SO₂ < 88%	0,907	0,000

При извършване на корелационен анализ на АХИ със сърдечни параметри се установи корелация със средната сърдечна честота ($p=0,000$) и максималната сърдечна честота ($p=0,016$) (табл. 61).

Табл. 61 Корелация между АХИ и сърдечни параметри в групата с МГ; СЧ=сърдечна честота

<i>Параметър</i>	<i>Pearson Correlation</i>	<i>P-value</i>
Средна СЧ	0,762	0,000
Максимална СЧ	0,367	0,078
Минимална СЧ	0,484	0,016

11.3 Клъстерен анализ при пациенти с миастения гравис

Пациентите с миастения гравис се разпределиха в три клъстърни групи в зависимост от няколко параметри като се взе под внимание основно АХИ. По този начин се обособиха: група 1 със среден АХИ 6 (ниско рискова за ОСА), включваща 10 души, група 2 със среден АХИ 46 (високо рискова за ОСА), включваща 2 пациента и група 3 със среден АХИ 3 (без риск за ОСА) включваща 12 души. В трите групи преобладаващият пол е женският. По отношение на възрастта пациентите без риск за ОСА са най-млади, а най-възрастни са пациентите с нисък риск. Пациентите от последната група показват най-високи ИТМ, обиколка на шията и талията, последвани от тези без риск за ОСА, а най-ниски са при пациентите с висок риск. От придружаващите сърдечно-съдови заболявания при пациентите с нисък и висок риск за ОСА се среща артериална хипертония, докато останалите заболявания не са характерни и за трите групи. По отношение на въпросника ESS пациентите с нисък и без риск за ОСА са посочили средна стойност 6, докато високорисковите са дали по-ниска стойност – 4. Пациентите с риск за наличие на ОСА са посочили положителен отговор при попълване на Берлинския въпросник. По отношение на STOP-Bang пациентите с повече от 1 точка показват риск за наличие на ОСА (табл. 62).

Табл. 62 Средни стойности при клъстерен анализ на пациенти с МГ; ИТМ=индекс на телесна маса; ИБС=исхемична болест на сърцето; MGFA-CC= Myasthenia Gravis Foundation of America Clinical Classification; ESS= Epworth Sleepiness Scale; БВ=Берлински въпросник

	Клъстерни групи		
	1 (n=10)	2 (n=2)	3 (n=12)
Пол/преобл. мъже	Не	Не	Не
Възраст	60	44	39
ИТМ	29,1	17,1	22,0
Шийна обиколка	40	34	36
Талия	102	72	83
Артериална хипертония	Да	Да	Не
Дислипидемия	Не	Не	Не
Диабет	Не	Не	Не
ИБС	Не	Не	Не
Предсърдно мъждене	Не	Не	Не
Давност на болестта (год.)	3	10	8
MGFA-CC	2	3	3
STOP-Bang	3	2	1
ESS	6	4	6
БВ/наличен висок риск	1	1	0
АНИ стойност	6	46	3

Анализът на резултатите показва, че ясна разграничителна способност за принадлежност към различните клъстерни групи се наблюдава по отношение на възрастта ($p=0,000$), ИТМ ($p=0,003$), шийната обиколка ($p=0,002$) и талията ($p=0,000$). Прави впечатление, че пациентите от клъстерна група 2 с висок риск за развитие на ОСА са със средна възраст 44 (по-млади от тези с нисък риск за наличие на ОСА и по-възрастни от пациентите без риск за развитие на ОСА). Пациентите от клъстерната група с нисък риск за развитие на ОСА показват най-високи средни стойности на ИТМ, шийна обиколка и талия, последвани от клъстерната

група без риск за наличие на ОСА. Пациентите с висок риск за наличие на ОСА показват най-ниски стойности на изследваните антропометрични параметри. Резултатите от анализа на въпросника STOP-Bang показват, че пациентите с над 1 точка са с риск за развитие на ОСА (табл. 63).

Табл. 63 Клъстерен анализ при пациенти с МГ; ИТМ=индекс на телесна маса; ИБС=исхемична болест на сърцето; MGFA-CC= Myasthenia Gravis Foundation of America Clinical Classification; ESS= Epworth Sleepiness Scale; БВ=Берлински въпросник;

	F-test	Sig.
Пол/преобл. мъже	0,609	0,553
Възраст	22,686	0,000
ИТМ	7,964	0,003
Шийна обиколка	8,877	0,002
Талия	12,901	0,000
Артериална хипертония	2,399	0,115
Дислипидемия	0,681	0,517
Диабет	.	.
ИБС	.	.
Предсърдно мъждене	.	.
Давност на болестта (год)	1,616	0,222
MGFA-CC	1,026	0,376
STOP-Bang	9,159	0,001
ESS	0,309	0,738
БВ/наличен висок риск	1,500	0,246
АHI стойност	48,459	0,000

При разпределението на пациентите с миастения гравис в две клъстерни групи се установи, че първата включва 10 човека със среден АХИ 6, а втората – 14 човека със среден АХИ 9. Преобладаващият пол в двете групи е женският. В първата група попадат пациенти с по-високи стойности на ИТМ, обиколка на шията и талията. По отношение на сърдечно-съдовите заболявания в първата група се среща по-често артериална хипертония, докато другите заболявания не са характерни и за двете групи. По отношение на въпросника ESS и в двете групи средният отговор е 6. Пациентите в първата група са отговорили средно

с 6 на въпросника STOP-Bang и са дали положителен отговор за наличие на ОСА при попълване на Берлинския въпросник (табл. 64).

Табл. 64 Средни стойности при клъстерен анализ на пациенти с МГ; ИТМ=индекс на телесна маса; ИБС=исхемична болест на сърцето; ESS= Epworth Sleepiness Scale; БВ=Берлински въпросник

	Клъстърни групи	
	1 (n=10)	2 (n=14)
Пол/преобл. мъже	Не	Не
Възраст	60	40
ИТМ	29,1	21,3
Шийна обиколка	40	36
Талия	102	82
Артериална хипертония	Да	Не
Дислипидемия	Не	Не
Диабет	Не	Не
ИБС	Не	Не
Предсърдно мъждене	Не	Не
Давност на болестта (год.)	3	8
STOP-Bang	3	1
ESS	6	6
БВ/наличен висок риск	1	0
АНИ стойност	6	9

При анализ на резултатите става ясно, че АХИ не е разграничител в двете групи. Възрастта, ИТМ, шийната обиколка, талията показват разграничителни способности в двете групи – пациентите в групата с АХИ 6 са по-възрастни и с по-високи стойности на тези параметри (табл. 65).

Табл. 65 Клъстърен анализ при пациенти с МГ; ИТМ=индекс на телесна маса; ИБС=исхемична болест на сърцето; ESS= Epworth Sleepiness Scale; БВ=Берлински въпросник

	F-test	Sig.
Пол/преобл. мъже	0,656	0,853
Възраст	44,700	0,000
ИТМ	13,859	0,001
Шийна обиколка	15,563	0,001
Талия	22,510	0,000
Артериална хипертония	4,443	0,047
Дислипидемия	1,426	0,245
Диабет	.	.
ИБС	.	.
Предсърдно мъждене	.	.
Давност на болестта (год.)	3,110	0,092
STOP-Bang	19,104	0,000
ESS	0,024	0,879
БВ/наличен висок риск	2,157	0,156
АХИ стойност	0,361	0,554

При използването на бинарна логистична регресия за оценка на предиктивни стойности на статистически значими фактори, влияещи върху АХИ, се установи, че при пациентите с миастения гравис, предиктивна стойност за наличие на ОСА имат: отговор за висок риск на Берлинския въпросник (OR 7,222; 95% CI, 1,076-48,475, p=0,042) и наличието на артериална хипертония (OR 6,600; 95% CI, 0,970-44,926, p=0,049).

12. Полиграфско изследване на пациентите с множествена склероза.

При изследване на пациентите с множествена склероза се установи среден АХИ $2,26 \pm 4,88$ и среден ИКД 4% - $2,63 \pm 5,54$ (табл. 66).

Табл. 66 Резултати от проведената дихателна полиграфия при пациенти с множествена склероза; АХИ=апнея-хипопнея индекс; ИОА=индекс на обструктивна апнея; ИЦА=индекс на централна апнея; ИСА=индекс на смесена апнея; ИХ=индекс на хипопнея; ИКД=индекс на кислородна десатурация; SO₂ = кислородна сатурация; СЧ=сърдечна честота

	Брой	Минимум	Максимум	Средно	Стандартно отклонение
АХИ	23	0	23	2,26	4,88
ИОА	23	0	2,4	0,41	0,71
ИЦА	23	0	0,5	0,05	0,12
ИСА	23	0	0,1	0	0,02
ИХ	23	0	20,9	1,71	4,47
ИКД 4%	23	0	25,7	2,63	5,54
Изходна SO ₂	23	91	98	95,39	1,5
Средна SO ₂	23	88	95	92,65	1,92
Най-ниска SO ₂	23	75	94	87,65	4,74
SO ₂ < 90%	23	0	86	8,56	21,08
SO ₂ < 88%	23	0	44	3,78	10,10
Средна СЧ	23	42	98	67,57	11,91
Минимална СЧ	23	40	83	51,91	10,8
Максимална СЧ	23	57	120	102,65	14,63

12.1 Сравнително изследване на пациентите с множествена склероза в зависимост от АХИ и други параметри.

При разпределение на пациентите с множествена склероза в две групи спрямо АХИ в първата група с АХИ < 5 попаднаха 20 (87%), а във втората с АХИ ≥ 5 – 3 (13%) пациента. При сравнение между двете групи по отношение на антропометричните показатели се откри статистически значим по-висок ИТМ в групата с АХИ ≥ 5 (p=0,013), както и по-голяма обиколка на талията (p=0,004). От въпросниците само STOP-Bang даде статистическа разлика между двете групи, пациентите от групата с АХИ ≥ 5 дадоха по-висок отговор (p=0,011). Не се откри статистически значима разлика между двете групи по отношение на давността на заболяването, тежестта, оценена посредством EDSS, приема на имуномодулираща терапия, както и наличието на понтинна лезия (табл. 67 и табл. 68). Не се осъществи разпределение на

пациентите в групи с АХИ < 10 и АХИ ≥ 10, тъй като във втората група попадна само един пациент.

Табл. 67 Сравняване на пациентите с множествена склероза в зависимост от АХИ в две групи АХИ < 5 и АХИ ≥ 5 - параметрични показатели; ИТМ=индекс на телесна маса; ESS=Ерworth Sleepiness Scale; СЧ=сърдечна честота

Показател	АХИ < 5		АХИ ≥ 5		t-тест	p-value (t)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка		
Възраст	40,3	1,76	39,0	3,22	-0,274	0,787
Височина	167,0	1,91	172,7	3,71	1,08	0,290
Тегло	62,5	2,52	90,0	15,28	1,78	0,211
ИТМ	22,4	0,90	29,9	4,34	2,72	0,013
Шийна обиколка	35,5	0,69	40,0	4,58	0,976	0,428
Талия	83,1	2,08	103,7	10,33	3,19	0,004
ESS	5,45	1,01	8,67	2,19	1,17	0,256
STOP-Bang	1,0	0,16	2,3	0,67	2,77	0,011
Изходна SO ₂	95,5	0,34	94,7	0,67	-0,89	0,382
Средна SO ₂	92,85	0,44	91,3	0,67	-1,29	0,210
Най-ниска SO₂	88,45	1,01	82,3	1,33	-2,27	0,034
Средна СЧ	67,9	2,73	65,3	6,69	-0,34	0,737
Максимална СЧ	102,4	3,43	104,3	6,23	0,21	0,837
Минимална СЧ	52,1	2,53	50,67	4,67	-0,21	0,836
Давност (год)	10,1	1,76	5,67	3,48	-0,93	0,364
EDSS	4,25	0,40	2,67	0,44	-1,49	0,150

Табл. 68 Сравняване на пациентите с множествена склероза в зависимост от АХИ в две групи АХИ < 5 и АХИ ≥ 5 - непараметрични показатели; БВ=Берлински въпросник; ИОА=индекс на обструктивна апнея; ИЦА=индекс на централна апнея; ИСА=индекс на смесена апнея; ИХ=индекс на хипопнея; ИКД=индекс на кислородна десатурация; SO₂ = кислородна сатурация;

Показател	АХИ < 5		АХИ ≥ 5		p-value (U)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	Ср.стойност/ дял (%)	Ст.грешка	
Пол/ мъже (%)	20	9,2	67	33,3	0,071
БВ/висок риск (%)	10	6,9	33	33,3	0,387
ИОА	0,31	0,14	1,0	0,64	0,047
ИЦА	0,06	0,03	0	0	0,711
ИСА	0,005	0,005	0	0	0,957
ИХ	0,36	0,15	10,6	5,15	0,008
ИКД 4%	0,95	0,28	13,87	5,93	0,008
SO ₂ < 90%	6,2	4,29	24,3	17,85	0,071
SO ₂ < 88%	3,15	2,20	8,0	7,50	0,126
Лезия понс (%)	55	11,4	33	33,3	0,957
Имуномодулиращо лечение (%)	30	10,5	33	33,3	0,640

12.2 Корелационен анализ при пациенти с множествена склероза

При извършване на корелационен анализ на АХИ с антропометричните показатели се установи висока корелация с теглото (p=0,001) и ИТМ (p=0,001) Обиколката на шията показва средна корелация с АХИ (p=0,032), докато талията показва висока корелация (p=0,001) (табл.69). По отношение на пола се установи, че мъжкият пол корелира с АХИ. По отношение на въпросниците се установи, че по-високият отговор на въпросника STOP-Bang корелира с по-висок АХИ (p=0,006), както се установи и корелация с Берлинския въпросник (табл. 70). Не се установи корелация между АХИ и давността на заболяването, инвалидността оценена посредством EDSS, приемът на

имуномодулиращо лечение, както и наличието на понгинна лезия. Не се установи корелация и на АХИ с придружаващи сърдечно-съдови заболявания.

Табл. 69 Корелация между АХИ и антропометрични показатели в групата с МС.

ИТМ=индекс на телесна маса; ШО=шийна обиколка

<i>Параметър</i>	<i>Pearson Correlation</i>	<i>P-value</i>
Височина	0,071	0,747
Тегло	0,606	0,002
ИТМ	0,634	0,001
ШО	0,449	0,032
Талия	0,633	0,001

Табл. 70 Корелация между АХИ и отговори от въпросници в групата с ИМИ. ESS=
Epworth Sleepiness Scale

<i>Параметър</i>	<i>Pearson Correlation</i>	<i>P-value</i>
ESS	0,340	0,112
STOP-Bang	0,556	0,006

При извършване на корелационен анализ на АХИ с дихателна параметри се отчете корелация с най-ниската кислородна сатурация ($p=0.17$) и времето прекарано в кислородна сатурация под 90% ($p=0,002$) и под 88% ($p=0,018$) (табл. 71).

Табл. 71 Корелация между АХИ и дихателни параметри в групата с МГ

<i>Параметър</i>	<i>Pearson Correlation</i>	<i>P-value</i>
Изходна SO ₂	-0,362	0,089
Средна SO ₂	-0,392	0,064
Най-ниска SO₂	-0,494	0,017
SO₂ < 90%	0,611	0,002
SO₂ < 88%	0,487	0,018

Не се установи корелация на АХИ със сърдечните параметри (табл. 72).

Табл. 72 Корелация между АХИ и сърдечни параметри в групата с МС;
СЧ=сърдечна честота

<i>Параметър</i>	<i>Pearson Correlation</i>	<i>P-value</i>
Средна СЧ	0,028	0,900
Максимална СЧ	0,052	0,815
Минимална СЧ	-0,027	0,902

12.3 Клъстерен анализ при пациенти с множествена склероза

Пациентите с множествена склероза се разпределиха в три клъстерни групи в зависимост от няколко параметри като се взе под внимание основно АХИ. По този начин се обособиха: група 1 със среден АХИ 1,6, включваща 7 души, група 2 със среден АХИ 10 (рискова за ОСА), включваща 3 пациента и група 3 със среден АХИ 0,8, включваща 13 души. В групата с риск за ОСА преобладаващият пол е мъжкият. В нея пациентите са с най-високи ИТМ, шийна обиколка и обиколка на талията. Артериална хипертония се среща в трите групи, като останалите заболявания не са характерни. По отношение на въпросника

ESS пациентите в групата с висок риск за ОСА са дали най-висок среден брой точки – 9. Средният отговор на въпросника STOP-Bang в същата група е 3, докато в останалите две е 1. Нито една от групите не показва среден отговор на Берлинския въпросник, отговарящ за риск за наличие на ОСА (табл. 73).

Табл. 73 Средни стойности при клъстерен анализ на пациенти с МС; ИТМ=индекс на телесна маса; ESS= Epworth Sleepiness Scale; БВ=Берлински въпросник; ИБС=исхемична болест на сърцето

	Клъстерни групи		
	1 (n=7)	2 (n=3)	3 (n=13)
Пол/преобл. мъже	Не	Да	Не
Възраст	47	39	37
ИТМ	24,6	32,1	20,7
Шийна обиколка	37	43	34
Талия	88	111	79
ESS	5	9	6
БВ/ наличен висок риск	Не	Не	Не
STOP-Bang	1	3	1
АХИ	1,6	10,0	0,8
Артериална хипертония	Да	Да	Да
Дислипидемия	Не	Не	Не
Диабет	Не	Не	Не
ИБС	Не	Не	Не
Предсърдно мъждене	Не	Не	Не
МС давност	17	12	5
EDSS	6,3	3,0	3,1
Понтинна лезия	Да	Да	Не

Анализът на резултатите показва, че ясна разграничителна способност за принадлежност към различните клъстерни групи се наблюдава по отношение на пола ($p=0,002$), възрастта ($p=0,011$), ИТМ ($p=0,000$), шийната обиколка ($p=0,000$) и талията ($p=0,000$). Мъжкият пол се определя като рисков фактор за наличие на ОСА в съчетание с висок

ИТМ, шийна обиколка и талия. Отговор на въпросника STOP-Bang ≥ 3 също се свързва с риск за развитие на ОСА. Средна давност на заболяването (12 год) е по-вероятно да е свързана с наличие на ОСА, за разлика от кратка или по-продължителна давност в съчетание с останалите рискови фактори. Наличието на понтинна лезия не показва риск за наличие на ОСА. По отношение на давността на заболяването, пациентите в групите с наличен АХИ са показали по-дълго боледуване. При същите две групи се наблюдава и понтинна лезия за разлика от третата група (табл. 74).

Табл. 74 Клъстърен анализ при пациенти с МС; ESS = Epworth Sleepiness Scale; БВ=Берлински въпросник; АХИ=апнея-хипопнея индекс; ИБС=исхемична болест на сърцето

	F-test	Sig.
Пол/преобл. мъже	8,858	0,002
Възраст	5,765	0,011
ИТМ	13,954	0,000
Шийна обиколка	15,649	0,000
Талия	30,062	0,000
ESS	1,026	0,376
БВ/ наличен висок риск	0,661	0,527
STOP-Bang	14,201	0,000
АХИ	6,627	0,006
Артериална хипертония	1,159	0,334
Дислипидемия	.	.
Диабет	.	.
ИБС	0,362	0,701
Предсърдно мъждене	1,159	0,334
МС давност	10,280	0,001
EDSS	29,164	0,000
Понтинна лезия	0,227	0,799

Пациентите с множествена склероза се разпределиха в две клъстерни групи в зависимост от няколко параметри като се взе под внимание основно АХИ. Първата група включи 17 души със среден АХИ 0,9 (без риск за ОСА), а втората – 6 пациента със среден АХИ 6,2 (рискова за ОСА). В първата група преобладаващият пол е женският, а във втората – мъжкият. Рисковите пациенти за ОСА са по-възрастни, с по-високи стойности на ИТМ, шийна обиколка и талия. В двете групи не се срещат придружаващи сърдечно-съдови заболявания. По отношение на въпросниците групата с риск за ОСА е дала 9 точки на ESS и 2 точки на STOP-Bang. И в двете групи пациентите не са дали отговор на Берлинския въпросник за риск за наличие на ОСА. Пациентите с риск за ОСА са с по-дългогодишен ход на заболяването – средно 12 години. Те са по-тежко инвалидизирани – среден EDSS 4,9 и при тях по-често се среща понтинна лезия (табл. 75).

Табл. 75 Средни стойности при клъстерен анализ при пациенти с МС; ESS = Epworth Sleepiness Scale; БВ=Берлински въпросник; АХИ=апнея-хипопнея индекс; ИБС=исхемична болест на сърцето

	Клъстерни групи	
	1 (n=17)	2 (n=6)
Пол/преобл. мъже	Не	Да
Възраст	39	44
ИТМ	20,8	30,7
Шийна обиколка	34	41
Талия	80	103
ESS	5	9
БВ/ наличен висок риск	Не	Не
STOP-Bang	1	2
АХИ	0,9	6,2
Артериална хипертония	Не	Не
Дислипидемия	Не	Не
Диабет	Не	Не
ИБС	Не	Не
Предсърдно мъждене	Не	Не
МС давност	9	12
EDSS	3,7	4,9
Понтинна лезия	Не	Да

Анализът на резултатите показва разграничимост на клъстерните групи по отношение на пола ($p=0,007$). По отношение на антропометричните показатели се установи, че ИТМ ($p=0,000$), обиколката на шията ($p=0,000$) и талията ($p=0,000$) също показват ясна разграничимост за разпределението на пациентите в двете групи. Отговорите на въпросника STOP-Bang показаха средна разлика в двете групи с 1 точка, но и тук се наблюдава разграничима способност ($p=0,005$). По отношение на останалите въпросници – ESS и Берлинският не се установи статистически значима разграничима разлика. Давността на заболяването, наличието на понтинна лезия и инвалидизацията не показаха статистически значима разграничителна разлика (табл. 76).

Табл. 76 Клъстърен анализ при пациенти с МС; ESS = Epworth Sleepiness Scale;

БВ=Берлински въпросник; АХИ=апнея-хипопнея индекс; ИБС=исхемична болест на сърцето

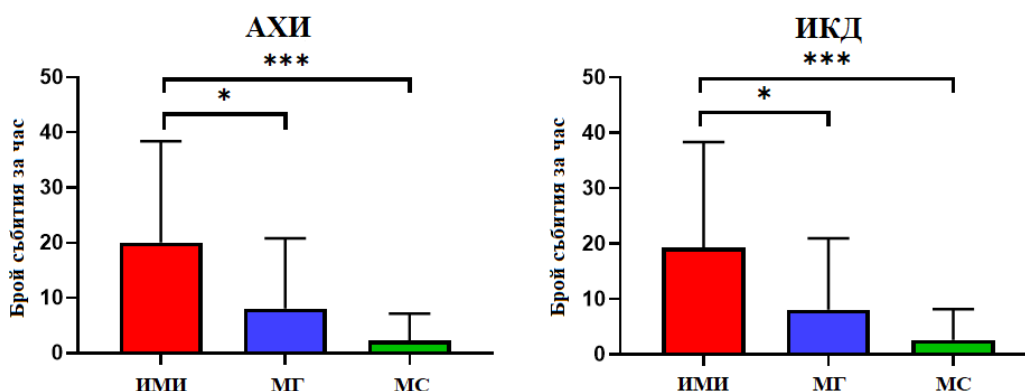
	F-test	Sig.
Пол/преобл. мъже	9,061	0,007
Възраст	1,691	0,208
ИТМ	63,982	0,000
Шийна обиколка	18,970	0,000
Талия	42,836	0,000
ESS	4,033	0,058
БВ/ наличен висок риск	3,085	0,094
STOP-Bang	9,888	0,005
АХИ	6,492	0,019
Артериална хипертония	0,342	0,565
Дислипидемия	.	.
Диабет	.	.
ИБС	0,342	0,565
Предсърдно мъждене	0,342	0,565
МС давност	0,956	0,339
EDSS	2,104	0,162
Понтинна лезия	0,643	0,432

При използването на бинарна логистична регресия за оценка на предиктивни стойности на статистически значими фактори, влияещи върху АХИ, се установи, че при пациентите с множествена склероза, предиктивна стойност за наличие на ОСА имат: ИТМ (OR 1,297; 95% CI, 1,007-1,672; $p=0,044$), Талията (OR 1,148; 95% CI, 1,010-1,305; $p=0,03$) и отговор на въпросника STOP-Bang ≥ 3 (OR 8,302; 95% CI, 1,012-68,096, $p=0,05$).

13. Сравнение на полиграфското изследване между различните неврологични групи пациенти.

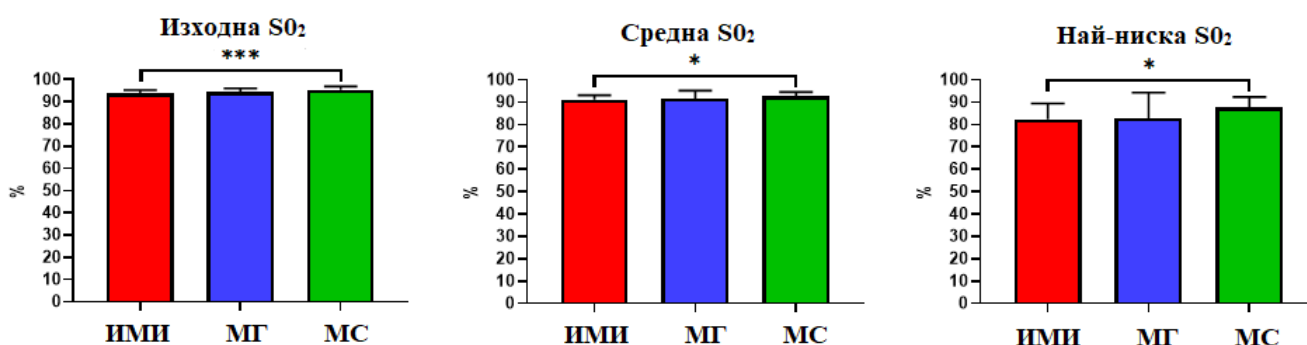
При сравняване на резултатите от дихателната полиграфия между различните групи неврологични пациенти се откриха статистически значими разлики по отношение на основни параметри. По отношение на АХИ пациентите се различават значимо ($p=0,000$). Пациентите с исхемичен мозъчен инсулт са дали по-висок АХИ в сравнение с пациентите с миастения гравис ($p=0,007$) и с пациентите с множествена склероза ($p=0,000$). Между последните две групи пациенти не се доказва статистически значима разлика, но въпреки това пациентите с миастения гравис имат тенденция за по-висок среден АХИ. По отношение на другия важен параметър – индексът на кислородна десатурация се установи също статистически значима разлика между трите групи ($p=0,000$). Пациентите с исхемичен мозъчен инсулт са показали най-висока и статистически значимо различна стойност на ИКД в сравнение с пациентите с миастения гравис (0,017) и с пациентите с множествена склероза ($p=0,000$). Въпреки че стойността при последните две групи неврологични заболявания не е статистически значимо различна, но пациентите с миастения гравис са дали по-висока стойност (фиг.9).

Фиг. 9 Сравняване на АХИ и ИКД в различните неврологични групи



По отношение на кислородните параметри се установи статистически значима по-ниска начална кислородна сатурация ($p=0,001$), средна кислородна сатурация ($p=0,031$) и най-ниска кислородна сатурация ($p=0,011$) на пациентите с инсулт, сравнени с пациентите с множествена склероза, но не и с тези с миастения гравис. Между групата пациенти с МС и МГ не се установиха статистически значими разлики (Фиг.10).

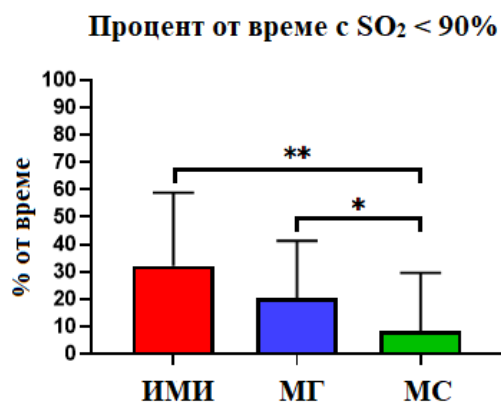
Фиг. 10 Сравняване на кислородните параметри в различните неврологични групи



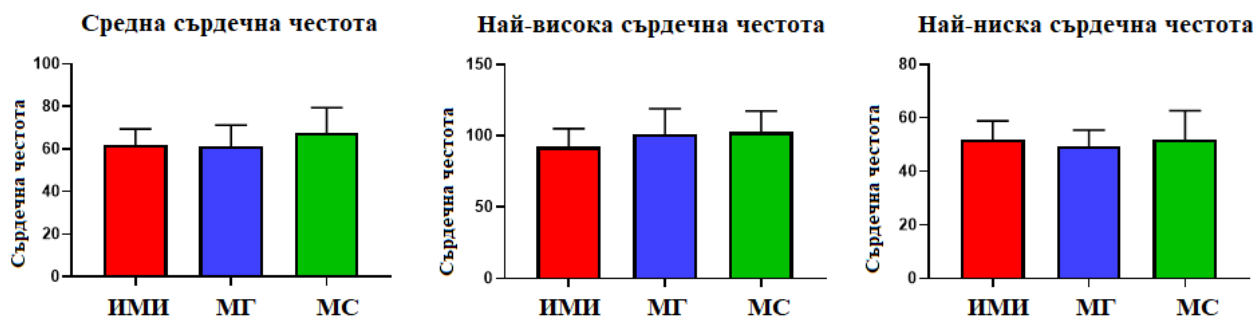
При сравняване на времето прекарано в кислородна сатурация под 90% в различните неврологични групи се установи статистически значима разлика между групата на пациенти с исхемичен мозъчен инсулт и

групата на пациенти с множествена склероза ($p=0,005$) Пациентите с миастения гравис показаха статистически значима разлика в този показател сравнение с групата на пациентите с множествена склероза ($p=0,007$) (фиг. 11).

Фиг. 11 Сравняване на процент от време с $SO_2 < 90\%$ в различните неврологични групи



По отношение на сърдечните показатели не се установи статистически значима разлика в трите групи неврологични пациенти (фиг.12).

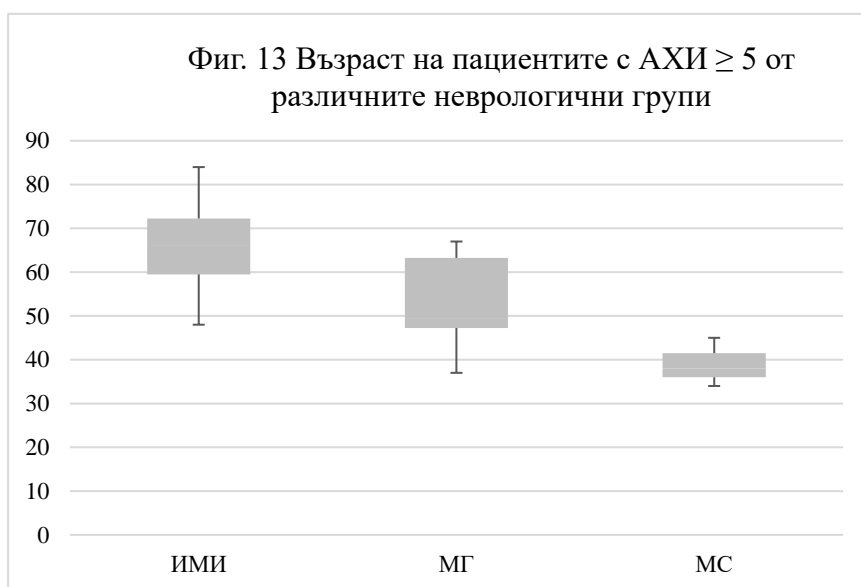


Фиг. 12 Сравняване на сърдечната честота в различните неврологични групи

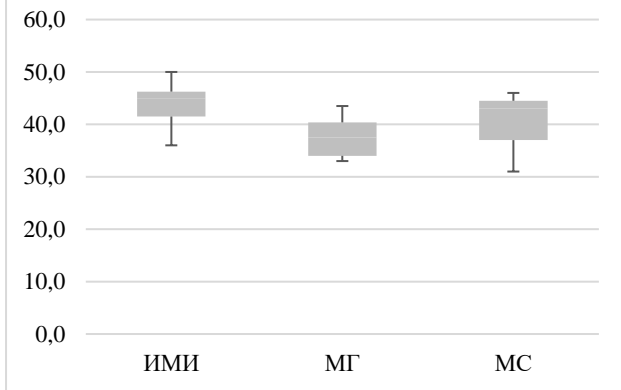
14. Сравнение между пациентите с нарушено дишане по време на сън от различните неврологични групи

При сравняване на пациентите с $AHI \geq 5$ от различните неврологични групи се установи статистически значима разлика във

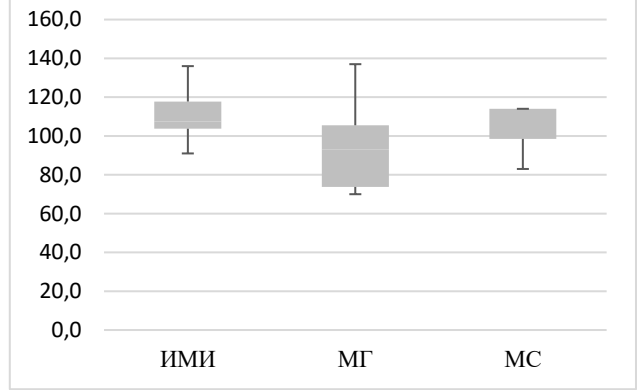
възрастта ($p=0,000$). Пациентите от групата с исхемичен инсулт и АХИ ≥ 5 са по-възрастни от пациентите с миастения гравис ($p=0,008$) и пациентите с множествена склероза ($p=0,000$). Между последните две групи пациенти не се установи статистически значима разлика по отношение на възрастта (фиг.13). По отношение на антропометричните данни се отчете сигнификантна разлика по отношение на шийната обиколка ($p=0,007$). Пациентите с исхемичен мозъчен инсулт дадоха по-висок резултат в този показател, сравнени с пациентите с миастения гравис ($p=0,007$) (фиг.14). По останалите антропометрични показатели не се откри разлика (фиг.15, 16 и 17). По отношение на въпросниците се показва, че пациентите с инсулт са дали статистически значим по-висок отговор на въпросника STOP-Bang сравнени с пациентите с миастения гравис ($p=0,000$) и пациентите с множествена склероза ($p=0,009$) (фиг. 18). При отговорите на останалите въпросници не се откри разлика в отговорите между отделните неврологични групи. По отношение на придружаващите сърдечно-съдови заболявания се установи статистически значима разлика между пациентите с исхемичен мозъчен инсулт и АХИ ≥ 5 сравнение с пациентите с множествена склероза и АХИ ≥ 5 по отношение на артериалната хипертония ($p=0,008$).



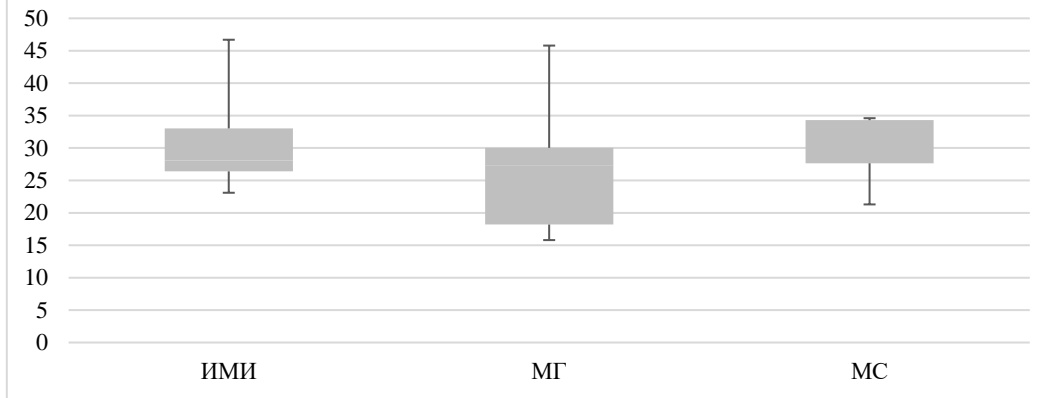
Фиг. 14 Шийна обиколка на пациентите с АХИ ≥ 5 от различните неврологични групи



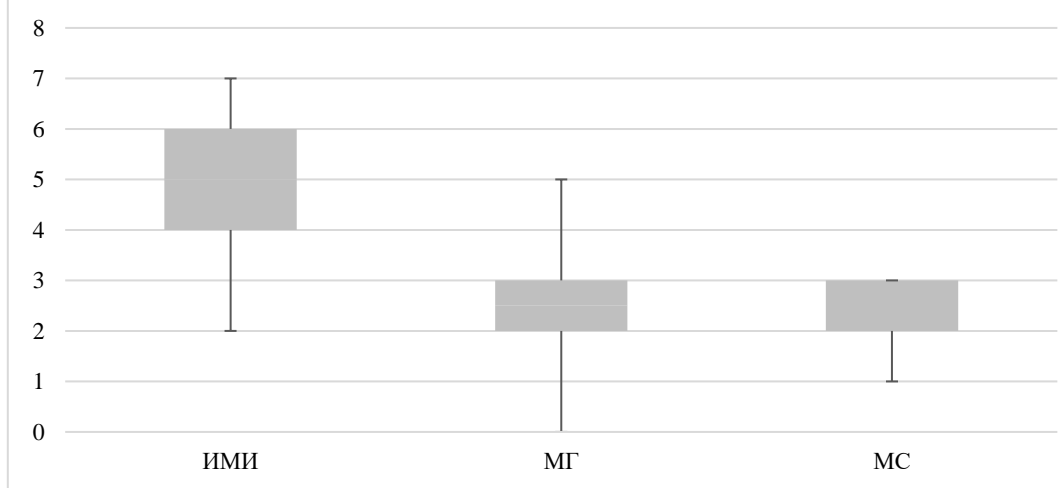
Фиг. 15 Талия (см) на пациентите с АХИ ≥ 5 от различните неврологични групи



Фиг. 16 ИТМ на пациентите с АХИ ≥ 5 от различните неврологични групи



Фиг. 17 Отговори на въпросника STOP-Bang на пациентите с АХИ ≥ 5 от различните неврологични групи



ГЛАВА V ОБСЪЖДАНЕ

1. Общи изводи

Нарушеното дишане по време на сън и в частност най-характерната му изява – обструктивна сънна апнея е сериозен медицински проблем поради няколко факта. Затлъстяването като основен рисков фактор за наличие на ОСА се среща все по-често в популацията, което ще доведе и до възникване на повече случаи на ОСА. От друга страна пациентите с ОСА в 80% от случаите не са диагностицирани (340). Поради специфичните си патофизиологични механизми различни неврологични заболявания показват по-висок риск за наличие на нарушено дишане по време на сън (119). Негативните здравни последици и влиянието на ОСА върху протичането на неврологичните заболявания налага активното търсене, точно диагностициране и правилно лечение на нарушеното дишане по време на сън в контекста на пациенти с различни неврологични болести.

В дисертацията представяме данните от първото проучване, което изследва честотата и характеристиката на обструктивна сънна апнея, извършено в различни групи пациенти с неврологични заболявания, и сравнява отделните групи пациенти помежду им, както и с пациенти с доказана диагноза ОСА. В литературата липсват проучвания, които изследват група пациенти с различни неврологични заболявания по отношение на ОСА.

2. Клинико-демографска характеристика и антропометрични данни

В нашето проучване включихме 72 души с неврологични болести и 73 души с новодиагностицирана ОСА. Пациентите с неврологични болести са със средна възраст 51,8 години, което доказва, че са основно хора в активна възраст. Разпределението по пол е приблизително 1:1. По

отношение на антропометричните показатели се установи, че пациентите са средно с нормално телесно тегло и нормални средни стойности на шийната обиколка и обиколката на талията.

Пациентите с инсулт са със средна възраст 66,3 години и основно мъже – данни съответстващи на литературата за разпространението на инсулти в зряла възраст и основно при мъже (40, 128). Възрастта на пациентите в нашето проучване е сходна с тази в други студия, изследващи нарушено дишане по време на сън при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт (16, 51). Нашето проучване се различава по преобладаващия мъжки пол, сравнено с другите. По отношение на затлъстяването сред пациентите с ИМИ Voulos et al. са установили среден индекс на телесна маса 28,2 кг/м², Keplinger et al. – 27,2 кг/м², а в нашето проучване стойността е 29,3 кг/м² (50, 165). Проучвания, включващи измерване на шийната обиколка, показаха по-ниска средна стойност спрямо нашето, най-вероятно поради факта, че при тях и средния индекс на телесна маса също е по-нисък, в сравнение с нашия (216, 341). По отношение на придружаващите сърдечно-съдови заболявания се установи, че почти всички пациенти страдат от артериална хипертония, което отговаря на данни от някои проучвания (165), но се различава от други, показващи по-нисък риск за разпространението ѝ (154). Най-вероятно тази разлика се дължи на големия брой мъже в нашето проучване, което е и рисков фактор за развитие на артериална хипертония. Данните от останалите придружаващи сърдечно-съдови заболявания са сходни с тези, получени от предходни подобни проучвания (50, 51, 165). Дизайна на изследването ни не включи пациенти с нарушено съзнание и тежки сърдечно-съдови и пулмологични придружаващи заболявания, което допринесе пациентите да са основно с лек исхемичен инсулт – до 5 точки по NIHSS. По отношение на етиологията най-голям процент пациенти бяха с макроангиопатична, последвани от кардиоемболична и

неясна етиология. Разпределението отговаря на данни в литературата (165). По-големият процент на пациентите с неясна етиология се дължи най-вероятно на факта, че нашите болни са с множество придружаващи сърдечно-съдови заболявания и е трудно да се отдиференцира коя е ключовата причина за появата на инсулт. По отношение на локализацията на инсулта най-широко преобладаваща е множествената, последвана от инфратенториалната и кортикално-субкортикалната. Големият брой пациенти с множествена локализация се дължи най-вероятно на лошия контрол на придружаващите сърдечно-съдови заболявания.

Пациентите с миастения гравис са предимно хора в активна възраст (средно 48 години). Женският пол преобладава в нашата извадка, което съответства и на възрастовото разпределение в общата популация (6). Затлъстяването, оценено чрез ИТМ, показва средна стойност 24,6 – доказателство, че не е характерно в тази популация. Подобни данни са показали някои предходни проучвания (138, 255), докато други са включили пациенти с по-висока стойност на показателя (230). Резултатите от размера на шийна обиколка и талията в нашата популация – съответно 37,2 и 90,4 см са сходни с подобно проучване – съответно 37,2 и 92,4 см (236). Анализът на данните от придружаващите сърдечно-съдови болести показва, че пациентите с миастения гравис страдат основно от артериална хипертония – 46% от тях, като подобна честота е открита и в предходни проучвания (5). Пациентите ни са със средна продължителност на заболяването от 4 години – време, което е по-малко от резултати от предишни студии (230, 338). По отношение на тежестта на заболяването, нашите пациенти са основно с очна форма и лека генерализирана, както и при предишни изследвани пациенти (230). При 20% от нашите пациенти има налична тимусна патология. Yeh et al. е установил такава при по-висок процент болни, докато Nicolle et al. – при 10% от случаите (230, 338). В нашата популация 88% се лекуват с

антихолинестеразни медикаменти, докато Nicolle et al. са установили такова лечение при 48% от пациентите си. По отношение на приложението на кортикостероиди, при нашите пациенти са се използвали в 33% от случаите – по-малко от това при други проучвания. Прави впечатление, че имunosупресивно лечение е използвано едва при 14% от пациентите, докато различни проучвания съобщават данни за използване на такова лечение между 26,5 и 66,7% (138, 230, 338). Тази разлика може да се дължи на по-кратката давност на заболяването при нашите пациенти, по-малкия процент на пациенти с тежко протичане на заболяването или поради различните терапевтични алгоритми.

Пациентите с множествена склероза са най-млади от трите групи (средна възраст 40,1) – доказателство за засягане от заболяването на хора в активна възраст. Подобни проучвания сред такива пациенти, установили сходни демографски характеристики, са провели Veathier et al. и Šarnická et al, които са включили пациенти с множествена склероза на средна възраст съответно 43,2 и 40,3 години (69, 319) Някои проучвания са изследвали по-възрастни пациенти – средна възраст 54,7 и 49,8 (58, 155). Женският пол е преобладаващ – данни отговарящи на литературата за отношението жени към мъже приблизително 2:1 до 3:1 (Миланов). При предишни проучвания са установени сходно разпределение на пациентите по пол – с преобладаваща част на жените (58, 69, 155, 319). По отношение на антропометричните данни, нашите пациенти са със средна по-ниска стойност на ИТМ, в сравнение с някои предходни проучвания (56, 58). Поради ниската възраст на пациентите и придружаващите сърдечно-съдови заболявания са очаквано малко. Нашите болни са със средна давност на заболяването около 7 години, докато други проучвания са изследвали групи със значително по-дълго протичане на заболяването. Kaminska et al. са установили средно 13,4 години, Kallweit et al. – 13,7 години, докато Abdel Salam et al. са посочили средно 7,9 години (11, 155, 157). Разпределението по тип на

множествената склероза при нашите пациенти съответства на това при други проучвания (11). За разлика от предишни проучвания, в нашето липсваха пациенти с първично прогресираща форма на МС, но и при повечето процентът на тези пациенти е значително нисък – между 1 и 3% (11, 157). За разлика от тях Kallweit et al. са провели проучване при пациенти основно с вторично-прогресираща форма – 87% от изследваните (155). По отношение на тежестта на заболяването нашето проучване се доближава до резултатите на Kaminska et al., установили среден EDSS 3,6 (157). Различава се от други, при които са изследвани по-малко инвалидизирани пациенти (среден EDSS 2,4 и 2,5) или такива, които са изследвали значително по-увредени пациенти (среден EDSS 5,8) (69, 155, 232). При повече от половината болни от нашата извадка е установена стволова лезия – резултати близки до предходни проучвания (157). Около половината пациенти приемат болест-модифицираща терапия, докато при други проучвания е установено, че повече от 2/3 от пациентите са на такова лечение (53, 57, 157).

Пациентите с новооткрита сънна апнея показаха типичен профил, отговарящ на литературните данни. Те са основно мъже (доказан рисков фактор за ОСА в общата популация), във възрастов диапазон, отговарящ на най-характерния за наличие на ОСА (127). По отношение на антропометричните показатели, те показаха стойности над нормалните, което е доказателство за връзката на затлъстяването с ОСА. При сравнението им с тези от различните групи неврологични заболявания се установи, че пациентите с инсулт в най-голяма степен се доближават до тези със сънна апнея. Това може да се определи като косвено доказателство за патогенетичната връзка и коморбидността (19).

3. Скринингови въпросници

3.1. Epworth Sleepiness Scale

От всички пациенти с неврологични заболявания при 10 се установи прекомерна дневна сънливост, оценена чрез ESS. За разлика от тях, в групата с новооткрита сънна апнея, патологичен отговор на въпросника са посочили 59%. При проведения анализ на резултатите при пациентите с новооткрита сънна апнея се установи умерена корелационна връзка между отговорите на ESS с АХИ ($r=0.437$, $p=0.000$), което потвърди литературните данни, че дневната сънливост е характерен симптом на обструктивна сънна апнея в общата популация и ESS е успешен скринингов инструмент за оценката ѝ (2). Докато при пациентите с обструктивна сънна апнея от общата популация, дневната сънливост е кардинален симптом, то при неврологично болни пациенти е хетерогенен симптом, който не винаги показва причинно-следствена връзка с нарушено дишане по време на сън. Това се доказва и от липсата на корелация между ESS и АХИ в групата с неврологични заболявания.

При *пациентите с исхемичен мозъчен инсулт*, честотата на прекомерната дневна сънливост е между 18 и 72%, в зависимост от метода на оценката ѝ. Както хомеостатични, така и циркадни фактори, като продължителен период на събуждане и поддържане на активност по време на нощната циркадна фаза, допринасят за прекомерната дневна сънливост. Тя може да бъде причинена от хронично частично лишаване от сън (напр. недостатъчен или фрагментиран сън), нарушения на централната нервна система, психологични състояния (напр. депресия) и неврологични нарушения при този контингент пациенти (104). Анализът на данните от въпросника ESS показва, че той не е надежден скринингов метод за ОСА при пациенти с ИМИ. Резултатите съвпадат с множество предишни проучвания, които са установили, че дневната сънливост не е характерен симптома на ОСА при пациенти с ИМИ (51, 60, 154, 165,

295). Ниските стойности на специфичност и чувствителност на въпросника са сходни с тези, получени и от предходни изследвания (295). Проучване е установило, че прекомерната дневна сънливост, оценена чрез ESS, при пациенти след инсулт е свързана с други коморбидни състояния, но не и с нарушено дишане по време на сън (293).

Данните от литературата за прекомерна дневна сънливост при *пациенти с миастения гравис* са противоречиви. Докато едни автори са посочили, че съществува връзка между двете, то други са я отхвърлили. Прекомерна дневна сънливост е докладвана в 15-25% при пациенти с миастения гравис в множество проучвания (161). Olivera et al. са установили, че при тяхната популация пациенти с миастения гравис (предимно жени), 68% са посочили резултат на ESS, съответстващ на прекомерна дневна сънливост (235). В нашето проучване такъв резултат са посочили 13% от пациентите. Резултатите от анализа, проведен сред тези пациенти, показва, че въпросникът ESS не е надежден скринингов метод за оценка на ОСА. Нашите резултати съвпадат с предходни проучвания (116, 230, 256). Kassardjjean et al. са намерили слаба връзка между резултатите от ESS и обективната оценка за дневна сънливост и са заключили, че въпросникът може да не е достатъчно чувствителен при пациенти с миастения гравис за оценка на обективна сънливост (161).

Множество проучвания са установили, че при *пациентите с множествена склероза* се наблюдава по-голям процент на прекомерна дневна сънливост, отколкото в общата популация. В нашето проучване средният резултат на ESS е 5,9 като 17% от пациентите с множествена склероза са посочили, че имат прекомерна дневна сънливост. Тези резултати отговарят на получени от предходни проучвания (69, 162). Brass et al. са установили при 30% от пациентите с множествена склероза наличие на прекомерна дневна сънливост. Тази разлика между

нашето и това прочуване може да се дължи на включените субгрупи пациенти с акцент върху умората (58). Няколко студии са намерили корелация между прекомерна дневна сънливост и умората при пациенти с МС (69, 102). От друга страна двете понятия често се използват като синоними и могат да подвеждат пациента и лекаря при описанието на конкретното оплакване. Въпреки известното объркване в понятията скорошен обзор за използването на ESS при пациенти с МС е достигнал до извода, че скалата е приложим инструмент за оценка на дневната сънливост (252). Проведеният анализ в нашето проучване установи, че прекомерната дневна сънливост, не е характерен симптом на нарушено дишане по време на сън при пациенти с МС. Не се установи диагностична стойност на въпросника ESS в зависимост от наличието или не на ОСА. Тези данни потвърждават резултатите от множество предишни проучвания за липсата на връзка между ESS и АХИ при пациенти с МС (69, 155, 157, 319).

3.2. Берлински въпросник

В общата неврологична група, 39% от пациентите са посочили висок риск за наличие на ОСА. Анализът на данните и наличието на корелация на отговорите на въпросника с АХИ водят до извода, че БВ намира приложение при пациенти с неврологични болести за оценка за наличие на ОСА. За разлика от неврологичната група пациенти, 86% от тези с новооткрита ОСА са посочили висок риск за наличие на ОСА, което го потвърждава като успешен скринингов метод в общата популация.

От *пациентите с ИМИ*, 68% са посочили висок риск за наличие на ОСА. Анализът показва, че при тази популация пациенти Берлинския въпросник няма диагностична стойност. Ниските стойности на специфичност и чувствителност, респективно 73.7% и 50%, не го правят надежден метод за разграничение на пациенти без обективна оценка на ОСА. Резултатите от нашето проучване отговарят на литературните

данни. Srijithesh et al. са установили слаба корелация между въпросника и ПСГ-дефинирана ОСА при пациенти след инсулт с чувствителност 66,7% и специфичност 55,6%. Авторите са посочили, че предиктивната стойност на въпросника не се подобрява при добавяне на отговори от ESS (чувствителност 50% и специфичност 88% (300). Voulos et al. също са показали сходни резултати като са отбелязали, че БВ не е предиктивен за наличие на ОСА сред пациенти с инсулт (51). Няколко други проучвания също са установили ниска чувствителност и специфичност на Берлинския въпросник при пациенти след ИМИ (172, 295).

От *пациентите с миастения гравис*, 33% са посочили висок риск за наличие на ОСА посредством Берлинския въпросник. Сходно проучване е установило 56% от участниците му като рискови за ОСА. Разликата между двете проучвания се дължи най-вероятно на различната методология и на установената честота на ОСА – в нашето проучване честотата е 33%, докато в другото – 64% (236). Анализът на резултатите показва, че Берлинският въпросник няма диагностична стойност за откриване на ОСА сред пациенти с миастения гравис (AUC 0,719, CI 95% 0,487-0,951, $p=0,086$), въпреки че наблюдаваната тенденция е това да е успешен скринингов метод (чувствителност 62,5% и специфичност 81,3%). Най-вероятно малкият брой пациенти в извадката допринесоха за този негативен статистически резултат. За разлика от това Oliveira et al. са установили, че БВ осигурява добра чувствителност за идентифициране на ОСА в популация пациенти с миастения гравис (235).

От *пациентите с множествена склероза*, 13% посочиха висок риск за наличие на ОСА, посредством Берлинския въпросник. Малко проучвания са използвали въпросника за оценка на нарушено дишане по време на сън при пациенти с множествена склероза. Nociti et al. са установили при 18% от пациентите си висок риск за наличие на ОСА

(232). Brass et al. и Salam et al. са използвали едновременно него и въпросника STOP-Bang за скрининг за ОСА при пациенти с МС и са открили висок риск посредством Берлинския въпросник съответно 37,3% и 54,8% (11, 58). В литературата липсват проучвания оценили диагностичната стойност на Берлинския въпросник при пациенти с МС. Анализът на данните от нашето проучване установи, че Берлинският въпросник не е диагностично средство при пациенти с МС (AUC 0,702, SI 95% 0,255-1,00, $p=0,354$). Получените резултати за чувствителността и специфичността на въпросника при пациенти с МС, съответно 50% и 90,5% с отрицателна предиктивна стойност 95% допуска да бъде добър скринингов метод за отхвърляне на диагнозата ОСА. Допълнително доказателство за това е статистически значимата разлика в отговорите на въпросника при трите групи пациенти, отговаряща на действителното разпространение на ОСА сред тях. Това налага извършването на допълнителни проучвания, тъй като негативния резултат от диагностичната му ефективност е възможно да се дължи на малкия брой пациенти.

3.3. Въпросника STOP-Bang

В общата неврологична група е посочен среден резултат на въпросника от 2,8 точки, докато в групата с новооткрита сънна апнея той е 6,0. При оценката му като дихотомен въпросник, висок риск за апнея са посочили 50% от неврологичните и 100% от пациентите с новооткрита сънна апнея. Това, заедно с корелацията му с АХИ при двете групи пациенти, го определя като надежден скринингов метод. Резултатите от нашето проучване потвърждават скорошен мета-анализ, който е установил, че въпросника STOP-Bang е по-добър скринингов инструмент за ОСА в сравнение с Берлинския въпросник и ESS (80).

Пациентите с ИМИ са посочили среден резултат от 4,8 точки и 96% като рискови при оценката му като дихотомен инструмент. Едно

проучване използващо само въпросника при пациенти, хоспитализирани поради инсулт или транзиторна исхемична атака, е установило висок риск в 88% (286), докато друго – 78% (73). По-високият процент в нашето проучване се дължи най-вероятно на по-високата възраст, преобладаващия мъжки пол и големия процент наличие на придружаваща артериална хипертония – данни, включващи се във въпросника. При извършване на анализ се установи, че въпросникът има 68% чувствителност и 67% специфичност. Тези резултати са сходни с друго проучване със сходна методология (24). Voulos et al. са използвали модифициран вариант на въпросника (без размера на шийната обиколка) и установили, че такъв вариант има умерена предиктивна стойност при пациенти с ИМИ (51). Резултатите от нашето проучване показаха, че въпросникът STOP-Bang има диагностична стойност при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт (AUC 0,811 CI 95% 0,619-1,000, p=0,024) и е надежден метод за оценка риска за ОСА при тази популация пациенти.

При *пациентите с миастения гравис* средният отговор на въпросника STOP-Bang е 2.1 и 42% от тях са посочили висок риск за наличие на ОСА. Анализът на данните от нашето проучване показаха, че въпросникът няма диагностична стойност за скрининг за ОСА при пациенти с миастения гравис. Липсват проучвания, използващи въпросника в тази популация пациенти. Резултатите трябва да се приемат с внимание поради няколко съображения. Малкият брой на пациентите може да доведе до този негативен резултат. От друга страна проучвания са установили, че мъжкият пол, повишаване на възрастта и повишения ИТМ са рискови фактори за развитие на апнея при пациенти с миастения гравис (138, 230). Трите променливи са включени във въпросника STOP-Bang. Това, заедно с данните за успешното използване на други скринингови инструменти, като Берлинския въпросник, сред пациенти с миастения гравис показва необходимостта от провеждането

на допълни проучвания, които да установят диагностичните стойности на въпросника STOP-Bang сред тази популация пациенти.

При *пациентите с множествена склероза* средният резултат от въпросника STOP-Bang е 1,2 като 9% са показали повишен риск за наличие на ОСА. Множество проучвания са използвали въпросника сред пациенти с множествена склероза. Brass et al. са установили, че 37,8% от болните имат повишен риск за ОСА, но едва 4,25% от тях са били диагностицирани с ОСА (58). Най-вероятно тази разлика се дължи на значително по-високата възраст на пациентите в проучването му – средна 54,7 год., докато в нашето средната възраст е 40,1. Средният ИТМ в нашата група е 23.4, докато в проучването на Brass et al. едва 42,8% са посочили нормален ИТМ (между 18,5 и 25). Други две проучвания са установили повишен риск за наличие на ОСА при пациенти с МС съответно 53,2% и 56% (11, 56). Всички тези проучвания са използвали само въпросници, без обективна оценка на съня. Анализът от нашето проучване показва, че въпросникът STOP-Bang е с диагностична стойност при пациенти с множествена склероза. Двамата пациенти, които са посочили висок риск за развитие на ОСА при попълване на въпросника, впоследствие се диагностицират със заболяването. Скорошно проучване валидира въпросника при пациенти с множествена склероза с чувствителност и специфичност за АХИ ≥ 5 съответно 81% и 33% (296).

4. Обструктивна сънна апнея при общата група неврологични пациенти

При извършване на дихателна полиграфия в общата неврологична група се установи среден АХИ 10,4, което говори за повишен брой пациенти с наличие на ОСА. При дефиниция на ОСА с АХИ ≥ 5 се установи, че 43% от пациентите имат нарушено дишане по време на сън. Устройството за изследване на ОСА е прилагано и в други големи групи

с пациенти с висок риск за наличие на ОСА. Zhang et al. са установили, че от 880 пациента с захарен диабет тип 2 60% имат ОСА (342). Друго проучване сред пациенти с артериална хипертония е установило, че 65,3% от участващите имат придружаваща ОСА (234). Поради високото разпространение на ОСА сред тези популации пациенти, авторите и на двете проучвания са препоръчали рутинния скрининг за ОСА при постъпващите болни.

По отношение на рисковите фактори се установи, че възрастта корелира с наличието на ОСА като при мъжете и при жените по-голямата възраст е рисков фактор за възникване на заболяването – данни съответстващи на други проучвания (123). Мъжкият пол като традиционен рисков фактор за ОСА се потвърди и в общата неврологична група. Все още не са напълно ясни патофизиологичните механизми за тази полова разлика, но се предполага, че значение имат размерът на ГДП, разпределението на масти в тялото, хормоналните различия и контролът на дишането (305). Затлъстяването, оценено чрез антропометричните показатели ИТМ, шийна обиколка и талия, е рисков фактор за развитие на ОСА и при пациенти с неврологични заболявания. ИТМ показва корелация с АХИ при жените, но не и при мъжете в нашето проучване. Подобни резултати съвпадат с някои литературни данни (49), но при други е установена корелация и при двата пола (48). Това показва, че при нашата популация пациенти, други фактори могат да повлияят възникването на ОСА. Най-вероятно те са свързани с основното заболяване. Шийната обиколка показва корелация с АХИ при мъжете, но не и при жените, което се дължи най-вероятно на половоразличното разпределение на мастна тъкан при затлъстяване (190). Резултатите от проучването потвърдиха връзката между ОСА и артериалната хипертония, включително и за пациенти с различни неврологични заболявания. Апнеите и хипопнеите причиняват временно покачване на артериалното налягане във връзка с кислородната

десатурация, пробужданията и симпатиковата активация и се предполага, че дихателните събития по време на сън водят до повишени стойности на артериалното налягане и през деня с възникване на артериална хипертония. Всички тези патофизиологични последствия водят до развитие на други сърдечно-съдови заболявания. В нашето проучване се наблюдава тенденция към по-висок процент на ИБС при пациенти с ОСА и неврологични болести (297). Потвърди се и връзката между диабет и ОСА като други проучвания са доказали, че интермитентната хипоксия играе роля в развитието на нарушен глюкозен метаболизъм и възникването на диабет (311). Наблюдава се тенденцията пациентите с ОСА да са с повече придружаващи сърдечно-съдови заболявания, но статистическа значимост не се установи при дислипидемия, ИБС и предсърдно мъждене.

5. Обструктивна сънна апнея в общата популация

Анализът на резултатите при пациенти с новооткрита сънна апнея потвърди литературните данни. При тези пациенти се наблюдава силна корелация с антропометричните показатели, характеризиращи затлъстяването (ИТМ, шийна обиколка и талия). В нашата популация пациенти не установихме корелация между възрастта и тежестта на заболяването. Причината за това най-вероятно е поради факта, че повечето пациенти са млади, в активна възраст и са потърсили помощ заради изразени оплаквания, докато малък процент от хората са в напреднала възраст. Най-вероятно това е довело до този резултат, тъй като други проучвания са установили пряка връзка между повишаване на възрастта и наличието на ОСА (45). Клъстерният анализ показва, че пациентите с тежка сънна апнея имат по-високи стойности на антропометричните показатели. Предишни проучвания също са потвърдили, че тежестта на затлъстяването влияе върху тежестта на

ОСА (247). Доказа се и връзката на ОСА с артериалната хипертония, но с други сърдечно-съдови заболявания не се установи. Най-вероятно причината е, че броят пациенти, страдащи от тях е твърде малък.

6. Сравнение между пациенти с обструктивна сънна апнея от неврологичната и общата популация

Пациентите от двете групи с лека ОСА са по 14 души. При сравнението им се установи статистически значима разлика по отношение на антропометричните показатели – ИТМ, шийна обиколка и талия. Това показва, че затлъстяването и неговите параметри играят по-малка роля в патогенезата на ОСА при пациентите с неврологични болести, сравнени с пациентите от общата популация. Доказва се ролята на неврологичното страдание като рисков фактор за възникване на ОСА и необходимостта от скрининг в тази популация пациенти. По отношение на въпросниците се установи разлика в отговорите на ESS, доказателство, че не е надежден скринингов инструмент за оценка риска за ОСА при пациенти с неврологични болести. Разлика се установи и при въпросника STOP-Bang, но в групата с неврологично болни средния отговор е 4,07 при норма под 3, което го прави надежден инструмент и за пациенти с лека ОСА и придружаващи неврологични болести. По отношение на сърдечно-съдовия профил пациентите не показаха разлика, което предполага увреждащото влияние на ОСА дори в лека форма. В групата със средно-тежка апнея попаднаха 7 неврологични и 14 пациента от общата популация. Тук разлика се установи само във възрастта, най-вероятно поради факта, че пациентите от неврологичната група са основно пациенти с инсулт и миастения гравис – значимо по-възрастните от пациентите с новооткрита сънна апнея. По останалите параметри не се установи разлика. В групата с тежка апнея, наброяваща 10 пациенти от неврологичната популация и 45 пациенти с новооткрита

апнея се установи разлика във възрастта и във всички антропометрични параметри, без ИТМ, въпреки че и той показва тенденция да е статистически значимо по-висок при новооткритите апнеици. Това потвърждава факта, че затлъстяването и в тази група пациенти с неврологични болести не е основен фактор за тежестта на ОСА. Прави впечатление, че въпреки разликата пациентите с неврологични болести са показали завишени антропометрични показатели. Най-вероятно те не са от ключово значение както при пациентите с новооткрита апнея, при които са значително завишени. Прави впечатление, че само 50% са мъже в тази група, което доказва, че при пациентите с неврологични болести и тежка апнея полът няма такъв силен рисков ефект. Наличието на артериална хипертония при 90% от тези пациенти доказва силната връзка между нея и ОСА. Пациентите с новооткрита сънна апнея в леката ѝ форма имат по-малко придружаващи заболявания, но с повишаване на тежестта на ОСА се увеличава и процента на съпътстващите болести, доказателство за увреждащото действие на ОСА и необходимостта от лечение.

7. Обструктивна сънна апнея при пациенти с инсулт

При пациентите с ИМИ, 80% и 60% показаха респективно $AHI \geq 5$ и $AHI \geq 10$. Това доказва, че нарушеното дишане по време на сън е изключително разпространено сред тази популация пациенти. Kerplinger et al. са установили, че при 91% от пациентите в проучването им $AHI \geq 5$, докато при проучване на Boulos et al. пациентите с нарушено дишане по време на сън са били 63,4% (50, 165). В нашето се установи, че пациентите с лека ОСА, средно-тежка и тежка ОСА са съответно 36%, 12% и 32%. Резултатите потвърждават литературните данни (36). Честата коморбидност между двете състояния налага извършването на скрининг сред тези пациенти. Проучването успя да

докаже, че пациентите с инсулт със или без ОСА се различават по някои демографски, антропометрични и клинични характеристики, но не се различават по отношение на характеристиката на инсулта (тежест, локализация и етиология). Пациентите с ОСА и без ОСА не се различават по възраст, най-вероятно поради близките стойности – средната възраст в едната група е 66,0, а в другата - 67,4. Липсата на разлика във възрастта може да се дължи и на малкия брой изследвани пациенти. Други проучвания също не са установили възрастта като рисков фактор за развитие на ОСА при пациенти с ИМИ (51, 295). По отношение на пола се вижда, че в групата с ОСА преобладава мъжкият, но разликата с групата без ОСА не е статистическа значима. Това се дължи най-вероятно на факта, че основно пациентите ни с ИМИ са мъже, което би компроментирало анализа на данните. Мъжкият пол е доказан рисков фактор в общата популация. Някои проучвания сред пациенти с ИМИ са потвърдили това, докато при други не е намерена корелация между наличието на ОСА и пола (51, 60, 295). Поради факта, че затлъстяването е основен рисков фактор едновременно за ИМИ и за ОСА, то трябва да се взема под внимание при оценка на пациентите с инсулт по отношение на ОСА. Анализът на резултатите от нашето проучване потвърди затлъстяването, оценено чрез антропометричните мерки – ИТМ, шийна обиколка и талията, като рисково за наличие на ОСА при пациенти с ИМИ. Въпреки че ИТМ не показва разлика между групата с апнея и без апнея, то тенденцията е, че той е по-висок при наличие на ОСА. Строга корелация се установи между АХИ и шийната обиколка и талията, което постави тези два параметъра като важни предиктивни показатели за оценка на ОСА при пациентите с ИМИ. Извършеният регресионен анализ установи, че именно те имат отношение като предиктивен маркер за ОСА при пациенти с ИМИ. Така например Sico et al. са включили в своя скринингов инструмент за оценка на ОСА при пациенти с ИМИ и шийната обиколка, а Lisan et al.

са установили в своя скринингов модел при пациенти с ИМИ, че шийната обиколка успешно се заменя от ИТМ при оценка на тези пациенти за ОСА (295, 341). По отношение на сърдечно-съдовите рискови фактори не се установи статистически значима разлика между пациентите с и без ОСА. Анализът на данните при сравнение на пациенти с ИМИ и тежка ОСА с тези без ОСА се установи тенденция за връзка с артериалната хипертония и диабета. Двете състояния са известно сърдечно-съдово последствие от ОСА, което заедно с резултатите от нашето проучване може да се заключи, че ОСА е причина за възникване на инсулт, отколкото обратното. Това твърдение е предполагаемо и в други проучвания (8, 60). Допълнително доказателство за това е и резултатът от проучването ни, че ОСА не зависи от тежестта на инсулта, оценен чрез NIHSS – потвърдено и в други проучвания (60, 165). Други изследвания идентифицират ролята на предсърдното мъждене като рисков фактор за ОСА, което се различава от нашите резултати. Най-вероятната причина за липсата на статистическа значимост е, че броят на изследваните пациенти е малък, тъй като ПМ се среща при 5 души с ОСА и при 1 без ОСА и също така има склонност да играе роля като прогностичен рисков фактор. По отношение на топографията на инсулта не успяхме да определим някоя сигнификантна като рисков фактор за ОСА. Множество други проучвания също не са открили връзка между локализацията на инсулта и ОСА (154) Вижда се тенденция, че пациентите с множествен инфаркт и налична ОСА са повече от останалите. Това може да се дължи на атерогенния ефект на ОСА, доказваща нейната важна роля за възникването на инсулт. От друга страна при множествените инфаркти е възможно да се е засегнал център имаш отношение към дишането, което да доведе до възникване на ОСА. Поради малкия брой пациенти не може да се заключи, кое е по-вероятно. В литературата този въпрос остава неясен и са необходими допълнителни изследвания, които да потвърдят връзката между

локализацията на инсулта и тежестта на ОСА (8, 19). Не се установи връзка между етиологията на инсулта и наличието на ОСА, като това е показано и в множество предишни проучвания (50, 51, 60).

8. Обструктивна сънна апнея при пациенти с миастения гравис

От пациентите с миастения гравис тези с АХИ ≥ 5 и АХИ ≥ 10 са съответно 33.3% и 25%. Резултатите са сходни и с предишно публикувани проучвания. Нео et al. са установили, че 39% от пациентите с МГ имат АХИ ≥ 5 , докато Prudlo et al. са установили, че 21% от популацията болни с МГ имат АХИ ≥ 10 (138, 256). Проучване на Olivera et al. е изчислило, че 64% от пациентите с МГ имат ОСА (236). Средният АХИ от 8,1 е сходен с проучването на Prudlo et al, но се различава от това на Olivera et al, установило среден АХИ 16,5, което отговаря и на различната честота на ОСА в двете проучвания. Нашето проучване не откри статистически значима разлика във възрастта между пациентите с апнея и без, но се наблюдава тенденция апнеиците да бъдат по-възрастни. В нашето проучване преобладава женския пол, отговарящо на нормалното полово разпределение на заболяването. При анализа на данните ние не установихме пола да има отношение към наличието на ОСА. Проучването на Нео et al. е определило мъжкият пол като рисков за възникване на ОСА сред пациенти с миастения гравис (138). Авторите са предположили, че свързани с пола хормони и различната анатомия на ГДП могат да играят роля в това разпределение. Тяхното отношение мъже към жени е 1:1 за разлика от нашето, в което преобладаващия пол е женския. Друго прочуване с преобладаващ мъжки пол в извадката също са го посочили като рисков за наличие на ОСА (230). Различната методология на изследванията, водещи до различни резултати, налага извършването на по-задълбочени проучвания за установяване на пола като рисков фактор за наличие на ОСА при

пациенти с миастения гравис. По отношение на антропометричните данни в нашата студия се наблюдава, че по-високия ИТМ е свързан с наличие на ОСА, без да се установи корелация между ИТМ и АХИ. За разлика от това, други проучвания са установили, че повишения ИТМ е независим рисков фактор за наличие на ОСА при пациенти с МГ (230, 256). Прави впечатление, че теглото в групата с АХИ ≥ 5 е по-високо, отколкото в групата с АХИ < 5 . При групата с АХИ ≥ 10 , то е по-ниско от групата с АХИ < 10 , без тези разлики да са статистически значими. За разлика от него височината на пациентите и в двете групи (АХИ ≥ 5 и АХИ ≥ 10) е по-ниска спрямо контролните като се наблюдава статистически значимо разграничение при тези с АХИ ≥ 10 . Това води до извода, че ИТМ при пациенти с МГ се повишава поради по-ниския ръст на пациентите, а не поради покачване на теглото. При корелация на височината с АХИ се установява тенденция за обратна пропорционалност – по-ниските пациенти да са с по-висок АХИ. Проучванията до сега са посочвали стойности на ИТМ, без отделно височината и теглото. При анализиране на данните за талията се установи, че при пациентите в групите с АХИ ≥ 5 и АХИ ≥ 10 тя е с по-високи стойности в групата с по-висок АХИ, без статистическа значимост. От резултатите по отношение на размера на шийната обиколка се откри, че с повишаване на АХИ, тя или не се променя или дори спада – доказателство, че не играе важна роля, както при останалите пациенти с ОСА. Това се потвърждава и от проучване на Olivera et al, който е установил ОСА при 64% от пациентите си и сравнително ниска средна шийна обиколка от $37,24 \pm 3,75$ см (при нашите пациенти тя е $37,2 \pm 3,0$ см) (236). Анализирахме данните от пациенти с тежка ОСА и миастения гравис, сравнени с миастеници без ОСА. Резултатите показаха, че при тези с тежка ОСА са по-вероятни по-ниските стойности на ИТМ, шийна обиколка и талията. В доказателство на това Quera-Salve et al. са установили пациентка с миастения гравис и

нарушено дишане по време на сън с ИТМ от 17,5 (260). От всичко това можем да заключим, че пациентите с миастения гравис и ОСА се различават антропометрично от тези от общата популация или други неврологични болести. При тях високия ИТМ не играе ключова роля или ако има отношение, то ще е най-вероятно поради височината – параметър, който би имал отношение към дихателната функция при тези пациенти. От друга страна нормалните стойности на шийната обиколка при пациенти с ОСА и МГ водят до извода, че не натрупаните масти около шията имат отношение за възникване на ОСА, а най-вероятно специфични фактори на заболяването – орофарингеалната мускулна слабост, засягаща ГДП и водеща до стесняване и обструкцията им – предположение доказано в някои проучвания (236). Необходими са допълнителни проучвания по отношение на антропометричните показатели и риска за ОСА при пациенти с миастения гравис. По отношение на придружаващите сърдечносъдови заболявания се установи, че пациентите с АХИ ≥ 5 са с по-висок процент на артериална хипертония и дислипидемия. Извършването на бинарен логистичен анализ определи артериалната хипертония като независим предиктор за наличие на ОСА при пациентите с миастения гравис. Анализът на данните показва, че средната сърдечна честота е статистически значимо по-висока при пациентите с ОСА. Заедно с корелацията ѝ с АХИ изказва предположението, че се дължи по-високата средна сърдечна честотата се дължи най-вероятно на лошия контрол на основното заболяване или по-изразената симпатикова активация при пациенти с налична ОСА и миастения гравис. Анализът на резултатите от тежестта на миастенията установи, че тя не играе роля за наличието на ОСА. Липсата на подобна връзка е открита и при предишни проучвания (138, 230). Това доказва необходимостта от скрининг при всички пациенти с миастения, независимо от тежестта на заболяването. По отношение на кризите на заболяването и приема на кортикостероиди и имunosупресори се

установи, че те са по-често срещани при пациенти с АХИ ≥ 5 . Nicolle et al. са установили, че при пациенти с миастения гравис използването на кортикостероиди се асоциира с риск за възникване на ОСА (230). Yeh et al. са открили, че използването на азитромицин е независим рисков фактор за възникване на ОСА при пациенти с МГ (338). Дали това се дължи на свързани с лекарствата странични ефекти (напр. повишаване на теглото при използване на кортикостероиди) или от фактори, специфични за заболяването (напр. използването на комбинирана терапия, поради лош или труден контрол на заболяването) все още е в процес на дебати и се налагат допълни проучвания.

9. Обструктивна сънна апнея при пациенти с множествена склероза

Сред пациентите с множествена склероза при 13% се установи АХИ ≥ 5 . Във всички случаи се касае за обструктивна сънна апнея, без случаи на централна сънна апнея. Това доближава тази популация болни до общата популация по разпространение на ОСА. Подобни резултати са били потвърдени в множество предишни проучвания. Veuthier et al. са установили, че 12,1% от пациентите страдат от нарушено дишане по време на сън (319). Chen et al., Kaunak et al. и Neau et al. не са открили пациенти с ОСА в своите изследвания (77, 162, 228). Сходните резултати се дължат най-вероятно на младата възраст на болните без да са открили връзка с възрастта. Други проучвания са установили, че повишаване на възрастта е рисков фактор за възникване на ОСА сред пациенти с МС (11, 69). Въпреки че преобладаващият пол в нашето проучване е женският, се установи, че наличието на ОСА корелира с мъжкия. Този извод е бил потвърден и в предходни проучвания (155). По отношение на антропометричните показатели се установи корелация на АХИ с ИТМ, шийната обиколка и талията. Извършеният регресионен анализ установи, че високите стойности на шийната обиколка и талията са

предиктивни параметри за наличие на ОСА при пациенти с МС. Данните доближават този контингент пациенти до апнеиците в общата популация, при които покачването на антропометричните показатели имат решаващо значение за възникване на ОСА (119). Не се установи връзка на ОСА с продължителността на заболяването, което съответства на данни от някои предишни проучвания (69, 155), но се различава от други, които са намерили връзка с по-продължително боледуване и риск за наличие на ОСА (11). Не установихме и връзка между тежестта на заболяването, неговата форма и АХИ, което е потвърдено и в предходни проучвания (69, 318). Braley et al. са установили в свое ретроспективно проучване, че пациентите с МС и документирана понтинна лезия имат по-голяма вероятност за по-висок АХИ и повишен индекс на централни апнеи, сравнени с пациенти с МС и без понтинна лезия (57). Най-вероятната причина е, че повече от половината пациенти имат данни за стволова лезия, извършеното образно изследване не е по време на изследването за сънна апнея и в съчетание с малката извадка пациенти правят интерпретацията на резултатите трудна. Малката група изследвани пациенти, относително лекия ход на заболяването с малък брой прогресиращи форми и по-кратката продължителност на болестта са други фактори за нашето проучване, които биха довели до разлика в резултатите. Скорошно изследване е установило връзка на ОСА с лезии в средния мозък и поста, но не и с продълговатия мозък (186). Това потвърждава и качеството на изследването като важен фактор имаш отношение към тази връзка.

10. Сравнителен анализ между трите неврологични групи по отношение на обструктивна сънна апнея

По отношение на клинично-демографската характеристика на пациентите от различните групи може да се каже, че на въображаемата

ос ИМИ-МГ-МС се наблюдава значима промяна: от по-възрастни към по-млади пациенти, от преобладаващ мъжки към преобладаващ женски пол, също така от по-високи стойности на антропометричните показатели (ИТМ, шийна обиколка, талия) към по-ниски такива. Въпреки че възрастта е статистически значимо различна между групите пациенти, тя не е определяща за наличието на ОСА във вътрегруповия анализ. Тази промяна се дължи главно на специфичния за дадено заболяване клиничен профил на пациентите, което до известна степен предопределя появата на нарушено дишане по време на сън и в частност обструктивна сънна апнея при тези болни.

Тази промяна е добре видима в субективните инструменти за скрининг на нарушен дишане по време на сън, в случая STOP-Bang и Берлинския въпросник, и по-важното е, че тя се съчетава с промените в АХИ и ИКД, съобщени от полиграфското устройство. STOP-Bang успя да разграничи статистически риска за ОСА между трите изследвани групи, което потвърждава неговата надеждност, със статистическа значимост при пациентите с ИМИ и МС. Интересното е относително ниското ниво на субективна сънливост и в трите групи, което не показва статистическа разлика между тях. АХИ и ИКД, които все още са най-използваните маркери за тежестта на ОСА, показват разлики по отношение на апнеите и хипопнеите между изследваните неврологични групи. Средният АХИ в групата на пациенти с ИМИ е по-висок в сравнение с групата на пациенти с МГ и МС. Въпреки по-високия среден АХИ при пациентите с ИМИ, не се откри статистически значима разлика по отношение на кислородните параметри при сравнението им с тези при пациенти с МГ. Това потвърждава, че миастенията уврежда и дихателните параметри, независимо от наличието или не на ОСА. Подобна констатация оправдава по-внимателната клинична оценка на пациентите в тази популация. Сравнителният анализ на пациентите с ОСА между различните неврологични групи показва, че ОСА се среща в значително

по-млада възраст при пациенти с МС и МГ. Откриването на апнея при по-възрастни пациенти с инсулт може да се приеме като доказателство за причинно-следствената връзка между двете заболявания и да определи важността за скрининг и лечение на ОСА като първична профилактика за предпазване от инсулт. Разликата в антропометричните показатели при пациентите с миастения гравис, сравнени с другите две неврологични единици, доказва, че ОСА при тях е с различен фенотип, което трябва да се вземе под внимание при оценка на тази популация пациенти.

ГЛАВА VI: ИЗВОДИ

1. Честота на обструктивна сънна апнея в неврологичната популация пациенти е по-висока в сравнение с общата.
2. При пациентите с исхемичен мозъчен инсулт рискови фактори за възникване на обструктивна сънна апнея са затлъстяването, шийната обиколка и талията като те са с по-голяма стойност в сравнение с индекса на телесна маса. От сърдечносъдовите заболявания отношение към ОСА имат артериалната хипертония и диабета и в по-малка степен предсърдното мъждене.
3. Характеристиката на инсулта по отношение на етиология, топография и тежест не се установи да имат отношение към риска за ОСА.
4. При пациентите с миастения гравис затлъстяването, оценено чрез ИТМ, шийна обиколка и талия, нямат същата ключова роля за възникване на ОСА, както при пациентите с инсулт и множествена склероза. Наблюдава се тенденция при пациентите с тежка ОСА и миастения антропометричните показатели да са с по-ниски стойности. Наличието на артериална хипертония е рисков фактор за ОСА при пациенти с миастения гравис.
5. Характеристиката на миастения гравис като давност на заболяването, форма, тежест и лечение не се установи да имат отношение към риска за ОСА.
6. При пациентите с множествена склероза рискови фактори за възникване на ОСА са мъжкия пол и по-високи стойности на антропометричните показатели (ИТМ, шийна обиколка и талия).
7. Характеристиката на множествената склероза като давност на заболяването, типа, тежестта, наличието на понтинна лезия и лечението не се установи да имат отношение към риска за ОСА.

8. Пациентите с неврологични болести и ОСА не са сънливи – въпросникът ESS не е надежден скринингов инструмент.
9. Въпросникът STOP-Bang и Берлинският въпросник са успешни скринингови инструменти в неврологичната популация пациенти.
10. Повишеният риск за наличие на ОСА при пациенти с ИМИ се свързва с повишени стойности на шийната обиколка, талията и отговорът на въпросника STOP-Bang ≥ 4 .
11. Повишеният риск за наличие на ОСА при пациентите с МГ се свързва с наличието на артериална хипертония и отговор за висок риск на Берлинския въпросник.
12. Повишеният риск за наличие на ОСА при пациенти с МС включва високи стойности на ИТМ, талията и отговор на въпросника STOP-Bang ≥ 3 .

ГЛАВА VII: ПРИНОСИ

1. Научно-теоретични

1. За първи път се представиха проспективни данни за характеристиките на ОСА при различни неврологични заболявания в българска популация – пациенти с исхемичен мозъчен инсулт, миастения гравис и множествена склероза.
2. За първи път в българска популация се оцениха антропометрични и клинични показатели и връзката им с ОСА при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт, миастения гравис и множествена склероза.
3. За първи път в България се използваха въпросници за ОСА при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт, миастения гравис и множествена склероза, и се оцени ролята им като скрингов инструмент за поставяне на диагнозата.

2. Научно-приложни

1. Изготви се модел, включващ антропометрични и клинични показатели, в съчетание с въпросници, който да подпомогне диагностицирането на ОСА при различни популации пациенти с неврологични болести.
2. Определи се рисков профил за наличие на ОСА при неврологични заболявания.

3. Методични приноси (с потвърдителен характер)

1. Потвърди се високата честота на ОСА при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт и миастения гравис.
2. Потвърдиха се някои известни от литературата рискови фактори при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт и множествена склероза.

ГЛАВА VIII: ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

СКАЛА ЕПУЪРТ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ НА СЪНЛИВОСТТА

(EPWORTH SLEEPINESS SCALE)

Име:
Адрес:

Колко често задрямвате или заспивате в посочените по-долу ситуации? Това се отнася за обичайния начин на живот, който водите в последно време. Ако не сте попадали в напоследък в подобна ситуация опитайте се да си представите, как бихте реагирали в такава.

За всяка от посочените ситуации посочете отговор от 0 до 3, като:

0 – никога; 1 – малко вероятно; 2 – вероятно; 3 – с голяма вероятност.

1. В седнало положение при четене
2. При гледане на телевизия
3. В седнало положение на обществено място (напр. театър)
4. Като пътник в кола след един час пътуване без почивка
5. При лягане следобед
6. В седнало положение по време на разговор
7. В седнало положение след нахранване, без алкохол
8. При шофиране, ако сте на волана

0	1	2	3

Общо:

Приложение 2

БЕРЛИНСКИ ВЪПРОСНИК

(BERLIN QUESTIONNAIRE)

Име:

Адрес:

Моля, попълнете:

Ръст _____ Възраст _____

Тегло _____ Пол _____

2. Хъркате ли:

- Да
- Не
- Не знам

Ако „да“:

3. Вашето хъркане е?

- Малко по-високо от дишането
- Високо колкото говор
- По-високо от говор
- Много високо. Може да се чуе от съседни стаи

4. Колко често хъркате?

- Почти всяка нощ
- 3-4 пъти седмично
- 1-2 пъти седмично
- 1-2 пъти месечно
- Никога или почти никога

5. Вашето хъркане смущавало ли е някога околните хора?

- Да
- Не

6. Забелязал ли е някой, че спирате да дишате по време на сън?

- Почти всяка нощ
- 3-4 пъти седмично

- 1-2 пъти седмично
- 1-2 пъти месечно
- Никога или почти никога

7. Колко често се чувствате уморен, след като сте спали?

- Почти всеки ден
- 3-4 пъти седмично
- 1-2 пъти седмично
- 1-2 пъти месечно
- Никога или почти никога

8. По времето когато сте буден, чувствате ли се уморен и не „във форма“?

- Почти всеки ден
- 3-4 пъти седмично
- 1-2 пъти седмично
- 1-2 пъти месечно
- Никога или почти никога

9. Случвало ли Ви се е да задремете или заспите докато шофирате?

- Да
- Не

10. Имате ли повишено кръвно налягане?

- Да, с обичайни стойности..../..... и максимални...../.....
- Не
- Не знам

Приложение 3

ВЪПРОСНИК STOP-BANG

(STOP-BANG QUESTIONNAIRE)

Ръст _____ см Тегло _____ кг

Възраст _____

ВМІ _____

Обиколка на яка на риза: S, M, L, XL, или _____ см

Обиколка на врата _____ см

1. Хъркане

Хъркате ли силно (по-силно от говорене или достатъчно силно да бъде чуто през затворени врати)?

Да Не

2. Умора

Чувствате ли се изморен или сънлив през деня?

Да Не

3. Наблюдения

Наблюдавал ли е някой да правите дихателни паузи по време на сън?

Да Не

4. Страдате ли или лекувате ли се от високо кръвно налягане?

Да Не

5. ВМІ

Вашият ВМІ по-висок ли е от 35 кг/м²?

Да Не

6. Възраст

Вашата възраст над 50 години ли е?

Да Не

7. Обиколка на врата

Вашата обиколка над 40 см ли е?

Да Не

8. Пол

Вашият пол мъжки ли е?

Да Не

*Обиколката на врата се измерва от персонала

ГЛАВА IX: БИБЛИОГРАФИЯ

1. Алексиев, А. Клинична електроенцефалография. София: ИВЕЛстилМ, 2003.
2. Билуков, Р. Афективни и когнитивни нарушения при пациент с синдром на обструктивна сънна апнея. Автореферат, 2019
3. Ваврек, Е., Спасова, С., Алексиев, Ф., Атанасова, Д., Денева, В., Миланова, М. Респираторни нарушения по време на сън при пациенти с миастения гравис. Българска неврология, 2009, 9, 1, 24-27.
4. Георгиев, Б. Обструктивна сънна апнея и сърдечно-съдов риск. Артериална хипертония и сънна апнея. В: Съвременни акценти в сърдечната и съдовата патология 2014. Трендафилова, Е., Георгиев, Б. София: Арбилис, 2015, 41-80.
5. Денева, В. Миастенни кризи - диагностика, мониториране и съвременни терапевтични подходи. Катедра Неврология, МУ София, Дисертационен труд, 2017.
6. Миланов, И. Неврология. София: Медицина и Физкултура, 2012.
7. Миланова, М. Нарушения на съня при невромускулни заболявания. Българска неврология, 2004, 4, 3, 121-125.
8. Миланова, М. Сънна апнея при остър мозъчен инсулт: диагностика, терапия и протичане при 100 болни. Автореферат, 2000
9. Спасова, С., Исаков, С., Миланова, М. Сънна апнея, затлъстяване и метаболитен синдром. В: Трендафилова, Е., Георгиев, Б. Съвременни акценти в сърдечната и съдовата патология 2014. София: Арбилис, 2015, 81-100.
10. Abad, V.C., Guilleminault, C. Neurological perspective on obstructive and nonobstructive sleep apnea. *Semin. Neurol.*, 2004, 24, 3, 261-269.
11. Abdel, Salam, O.A., Ghonimi, N.A.M., Ismail, M.H. Risk of obstructive sleep apnea in multiple sclerosis: Frequency, clinical and radiological correlates. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2019, 28, 184-188.
12. Aboussouan, L.S. Sleep-disordered Breathing in Neuromuscular Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, 191, 9, 979-989.
13. Aboussouan, L.S., Khan, S.U., Meeker, D.P., Stelmach, K., Mitsumoto, H. Effect of noninvasive positive-pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Intern. Med.*, 1997, 127, 450-453.
14. Ahmad, M., Makati, D., Akbar, S. Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. *Int. J. Hypertens.*, 2017, 1848375.

15. Ahmadi, N., Chung, S.A., Gibbs, A., Shapiro, C.M. The Berlin questionnaire for sleep apnea in a sleep clinic population: relationship to polysomnographic measurement of respiratory disturbance. *Sleep Breath.*, 2008, 12, 1, 39-45.
16. Ahn, S.H., Kim, J.H., Kim, D.U., Choo, I.S., Lee, H.J., Kim, H.W. Interaction between Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke. *J. Clin. Neurol.*, 2013, 9, 1, 9–13.
17. Al Lawati, N.M., Patel, S.R., Ayas, N.T. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2009, 51, 4, 285-293.
18. Al-Delaimy, W.K., Manson, J.E., Willett, W.C., Stampfer, M.J., Hu, F.B. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am. J. Epidemiol.*, 2002, 155, 5, 387–393.
19. Alexiev, F., Brill, A.K., Ott, S.R., Duss, S., Schmidt, M., Bassetti, C.L. Sleep-disordered breathing and stroke: chicken or egg? *J. Thorac. Dis.*, 2018, 10, Suppl 34, S4244–S4252.
20. Allen, C.L., Bayraktutan, U. Risk factors for ischaemic stroke. *Int. J. Stroke*, 2008, 3, 2, 105-116.
21. Aloia, M.S., Arnedt, J.T., Davis, J.D., Riggs, R.L., Byrd, D. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J. Intl. Neuropsych. Soc.*, 2004, 10, 5, 772–785.
22. Amino, A., Shiozawa, Z., Nagasaka, T., Shindo, K., Ohashi, K., Tsunoda, S., Shintani, S. Sleep apnoea in well-controlled myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *J. Neurol.*, 1998, 22, 2, 77-80.
23. Annane, D., Orlikowski, D., Chevret, S., et al. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007, 4, CD001941.
24. Aparicio, J.H., Sturzoiu, T., Lau, H. et al. Stroke Unit Evaluation of Sleep Apnea: Validity of Screening Tools and Use of a Portable Sleep Study. *Neurology*, 2016, 86, 16 Supplement, I8.008.
25. Arias, M.A., Garcia-Rio, F., Alonso-Fernandez, A., Mediano, O., Martinez, I., Villamor, J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*, 2005, 112, 375–383.

26. Arunsurat, I., et al. Simplified Berlin Questionnaire for Screening of High Risk for Obstructive Sleep Apnea Among Thai Male Healthcare Workers. *J. UOEH*, 2016, 38, 3, 199-206.
27. Arzt, M., Young, T., Finn, L., et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, 172, 11, 1447-1451.
28. Aurora, R.N., Chowdhuri, S., Ramar, K., et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep*, 2012, 35, 1, 17-40.
29. Bagai, K. Obstructive sleep apnea, stroke, and cardiovascular diseases. *Neurologist*, 2010, 16, 6, 329-339.
30. Balfors, E.M., Franklin, K.A. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 150, 6 Pt 1, 1587–1591.
31. Banks, S., Barnes, M., Tarquinio, N., Pierce, R.J., Lack, L.C., McEvoy, R.D. Factors associated with Maintenance of Wakefulness Test mean sleep latency in patients with mild to moderate obstructive sleep apnoea and normal subjects. *J. Sleep. Res.*, 2004, 13, 1, 71–78.
32. Bassetti, C. Habitual snoring, sleep apnoea, and stroke prevention. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1997, 62, 3, 303.
33. Bassetti, C.L. Sleep and Stroke. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Sixth Edition, Roth, M. H., Dement, T., Kryger, W. C. Philadelphia: Saunders: Elsevier, 2017, 903-915.
34. Bassetti, C.L. Sleep and stroke. *Semin. Neurol.* 2005, 25, 1, 19-32.
35. Bassetti, C.L., Milanova, M., Gugger, M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke*, 2006, 37, 4, 967–972.
36. Bassetti, C.L.A., Randerath, W., Vignatelli, L., Ferini-Strambi, L., Brill, A.K., Bonsignore, M.R., Grote, L., Jennum, P., Leys, D., Minnerup, J., Nobili, L., Tonia, T., Morgan, R., Kerry, J., Riha, R., McNicholas, W.T., Papavasileiou, V. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *Eur. J. Neurol.*, 2020, 27, 7, 1117-1136.
37. Bazalakova, M., Epstein, L. Evaluation and Medical Management of Sleep-Disordered Breathing. In: *Sleep Medicine in Neurology*, Kirsch, D. John Wiley & Sons Ltd, 2014.

38. Beebe, D.W., Groesz, L., Wells, C., Nichols, A., McGee, K. The neuropsychological effects of obstructive. sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep*, 2003, 26, 3, 298-307.
39. Benbadis, S.R., Mascha, E., Perry, M.C., Wolgamuth, B.R., Smolley, L.A., Dinner D.S. Association between the Epworth Sleepiness Scale and the Multiple Sleep Latency Test in a clinical population. *Ann. Intern. Med.*, 1999, 130, 4 Pt 1, 289–292.
40. Benjamin, Emelia, J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 2017, 135, 10, e146-e603.
41. Berry, R.B., Brooks, R., Gamaldo, C., Harding, S.M., Lloyd, R.M., Quan, S.F., Troester, M.T., Vaughn, B.V. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Darien, I.L., American Academy of Sleep Medicine, 2017, Version 2.4, 2017.
42. Berry, R.B., Parish, J.M., Hartse, K.M. The use of auto-titrating continuous positive airway pressure for treatment of adult obstructive sleep apnea. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*, 2002, 25, 2, 148-173.
43. Bhat, S., Verbraecken, J. Sleep Disorders in Neuromuscular Disease. In: *Sleep Disorders in Neurology: A Practical Approach*, 2th Editions, Reading, S., Overeem, Wiley-Blackwell, 2018, 251-264.
44. Bixler, E.O., Vgontzas, A.N., Lin, H.M., Ten, Have, T., Rein, J, Vela-Bueno, A., Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 163, 3 Pt 1, 608–613.
45. Bixler, E.O., Vgontzas, A.N., Ten, Have, T., Tyson, K., Kales, A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am. J. Respir. Crit Care. Med.*, 1998, 157, 1, 144-148.
46. Bjorvatn, B., Lehmann, S., Gulati, S., Aurlen, H., Pallesen, S., Saxvig, I.W. Prevalence of excessive sleepiness is higher whereas insomnia is lower with greater severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.*, 2015, 19, 4, 1387–1393.
47. Bonzelaar, L.B., Salapatras, A.M., Yang, J., Friedman, M. Validity of the epworth sleepiness scale as a screening tool for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*, 2017, 127, 2, 525-531.
48. Borges, Pde, T., Filho, E.S., Araujo, T.M., et al. Correlation of cephalometric and anthropometric measures with obstructive sleep apnea severity. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2013, 17, 3, 321-328.

49. Borges, Pde, T., Silva, B.B., Moita, Neto, J.M., Borges, N.E., Li, L.M. Cephalometric and anthropometric data of obstructive apnea in different age groups. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, 2015, 81, 1, 79-84.
50. Boulos, M.I., Elias, S., Wan, A., Im, J., Frankul, F., Atalla, M., Black, S.E., Basile, V.S., Sundaram, A., Hopyan, J.J., Boyle, K., Gladstone, D.J., Swartz, R.H., Murray, B.J. Unattended Hospital and Home Sleep Apnea Testing Following Cerebrovascular Events. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2017, 26, 1, 143-149.
51. Boulos, M.I., Wan, A., Im, J., Elias, S., Frankul, F., Atalla, M., Black, S.E., Basile, V.S., Sundaram, A., Hopyan, J.J., Boyle, K., Gladstone, D.J., Murray, B.J., Swartz, R.H. Identifying obstructive sleep apnea after stroke/TIA: evaluating four simple screening tools. *Sleep Med.*, 2016, 21, 133-139.
52. Bourke, S.C., Tomlinson, M., Williams, T.L., Bullock, R.E., Shaw, P.J., Gibson, G.J. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.*, 2006, 5, 2, 140–147.
53. Bradley, T.D., Floras, J.S. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*, 2009, 373, 9657, 82–93.
54. Braley, T.J., Chervin, R.D. Fatigue in Multiple Sclerosis: Mechanisms, Evaluation, and Treatment. *Sleep*, 2010, 33, 8, 1061-1067.
55. Braley, T.J., Kratz, A.L., Kaplish, N., Chervin, R.D. Sleep and cognitive function in multiple sclerosis. *Sleep*, 2016, 39, 8, 1525–1533.
56. Braley, T.J., Segal, B.M., Chervin, R.D. Obstructive sleep apnea and fatigue in patients with multiple sclerosis. *J. Clin. Sleep Med.*, 2014, 10, 2, 155-162.
57. Braley, T.J., Segal, B.M., Chervin, R.D. Sleep-disordered breathing in multiple sclerosis. *Neurology*, 2012, 79, 9, 929–936.
58. Brass, S.D., Li, C.S., Auerbach, S. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J. Clin. Sleep Med.*, 2014, 10, 9, 1025-1031.
59. Brill, A.K., Horvath, T., Seiler, A., et al. CPAP as treatment of sleep apnea after stroke: A meta-analysis of randomized trials. *Neurology*, 2018, 90, e1222-e1230.
60. Broadley, S.A., Jørgensen, L., Cheek, A., Salonikis, S., Taylor, J., Thompson, P.D., Antic, R. Early investigation and treatment of obstructive sleep apnoea after acute stroke. *J. Clin. Neurosci.*, 2007, 14, 4, 328-333.
61. Brown, D.L., McDermott, M., Mowla, A., et al. Brainstem infarction and sleep-disordered breathing in the BASIC sleep apnea study. *Sleep Med.*, 2014, 15, 8, 887-891.

62. Brown, E.C., Cheng, S., McKenzie, D.K., Butler, J.E., Gandevia, S.C., Bilston, L.E. Tongue stiffness is lower in patients with obstructive sleep apnea during wakefulness compared with matched control subjects. *Sleep*, 2015, 38, 4, 537-544.
63. Butt, M., Dwivedi, G., Khair, O., Lip, G.Y. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol.*, 2010, 139, 1, 7-16.
64. Cai, S., Chen, R., Zhang, Y. et al. Correlation of Epworth Sleepiness Scale with Multiple Sleep Latency Test and its diagnostic accuracy in assessing excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Chin. Med. J. (Engl)*, 2013, 126, 3245–3250.
65. Calik, M.W. Treatments for Obstructive Sleep Apnea. *J. Clin. Outcomes Manag.*, 2016, 23, 4, 181-192.
66. Canessa, N., Castronovo, V., Cappa, S.F., et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, 183, 10, 1419 - 1426.
67. Carberry, J.C., Jordan, A.S., White, D.P., Wellman, A., Eckert, D.J. Upper airway collapsibility (Pcrit) and pharyngeal dilator muscle activity are sleep stage dependent. *Sleep*, 2016, 39, 3, 511-521.
68. Carlucci, A., Ceriana, P., Mancini, M., Cirio, S., Pierucci, P., D'Artavilla, Lupo, N., Gadaleta, F., Morrone, E., Fanfulla, F. Efficacy of Bilevel-auto Treatment in Patients with Obstructive Sleep Apnea Not Responsive to or Intolerant of Continuous Positive Airway Pressure Ventilation. *J. Clin. Sleep Med.*, 2015, 11, 9, 981-985.
69. Čarnická, Z., Kollár, B., Šiarnik, P., Krížová, L., Klobučníková, K., Turčáni, P. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J. Clin. Sleep Med.*, 2015, 11, 5, 553-557.
70. Carskadon, M.A., Dement, W.C., Mitler, M.M., Roth, T., Westbrook, P.R., Keenan, S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep*, 1986, 9, 519-524.
71. Caruana-Montaldo, B., Gleeson, K., Zvillich, C.W. The control of breathing in clinical practice. *Chest*, 2000, 117, 1, 205–225.
72. Carvalho, B., Hsia, J., Capasso, R. Surgical therapy of obstructive sleep apnea: a review. *Neurotherapeutics*, 2012, 9, 4, 710–716.
73. Castello-Branco, R., Cerqueira-Silva, T., Andrade, A. et al. Association Between Risk of Obstructive Sleep Apnea and Cerebrovascular Reactivity in Stroke Patients. *J. Am. Heart Assoc.*, 2020, 9, e015313.

74. Castriotta, R.J., Murthy, J.N. Hypoventilation after spinal cord injury. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, 30, 3, 330-338.
75. Chapman, J.L., Serinel, Y., Marshall, N.S., Grunstein, R.R. Residual Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea After Continuous Positive Airway Pressure Optimization: Causes and Management. *Sleep Med. Clin.*, 2016, 11, 3, 353-363.
76. Chau, E.H., Lam, D., Wong, J., Mokhlesi, B., Chung, F. Obesity hypoventilation syndrome: a review of epidemiology, pathophysiology, and perioperative considerations. *Anesthesiology*, 2012, 117, 1, 188-205.
77. Chen, J.H., Liu, X.Q., Sun, H.Y., Huang, Y. Sleep disorders in multiple sclerosis in China: clinical, polysomnography study, and review of the literature. *J. Clin. Neurophysiol.*, 2014, 31, 4, 375-381.
78. Cheng, S., Stark, C.D., Stark, R.J. Sleep apnoea and the neurologist. *Pract. Neurol.*, 2016, 4.
79. Chervin, R.D., Aldrich, M.S. The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. *Neurology*, 1999, 52, 125-131.
80. Chiu, H.Y., Chen, P.Y., Chuang, L.P., Chen, N.H., Tu, Y.K., Hsieh, Y.J., Wang, Y.C., Guilleminault, C. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med. Rev.*, 2016, 5, 1-14.
81. Cho, J.H., Kim, H.J. Validation of ApneaLink™ Plus for the diagnosis of sleep apnea. *Sleep Breath.*, 2017, 21, 3, 799-807.
82. Chung, F., Yegneswaran, B., Liao, P., et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*, 2008, 108, 5, 812-821.
83. Chung, F., Abdullah, H.R., Liao, P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest*, 2016, 149, 3, 631-638.
84. Ciccone, A., Proserpio, P., Roccatagliata, D.V., et al. Wake-up stroke and TIA due to paradoxical embolism during long obstructive sleep apnoeas: a cross-sectional study. *Thorax*, 2013, 68, 97-104.
85. Coates, E.L., Li, A., Nattie, E.E. Widespread sites of brain stem ventilatory chemoreceptors. *J. Appl. Physiol.*, 1993, 75, 1, 5-14.
86. Cote, I., Trojan, D.A., Kaminska, M., Cardoso, M., Benedetti, A., Weiss, D., et al. Impact of sleep disorder treatment on fatigue in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2013, 19, 4, 480-489.
87. Culebras, A. Sleep disorders and neuromuscular disease. *Semin. Neurol.*, 2005, 25, 1, 33-38.

88. Culebras, A. Sleep Disorders and Neuromuscular Disorders. In: Sleep Disorders and Neurologic Diseases, Second Edition, Culebras, A., New York: Informa Healthcare USA, Inc, 2007, 387-403.
89. Culebras, A. Sleep-Disordered Breathing in Neuromuscular Disease. *Sleep Medicine Clinics*, 2008, 3, 3, 377 - 386.
90. Darien, I.L. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed., 2014.
91. Das, A.M., Khan, M. Obstructive sleep apnea and stroke. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2012, 10, 4, 525-535.
92. Davies, D.P., Rodgers, H., Walshaw, D., James, O.F., Gibson, G.J. Snoring, daytime sleepiness and stroke: a case-control study of first-ever stroke. *J. Sleep Res.*, 2003, 12, 313–318.
93. de Godoy, L.B., Palombini, L.O., Guilleminault, C., Poyares, D., Tufik, S., Togeiro, S.M. Treatment of upper airway resistance syndrome in adults: Where do we stand? *Sleep Sci.*, 2015, 8, 1, 42–48.
94. de Vries, G.E., van der Wal, H.H., Kerstjens, H.A., van Deursen, V.M., Stegenga, B., van Veldhuisen, D.J., van der Hoeven, J.H., van der Meer, P., Wijkstra, P.J. Validity and Predictive Value of a Portable Two-Channel Sleep-Screening Tool in the Identification of Sleep Apnea in Patients With Heart Failure. *J. Card. Fail.*, 2015, 21, 10, 848-855.
95. Deacon, N.L., Jen, R., Li, Y., Malhotra, A. Treatment of Obstructive Sleep Apnea. Prospects for Personalized Combined Modality Therapy. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2016, 13, 1, 101-108.
96. Deak, M.C., Kirsch, D.B. Sleep-disordered breathing in neurologic conditions. *Clin. Chest Med.*, 2014, 35, 3, 547-556.
97. Deanfield, J., Donald, A., Ferri, C., et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.*, 2005, 23, 7–17.
98. Deegan, P.C., McNicholas, W.T. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur. Respir. J.*, 1995, 8, 7, 1161-1178.
99. Deegan, P.C., McNicholas, W.T. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9, 117–124.
100. Dempsey, J.A. Crossing the apnoeic threshold: causes and consequences. *Exp. Physiol.*, 2005, 90, 1, 13–24.

101. Dewan, N.A., Nieto, F.J., Somers, V.K. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest*, 2015, 147, 1, 266-274.
102. Dias, R.A., Hardin, K.A., Rose, H., Agius, M.A., Apperson, M.L., Brass, S.D. Sleepiness, fatigue, and risk of obstructive sleep apnea using the STOP-BANG questionnaire in multiple sclerosis: a pilot study. *Sleep Breath.*, 2012, 16, 4, 1255-1265.
103. Dieltjens, M., Vroegop, A.V., Verbruggen, A.E., et al. A promising concept of combination therapy for positional obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.*, 2015, 19, 2, 637-644.
104. Ding, Q., Whittemore, R., Redeker, N. Excessive Daytime Sleepiness in Stroke Survivors: An Integrative Review. *Biol. Res. Nurs.*, 2016, 18, 4, 420-431.
105. Dingli, K., Fietze, I., Assimakopoulos, T., Quispe-Bravo, S., Witt, C., Douglas, N.J. Arousability in sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients. *Eur. Respir. J.*, 2002, 20, 3, 733-740.
106. Douglas, K., Josna, A. Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test. *Sleep Med. Clin.*, 2009, 4, 3, 385-392.
107. Eastwood, P.R., Barnes, M., Walsh, J.H., et al. Treating obstructive sleep apnea with hypoglossal nerve stimulation. *Sleep*, 2011, 34, 11, 1479-1486.
108. Eckert, D.J. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea - New pathways for targeted therapy. *Sleep Med. Rev.*, 2018, 37, 45-59.
109. Eckert, D.J., Jordan, A.S., Merchia, P., et al. Central sleep apnea: pathophysiology and treatment. *Chest*, 2007, 131, 2, 595-607.
110. Eckert, D.J., Malhotra, A., Jordan, A.S. Mechanisms of apnea. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2009, 51, 4, 313-323.
111. Eckert, D.J., Saboisky, J.P., Jordan, A.S., White, D.P., Malhotra, A. A secondary reflex suppression phase is present in genioglossus but not tensor palatini in response to negative upper airway pressure. *J. Appl. Physiol.*, 2010, 108, 6, 1619-1624.
112. Eckert, D.J., White, D.P., Jordan, A.S., Malhotra, A., Wellman, A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, 188, 8, 996-1004.
113. Eckert, D.J., Younes, M.K. Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment. *J. Appl. Physiol.*, 2014, 116, 302-313.
114. Edwards, B.A., Eckert, D.J., Jordan, A.S. Obstructive sleep apnoea pathogenesis from mild to severe: Is it all the same? *Respirology*, 2017, 22, 1, 33-42.

115. Ferini-Strambi, L., Filippi, M., Martinelli, V., et al. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J. Neurol. Sci.*, 1994, 125, 194–197.
116. Fernandes, Oliveira, E., Nacif, S.R., Alves, Pereira, N., et al. Sleep disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review. *J. Phys. Ther. Sci.*, 2015, 27, 6, 2013–2018.
117. Fisse, A.L., Kemmling, A., Teuber, A., et al. The Association of Lesion Location and Sleep Related Breathing Disorder in Patients with Acute Ischemic Stroke. *PLoS One*, 2017, 12, 1, e0171243.
118. Fiz, J.A., Prat, J.M., Jané, R. Treatment of patients with simple snoring. *Arch. Bronconeumol.*, 2009, 45, 10, 508–515.
119. Foldvary-Schaefer, N.R., Waters, T.E. Sleep-Disordered Breathing. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 2017, 23, 4, 1093-1116.
120. Franklin, K.A., Lindberg, E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J. Thorac. Dis.*, 2015, 7, 8, 1311-1322.
121. Franklin, K.A., Sahlin, C., Stenlund, H., Lindberg, E. Sleep apnoea is a common occurrence in females. *Eur. Respir. J.*, 2013, 41, 3, 610-615.
122. Fromm, G.B., Wisdom, P.J., Block, A.J. Amyotrophic lateral sclerosis presenting with respiratory failure: diaphragmatic paralysis and dependence on mechanical ventilation in two patients. *Chest*, 1997, 71, 5, 612–614.
123. Gabbay, I.E., Lavie, P. Age- and gender-related characteristics of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.*, 2012, 16, 2, 453-460.
124. Gami, A.S., Howard, D.E., Olson, E.J., Somers, V.K. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, 12, 1206 - 1214.
125. Gantner, D., Ge, J.Y., Li, L.H., Antic, N., Windler, S., Wong, K., Heeley, E., Huang, S.G., Cui, P., Anderson, C., Wang, J.G., McEvoy, D. Diagnostic accuracy of a questionnaire and simple home monitoring device in detecting obstructive sleep apnoea in a Chinese population at high cardiovascular risk. *Respirology*, 2010, 15, 6, 952-960.
126. Garbarino, S., Scoditti, E., Lanteri, P., Conte, L., Magnavita, N., Toraldo, D.M. Obstructive Sleep Apnea With or Without Excessive Daytime Sleepiness: Clinical and Experimental Data-Driven Phenotyping. *Front. Neurol.*, 2018, 27, 9, 505.
127. Garvey, J.F., Pengo, M.F., Drakatos, P., Kent, B.D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J. Thorac. Dis.*, 2015, 7, 5, 920-929.

128. Goldstein, L.B., Bushnell, C.D., Adams, R.J., et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42, 2, 517-584.
129. Gottlieb, D.J., Yao, Q., Redline, S., Ali, T., Mahowald, M.W. Does snoring predict sleepiness independently of apnea and hypopnea frequency? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 162, 4 Pt 1, 1512–1517.
130. Guilleminault, C., Brooks, S.N. Excessive daytime sleepiness: a challenge for the practising neurologist. *Brain*, 2001, 124, Pt 8, 1482-1491.
131. Guilleminault, C., Los, Reyes, V.D. Upper-airway resistance syndrome. *Handb. Clin. Neurol.*, 2011, 98, 401-409.
132. Guilleminault, C., Stoohs, R., Clerk, A., Cetel, M. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest*, 1993, 104, 781–787.
133. Guilleminault, C., Stoohs, R., Quera-Salva, M. Obstructive and non-obstructive apneas during sleep and neurological disorders. *Neurology*, 1992, 42, (suppl 6), 53–60.
134. Guilleminault, C., Lin, C.M., Goncalves, M.A., Ramos, E. A prospective study of nocturia and the quality of life of elderly patients with obstructive sleep apnea or sleep onset insomnia. *J. Psychosom. Res.*, 2004, 56, 5, 511–515.
135. Hamed, S.A. Sleep Related Conditions with Myasthenia Gravis: Evidence, Causes and Implications. *Science Journal of Public Health*, 2016, 4, 2-1, 6-16.
136. Hedner, J., Ejnell, H., Caidahl, K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J. Hypertens.*, 1990, 8, 941–946.
137. Hensen, H.A., Krishnan, A.V., Eckert, D.J. Sleep-Disordered Breathing in People with Multiple Sclerosis: Prevalence, Pathophysiological Mechanisms, and Disease Consequences. *Front, Neurol.*, 2018, 15, 8, 740.
138. Heo, S.J., Jun, J.S., Park, D., Lee, H.W., Kim, J.S., Park, J.S. Characteristics of obstructive sleep apnea in myasthenia gravis patients: a single center study. *Neurol. Sci.*, 2019, 40, 4, 719-724.
139. Hermann, D.M., Bassetti, C.L. Sleep Apnea and Other Sleepwake disorders in stroke. *Curr. Treat. Options Neurol.*, 2003, 5, 3, 241-249.
140. Hernandez, A.B., Patil, S.P. Pathophysiology of central sleep apneas. *Sleep Breath.*, 2016, 20, 2, 467-482.
141. Honda, Y., T, H. Chemical control of breathing. In: *Control of breathing in health and disease*, Kawakami, M.D., Altose, Y., New York: Marcel Dekker, 1999, 41–88.
142. Horner, R.L. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.*, 2008, 28, 5, 289-298.

143. Horner, R.L., Hughes, S.W., Malhotra, A. State-dependent and reflex drives to the upper airway: basic physiology with clinical implications. *J. Appl. Physiol.*, 1985, 116, 3, 325–336.
144. Howard, R.S., Wiles, R.S., Hirsch, R.S., Spencer, R.S. Respiratory involvement in primary muscle disorders. *Q. J. Med.*, 1993, 86, 175–189.
145. Hu, F., Willett, W., Colditz, G., et al. Prospective study of snoring and risk of hypertension in women. *Am. J. Epidemiol.*, 1999, 150, 806–816.
146. Hui, D.S., Choy, D.K., Wong, L.K. et al. Prevalence of sleep-disordered breathing and continuous positive airway pressure compliance: results in Chinese patients with first-ever ischemic stroke. *Chest*, 2002, 122, 3, 852–860.
147. Jackson, M.L., Stough, C., Howard, M.E., Spong, J., Downey, L.A., Thompson, B. The contribution of fatigue and sleepiness to depression in patients attending the sleep laboratory for evaluation of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.*, 2010, 15, 3, 439-45
148. Javaheri, S. Central sleep apnea. *Clin. Chest Med.*, 2010, 31, 2, 235-248.
149. Jenkinson, C., Davies, R.J., Mullins, R., Stradling, J.R. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet*, 1999, 353, 9170, 2100-2105.
150. Jennum, P., Borgesen, S.E. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest*, 1989, 95, 2, 279–283.
151. Johns, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 1991, 14, 6, 540–545.
152. Johnson, D.C., Kazemi, H. Central control of ventilation in neuromuscular disease. *Clin. Chest Med.*, 1994, 15, 4, 607–617.
153. Johnson, K.G., Johnson, D.C. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J. Clin. Sleep Med.*, 2010, 6, 2, 131-137.
154. Joo, B.E., Seok, H.Y., Yu, S.W., Kim, B.J., Park, K.W., Lee, D.H., Jung, K.Y. Prevalence of sleep-disordered breathing in acute ischemic stroke as determined using a portable sleep apnea monitoring device in Korean subjects. *Sleep Breath*, 2011, 15, 1, 77-82.
155. Kallweit, U., Baumann, C.R., Harzheim, M., Hidalgo, H., Pohlau, D., Bassetti, C.L., et al. Fatigue and sleep-disordered breathing in multiple sclerosis: a clinically relevant association? *Mult. Scler. Int.*, 2013, 286581.
156. Kaminska, M., Jobin, V., Mayer, P., Amyot, R., Perraton, Brillon, M., Bellemare, F. The Epworth Sleepiness Scale: self-administration versus administration by the physician, and validation of a French version. *Can. Respir. J.*, 2010, 17, e27–e34.

157. Kaminska, M., Kimoff, R.J., Benedetti, A., Robinson, A., Bar-Or, A., Lapierre, Y., Schwartzman, K., Trojan, D.A. Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2012, 18, 8, 1159-1169.
158. Kaneko, Y., Hajek, V.E., Zivanovic, V., et al. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep*, 2003, 26, 3, 293-297.
159. Kapur, V.K., Auckley, D.H., Chowdhuri, S., et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Sleep Med.*, 2017, 13, 3, 479-504.
160. Kasai, T., Floras, J.S., Bradley, T.D. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation*, 2012, 126, 12, 1495-1510.
161. Kassardjian, C.D., Kokokyi, S., Barnett, C., Jewell, D., Bril, V., Murray, B.J., Katzberg, H.D. Excessive Daytime Sleepiness in Patients with Myasthenia Gravis. *J. Neuromuscul. Dis.*, 2015, 2, 1, 93-97.
162. Kaynak, H., Altıntaş, A., Kaynak, D., Uyanik, O., Saip, S., Ağaoğlu, J., Onder, G., Siva, A. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.*, 2006, 13, 12, 1333-1339.
163. Kemp, A.M., Stoodley, N., Copley, C., Coles, L., Kemp, K.W. Apnoea and brain swelling in non-accidental head injury. *Arch. Dis. Child.*, 2003, 88, 472-476.
164. Kendzerska, T.B., Smith, P.M., Brignardello, Petersen, R., Leung, R.S., Tomlinson, G.A. Evaluation of the measurement properties of the Epworth Sleepiness Scale: a systematic review. *Sleep Med. Rev.*, 2014, 18, 4, 321-331.
165. Kepplinger, J., Barlinn, K., Albright, K.C., et al. Early sleep apnea screening on a stroke unit is feasible in patients with acute cerebral ischemia. *J. Neurol.*, 2013, 260, 5, 1343-1350.
166. Kernan, W.N. et. al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45, 7, 2160-2236.
167. Kezirian, E.J., Goding, G.S. Jr, Malhotra, A., et al. Hypoglossal nerve stimulation improves obstructive sleep apnea: 12-month outcomes. *J. Sleep Res.*, 2014, 23, 1, 77-83.
168. Khan, A., Qurashi, M., Kwiatkowski, K., Cates, D., Rigatto, H. Measurement of the CO₂ apneic threshold in newborn infants: possible relevance for periodic breathing and apnea. *J. Appl. Physiol.*, 2005, 98, 4, 1171-1176.

169. Khayat, R., Patt, B., Hayes, D.Jr. Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part I: Obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease. *Heart Fail Rev.*, 2009, 14, 3, 143-153.
170. Kiely, J.L., Murphy, M., McNicholas, W.T. Subjective efficacy of nasal CPAP in the obstructive sleep apnoea syndrome: a prospective controlled study. *Eur. Respir. J.*, 1999, 13, 1086–1090.
171. Kohler, M., Stradling, J.R. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2010, 7, 677–685.
172. Kotzian, S.T., Stanek, J.K., Pinter, M.M., Grossmann, W., Saletu, M.T. Subjective evaluation of sleep apnea is not sufficient in stroke rehabilitation. *Top Stroke Rehabil.*, 2012, 19, 1, 45-53.
173. Krieger, J., Laks, L., Wilcox, I., Grunstein, R.R., Costas, L.J., McDougall, J.G., Sullivan, C.E. Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin. Sci. (Lond)*, 1989, 77, 407–411.
174. Krieger, J., Petiau, C., Sforza, E., Delanoe, C., Hecht, M.T., Chamouard, V. Nocturnal pollakiuria is a symptom of obstructive sleep apnea. *Urol. Int.* 1993, 50, 93–97.
175. Krimsky, W.R., Leiter, J.C. Physiology of breathing and respiratory control during sleep. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, 26, 1, 5-12.
176. Kubin, L. Neural control of the upper airway: respiratory and state-dependent mechanisms. *Compr. Physiol.*, 2016, 6, 4, 1801–1850.
177. Kushida, C.A., Littner, M.R., Morgenthaler, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*, 2005, 28, 4, 499-521
178. Larsson, H., Carlsson-Nordlander, B., Lindblad, L.E., Norbäck, O., Svanborg, E. Temperature thresholds in the oropharynx in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 146, 5 Pt 1, 1246–1249.
179. Larsson, L.G., Lindberg, A., Franklin, K.A., Lundback, B. Gender differences in symptoms related to sleep apnea in a general population and in relation to referral to sleep clinic. *Chest*, 2003, 124, 1, 204–211.
180. Lattimore, J.L., Wilcox, I., Skilton, M., Langenfeld, M., Celermajer, D.S. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax*, 2006, 61, 6, 491–495.

181. Lavrentaki, A., Ali, A., Cooper, B., Tahrani, A. Mechanisms of disease: The endocrinology of obstructive sleep apnoea. *Eur. J. Endocrinol.*, 2018, 180, 3, EJE-18-0411.R1.
182. Lee, S.A., Amis, T.C., Byth, K., et al. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep*, 2008, 31, 9, 1207-1213.
183. Leproult, R., Copinschi, G., Buxton, O., Van Cauter, E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep*, 1997, 20, 10, 865-870.
184. Leung, R.S. Sleep-disordered breathing: autonomic mechanisms and arrhythmias. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2009, 51, 4, 324–338.
185. Leung, R.S., Comondore, V.R., Ryan, C.M., Stevens D. Mechanisms of sleep-disordered breathing: causes and consequences. *Pflugers Arch.*, 2012, 463, 1, 213-230.
186. Levit, E., Bouley, A., Baber, U., Djonlagic, I., Sloane, J.A. Brainstem lesions are associated with sleep apnea in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.*, 2020, 6, 4, 2055217320967955.
187. Li, M., Li, K., Zhang, X.W., Hou, W.S., Tang, Z.Y. Habitual snoring and risk of stroke: A meta-analysis of prospective studies. *Int. J. Cardiol.*, 2015, 185, 15, 46-49.
188. Li, Y., Liu J., Wang, W., et al. Association of self-reported snoring with carotid artery intima-media thickness and plaque. *J. Sleep Res.*, 2012, 21, 1, 87–93.
189. Li, Y., Zhang, J., Lei, F., Liu, H., Li, Z., Tang X. Self-evaluated and close relative-evaluated Epworth Sleepiness Scale vs. Multiple Sleep Latency Test in patients with obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.*, 2014, 10, 2, 171–176.
190. Lim, Y.H., Choi, J., Kim, K.R., Shin, J., Hwang, K.G., Ryu, S., Cho, S.H. Sex-specific characteristics of anthropometry in patients with obstructive sleep apnea: neck circumference and waist-hip ratio. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2014, 123, 7, 517-523.
191. Lim, D.C., Pack, A.I. Obstructive Sleep Apnea: Update and Future. *Annu. Rev. Med.*, 2017, 68, 24.1–24.14.
192. Lin, M., Krishnan, A.V., Eckert, D.J. Central sleep apnea in multiple sclerosis: a pilot study. *Sleep Breath.*, 2017, 21, 3, 691-696.
193. Lin, C.C., Tsan, K.W., Lin, C.Y. Plasma levels of atrial natriuretic factor in moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 1993, 16, 1, 37–39.
194. Lipford, M.C., Flemming, K.D., Calvin, A.D., et al. Associations between Cardioembolic Stroke and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*, 2015, 38, 11, 1699-1705.
195. Littner, M.R., Kushida, C., Wise, M. et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*, 2005, 28, 1, 113-121.

196. Lopez, P.P., Stefan, B., Schulman, C.I., et al. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. *Am. Surg.*, 2008, 74, 9, 834-838.
197. Louis, E. Diagnosing And Treating Co-Morbid Sleep Apnea In Neurological Disorders. *Pract. Neurol.*, 2010, 9, 4, 26–30.
198. Lurie, A. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. *Adv. Cardiol.*, 2011, 46, 1-42.
199. Lyons, O.D., Ryan, C.M. Sleep Apnea and Stroke. *Can. J. Cardiol.*, 2015, 31, 7, 918-927.
200. Ma, S., Rui, X., Qi, P., Liu, G., Yang, J. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis in China. *Sleep Breath.*, 2017, 21, 1, 149-154.
201. Manni, R., Piccolo, G., Sartori, I., Castelnovo, G., Raiola, E., Lombardi, M., Cerveri, I., Fanfulla, F., Tartara, A. Breathing during sleep in myasthenia gravis. *Ital. J. Neurol. Sci.*, 1995, 16, 9, 589-594.
202. Manni, R., Tantara, A. Evaluation of sleepiness in epilepsy. *Neuropsychiol.*, 2000, 111, Suppl. 2, S111-S114.
203. Margel, D., Shochat, T., Getzler, O., Livne, P.M., Pillar, G. Continuous positive airway pressure reduces nocturia in patients with obstructive sleep apnea. *Urology*, 2006, 67, 974–977.
204. Marklund, M. Update on Oral Appliance Therapy for OSA. *Curr. Sleep Med. Rep.*, 2017, 3, 3, 143–151.
205. Marlowe, F.I., D'Angelo, A.J.Jr. Respiratory failure as the initial presentation of myasthenia gravis. *Ear Nose Throat J.*, 1989, 68, 472–473.
206. Marshall, N.S., Wong, K.K., Cullen, S.R., et al. Snoring is not associated with all-cause mortality, incident cardiovascular disease, or stroke in the Busselton Health Study. *Sleep*, 2012, 35, 9, 1235-1240.
207. Martinez, Sosa, S., Smith, K.J. Understanding a role for hypoxia in lesion formation and location in the deep and periventricular white matter in small vessel disease and multiple sclerosis. *Clin. Sci. (Lond)*, 2017, 131, 20, 2503-2524.
208. Martinez-Garcia, M.A., Galiano-Blancart, R., Roman-Sanchez, P., Soler-Cataluna, J.J., Cabero-Salt, L., Salcedo-Maiques, E. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest*, 2005, 128, 4, 2123–2129.

209. Martinez-Garcia, M.A., Soler-Cataluna, J.J., Ejarque-Martinez, L., et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, 180, 1, 36-41.
210. Martins, R.T., Eckert, D.J. Central sleep apnea due to other medical disorders. *Sleep, Med. Clin.*, 2014, 9, 1, 57–67.
211. Mason, M., Welsh, E.J., Smith, I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, 31, 5, CD003002.
212. Mateika, J.H., Panza, G., Alex, R., El-Chami, M. The impact of intermittent or sustained carbon dioxide on intermittent hypoxia initiated respiratory plasticity. What is the effect of these combined stimuli on apnea severity? *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 2017, 256, 58-66.
213. McDaid, C., Durée, K.H., Griffin, S.C., Weatherly, H.L., Stradling, J.R., Davies, R.J., Sculpher, M.J., Westwood, M.E. A systematic review of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med. Rev.*, 2009, 13, 6, 427-436.
214. McNicholas, W. Sleep-related breathing disorders: Nosological classification, definitions, epidemiology. In: *ESRS European Sleep Medicine Textbook*, Dogas, Z., Peigneux, P., Bassetti, C., Regensburg, 2014, 215-220.
215. McNicholas, W.T. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2008, 5, 2, 154-160.
216. Medeiros, C., Bruin, V., Castro, C., Araújo, S., Bruin, P.F. N. Neck circumference, a bedside clinical feature related to mortality of acute ischemic stroke. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2011, 57, 5, 559–564.
217. Mellies, U., Ragette, R., Schwake, C., Baethmann, M., Voit, T., Teschler, H. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology*, 2001, 57, 7, 1290–1295.
218. Meschia, J.F. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45, 12, 3754-3832.
219. Mihaicuta, S., Grote, L. Sleep-related breathing disorders: Clinical pictures and diagnosis. In: *ESRS European Sleep Medicine Textbook*, Dogas, Z., Peigneux, P., Bassetti C. Regensburg, 2014, 233-250.
220. Mokhlesi, B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir. Care*, 2010, 55, 10, 1347-1362.

221. Morgenthaler, T.I., Kuzniar, T.J., Wolfe, L.F., et al. The complex sleep apnea resolution study: a prospective randomized controlled trial of continuous positive airway pressure versus adaptive servoventilation therapy. *Sleep*, 2014, 37, 5, 927-934.
222. Morrell, M.J., Glasser, M. The brain in sleep-disordered breathing: a vote for the chicken? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, 183, 10, 1292-1294.
223. Morrell, M.J., Arabi, Y., Zahn, B., Badr, M.S. Progressive retropalatal narrowing preceding obstructive apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 158, 6, 1974–1981.
224. Morrell, M.J., Heywood, P., Moosavi, S.H., et al. Unilateral focal lesions in the rostralateral medulla influence chemosensitivity and breathing measured during wakefulness, sleep, and exercise. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1999, 67, 5, 637-645.
225. Nagubadi, S., Mehta, R., Abdoh, M., Nagori, M., Littleton, S., Gueret, R., Tulaimat, A. The Accuracy of Portable Monitoring in Diagnosing Significant Sleep Disordered Breathing in Hospitalized Patients. *PLoS One*, 2016, 11, 12, e0168073.
226. Nasr, N., Traon, A.P., Czosnyka, M., Tiberge, M., Schmidt, E., Larrue, V. Cerebral autoregulation in patients with obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness. *Eur. J. Neurol.*, 2009, 16, 3, 386–391.
227. Naughton, M.T. Loop gain in apnea: gaining control or controlling the gain? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, 181, 2, 103–105.
228. Neau, J.P. et al. Sleep disorders and multiple sclerosis: a clinical and polysomnography study. *Eur. Neurol.*, 2012, 68, 1, 8-15.
229. Netzer, N.C., Stoohs, R.A., Netzer, C.M., Clark, K., Strohl, K.P. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1999, 131, 7, 485–491.
230. Nicolle, M.W., Rask, S., Koopman, W.J., George, C.F., Adams, J., Wiebe, S. Sleep apnea in patients with myasthenia gravis. *Neurology*, 2006, 67, 1, 140–142.
231. Nigam, G., Riaz, M., Pathak, C., Malaiya, N., Shelgikar, A.V. Use of Auto-titrating Positive Airway Pressure Devices for Sleep disordered Breathing: The Good, the Bad and the Ugly. *J. Pulm. Respir Med.*, 2016, 6, 2, 366.
232. Nociti, V. et al. Sleep and fatigue in multiple sclerosis: A questionnaire-based, cross-sectional, cohort study. *J. Neurol. Sci.*, 2017, 15, 387-392.
233. Nogues, M., Gene, R., Benarroch, E., Leiguarda, R., Calderon, C., Encabo, H. Respiratory disturbances during sleep in syringomyelia and syringobulbia. *Neurology*, 1999, 52, 9, 1777-1783

234. Nowak, M., Komand, A., Ostrówka, D., Jancewicz, M., Miskowska-Nagórna, E., et al. Utility of polygraphic studies for sleep apnea screening in the setting of tertiary care hypertension outpatient clinic. *Arterial Hypertension*, 2016, 20, 1, 5-10.
235. Oliveira, E., Santos, W., Oliveira, B., et al. Risk for sleep apnea and excessive daytime sleepiness in patients with Myasthenia gravis. *European Respiratory Journal*, 2017, 50, (suppl 61), PA2338.
236. Oliveira, E.F., Nacif, S.R., Urbano, J.J., et al. Sleep, lung function, and quality of life in patients with myasthenia gravis: A cross-sectional study. *Neuromuscul. Disord.*, 2017, 27, 2, 120-127.
237. Oliveira, E. et al. Risk for sleep apnea and excessive daytime sleepiness in patients with Myasthenia gravis. *European Respiratory Journal*, 2017, 50, PA2338.
238. Otto, M.E., Belohlavek, M., Romero-Corral, A., Gami, A.S., Gilman, G., Svatikova, A., Amin, R.S., Lopez-Jimenez, F., Khandheria, B.K., Somers, V.K. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am. J. Cardiol.*, 2007, 99, 9, 1298–1302.
239. Pack, A.I. Central sleep apnea. *Handb. Clin. Neurol.* 2011, 98, 411–419.
240. Panossian, L., Daley, J. Sleep-disordered breathing. *Continuum (Minneapolis)*, 2013, 19, 1, 86-103.
241. Parra, O., Sanchez-Armengol, A., Bonnin, M., et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.*, 2011, 37, 5, 1128-1136.
242. Parra, O., Sánchez-Armengol, Á., Capote, F., et al. Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J. Sleep Res.*, 2015, 24, 1, 47-53.
243. Patel, N., Raissi, A., Elias, S., Kamra, M., Kendzerska, T., Murray, B.J., Boulos, M.I. A Modified Definition for Obstructive Sleep Apnea in Home Sleep Apnea Testing after Stroke or Transient Ischemic Attack. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2018, 27, 6, 1524-1532.
244. Patil, S.P., Schneider, H., Marx, J.J., Gladmon, E., Schwartz, A.R., Smith, P.L. Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. *J. Appl. Physiol.*, 2007, 102, 2, 547-556.
245. Patwari, P.P., Carroll, M.S., Rand, C.M., Kumar, R., Harper, R., Weese-Mayer, D.E. Congenital central hypoventilation syndrome and the PHOX2B gene: a model of respiratory and autonomic dysregulation. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 2012, 173, 3, 322-335.

246. Pépin, J.L., Guillot, M., Tamisier, R., Lévy, P. The upper airway resistance syndrome. *Respiration*, 2012, 83, 6, 559-566.
247. Peppard, P.E., Young, T., Palta, M., et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*, 2000, 284, 23, 3015-3021.
248. Piper, A. Sleep abnormalities associated with neuromuscular disease: pathophysiology and evaluation. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 23, 3, 211-219.
249. Piper, A.J., Sullivan, C.E. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease. In: *Sleep and Breathing*. 2nd ed., Sullivan, N.A., C.E., New York: Marcel Dekker, 1994, 761–786.
250. Pokryszko-Dragan, A., Bilińska, M., Gruszka, E., Biel, Ł., Kamińska, K., Konieczna, K. Sleep disturbances in patients with multiple sclerosis. *Neurol. Sci.*, 2013, 34, 8, 1291-1296.
251. Poothrikovil, R., Al Abri M.A. Snoring-Induced Nerve Lesions in the Upper Airway. *SQU. Med. J.*, 2012, 12, 2, 161-168.
252. Popp, R.F., Fierlbeck, A.K., Knüttel, H., König, N., Rupperecht, R., Weissert, R., Wetter, T.C. Daytime sleepiness versus fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review on the Epworth sleepiness scale as an assessment tool. *Sleep Med. Rev.*, 2017, 32, 95-108.
253. Portaluppi, F., Provini, F., Cortelli, P., Plazzi, G., Bertozzi, N., Manfredini R, Fersini, C., Lugaresi, E. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J. Hypertens.*, 1996, 15, 11, 1227–1233.
254. Powers, C.R., Frey, W.C. Maintenance of wakefulness test in military personnel with upper airway resistance syndrome and mild to moderate obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.*, 2009, 13, 3, 253-258.
255. Prabhakar, N.R. Sensing hypoxia: physiology, genetics and epigenetics. *J. Physiol.*, 2013, 591, 9, 2245-2257.
256. Prudlo, J., Koenig, J., Ermert, S., Juhász, J. Sleep disordered breathing in medically stable patients with myasthenia gravis. *Eur. J. Neurol.*, 2007, 14, 3, 321-326.
257. Punjabi, N.M. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2008, 5, 2, 136-143.
258. Punjabi, N.M., Newman, A.B., Young, T.B., Resnick, H.E., Sanders, M.H. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, 177, 10, 1150–1155.

259. Punjabi, N.M., Sorkin, J.D., Katzel, L.I., Goldberg, A.P., Schwartz, A.R., Smith, P.L. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight Men. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 165, 5, 677–682.
260. Quera-Salva, M.A., et al. Breathing disorders during sleep in myasthenia gravis. *Ann. Neurol.*, 1992, 31, 1, 86–92.
261. Quinnell, T. Sleep-related Breathing Disorders. In: *Sleep Disorders in Neurology: A Practical Approach*, 2nd Edition, Reading, S., Overeem, P., Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell, 2018.
262. Rees, K., Spence, D.P., Earis, J.E., Calverley, P.M. Arousal responses from apneic events during non-rapid-eye-movement sleep. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, 3, 1016-1021.
263. Rees, K., Kingshott, R.N., Wraith, P.K., Douglas, N.J. Frequency and significance of increased upper airway resistance during sleep. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 162, 4, 1210–1214.
264. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem*, Colten, H.R., Altevogt, B.M., Washington (DC): National Academies Press (US), 2006.
265. ResMed. ApneaLink™ plus white paper. 2009: 1-11.
266. Ringler, J., Basner, R.C., Shannon, R., Schwartzstein, R., Manning, H., Weinberger, S.E., Weiss, J.W. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas. *J. Appl. Physiol.*, 1990, 69, 6, 2143–2148.
267. Rola, R., Jarosz, H., Wierzbicka, A., et al. Sleep disorder breathing and recurrence of cerebrovascular events, case-fatality, and functional outcome in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2008, 59, (suppl 6), 615-621.
268. Romero-Corral, A., Somers, V.K., Pellikka, P.A., Olson, E.J., Bailey, K.R., Korinek, J., Orban, M., Sierra-Johnson, J., Kato, M., Amin, R.S., Lopez-Jimenez, F. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest*, 2007, 132, 6, 1863–1870.
269. Rosen, I.M., Kirsch, D.B., Chervin, R.D., Carden, K.A., Ramar, K., Aurora, R.N., Kristo, D.A., Malhotra, R.K., Martin, J.L., Olson, E.J., Rosen, C.L., Rowley, J.A., American Academy of Sleep Medicine Board of Directors. Clinical use of a home sleep apnea test: an American Academy of Sleep Medicine position statement. *J. Clin. Sleep Med.*, 2017, 13, 10, 1205–1207.
270. Rosenberg, R., Doghramji, P. Optimal treatment of obstructive sleep apnea and excessive sleepiness. *Adv. Ther.*, 2009, 26, 3, 295-312.

271. Rowley, J.A., Aboussouan, L.S., Badr, M.S. The use of clinical prediction formulas in the evaluation of obstructive sleep apnea. *Sleep*, 2000, 23, 7, 929–938.
272. Saboisky, J.P., Butler, J.E., Fogel, R.B., et al. Tonic and phasic respiratory drives to human genioglossus motoneurons during breathing. *J. Neurophysiol.*, 2006, 95, 4, 2213–2221.
273. Saboisky, J.P., Butler, J.E., Gandevia, S.C., Eckert, D.J. Functional role of neural injury in obstructive sleep apnea. *Front. Neurol.*, 2012, 3, 1-12.
274. Sahlin, C., Sandberg, O., Gustafson, Y., et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch. Intern. Med.*, 2008, 168, 3, 297-301.
275. Sandberg, O., Franklin, K.A., Bucht, G., Eriksson, S., Gustafson, Y. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur. Respir. J.*, 2001, 18, 4, 630–634.
276. Sands, S.A., Eckert, D.J., Jordan, A.S., Edwards, B.A., Owens, R.L., Butler, J.P., et al. Enhanced upper-airway muscle responsiveness is a distinct feature of overweight/obese individuals without sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, 190, 8, 930-937.
277. Sateia, M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 2014, 146, 5, 1387-1394.
278. Sauter, C., Asenbaum, S., Popovic, R., Bauer, H., Lamm, C., Klösch, G., Zeitlhofer, J. Excessive daytime sleepiness in patients suffering from different levels of obstructive sleep apnoea syndrome. *J. Sleep Res.*, 2000, 9, 3, 293-301.
279. Schmidt-Nowara, W.W., Marder, E.J., Feil, P.A. Respiratory failure in myasthenia gravis due to vocal cord paresis. *Arch. Neurol.*, 1984, 41, 567–568.
280. Schulz, R., Mahmoudi, S., Hattar, K., et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 162, 2 Pt 1, 566–570.
281. Schwartz, A.R., O'Donnell, C.P., Baron, J., Schubert, N., Alam, D., Samadi, S.D. et al. The hypotonic upper airway in obstructive sleep apnea: role of structures and neuromuscular activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 157, 4 Pt 1, 1051-1057.
282. Selim, B.J., Junna, M.R., Morgenthaler, T.I. Therapy for sleep hypoventilation and central apnea syndromes. *Curr. Treat. Options. Neurol.*, 2012, 14, 5, 427-437.
283. Seneviratne, U., Puvanendran, K. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: prevalence, severity, and predictors. *Sleep Med.*, 2004, 5, 4, 339-343.

284. Series, F., Kimoff, R.J., Morrison, D., et al. Prospective evaluation of nocturnal oximetry for detection of sleep-related breathing disturbances in patients with chronic heart failure. *Chest*, 2005, 127, 5, 1507–1514.
285. Serizawa, T., Vogel, W.M., Apstein, C.S., Grossman, W. Comparison of acute alterations in left ventricular relaxation and diastolic chamber stiffness induced by hypoxia and ischemia. Role of myocardial oxygen supply–demand imbalance. *J. Clin. Invest.*, 1981, 68, 1, 91–102.
286. Severine, J.E. et al. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Hospitalized Transient Ischemic Attack Stroke Patients Using the STOP-Bang Questionnaire. *The Journal for Nurse Practitioners*, 2016, 12, 1, 19 - 26.
287. Shahar, E., Whitney, C.W., Redline, S., et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 163, 1, 19-25.
288. Shamsuzzaman, A.S., Gersh, B.J., Somers, V.K. Obstructive sleep apnea. *JAMA*, 2003, 290, 14, 1906–1914.
289. Sharma, S., Culebras, A. Sleep apnoea and stroke. *Stroke Vasc. Neurol.*, 2016, 4, 1, 185–191.
290. Shea, S.A., Edwards, J.K., White, D.P. Effect of wake-sleep transitions and rapid eye movement sleep on pharyngeal muscle response to negative pressure in humans. *J. Physiol.*, 1999, 520, Pt 3, 897-908.
291. Shen, J., Barbera, J., Shapiro, C.M. Distinguishing sleepiness and fatigue: focus on definition and measurement. *Sleep Med. Rev.*, 2006, 10, 1, 63–76.
292. Shintani, S., Shiozawa, Z., Shindo, K., Matsui, T., Tsunoda, S. Sleep apnea in well-controlled myasthenia gravis. *Rinsho Shinkeigaku*, 1989, 29, 5, 547-553.
293. Šiarnik, P., Klobučníková, K., Šurda, P., Putala, M., Šutovský, S., Kollár, B., Turčáni, P. Excessive Daytime Sleepiness in Acute Ischemic Stroke: Association With Restless Legs Syndrome, Diabetes Mellitus, Obesity, and Sleep-Disordered Breathing. *J. Clin. Sleep Med.*, 2018, 14,1, 95-100.
294. Siccoli, M.M., Valko, P.O., Hermann, D.M., et al. Central periodic breathing during sleep in 74 patients with acute ischemic stroke - neurogenic and cardiogenic factors. *J. Neurol.*, 2008, 255, 11, 1687-1692.
295. Sico, J.J., Yaggi, H.K., Ofner, S., et al. Development, Validation, and Assessment of an Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack-Specific Prediction Tool for Obstructive Sleep Apnea. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2017, 26, 8, 1745-1754.

296. Singh, M., Washnock-Schmid, E., Dunietz, G., Chervin, R.D., Braley, T.J. Validation of the stop-bang questionnaire for obstructive sleep apnea screening in adults with multiple sclerosis. 5th Annual Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Forum, 2020, Abstract P087.
297. Somers, V.K. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on. *Circulation*, 2008, 118, 10, 1080-1111.
298. Somers, V.K., Dyken, M.E., Clary, M.P., Abboud, F.M. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 4, 1897-1904.
299. Sonka, K., Klinderová, J., Kolejáková, M., Simková, L., Nevsímalová, S. MESAM4 evaluated nocturnal respiration disturbances in myasthenia gravis. *Sb. Lek.*, 1996, 97, 1, 97-102.
300. Srijithesh, P.R., Shukla, G., Srivastav, A., Goyal, V., Singh, S., Behari, M. Validity of the Berlin Questionnaire in identifying obstructive sleep apnea syndrome when administered to the informants of stroke patients. *J. Clin. Neurosci.*, 2011, 18, 3, 340-343.
301. Stadler, D.L., McEvoy, R.D., Sprecher, K.E., Thomson, K.J., Ryan, M.K., Thompson, C.C., et al. Abdominal compression increases upper airway collapsibility during sleep in obese male obstructive sleep apnea patients. *Sleep*, 2009, 32, 12, 1579-1587.
302. St Louis, E.K. Diagnosing And Treating Co-Morbid Sleep Apnea In Neurological Disorders. *Pract Neurol (Fort Wash Pa)*, 2010, 9, 4, 26-30.
303. Stepansky, R., Weber, G., Zeitlhofer, J. Sleep apnea in myasthenia gravis. *Wien Med. Wochenschr.*, 1996, 146, 9-10, 209-210.
304. Stevens, D., Martins, R.T., Mukherjee, S., Vakulin, A. Post-Stroke Sleep-Disordered Breathing-Pathophysiology and Therapy Options. *Front. Surg.*, 2018, 26, 5, 9.
305. Subramanian, S., Jayaraman, G., Majid, H., Aguilar, R., Surani, S. Influence of gender and anthropometric measures on severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.*, 2012, 16, 4, 1091-1095.
306. Susarla, S.M., Thomas, R.J., Abramson, Z.R., Kaban, L.B. Biomechanics of the upper airway: Changing concepts in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 2010, 39, 12, 1149-1159.
307. Sutherland, K., Vanderveken, O.M., Tsuda, H., Marklund, M., Gagnadoux, F., Kushida, C.A., Cistulli, P.A. Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. *J. Clin. Sleep Med.*, 2014, 10, 2, 215-227.

308. Svanborg, E. Impact of obstructive apnea syndrome on upper airway respiratory muscles. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 2005, 147, (2-3), 263–272.
309. Tachibana, N., Howard, R.S., Hirsch, N.P., Miller, D.H., Moseley, I.F., Fish, D. Sleep problems in multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 1994, 34, 6, 320-323.
310. Tanaka, H., Multiple sleep latency test, maintenance of wakefulness test and suggestive immobilization test. *Nihon Rinsho.*, 2015, 73, 6, 971-979.
311. Tasali, E. , Mokhlesi, B. , Van Cauter, E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest*, 2008, 133, 2, 496 - 506.
312. Thorpy, M.J. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Allen Press, Inc., 1990, 195-197.
313. Trapp, B.D., Stys, P.K. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*, 2009, 8, 3, 280-291.
314. Trojan, D.A., Da Costa, D., Bar-Or, A., Benedetti, A., Lapierre, Y., Arnold, D.L. et al. Sleep abnormalities in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.*, 2008, 14, S160.
315. Ulasli, S.S., Gunay, E., Koyuncu, T., Akar, O., Halici, B., Ulu, S., Unlu, M. Predictive value of Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale for obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *Clin. Respir. J.*, 2014, 8, 3, 292-296.
316. Umlauf, M.G., Chasens, E.R., Greevy, R.A., Arnold, J. Burgio, K.L., Pillion, D.J. Obstructive sleep apnea, nocturia and polyuria in older adults. *Sleep*, 2004, 27, 139-144.
317. Urbano, F., Roux, F., Schindler, J.,Mohsenin, V. Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. *J. Appl. Physiol.*, 2008, 105, 6, 1852–1857.
318. Väyrynen, K., Kortelainen, K., Numminen, H., et al. Screening sleep disordered breathing in stroke unit. *Sleep Disord.*, 2014, 317615.
319. Veauthier, C., Radbruch, H., Gaede, G., Pfueller, C.F., Dörr, J., Bellmann-Strobl, J., Wernecke, K.D., Zipp, F., Paul, F., Sieb, J.P. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study. *Mult. Scler.*, 2011, 17, 5, 613-622.
320. Vgontzas, A.N., Tan, T.L., Bixler, E.O., et al. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch. Intern. Med.*, 1994, 154, 1705-1711.
321. Vgontzas, A.N., Zoumakis, E., Lin, H.M., Bixler, E.O., Trakada, G., Chrousos, G.P. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 9, 4409–4413.
322. Viner, S., Szalai, J.P., Hoffstein, V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann. InternMed.*, 1991, 115, 356–359.

323. Wang, X., Ouyang, Y., Wang, Z., et al. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int. J. Cardiol.*, 2013, 169, 3, 207-214.
324. Weaver, T.E., Laizner, A.M., Evans, L.K., Maislin, G., Chugh, D.K., Lyon, K., Smith, P.L., Schwartz, A.R., Redline, S., Pack, A.I., Dinges, D.F. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep*, 1997, 20, 10, 835-843.
325. Weaver, T.E., Calik, M.W., Farabi, S.S., et al. Innovative treatments for adults with obstructive sleep apnea. *Nat. Sci. Sleep.*, 2014, 6, 137-147.
326. Weaver, T.E., Maislin, G., Dinges, D.F., Bloxham, T., George, C.F., Greenberg, H., Kader, G., Mahowald, M., Younger, J., Pack, A.I. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep*, 2007, 30, 6, 711-719.
327. Weinberg, J., Klefbeck, B., Borg, J., Svanborg, E. Polysomnography in chronic neuromuscular disease. *Respiration*, 2003, 70, 4, 349–354.
328. Wellman, A., Edwards, B.A., Sands, S.A., et al. A simplified method for determining phenotypic traits in patients with obstructive sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* (1985), 114, 7, 911–922.
329. Wetter, D.W., Young, T.B., Bidwell, T.R. et al. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch. Intern. Med.*, 1994, 154, 19, 2219-2224.
330. White, D.P. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, 172, 11, 1363–1370.
331. White, J.E., Drinnan, M.J., Smithson, A.J., Griffiths, C.J., Gibson, G.J. Respiratory muscle activity and oxygenation during sleep in patients with muscle weakness. *Eur. Respir. J.*, 1995, 8, 5, 807–814.
332. White, L.H., Bradley, T.D. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J. Physiol.*, 2013, 591, 5, 1179-1193.
333. Wolk, R., Kara, T., Somers, V.K. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation*, 2003, 108, 1, 9–12.
334. Wozniak, D.R., Lasserson, T.J., Smith, I. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014, 8, 1, CD007736.
335. Yaffe, K., Laffan, A.M., Harrison, S.L., et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA*, 2011, 306, 6, 613 - 619.

336. Yaggi, H.K., Concato, J., Kernan, W.N., Lichtman, J.H., Brass, L.M., Mohsenin, V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 19 2034-2041.
337. Yantis, M.A., Neatherlin, J. Obstructive sleep apnea in neurological patients. *J Neurosci. Nurs.*, 2005, 37, 3, 150-155.
338. Yeh, J.H., Lin, C.M., Chiu, H.C., Bai, C.H. Home sleep study for patients with myasthenia gravis. *Acta Neurol. Scand.*, 2015, 132, 3, 191-195.
339. Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., Badr, S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1230–1235.
340. Young, T., Skatrud, J., Peppard, P.E. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*, 2004, 291, 16, 2013-2016.
341. Zhang, L., Zeng, T., Gui, Y., Sun, Y., Xie, F., Zhang, D., Hu, X. Application of Neck Circumference in Four-Variable Screening Tool for Early Prediction of Obstructive Sleep Apnea in Acute Ischemic Stroke Patients. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2019, 28, 9, 2517-2524.
342. Zhang, P., Zhang, R., Zhao, F., Heeley, E., Chai-Coetzer, C.L., et al. The prevalence and characteristics of obstructive sleep apnea in hospitalized patients with type 2 diabetes in China. *J. Sleep Res.*, 2016, 25, 1, 39-46.
343. Zhang, W., Si, L.Y. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches. *Ups J. Med. Sci.*, 2012, 117, 4, 370-382.
344. Zhou, M., Guo, B., Wang, Y., Yan, D., Lin, C., Shi, Z. The Association Between Obstructive Sleep Apnea and Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*, 2017, 68, 7, 575-583.

Публикации в научни списания

1. **Тасков, Д.,** Алексиев, Ф., Семерджиева, Н., Спасова, С., Миланова, М. Антропометрични показатели и синдром на обструктивна сънна апнея – хипопнея – проспективно проучване при пациенти от българската популация. Българска неврология, 2017, 18, 3, 215-219.
2. **Тасков, Д.,** Миланова, М. Обструктивна сънна апнея и сърдечно съдови болести. Българска неврология, 2018, 19, 2, 47-53
3. **Тасков, Д.,** Миланова, М. Сънна апнея при неврологични болести. Българска неврология, 2019, 20, 2, 54-60
4. **Тасков, Д.,** Миланов, И. Нарушено дишане по време на сън при множествена склероза. Българска неврология, 2020, 21, 3, 87-92
5. **Тасков, Д.,** Миланова, М. Скрининг за обструктивна сънна апнея при неврологична популация пациенти. Българска неврология, 2020, 21, 3, 111-114
6. **Taskov, D.,** Alexiev, F., Chipev, P., Milanova, M. Screening for sleep disordered breathing in three distinct neurological diseases in the Bulgarian population. Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences, 2021, /in press/

Участия в научни форуми

1. **Тасков, Д.** Нарушения на дишането по време на сън при неврологични болести. Първа национална среща по сомнология – 08-10.11.2019
2. **Тасков, Д.** Обструктивна сънна апнея при инсулти и други неврологични заболявания. Научна сесия Българска сърдечно и съдова асоциация в подкрепа на науката. 17.10.2020