



**СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ”**  
**ФИЛОСОФСКИ ФАКУЛТЕТ**

---

**Катедра по социална, организационна, клинична и педагогическа  
Психология**

**Мартин Събчов Николов**

**Когнитивни нарушения и личностни промени  
при болни със синдром на обструктивна  
сънна апнея**

**Автореферат**

На дисертационен труд за присъждане на  
образователна и научна степен „доктор”  
по научна специалност  
Клинична (медицинска) психология, шифър 3.2.

**Докторант:**  
Мартин Събчов Николов

**Научен ръководител:**  
Проф. д.пс.н. Ваня Матанова  
**Научен консултант:**  
Проф. д-р Огнян Георгиев, дм

**София  
2019**

Дисертационният труд е **252** стандартни машинописни страници, съдържа **42** таблици, **55** фигури и **9** Приложения. Литературната справка включва **333** заглавия – **18** на кирилица и **315** на латиница.

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

Дисертантът е магистър Клинична психология, редовен докторант по научна специалност

Клинична (медицинска) психология, шифър 3.2.

Дисертационният труд е обсъден и насрочен за защита от катедрения съвет на Катедра Социална, организационна, клинична и педагогическа психология при СУ „св. Климент Охридски“ – София.

#### **Научно жури:**

1. Проф. **Ваня Лукова Матанова**, д.пс.н.
2. Проф. **Румяна Кирилова Крумова-Пешева**, д.пс.н.,
3. Доц. д-р **Палина Петкова Дамянова**, д.м.
4. Доц. д-р **Красимир Кръстев Иванов**, д.пс.
5. Проф. д-р **Огнян Борисов Георгиев**, д.м.

#### **Резервни членове:**

1. Доц. д-р **Вержиния Боянова Станиславова**,
2. Доц. д-р **Владимир Тодоров Велинов**, д.м.

Защитата на дисертационния труд ще се състои **04.11.2019** година от 16:00 часа в зала 63 на СУ „св. Климент Охридски“ – София.

Материалите по защитата са на разположение в канцеларията на катедра Социална, организационна, клинична и педагогическа психология при СУ „св. Климент Охридски“ – София.

## **СЪДЪРЖАНИЕ**

<b>Раздел</b>	<b>Стр.</b>
<b>I. Въведение</b>	<b>4</b>
<b>II. Цел и задачи</b>	<b>5</b>
<b>III. Материали и методи</b>	<b>5</b>
<b>IV. Резултати</b>	<b>9</b>
1. Демографски данни на изследваните лица	9
2. Антропометрични и клинични данни на изследваните лица	11
3. Анализ на данните от полисомнографското изследване	14
4. Анализ на когнитивни способности	18
5. Анализ на афективно състояние при СОСА	29
6. SCL-90-R – анализ на симптоми свързани с личността	37
<b>V. Обсъждане</b>	<b>46</b>
1. Фактори с възможно влияние върху когнитивното функциониране, афективното състояние и характеристиките на личността	47
2. Когнитивни нарушения при СОСА	52
3. Афективни промени при СОСА	59
4. Анализ на симптоми свързани с личността	63
5. Кратък практически алгоритъм	66
<b>VI. Заключение</b>	<b>67</b>
<b>VII. Изводи</b>	<b>68</b>
<b>VIII. Приноси на дисертационния труд</b>	<b>69</b>
<b>IX. Публикации, участия в конгреси и научни проекти</b>	<b>70</b>

## I. Въведение

Дихателните нарушения по време на сън представляват сериозен медико-социален проблем. Терминът нарушения на дишането по време на сън включва широк спектър от свързани с дишането аномалии: синдром на повишена резистентност на горните дихателни пътища; синдром на обструктивна сънна апнея/хипопнея; синдром на централна сънна апнея; синдром на алвеоларна хиповентилация и др. Те водят до нарушена архитектура на съня и неговото качество. Придружават се или са в причинно-следствена връзка с редица заболявания, като болести на дихателната, сърдечно-съдовата, ендокринната, невро-психичната и други системи. Усложненията от тях водят до ранна инвалидизация и повишена смъртност. Заболяванията на дишането по време на сън са трудни за диагностициране, като болният рядко има представа за съществуването им или не оценява тяхната тежест и последствия.

Според най-мощното проучване на заболяванията на дишането по време на сън – Wisconsin Sleep Cohort Study, те се срещат при 28% от мъжете и при 9% от жените, като честотата се увеличава с възрастта. Синдромът на обструктивна сънна апнея (СОСА) е широко разпространен и представлява бързо нарастваща част от практиката на специалистите по белодробни болести в развитите страни. Заболяването е признато за най-често срещаното от нарушенията по време на сън.

СОСА е съвкупност от симптоми възникнали в следствие на повтарящо се ограничение или прекъсване на въздушния поток през горните дихателни пътища (ГДП) по време на сън. Тези изменения на нормалното състояние се оценяват чрез апнея/хипопнея индекс – броя дихателни нарушения за един час. Това са циклично появяващи се нарушения на дишането по време на сън, които водят до разпокъсан сън и повтарящи се епизоди на хипоксемия, и последваща органична хипоксия, най-вече засягаща мозъка и мозъчната дейност. СОСА причинява тежка дневна сънливост, промяна в емоциите и нарушения в различни сфери на когнитивното функциониране. Въпреки това няма единодушно мнение кои точно когнитивни функции са засегнати най-силно от болестта и степента на увреда. Единно мнение липсва и при интерпретация на получените резултати от изследвания на афективни изменения у болните. Като хронично заболяване с нарастваща във времето тежест се счита, че СОСА е свързана и с личностни промени при засегнатите пациенти. В тази насока няма единно мнение до каква степен и в какъв аспект се наблюдава промяната в личностната структура на болните. По този проблем има публикувани много малко научни данни, като изследванията обхващат малък брой пациенти. Това предполага голямата разнородност и противоречивост на получените резултати.

Нелекуваната СОСА носи опасни последствия за здравето на пациентите. Когато подходиме към проблем като СОСА е необходим широк спектър от специалисти и взаимодействие между тях. Съвременните инструментални методи (ПСГ като основен диагностичен стандарт, ЯМР и др.) ни дават представа за пряката вреда от заболяването, морфологичните патологични промени в мозъка и влиянието им върху целия организъм. Голям брой проучвания акцентират върху клиничните прояви на болестта и връзката им с нейната тежест; нарушенията в архитектурата на съня; тежестта на нощната

интермитентна хипоксемия и хипоксия; ексцесивната дневна сънливост; и богатия соматичен коморбидитет. По проблеми като когнитивните нарушения и афективните изменения у пациентите има значително по-малък брой изследвания, и резултатите са противоречиви. На заден план остават проблемите свързани с взаимовръзката между СОСА и характеристиките на личността при тези пациенти. Съществуват незначителен брой публикации за ефекта на терапията с НИВ при СОСА с различни личностни характеристики, при кратък период на проследяване (не повече от 6 месеца). В световната литература няма данни за лонгитудинални проучвания по гореизложените проблеми. Това обуславя необходимостта от допълнителни изследвания, чрез които да се направи комплексна оценка на когнитивните нарушения, афективните промени и тежестта върху личността при болните със СОСА.

## **II. Цел и задачи**

Целта на настоящото проспективно проучване е да се направи комплексен анализ на честотата на когнитивните нарушения и афективни изменения при СОСА, и да се проучи връзката между тежестта на заболяването, афективните и личностните характеристики на пациентите.

За изпълнение на целта на изследването са поставени следните задачи:

1. Да се определи честотата на когнитивните нарушения при пациенти със СОСА и контролна група здрави лица.
2. Да се направи анализ на когнитивните способности на пациенти със СОСА спрямо основните фактори влияещи върху протичането на заболяването.
3. Да се анализира и определи честотата, и вида на депресивните състояния, и симптоматиката на тревожност при пациенти със СОСА и контролна група здрави лица.
4. Да се анализират личностните характеристики на болните със СОСА и да се съпоставят спрямо основните фактори влияещи върху протичането на заболяването.
5. Да се анализира зависимостта между личностните характеристики на болните със СОСА с когнитивната дисфункция и симптомите на афективно разстройство.

## **III. Материали и методи**

### **1. Материали**

В настоящото проучване са включени общо 276 лица на възраст над 18 години, изследвани за периода Март 2016 г. – Август 2018 г., разделени в две групи: болни със СОСА и контролна група здрави лица. Групата на болни със СОСА се състои от 224 лица на средна възраст  $51.96 \pm 10.72$  години. 175 (78.1%) от групата болни със СОСА са мъже и 49 (21.9%) жени. Пациентите са подбрани на случаен принцип сред пациенти със СОСА диагностицирани в Лабораторията по дихателни нарушения по време на сън, Катедра по Пропedeutика на Вътрешните Болести, УМБАЛ „Александровска“.

Контролната група от здрави лица се състои от 52-ма души на средна възраст  $48.52 \pm 12.46$  години. 33 (63.5%) от тях са мъже и 19 (36.5%) жени. Здравите лица са

подбрани на случаен принцип сред хора от общата популация за същия период от време и при същите условия.

Всички участници са включвани доброволно, след подписване на писмено информирано съгласие. В него подробно са описани и пояснени всички извършвани процедури, включващи и изключващи критерии.

## **2. Методи**

### **2.1. Клинични методи**

Анамнестични данни; демографски и антропометрични данни – възраст, пол, местоживеене по област, образование, ръст, тегло, индекс на телесната маса (ИТМ).

### **2.2. Инструментални методи**

#### **2.2.1. Полисомнография (ПСГ)**

При диагностициране на болните от СОСА бе проведено целонощно полисомнографско изследване. Използван е 64 канален полисомнограф Computedics. Диагнозата сънна апнея се поставя чрез полисомнографския запис, като е необходимо наличието на повече от 5 епизода на обструктивни или централни апнеи/хипопнеи на час – АХИ.

АХИ бе изчислен спрямо апноично-хипопноичните периоди. Според АХИ тежестта на СОСА се определя като: **лека форма (АХИ  $\geq 5-14.9$ ); умерена форма (АХИ  $\geq 15-29.9$ ); тежка форма (АХИ  $\geq 30$ ) на заболяването.**

#### **2.2.2. Нощна пулсоксиметрия**

Осъществена е чрез Medair LS1-9R, като скринингов метод за изключване на дихателни нарушения по време на сън (десатурационни епизоди) при здравите лица от контролната група.

### **2.3. Тестова батерия за психологично изследване**

#### **2.3.1. Скала за сънливост на Epworth**

Скалата за сънливост на Epworth (The Epworth Sleepiness Scale – ESS) измерва общото ниво на дневна сънливост или средната предразположеност на изследвания в ежедневието. Въпросникът се състои от 8 твърдения. Всяко твърдение има 4 точкова скала за отговор със стойност от 0 до 3. При СОСА, резултати в рамките на 11-15 точки са свързани с лека и умерена форма на заболяването, а резултати от 16 и повече точки показват тежка форма на болестта.

#### **2.3.2. EQ-5D**

EQ-5D е стандартизиран инструмент за оценка на общия здравен статус и качеството на живот. Той е самооценъчен тест състоящ се от две основни части: Описателна част (пет измерения на здравословното състояние) и Визуално-аналогова скала.

### 2.3.3. Кратка невропсихологична скала (Mini Mental State Examination – MMSE)

MMSE е ефективен скринингов метод, посредством който се разграничават лицата с когнитивни нарушения от здравите лица. Съставен е от 11 въпроса, които изследва 5 сфери на когнитивната функция: ориентация, регистриране, внимание и изчисление, припомняне и реч.

При обработка на резултатите се използва и модифицирано точкуване специално за настоящото проучване. За разлика от стандартния MMSE точките от упражнението за пресмятане и повтаряне на дума отзад-напред се отчитат без да се изключва едно от двете упражнения. В допълнение към упражнението за пресмятане се добавят още пет повторения на задачата. Така се добавят десет точки целящи да изследват по-пълноценно способностите на вниманието на изследваното лице. Максималният брой точки се запазва 30, но обхвата на скала се променя на -10 до 30 точки.

### 2.3.4. Заучаване на 10 думи

Тестът цели оценка на състоянието на паметовите функции, активността на вниманието и уморяемост у изследвания.

Всеки етап се изчислява отделно, като резултатите се отнасят към скалата на Мечков, представена на таблица 1.

Степен	Процент	Нарушение
I	Над 84%	-
II	84-68 %	Леко
III	68-51 %	Умерено
IV	51-34 %	Значително
V	34-17 %	Тежко
VI	Под 17%	Много тежко

Табл. 1. Скала на Константин Мечков.

### 2.3.5. Тест за последователно свързване (Trial Making Test)

Нарушение	Част А (време в секунди)	Част Б (време в секунди)
Липсва	0-26	0-65
В границите на нормата	27-39	66-85
Леко/умерено	40-51	86-120
Тежко	над 52	над 121

Табл. 2. Нормативни стойности за двете части на TMT.

Тестът за последователно свързване (TMT) изисква бързо разпознаване на символичното значение на числа и букви; способност за задържане на вниманието; гъвкавост в интегрирането на цифровите и буквени серии; и извършването на всичко това под натиска на времеви срок. TMT изследва вниманието, психомоторната скорост,

екзекутивните функции и общото когнитивно функциониране на пациента. Нормативните стойности са представени на таблица 2.

### 2.3.6. Въпросник на Арън Бек за депресия (Beck's Depression Inventory) – BDI (съкратена версия)

С този тест се оценяват симптомите на депресия. Оценката на депресивната симптоматика спрямо сбора от теста е представена в таблица 3.

Оценка – общ сбор от всички твърдения (0-39).	
0-4	липса на депресия
4-7	лека депресия
8-15	умерена депресия
16-39	тежка депресия

Табл. 3. Оценка на депресивната симптоматика спрямо резултата от BDI.

### 2.3.7. Невро-депресивен тест на Т. Ташев (НДТ)

НДТ е самооценъчен въпросник използван за изследване на степента на тревожни и депресивни състояния, състоящ се от 69 твърдения. Резултатите в теста варират от 0 до 69 точки и референтните граници са представени на таблица 4.

Състояние	Точки
Практически здрав	1-7
Преневротично състояние	8-17
Лека степен невротичност	18-22
Средна степен невротичност	23-32
Тежка степен невротичност	над 33

Табл. 4. Нормативни стойности за НДТ.

### 2.3.8. Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R)

SCL-90-R е самооценъчен въпросник за оценка на симптоми, създаден да отразява моделите на психологическа симптоматика у изследвания. На таблица 5 са представени референтните стойности на деветте основни симптома и трите индекса на дистрес.

## 2.4. Статистически методи

Статистическата обработка на резултатите е извършена чрез IBM SPSS Statistics v.21 на операционна система Windows 10. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, се приема  $p \leq 0.05$ . Използвани са дескриптивен анализ; вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, стандартна грешка на средната; Independent Samples T-test за тестване на хипотеза за



различие между две независими извадки; Mann-Whitney U-test за проверка на хипотеза за различие при непараметрични данни; ANOVA test за проверка на различие между повече от две независими извадки; корелационен анализ чрез тест на Pearson; Fisher's exact test;  $\chi^2$  (Chi-square) test; skewness; и графични изображения.

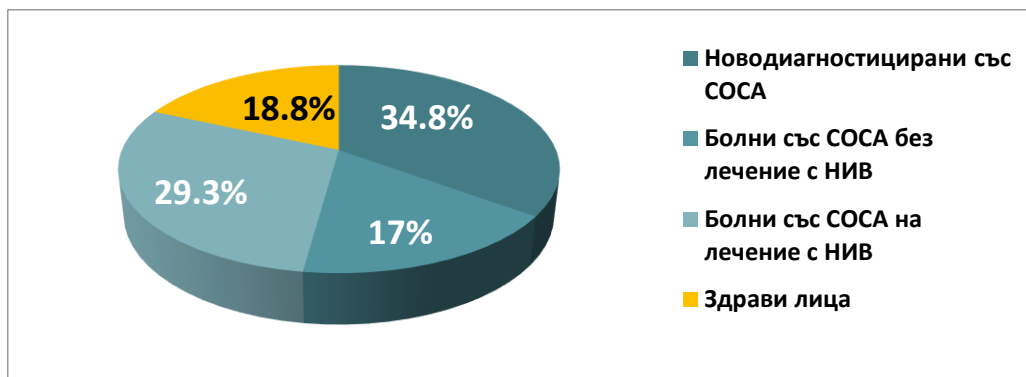
	НОРМИ	
	ОТ	ДО
скала <b>SOM</b>	0.00	0.82
скала <b>O-C</b>	0.00	1.04
скала <b>INT</b>	0.08	1.10
скала <b>DEP</b>	0.02	0.80
скала <b>ANX</b>	0.00	0.95
скала <b>HOS</b>	0.00	1.02
скала <b>PHOB</b>	0.00	0.61
скала <b>PAR</b>	0.05	0.93
скала <b>PSY</b>	0.00	0.45
<b>GSI</b>	0.06	0.76
<b>PSDI</b>	0.95	1.61
<b>PST</b>	8.86	43.87

Табл. 5. Референтни стойности на отделните фактори на SCL-90-R.

#### IV. Резултати

##### 1. Демографски данни на изследваните лица

В настоящото проспективно проучване са включени 276 лица разделени в две групи: болни със СОСА и контролна група здрави лица. Групата болни със СОСА се състои от 224 лица (81.2% от извадката), а контролната група обхваща 52 лица (18.8% от извадката). Допълнително групата изследвани със СОСА бе разделена на три подгрупи: новодиагностицирани пациенти (96 души, 34.8% от извадката), лекуващи се с НИВ (81 души, 29.3%), и пациенти без лечение с НИВ (47 души, 17% от извадката) (фигура 1).



**Фигура 1. Разпределение на участниците в изследването.**

Разпределението в групите спрямо пола на участниците е следното: контролната група се състои от 33 мъже (63.5% от групата) и 19 жени (36.5%). Новодиагностицираните са 81 мъже (84.4% от съответната група) и 15 жени (15.6%). Участниците лекуващи се с НИВ са 62 мъже (76.5%) и 19 жени (23.5%). Тези, които не се лекуват с НИВ са 32 мъже (68.1%) и 15 жени (31.9%). Общо за изследваните болни със СОСА, разпределението по пол е 175 мъже (78.1%) и 49 жени (21.9%). Коефициентът на честотата на разпределение във всяка от групите показва преобладаване на мъжкия пол.

Средната възраст на изследваните пациенти със СОСА е 51.96 г. ( $\pm 10.72$ ), а тази на групата здрави лица е 48.52 г. ( $\pm 12.46$ ). Данните са изнесени във фигура 2 включвайки и информация за средната възраст в подгрупите. Разпределението на изследваните лица по степен на образование е представено на табл. 6.



Коефициентът за статистическа значимост  $p$  се отнася до разлика в средните стойности за възраст в групите болни със СОСА спрямо контролната група здрави лица. NCS – липса на статистическа значимост.

**Фигура 2. Средна възраст на участниците по групи.**

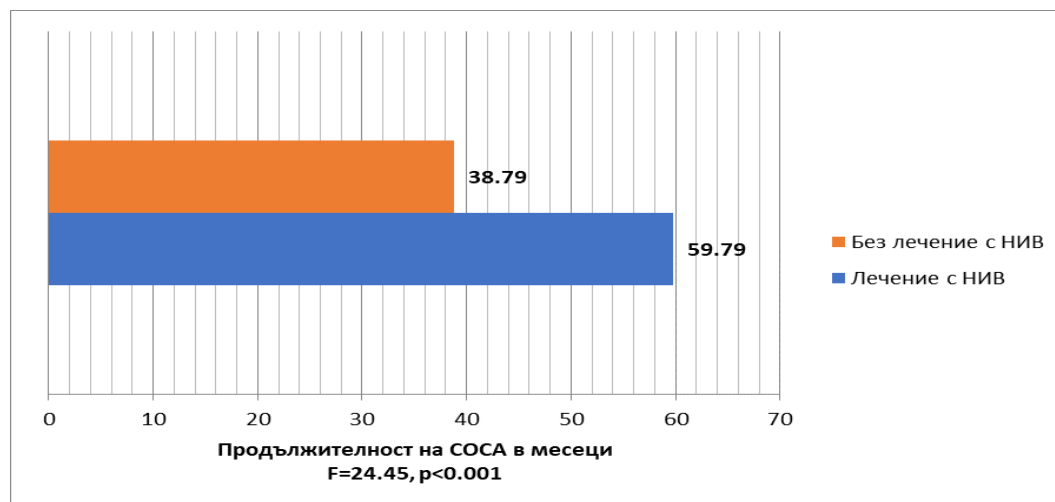
	Група болни със СОСА	Контролна група
Основно	2 (2.3%)	1 (1.9%)
Средно	62 (72.1%)	25 (48.1%)
Висше	22 (25.6%)	26 (50%)
Общо	86	52

Таблица 6. Разпределение на участниците по степен на образование.

## 2. Антропометрични и клинични данни на изследваните лица

### 2.1. Продължителност на заболяването

Продължителността на заболяването е отчетена само за пациентите в две от изследваните подгрупи болни със СОСА – тези с и без лечение с НИВ. Информация за продължителността на заболяването при новодиагностицираните пациенти със СОСА не е взета, защото за начална дата е използвана датата на полисомнографското изследване, с което се доказва диагнозата СОСА. Общо за всички болни средната стойност е 52.08 ( $\pm 25.21$ ) месеца. Разпределението на продължителността на случаите е равномерно, като най-много пациенти имат диагноза СОСА от около 52 месеца (коэффициент на разпределение  $0.17 \pm 0.21$ ). Сравнение на продължителността на заболяването в групите болни със СОСА, показват значимо различие, което е представено на фигура 3.



Фигура 3. Сравнение на продължителността на СОСА при групите пациенти с лечение и без лечение с НИВ.

### 2.2. Анализ на ИТМ

На таблица 7 е представено сравнение на данните за ИТМ на изследваните лица. Резултатите показват значимо по-високи стойности на ИТМ при болните със СОСА спрямо контролната група здрави лица.

### 2.3. Анализ на данните за ексцесивна дневна сънливост

При анализа на основния симптом при СОСА – ексцесивна дневна сънливост, се установи значимо по-висок точков сбор при болните със СОСА (и в подгрупите) спрямо

здравите лица. В допълнение се наблюдава и по-висок резултат в подгрупите пациенти със СОСА, които са без апаратно лечение спрямо тези на лечение с НИВ (таблица 8).

Групи	ИТМ ( $\pm$ SD)	Класификация на ИТМ по СЗО	Коефициент на Фишер – F	Коефициент за статистическа значимост – p
Болни със СОСА	36.91 ( $\pm$ 5.77)	Затлъстяване – втора степен	76.84	<b>p&lt;0.001</b>
Новодиагностицирани	39.26 ( $\pm$ 7.79)	Затлъстяване – втора степен	61.70	<b>p&lt;0.001</b>
Болни на лечение с НИВ	36.08 ( $\pm$ 3.24)	Затлъстяване – втора степен	160.83	<b>p&lt;0.001</b>
Болни без лечение с НИВ	34.57 ( $\pm$ 3.60)	Затлъстяване – първа степен	88.08	<b>p&lt;0.001</b>
Контролна група	26.35 ( $\pm$ 3.01)	Наднормено тегло	-	-

Таблица 7. Анализ на данните за ИТМ на всички изследвани лица по групи и сравнение на резултатите на групите болни със СОСА спрямо контролната група.

Групи	Точков резултат от ESS ( $\pm$ SD)	Коефициент на Фишер – F	Коефициент за статистическа значимост – p
Болни със СОСА	11.52 ( $\pm$ 5.31)	44.00	<b>p&lt;0.001</b>
Новодиагностицирани	11.48 ( $\pm$ 5.71)	35.65 *3.67	<b>p&lt;0.001</b> *p=0.058
Болни на лечение с НИВ	9.29 ( $\pm$ 4.58)	13.99	<b>p&lt;0.001</b>
Болни без лечение с НИВ	13.11 ( $\pm$ 4.44)	75.72 *13.35	<b>p&lt;0.001</b> *p<0.001
Контролна група	5.81 ( $\pm$ 3.38)	-	-

\*Сравнение на групата болни на лечение с НИВ спрямо останали подгрупи пациенти със СОСА.

Таблица 8. Анализ на данните от ESS на всички изследвани лица по групи и сравнение на резултатите на групите болни със СОСА спрямо контролната група, и на подгрупата на лечение с НИВ спрямо останалите подгрупи.

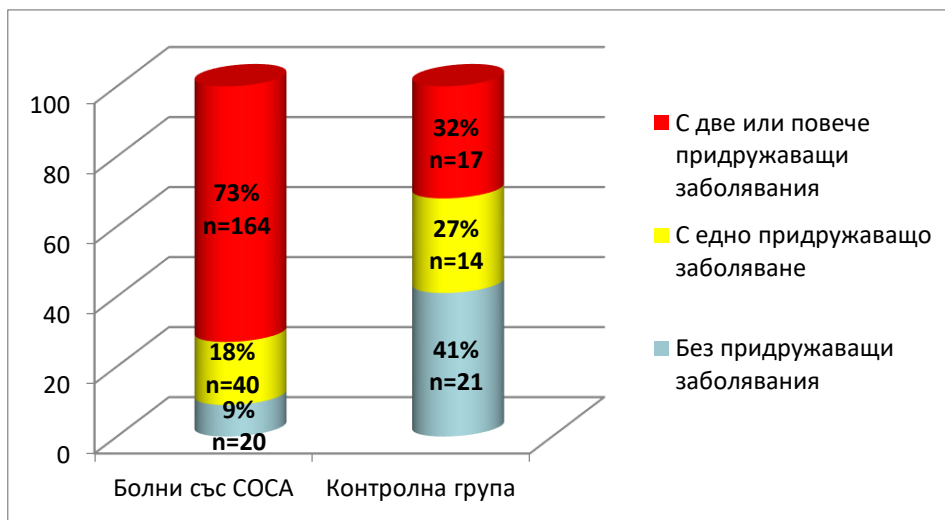
#### 2.4. Качество на живот и придружаващи заболявания

Анализът на данните за оценка на здравословното състояние чрез визуално-аналоговата скала на EQ-5D е представен на таблица 9. Резултатите от субективната самооценка на изследваните показват значимо различие между болните със СОСА (и в подгрупите) спрямо здравите лица.

При пациентите със СОСА се установява преваляване на съпътстващи заболявания, които не са включени в изключващите критерии, спрямо контролната група здрави лица. Разпределението според коморбидитета е представено на фигура 4. Съществува значима разлика в коморбидитета при пациентите със СОСА и контролната група –  $F=7.72$ ,  $p<0.001$ . При подгруповия анализ не се установява значима разлика в разпределението на коморбидитета.

Групи	Визуално-аналогова скала - резултат ( $\pm$ SD)	Коефициент на Фишер – F	Коефициент за статистическа значимост – p
Болни със СОСА	65.98 ( $\pm$ 19.67)	14.57	$p<0.001$
Новодиагностицирани	66.09 ( $\pm$ 24.56)	8.20	$p=0.006$
Болни на лечение с НИВ	66.92 ( $\pm$ 17.29)	15.51	$p<0.001$
Болни без лечение с НИВ	64.15 ( $\pm$ 19.98)	15.53	$p<0.001$
Контролна група	84.28 ( $\pm$ 14.53)	-	-

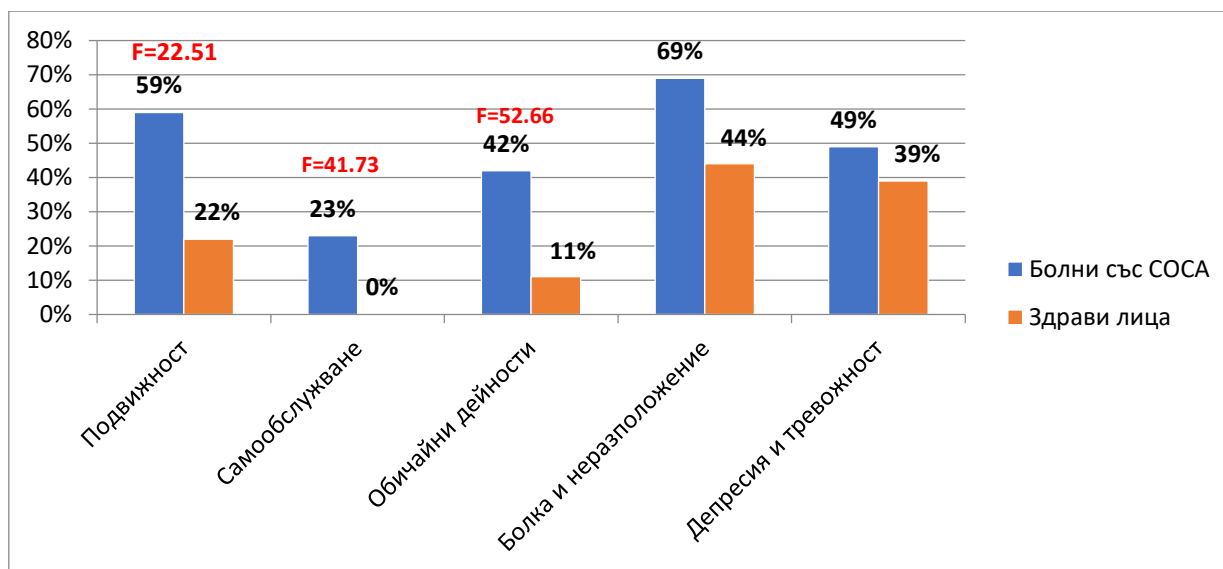
Таблица 9. Анализ на данните от визуално-аналоговата скала на EQ-5D на всички изследвани лица по групи и сравнение на резултатите между болните със СОСА спрямо контролната група.



Фигура 4. Разпределение на коморбидитета при изследваните лица.

Резултатите от пет-измерната скала за здравен статус и качество на живот EQ-5D, показват значими различия между болните със СОСА и контролната група в някои от петте категории. Отговорите на изследваните лица със СОСА на тема „Подвижност” показват значимо различие в двете групи –  $F=22.51$ ,  $p<0.001$ . Анализът в подгрупите показва, че 43 (44%) новодиагностицирани, 59 (65%) на лечение с НИВ и 30 (61%) без лечение с НИВ, от пациентите със СОСА съобщават за умерени оплаквания. Наблюдава се значимо различие между групата новодиагностицирани и тези на лечение с НИВ –  $F=5.66$ ,  $p=0.019$ . Няма данни за статистически значимо различие при сравнение на

новодиагностицираните и тези без лечение с НИВ. В темата „Самообслужване” наблюдаваме значимо различие в двете групи –  $F=41.73$ ,  $p<0.001$ . Единствено подгрупата новодиагностицирани със СОСА, не показва статистически значимо различие със здравите лица –  $F=3.20$ ,  $p=0.08$ . Между двете групи в категорията „Обичайни дейности” съществува значимо различие ( $F=52.66$ ,  $p<0.001$ ). В подгрупите болни със СОСА разпределението е аналогично. Данните от категорията „Болка и неразположение” не показват значително различие между болните със СОСА и здравите лица. Сред подгрупите болни със СОСА разпределението е подобно. В категорията „Депресия и тревожност” не се наблюдава значимо различие между болните със СОСА и здравите лица. Няма значимо различие и в подгрупите на пациентите със СОСА. Сравнение на резултатите в пет-измерната скала на EQ-5D между болните със СОСА и здравите лица е представена на фигура 5.



**Фигура 5.** Процентно сравнение на лицата със СОСА и контролната група, с умерени и тежки симптоми, по пет-измерната скала на EQ-5D.

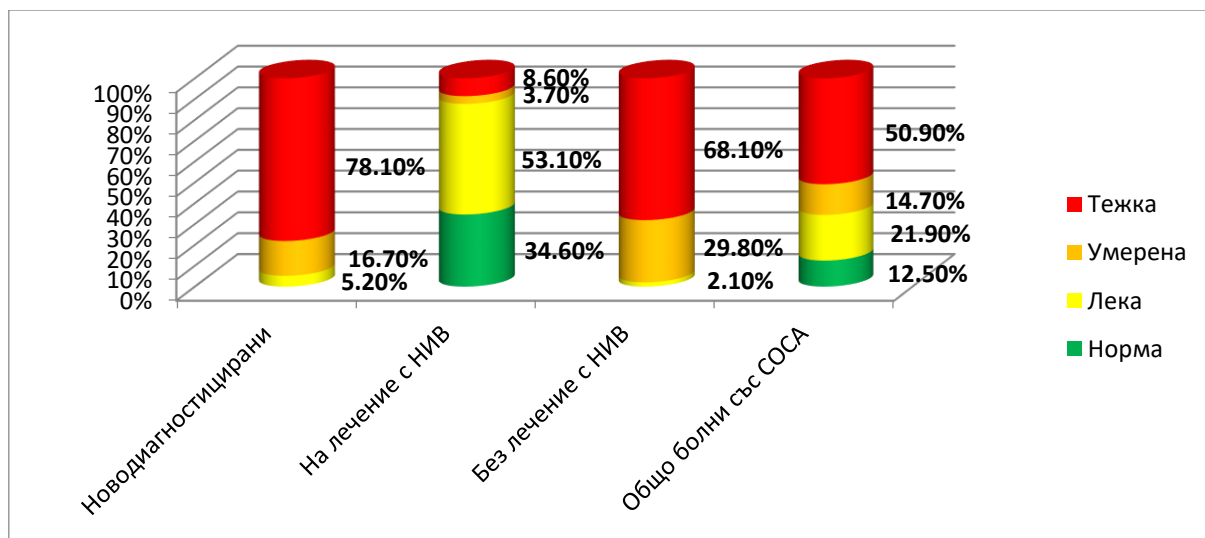
### 3. Анализ на данните от полисомнографското изследване

Тежестта на заболяването бе оценена чрез АХИ съобразно приетите международни референтни стойности. Резултатите от средните стойности на АХИ за цялата извадка болни със СОСА и подгрупите, както и съответното разпределение на тежестта на заболяването са представени на таблица 10 и фигура 6.

Въз основа на стандартната оценка на тежестта на СОСА, разпределението на пациентите показва, че в цялата извадка болни превалят тези с тежка форма на заболяването – 114 лица (50.9%). Това е аналогично и за подгрупите новодиагностицирани индивиди и тези без лечение с НИВ – съответно 75 (78.1%) и 32 (68.1%) лица. В подгрупата на лечение с НИВ преобладават случаите на лека форма на заболяването – 43 (53.1%), а 28 (34.6%) от изследваните имат резултати в границите на клиничната норма. В общата популация болни със СОСА, на второ място след тежкото по степен заболяване се нареждат индивидите с лека форма – 49 (21.9%), а на трето тези с умерена 33 (14.7%).

Група	АХИ средна стойност (±SD)	Минимална стойност на АХИ в групата	Максимална стойност на АХИ в групата
Новодиагностицирани n=96	57.53 (±29.23)	8.9	138.4
На лечение с НИВ n=81	10.52 (±15.2)	0	78.3
Без лечение с НИВ n=47	38.8 (±14.25)	9.9	74.5
Общо болни със СОСА n=224	35.86 (±30.15)	0	138.4
Отношение между новодиагностицираните и болните на лечение с НИВ	F=140.79; p<0.001		
Отношение между новодиагностицираните и болните без лечение с НИВ	F=14.51; p<0.001		
Отношение между болните с и без лечение с НИВ	F=91.22; p<0.001		

Таблица 10. Средни стойности на АХИ при болните със СОСА и в подгрупите. Сравнение на средните стойности в подгрупите.



Фигура 6. Разпределение на болните със СОСА по тежест на заболяването, в общата извадка болни и в подгрупите.

В нашето изследване направихме анализ на следните резултати от полисомнографския запис: процент на продължителност на NREM (фаза 1; фаза 2; и обединени фази 3 и 4) и REM (REM фаза) сън; средна кислородна сатурация (SpO<sub>2</sub>) по време на сън; най-ниска записана кислородна сатурация по време на сън; време прекарано при кислородна сатурация под 90% по време на сън; и араузъл индекс (ARO index). Данните са представени на таблица 11, и 12. Анализът на резултатите показва, че

във всички групи се установява нарушена архитектура на съня. Наблюдава се значимо скъсяване на REM фазата и фаза 2 от NREM, а фази 1 и 3+4 на NREM са удължени.

Групи	NREM фаза 1	NREM фаза 2	NREM фаза 3+4	REM фаза
<b>Новодиагностицирани n=96</b>	7.5% ±10.3%	37.6% ±17.8%	49.2% ±21.9%	4.2% ±6.6%
<b>На лечение с НИВ n=81</b>	7.4% ±7.4%	46.0% ±16.6%	29.2% ±17.7%	8.3% ±6.7%
<b>Без лечение с НИВ n=47</b>	12.8% ±10.5%	42.8% ±16.3%	36.7% ±21.3%	4.7% ±6.4%
<b>Общо болни със СОСА n=224</b>	8.9% ±9.3%	43.2% ±17.0%	35.7% ±21.1%	6.4% ±6.8%

**Таблица 11. Средни стойности на процентната продължителност на съня от полисомнографския запис на болните със СОСА и в подгрупите.**

Най-силно изразено е удължаването на фаза 1 на NREM съня при подгрупата без лечение с НИВ – 12.8%, докато лицата на лечение с НИВ са най-близо до нормалната продължителност – 7.4%. Сред подгрупите лицата на лечение с НИВ имат средна продължителност на фаза 2 на NREM съня от 46%, който е в рамките на нормата. Данните от другите две групи показват скъсена фаза 2 на NREM, като това е най-силно изразено при новодиагностицираните – средна продължителност от 37.6%. Продължителността на фаза 3 и 4 (дълбок сън) на NREM съня за всички подгрупи е значимо удължена спрямо нормите от около 20%, като е най-силно изразено при новодиагностицираните пациенти – средна продължителност 49.2%.

REM фазата на съня е най-силно скъсена спрямо нормата от 20-25% от цялата продължителност на съня. Средната продължителност при болните със СОСА е едва 6.4%. Най-близо до нормата е подгрупата на лечение с НИВ – 8.3%. Установяваме статистически значима връзка между тежестта на СОСА и степента на промените в архитектурата на съня, отразени в таблица 13. При пациентите с лека и умерена по тежест СОСА архитектурата на съня е по-близо до нормалните стойности.

Средната стойност на ARO на всички изследвани със СОСА е 20.4 (±16.6) при горна граница на нормата от 10 до 25 събития на час, вариращи в зависимост от възрастта. Сред подгрупите болни със СОСА единствено тези без лечение с НИВ имат стойности на ARO над нормата – 30.3.

При корелационен анализ на зависимостта между продължителността на фазите на съня и ARO се наблюдава зависимост при фаза 3 (фаза 3 + фаза 4) на NREM ( $r=0.223$ ,



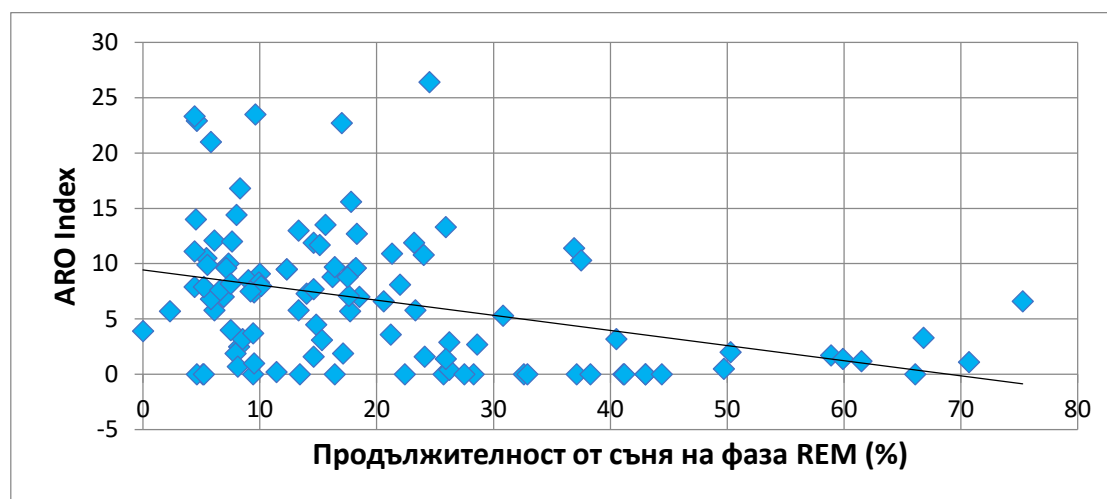
$p=0.021$ ) и REM фазата на съня –  $r=-0.372$ ,  $p<0.001$  (фигура 7). Това е директно свързано с нарушаване на архитектурата на съня при болните със СОСА.

Данните за средна нощна сатурация ( $SpO_2$  средно), най-ниска нощна сатурация ( $SpO_2$  минимум) и времето прекарано със сатурация под 90% ( $SpO_2$  под 90%) при болните със СОСА са представени в таблица 13. При контролната група здрави лица, въз основа на проведена нощна пулсоксиметрия не бяха установени стойности на  $SpO_2$  под 90% за целия период на съня.

Сред подгрупите средни резултати в рамките на нормата се наблюдават единствено при групата на лечение с НИВ. Другите две групи имат средни резултати под 90%, като между тях няма значимо различие. Резултатите от средните стойности на  $SpO_2$  при пациентите със СОСА над 90% се дължат на тези в подгрупата на лечение с НИВ. Същевременно съществува значимо различие между тези пациенти и другите две подгрупи – съответно  $F=38.46$ ,  $p<0.001$  спрямо тези без лечение с НИВ и  $F=26.66$ ,  $p<0.001$  спрямо новодиагностицираните.

Групи по тежест на СОСА	NREM фаза 1	NREM фаза 2	NREM фаза 3+4	REM фаза
Умерена/лека	8.1% $\pm$ 8.0%	46.1% $\pm$ 15.5%	28.5% $\pm$ 16.5%	8.9% $\pm$ 6.7%
Тежка	8.7% $\pm$ 9.5%	38.9% $\pm$ 18.0%	47.5% $\pm$ 23.6%	2.8% $\pm$ 5.4%
Сравнение между групите	F=0.165, p=0.685	F=5.998, p=0.016	F=30.155, p<0.001	F=30.012, p<0.001

Таблица 12. Сравнение в промените на архитектурата на съня при болните по тежест на СОСА.



Фигура 7. Обратна умерена корелационна връзка между процента от съня на фаза REM и ARO индекс при изследваните чрез полисомнографски запис болни със СОСА –  $r=-0.372$ ,  $p<0.001$ .

Минималните стойности на нощната сатурация показват значима разлика между групата болни на лечение с НИВ и другите две подгрупи. Спрямо новодиагностицираните

отношението се изразява в  $F=32.99$ ,  $p<0.001$ . Значимото различие спрямо болните без лечение с НИВ е  $F=26.17$ ,  $p<0.001$ . При измерване на времето от съня прекарано със сатурация под 90% отново се наблюдава значимо различие между болните на терапия с НИВ и останалите две подгрупи. Спрямо болните без лечение с НИВ разликата е изразена в  $F=23.28$ ,  $p<0.001$ . А спрямо новодиагностицираните разликата е  $F=47.09$ ,  $p<0.001$ .

Групи	Средни стойности на SpO <sub>2</sub> по време на сън (%)	Минимални стойности на SpO <sub>2</sub> по време на сън (%)	Време прекарано в сън с SpO <sub>2</sub> под 90% (в min.)
Новодиагностицирани n=96	89.83 (±3.54)	65.18% (±17.38)	167.76 (±114.76)
На лечение с НИВ n=81	93.62 (±2.01)	82.17% (±12.21)	43.38 (±69.01)
Без лечение с НИВ n=47	88.58 (±5.66)	67.32% (±17.70)	132.55 (±124.18)
Общо болни със СОСА n=224	91.66 (±4.32)	74.30% (±16.97)	96.15 (±111.17)

Таблица 13. Промени в кислородната сатурация по време на сън при пациенти със СОСА и в подгрупите.

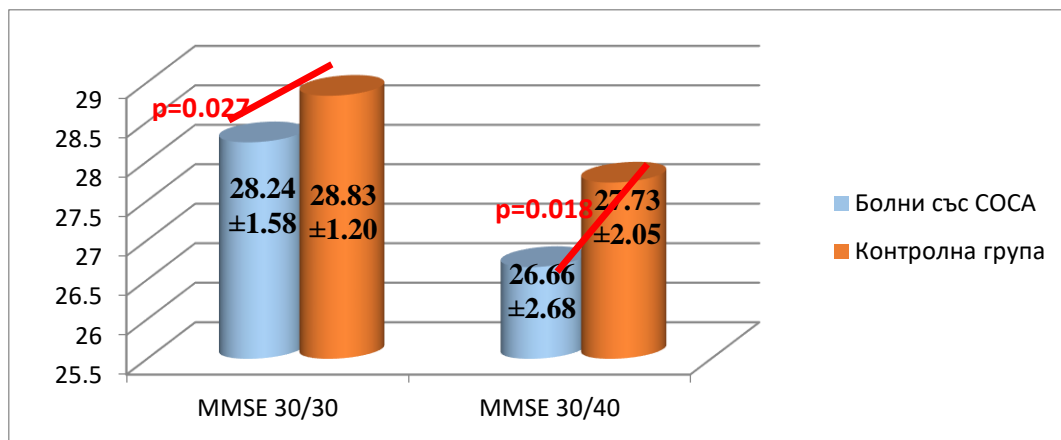
#### 4. Анализ на когнитивни способности

##### 4.1. MMSE – оценка на общо когнитивно състояние

Анализът на резултатите за общо когнитивно състояние измерени чрез MMSE при болните със СОСА и здравите контроли, показва значимо различие между двете групи. При стандартното точкуване на теста то се изразява във  $F=4.97$ ,  $p=0.027$ . При модифицираното точкуване различието е представено с  $F=5.67$ ,  $p=0.018$ . Данните са представени на фигура 8.

Средните стойности на новодиагностицираните пациенти, по подобие на тези на общата извадка болни, са значимо различни от тези на контролната група. Това се изразява в по-добро общо когнитивно функциониране при здравите контроли. При сравнение на контролната група с пациенти без лечение с НИВ се наблюдава различие единствено при модифицираното точкуване –  $F=5.78$ ,  $p=0.018$ . При сравнението на данните на болните на лечение с НИВ и здравите лица, не се намира значима разлика.

При анализ на различните фактори, които могат да влияят на резултатите от MMSE се откриват множество връзки представени в таблица 15.



**Фигура 8. Средни стойности на резултатите по MMSE на болните със СОСА и контролната група здрави лица, чрез стандартното и модифицирано точкуване на теста.**

При болните със СОСА, спрямо резултатите от MMSE, се наблюдават отрицателни корелационни връзки при степента на тежест на заболяването, АХИ и темата „Депресивност/тревожност“ от EQ-5D за двата варианта на точкуване. В допълнение се наблюдава слаба права корелационна връзка с продължителността на фаза 2 на NREM съня. При стандартното точкуване на MMSE се отбелязва и слаба права корелационна връзка спрямо възрастта на пациентите (таблица 14).

При анализ в подгрупите болни със СОСА на връзките между MMSE и фактори, които могат да повлияят на когнитивното функциониране, се наблюдават различни по степен корелации представени в таблица 15. Анализът показва специфични връзки за всяка една от групите. Сред новодиагностицираните се наблюдава слаба към умерена права корелационна връзка между възрастта на пациентите и модифицираното точкуване по MMSE. В групата болни на лечение с НИВ има три слаби към умерени корелационни връзки. Наблюдава се обратна зависимост между двата вида точкуване на MMSE и темата „Депресивност/тревожност“. Същевременно съществува обратна свързаност между стандартното точкуване на MMSE и продължителността на фаза 1 на NREM.

При пациентите без лечение с НИВ се наблюдават три умерени корелационни връзки спрямо теми от EQ-5D. Спрямо двата варианта на точкуване на MMSE се наблюдава обратна връзка с данните от темата „Болка и неразположение“, и обратна връзка между стандартното точкуване на MMSE и резултатите на групата в темата „Депресивност/тревожност“ (таблица 16).

При анализ на резултатите според тежестта на заболяването се установява изразена тенденция за по-слаби резултати при тежка форма на заболяването при стандартното точкуване на MMSE –  $28.21 \pm 1.52$  спрямо  $28.63 \pm 1.25$  при пациентите с умерена и лека СОСА; при  $F=3.85$ ,  $p=0.051$ . При модифицираното изчисляване на точковия сбор по MMSE се установява статистическа значимост на тази тенденция –  $26.40 \pm 2.87$  при тежка степен срещу  $27.22 \pm 2.18$ ; при  $F=4.52$ ,  $p=0.035$ . При пациентите с тежка степен на СОСА се наблюдава слаба към умерена обратна корелационна връзка между стандартното точкуване при MMSE и ИТМ на изследваните –  $r=-0.245$ ,  $p=0.048$ . Този

резултат показва, че степента на затлъстяване оказва негативно влияние върху общото когнитивно състояние при тези болни.

Изследвана взаимовръзка	Корелационен коефициент и значимост	Значение
<b>Болни със СОСА</b>		
<b>MMSE и възраст</b>	$r=-0.167, p=0.014$	По-голямата възраст води до по-ниски резултати на MMSE
<b>MMSE и образование</b>	$r=-0.269, p=0.017$ $r=0.344, p=0.002^*$	По-слабите резултати в MMSE са свързани с по-ниско ниво на образование
<b>MMSE и тема „Депресивност/тревожност” от EQ-5D</b>	$r=-0.183, p=0.025$ $r=-0.212, p=0.009^*$	По-висока степен на оплакванията посочени в скалата на EQ-5D води до по-ниски резултати в MMSE
<b>MMSE и тежест на СОСА</b>	$r=-0.168, p=0.025$ $r=-0.170, p=0.023^*$	По-голямата степен на тежестта на СОСА е свързана с по-слаби резултати в MMSE
<b>MMSE и АХИ</b>	$r=-0.150, p=0.045$ $r=-0.158, p=0.034^*$	По-високите стойности на АХИ са свързани с по-нисък резултат в MMSE
<b>MMSE и фаза 2 на NREM</b>	$r=0.213, p=0.013$ $r=0.186, p=0.032^*$	По-кратката продължителност на фаза 2 на NREM съня е свързана с по-ниски резултати в MMSE
<b>Контролна група здрави лица</b>		
<b>MMSE и образование</b>	$r=0.843, p<0.001$ $r=0.899, p<0.001^*$	По-слабите резултати в MMSE са свързани с по-ниско ниво на образование

\*Корелационни връзки спрямо модифицираното точкуване на MMSE.

**Таблица 14. Корелационна зависимост между резултатите от MMSE и фактори свързани с общото когнитивно функциониране.**

Сравнението на данните за общо когнитивно функциониране чрез MMSE при общата извадка болни със СОСА и подгрупите спрямо здравите контроли, показва значими различия. Тестът се използва само за първоначална оценка и не е сензитивен за конкретни увреди на когнитивното функциониране – на способности като внимание, памет, психомоторна скорост и екзекутивни функции.

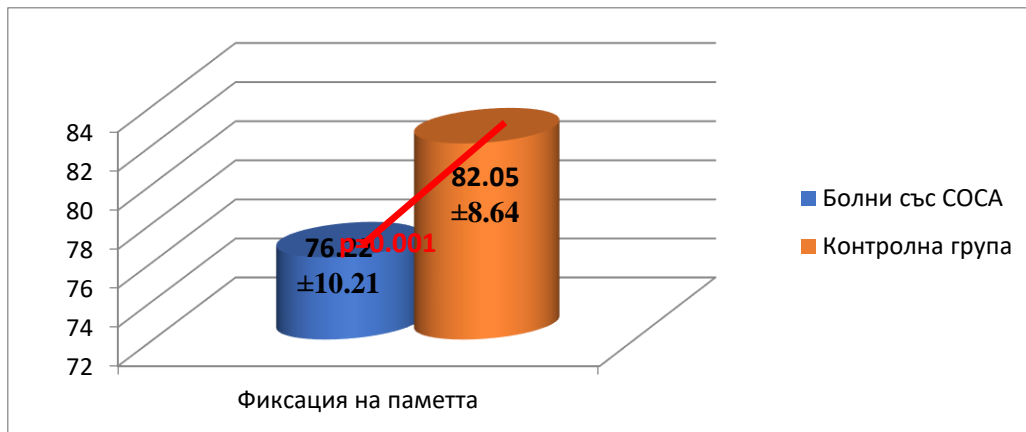
Изследвана взаимовръзка	Корелационен коефициент и значимост	Значение
<b>Новодиагностицирани пациенти</b>		
MMSE и възраст	$r=-0.266, p=0.011$	По-голямата възраст води до по-ниски резултати на MMSE
MMSE и образование	$r=0.388, p=0.031^*$	По-слабите резултати в MMSE са свързани с по-ниско ниво на образование
<b>На лечение с НИВ</b>		
MMSE и темата „Депресивност/тревожност” от EQ-5D	$r=-0.237, p=0.038$ $r=-0.294, p=0.009^*$	По-висока степен на оплакванията посочени в скалата на EQ-5D води до по-ниски резултати в MMSE
MMSE и фаза 1 на NREM	$r=-0.238, p=0.048$	По-дългата продължителност на фаза 1 на NREM съня е свързана с по-ниски резултати в MMSE
<b>Без лечение с НИВ</b>		
MMSE и темата „Болка и неразположение” от EQ-5D	$r=-0.348, p=0.026$ $r=-0.386, p=0.013^*$	По-висока степен на оплакванията посочени в скалата на EQ-5D води до по-ниски резултати в MMSE
MMSE и темата „Депресивност/тревожност” от EQ-5D	$r=-0.311, p=0.048$	По-висока степен на оплакванията посочени в скалата на EQ-5D води до по-ниски резултати в MMSE

\*Корелационни връзки спрямо модифицираното точкуване на MMSE

Таблица 15. Корелационна зависимост между резултатите от MMSE и фактори свързани с общото когнитивно функциониране в подгрупите болни със СОСА.

#### 4.2. „Заучаване на 10 думи” – оценка на фиксация на паметта

Анализът на резултатите свързани с фиксацията на паметта показва значимо различие между болните със СОСА и контролната група –  $F=10.81, p=0.001$ . Данните показват, че участниците от контролната група имат по-запазени когнитивни функции като внимание, концентрация, разпределяемост на вниманието и краткосрочна памет. Данните са представени на фигура 9.



**Фигура 9. Сравнение на резултати за фиксация на паметта от теста „Заучаване на 10 думи“ между болните със СОСА и контролната група здрави лица.**

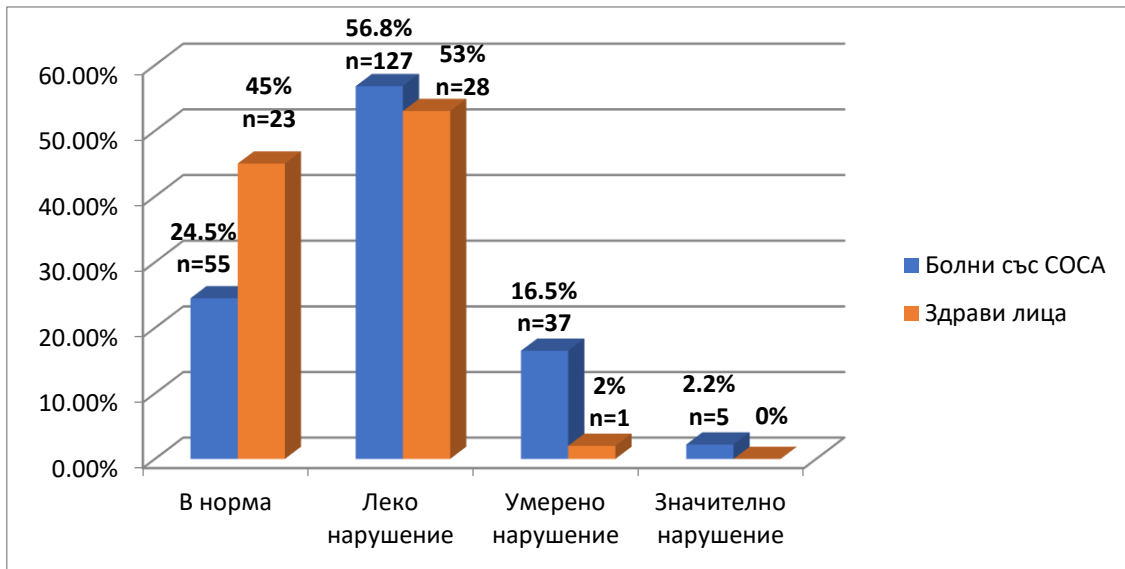
При анализ на резултатите в подгрупите се наблюдава следното разпределение на средните стойности в категорията фиксация на паметта: 75.45 ±10.72 точки за групата на новодиагностицираните; 76.86 ±9.45 за пациентите на лечение с НИВ; и 79 ±8.82 за групата без лечение с НИВ. Между резултатите на подгрупите не се открива значимо различие. При сравнение с контролната група се наблюдава значимо различие в резултатите на новодиагностицираните ( $F=11.67$ ,  $p=0.001$ ) и данните от пациентите на лечение с НИВ ( $F=6.18$ ,  $p=0.015$ ).

При анализ на данните на общата извадка болни със СОСА се откриват две слаби връзки, с възрастта и образованието на изследваните – съответно слаба към умерена обратна корелационна връзка ( $r=-0.253$ ,  $p=0.003$ ) и слаба права корелационна връзка ( $r=0.233$ ,  $p=0.047$ ). В анализа на резултатите в подгрупите не се откриват фактори влияещи на данните за фиксация на паметта, различни от тези в общата извадка болни със СОСА.

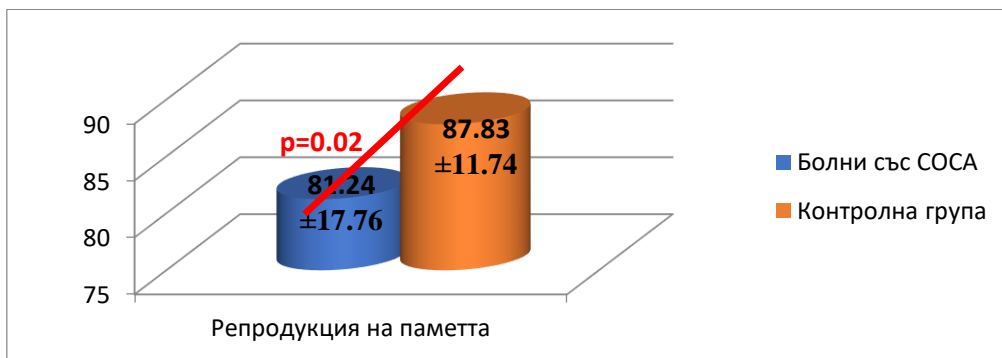
Разпределението на нарушенията във фиксацията на паметта по тежест в цялата извадка болни със СОСА е представено на фигура 10.

#### **4.3. „Заучаване на 10 думи“ – оценка на репродукция на паметта**

При изследването на репродукцията на паметта се открива значимо различие между болните със СОСА и контролната група ( $F=4.857$ ,  $p=0.029$ ). Това показва, че здравите лица имат по-добро когнитивно функциониране в областта на дългосрочната памет. Отношението на средните стойности на двете групи е представено на фигура 11, като тези на болните със СОСА са под рамките на нормата от 84 точки. В групата болни със СОСА се наблюдава слаба към умерена обратна корелационна връзка между резултата за репродукция на паметта и възрастта на изследваните –  $r=-0.268$ ,  $p=0.002$ . При анализ на подгрупите болни със СОСА не се наблюдава значимо различие между новодиагностицираните пациенти, тези на лечение и тези без лечение с НИВ. Спрямо контролната група се наблюдава различие единствено спрямо новодиагностицираните пациенти –  $F=7.172$ ,  $p=0.008$  (фигура 12).

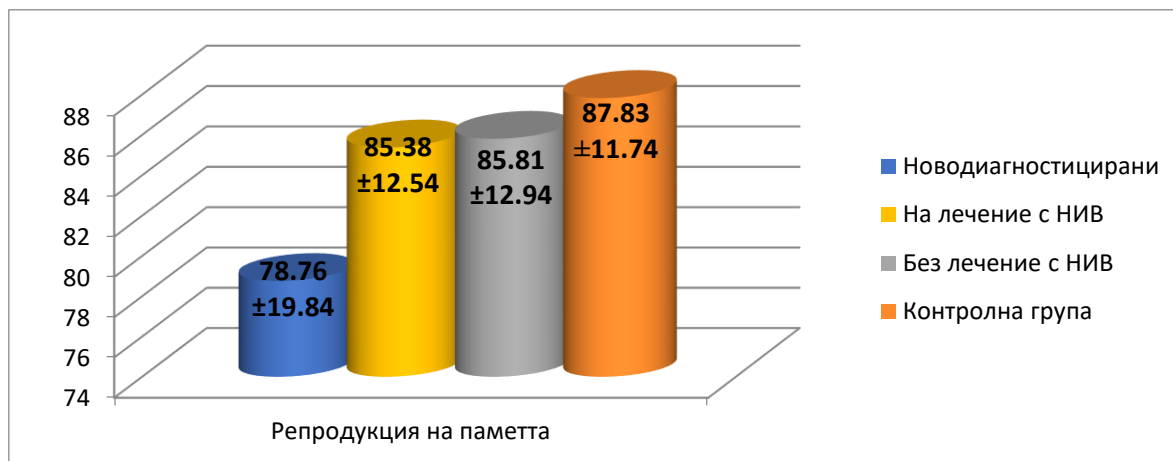


Фиг. 10. Сравнение по брой случаи на увреда във фиксацията на паметта между болните със СОСА и контролната група.



Фигура 11. Сравнение на резултати за репродукцията на паметта от теста „Заучаване на 10 думи“ между болните със СОСА и контролната група здрави лица.

Разпределението на нарушенията в репродукцията на паметта по тежест в цялата извадка болни със СОСА е както следва: 120 (53.7%) лица са в норма, 64 (28.7%) с леко нарушение, 23 (10.3%) с умерено, 10 (4.4%) със значително, 5 (2.2%) с тежко и 2 (0.7%) с много тежко нарушение. За сравнение в контролната група здрави лица разпределението е: 34 (65.4%) в норма, 15 (28.9%) с леко нарушение и 3 (5.7%) с умерено. При болните със СОСА, пациентите със значително, тежко и много тежко нарушение имат стойности на средна нощна SpO<sub>2</sub> в границите на 83% ±2.9. В допълнение при всеки един от случаите се наблюдава нарушена архитектура на съня, но от различно естество.



**Фигура 12.** Сравнение на резултати за репродукция на паметта от теста „Заучаване на 10 думи” между подгрупите болни със СОСА и контролната група здрави лица.

#### 4.4. „Заучаване на 10 думи” – оценка на ретенция на паметта

При изследване на функцията ретенция на паметта не се наблюдава значима разлика в сравнението на средните резултати на болните със СОСА и контролната група. Това се установява и при анализ на подгрупите. На този фон се открояват единични случаи на лека, умерена или значителна увреда в общата извадка болни със СОСА – 3 (1.4%) с леко нарушение, 1 (0.4%) с умерено нарушение и 1 със значително нарушение. В контролната група няма случаи извън рамките на нормата.

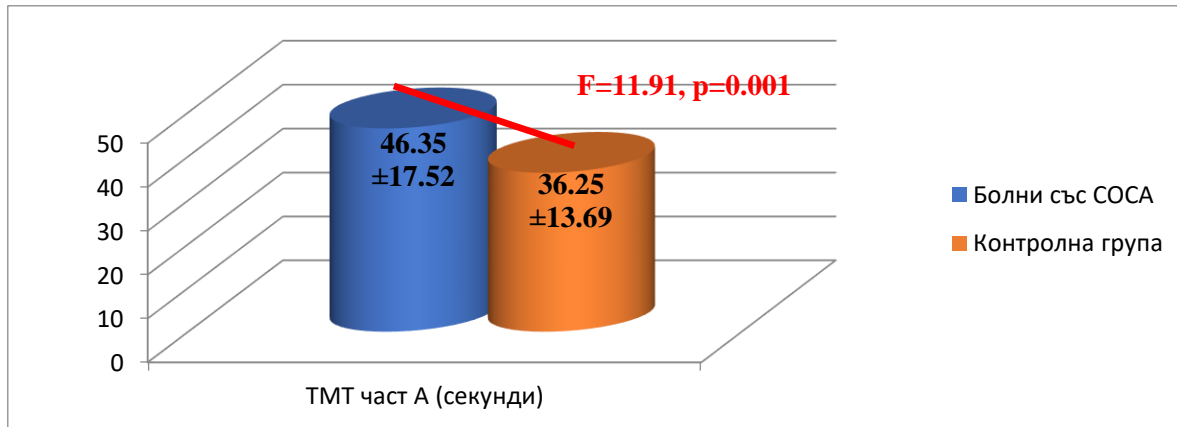
#### 4.5. ТМТ част А и част Б

##### 4.5.1. ТМТ част А – психомоторна скорост

Средният резултат от времето за попълване на ТМТ част А при всички болни със СОСА е  $46.35 \pm 17.52$  секунди. Резултатите от изследваните в тази група показват, че от 224 болни, 65 (29.1%) са с тежко нарушение; 61 (27.2%) имат лека или умерена увреда; а 98 (43.7%) са в рамките на нормативните граници. 126 (56.3%) от тази извадка са с намалена психомоторна скорост. При изследване на здравите лица резултатите показват, че само 6 (11.5%) са с тежки нарушения, а 13 (25%) с леки или умерени нарушения. Съществува статистически значима разлика между времето за завършване на ТМТ част А между двете изследвани групи представена на фигура 13.

Анализът на резултатите на болните със СОСА показва слаба права корелационна връзка с продължителността на заболяването в месеци –  $r=0.226$ ,  $p=0.047$ . Наблюдава се и слаба връзка спрямо коморбидността на пациентите със СОСА –  $r=0.207$ ,  $p=0.03$ . Открита е връзка между резултатите по ESS, измерващи дневна сънливост и психомоторната скорост – слаба права корелация ( $r=0.167$ ,  $p=0.033$ ) представена на фигура 14.

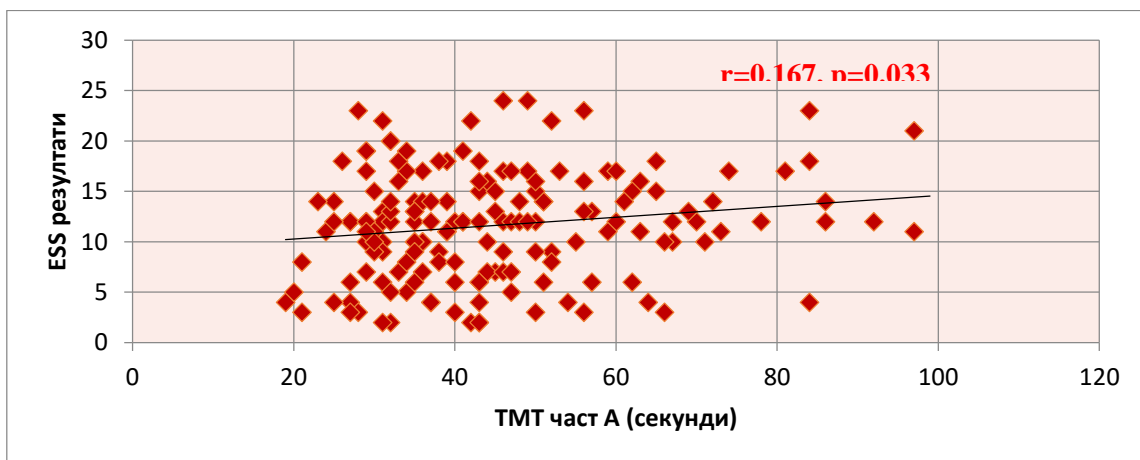




**Фигура 13.** Намалена психомоторна скорост при болните със СОСА спрямо контролната група, оценена чрез ТМТ част А.

При анализ на взаимовръзката на резултатите за психомоторна скорост и факторите за КЖ на болните със СОСА се открояват няколко значими отношения: слаба обратна връзка между оценката на здравословното състояние чрез визуално-аналоговата скала на EQ-5D –  $r=-0.165, p=0.045$ ; слаба права корелация с темата „Самообслужване” –  $r=0.199, p=0.015$ ; слаба права връзка с темата „Обичайни дейност” –  $r=0.214, p=0.009$ ; и слаба права връзка с темата „Депресивност/тревожност” –  $r=0.173, p=0.035$ .

При пациентите с умерена и лека СОСА се наблюдава тенденция за слаба обратна връзка между резултатите от ТМТ част А и най-ниското ниво на SpO<sub>2</sub> по време на сън –  $r=-0.201, p=0.07$ . При пациентите с тежка СОСА се открива тенденция за връзка на резултатите от ТМТ част А и ARO индекса – умерена права корелационна връзка –  $r=0.319, p=0.104$ .

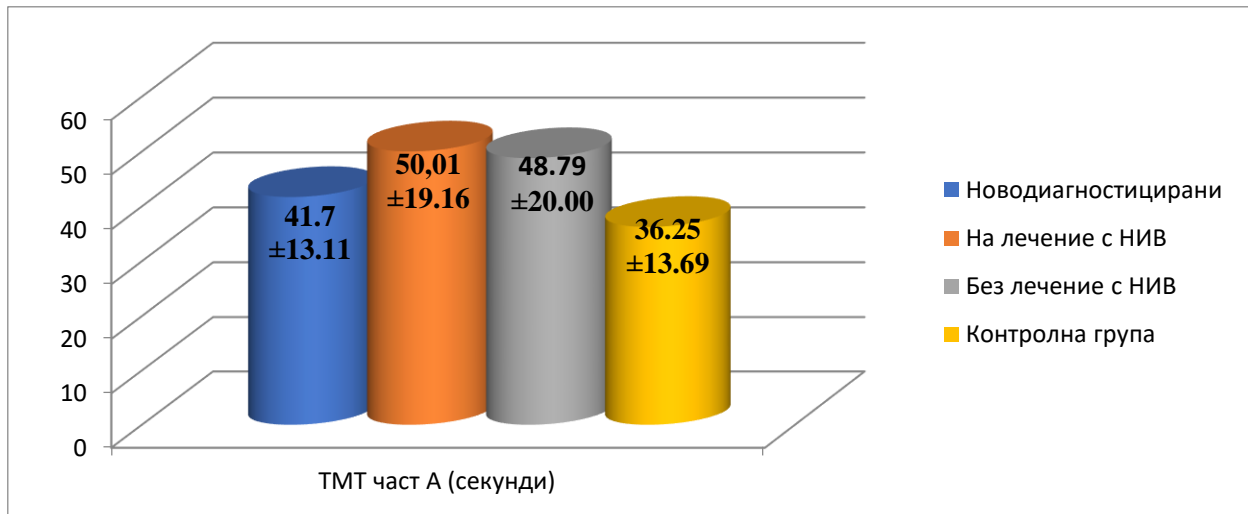


**Фигура 14.** Корелационна връзка на резултатите от ТМТ част А и ESS при болните със СОСА.

Сравнение на резултатите от ТМТ част А в подгрупите болни със СОСА и контролната група открива значимо различие (фигура 15). Резултатите на здравите лица показват по-добра психомоторна скорост спрямо новодиагностицираните ( $F=4.61, p=0.034$ ), болните на лечение с НИВ ( $F=16.37, p<0.001$ ) и без лечение ( $F=11.23, p=0.001$ ).

Времето на новодиагностицираните е значимо по-кратко, сравнено с това на болните на терапия с НИВ ( $F=10.8$ ,  $p=0.001$ ) и тези без лечение с НИВ ( $F=6.09$ ,  $p=0.015$ ). За групата без лечение с НИВ се отчита специфично отношение между резултата от TMT част А и резултатите от ESS представени на фигура 16.

За резултатите от TMT част А на групата болни на лечение с НИВ се наблюдават две специфични взаимосвързки. Спрямо темата „Самообслужване“ аналогична на тази открита за общата извадка болни със СОСА –  $r=0.248$ ,  $p=0.029$ . Резултатите от TMT част А на болните на лечение с НИВ са свързани със записани показатели за най-ниски данни на SpO<sub>2</sub> (фигура 17) –  $r=-0.240$ ,  $p=0.047$ .



**Фигура 15. Значимо различие между резултатите от TMT част А на трите подгрупи болни със СОСА и контролната група, при  $p<0.05$  за всяка от трите подгрупи.**

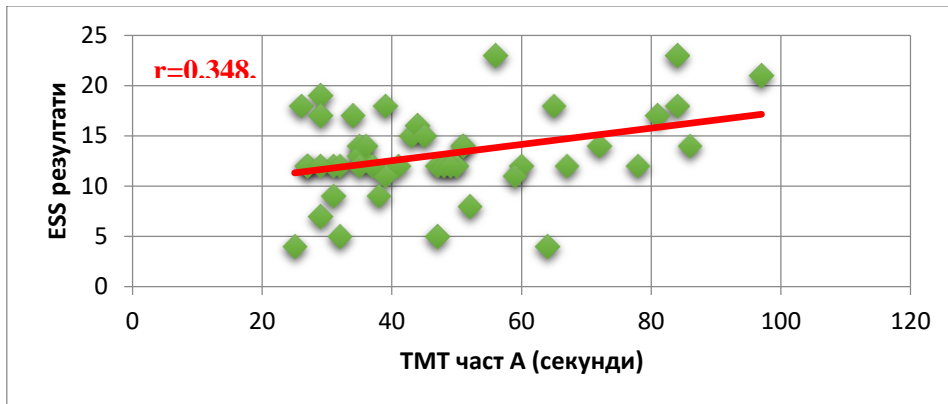
#### 4.5.2. TMT част Б – екзекутивни функции

При анализ на резултатите на цялата извадка болни със СОСА установихме, че средните стойности за попълване на теста са  $87.27 \pm 33.78$  секунди – резултат, попадащ в групата леко/умерено нарушение. Резултатът на контролната група здрави лица е  $71.82 \pm 25.18$  секунди и се различава значимо от този на изследваните със заболяването. Това отношение представено на фигура 18 показва, че здравите контроли имат по-добре запазена функция на екзекутивните способности –  $F=7.22$ ,  $p=0.008$ .

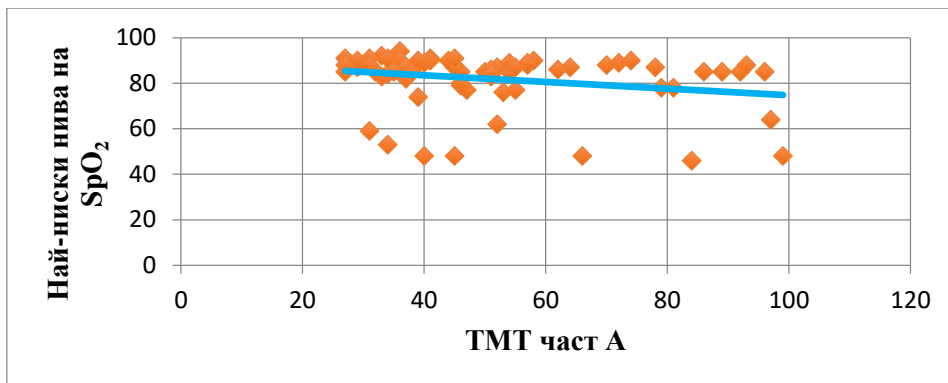
Според разпределението по тежест на нарушението на екзекутивните функции в извадката болни със СОСА наблюдаваме: 53 (23.6%) с леко/умерено нарушение, 38 (17%) с тежко. Тези резултати определят 91 души (40.6%) с нарушения в екзекутивните функции. Разпределението в контролната група показва, че само 9 (17.3%) са с леко или умерено нарушение и 3 (5.8%) с тежко. Броят на индивидите с нарушения в екзекутивните способности в контролната група е 12 (23.1%) лица.

Резултатите от TMT част Б на болните със СОСА са във взаимосвързка с няколко фактора: възраст, образование, коморбидност, темите от EQ-5D „Обичайни дейности”,

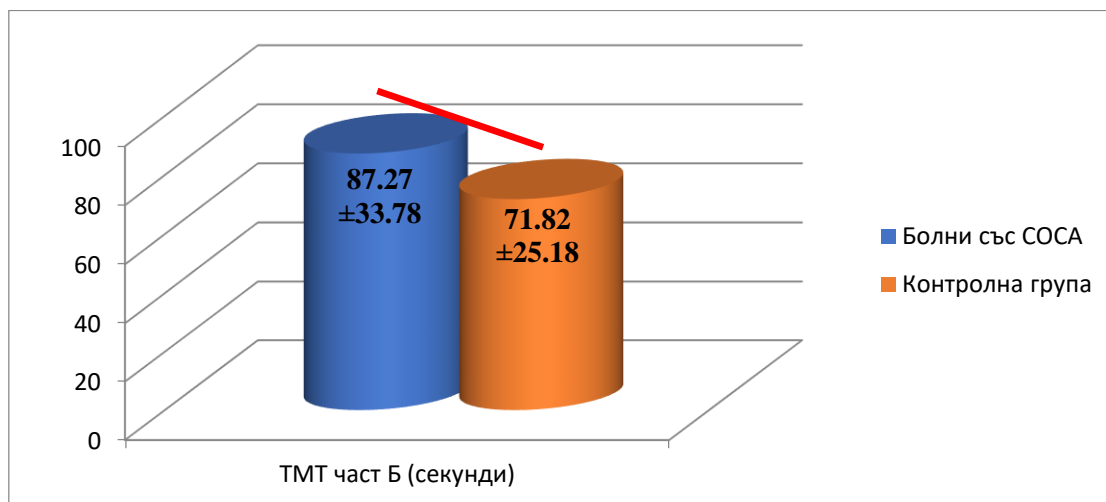
„Болка и неразположение” и „Депресия/тревожност”. Спрямо резултатите на контролната група не се наблюдават подобни отношения.



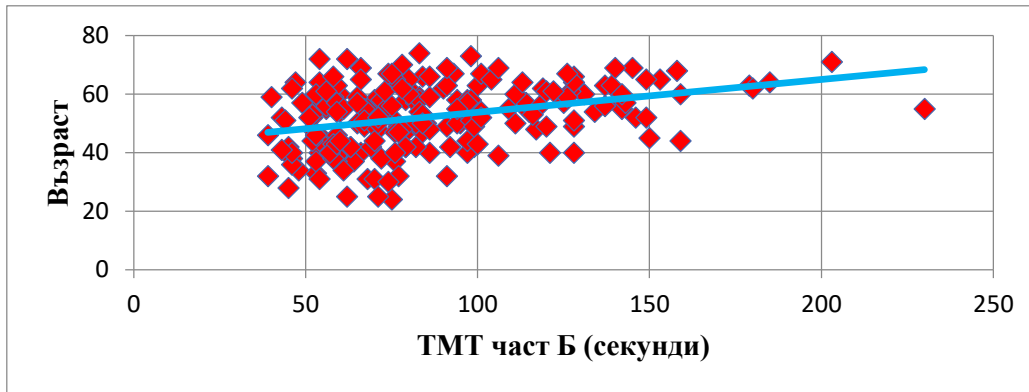
Фигура 16. Корелационна връзка на резултатите от TMT част А и ESS при групата болни със СОСА без терапия с НИБ.



Фиг. 17. Корелационна връзка между резултатите от TMT част А и най-ниските стойности на  $SpO_2$  по време на сън в групата болни със СОСА на лечение с НИБ.



Фигура 18. Сравнение на резултатите от TMT част Б на болните със СОСА и контролната група.



**Фиг. 19. Корелационна връзка на резултатите от TMT част Б и възрастта на изследваните болни със СОСА.**

Отношението между възрастта на изследваните болни със СОСА и резултатите им от TMT част Б се изразява в права умерена корелация представена на фигура 19 –  $r=0.355$ ,  $p<0.001$ .

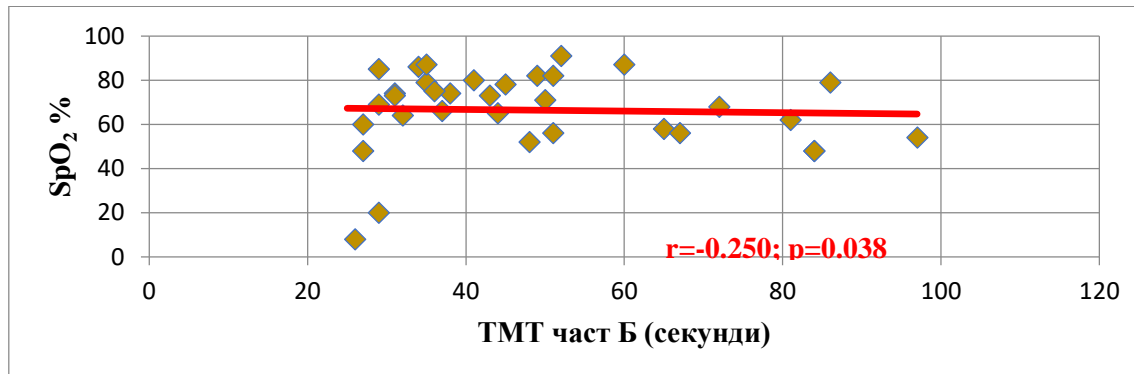
Данните от изследването с TMT част Б показват, че екзекутивните функции на болните със СОСА с по-висока степен на образование се запават по-добре в сравнение с тези, които имат по-ниска степен –  $r=-0.276$ ,  $p=0.015$ . Факторът коморбидност също е обвързан с резултатите от TMT част Б, ( $r=0.196$ ,  $p=0.042$ ) като показва, че пациентите с повече от едно заболяване имат по-слаби резултати. Резултатите от TMT част Б имат връзка с три от темите в EQ-5D: – „Обичайни дейности” ( $r=0.163$ ,  $p=0.047$ ); „Болка и неразположение” ( $r=0.163$ ,  $p=0.048$ ); „Депресия/тревожност” ( $r=0.220$ ,  $p=0.007$ ).

Когато се разглеждат взаимовръзките само при изследваните болни със СОСА с нарушение (леко, умерено или тежко) в екзекутивните способности измерени чрез TMT част Б се откриват три фактора на взаимовръзка: възраст ( $r=0.269$ ,  $p=0.013$ ), образование ( $r=-0.39$ ,  $p=0.027$ ) и продължителност на заболяването ( $r=0.219$ ,  $p=0.044$ ). Продължителността като процент от съня на фаза 2 от NREM също има връзка с резултатите от TMT част Б. Тази взаимовръзка е слаба обратна корелация, но не е статистически значима –  $r=-0.245$ ,  $p=0.086$ .

При допълнителен анализ, разделящ нарушенията в екзекутивните функции при болните със СОСА на две групи (леко/умерено и тежко) се наблюдават нови специфични взаимовръзки свързани с продължителността на фази от NREM съня. При лицата с леко и умерено нарушение по-слабите резултати в TMT част Б са свързани със скъсена продължителност на фаза 2 на NREM ( $r=-0.552$ ,  $p=0.004$ ) и удължената обща продължителност на фази 3 и 4 от NREM съня ( $r=0.497$ ,  $p=0.011$ ).

При трите подгрупи със СОСА, средните резултати от TMT част Б са:  $84.32 \pm 28.03$  секунди при новодиагностицираните;  $89.42 \pm 40.03$  секунди за групата на лечение с НИВ; и  $89.07 \pm 32.17$  секунди в групата без лечение с НИВ. Между тях не се открива значимо различие. Спрямо резултатите на контролната група, се установяват значимо по-слаби резултати:  $F=5.55$ ,  $p=0.020$  за новодиагностицираните;  $F=6.15$ ,  $p=0.015$  за пациентите на лечение с НИВ; и  $F=7.25$ ,  $p=0.009$  за тези без лечение с НИВ.

В трите подгрупи се открива връзка между резултатите от TMT част Б и възрастта на изследваните аналогична на тази за общата извадка: при новодиагностицираните  $r=0.283$ ,  $p=0.009$ ; при пациентите на лечение с НИВ  $r=0.397$ ,  $p<0.001$ ; при тези без лечение с НИВ  $r=0.438$ ,  $p=0.002$ . В резултатите от TMT част Б на групата болни със СОСА на лечение с НИВ се наблюдават още три взаимовръзки: с образованието на изследваните ( $r=-0.377$ ,  $p=0.034$ ); с коморбидността на пациентите ( $r=0.262$ ,  $p=0.043$ ); и специфична за подгрупата връзка спрямо най-ниските стойности на SpO<sub>2</sub> по време на сън ( $r=-0.25$ ;  $p=0.038$ ), представена на фигура 20. Тази взаимовръзка показва, че болните с по-ниски минимални стойности на SpO<sub>2</sub> през нощта имат по-нарушени егзекутивни способности.



Фигура 20. Корелация между резултатите от TMT част Б и най-ниските стойности на SpO<sub>2</sub> по време на сън.

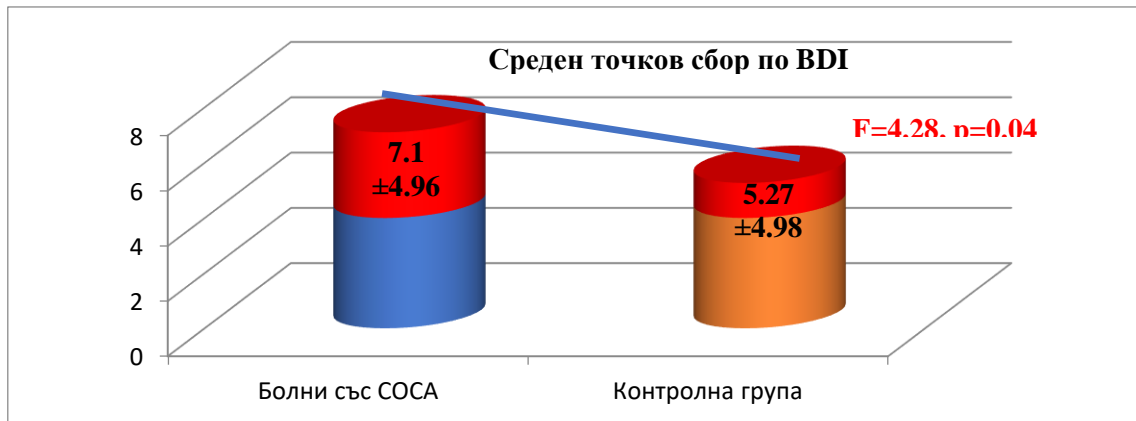
## 5. Анализ на афективно състояние при СОСА

### 5.1. Въпросник на Арън Бек за депресия – съкратена версия (BDI)

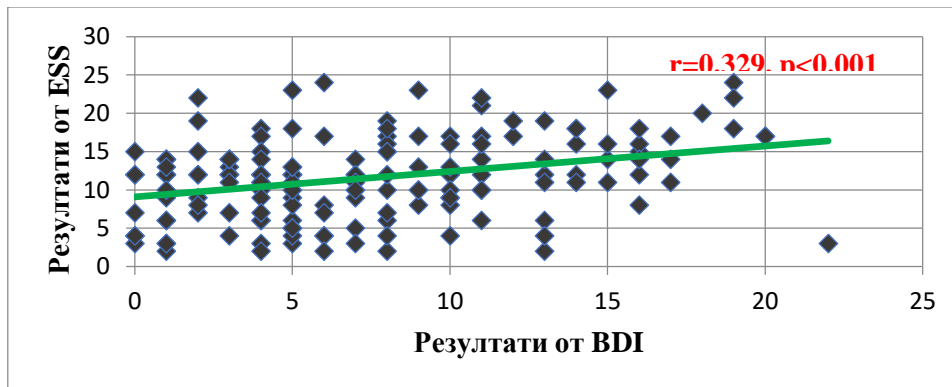
При анализ на резултатите от BDI на болните със СОСА и контролната група се наблюдава значимо различие, представено на фигура 21. Сравнението показва, че болните със СОСА имат значимо по-изразена депресивна симптоматика спрямо здравите лица, като средните резултати и на двете групи са в референтните граници на леката депресивна симптоматика.

При анализ на резултатите на контролната група се откриват две значими отношения, свързани с когнитивното функциониране на изследваните. Спрямо резултатите от стандартното точкуване на MMSE се наблюдава умерена обратна корелация –  $r=-0.352$ ,  $p=0.038$  и умерена обратна корелация ( $r=-0.382$ ,  $p=0.024$ ) спрямо резултатите за репродукция от „Заучаване на 10 думи“.

При анализ на резултатите от BDI на болните със СОСА се откриват множество значими взаимоотношения с различни фактори. Една от най-силните връзки с депресивната симптоматика при болните със СОСА е с резултатите от ESS. Тя се изразява от умерена права корелация ( $r=0.329$ ,  $p<0.001$ ) представена на фигура 22. Наблюдава се и права слаба към умерена корелационна връзка с АХИ ( $r=0.264$ ,  $p<0.001$ ). Двете отношения показват, че сред болните със СОСА, директната изява на болестта е във връзка с по-изразените симптоми на депресия.

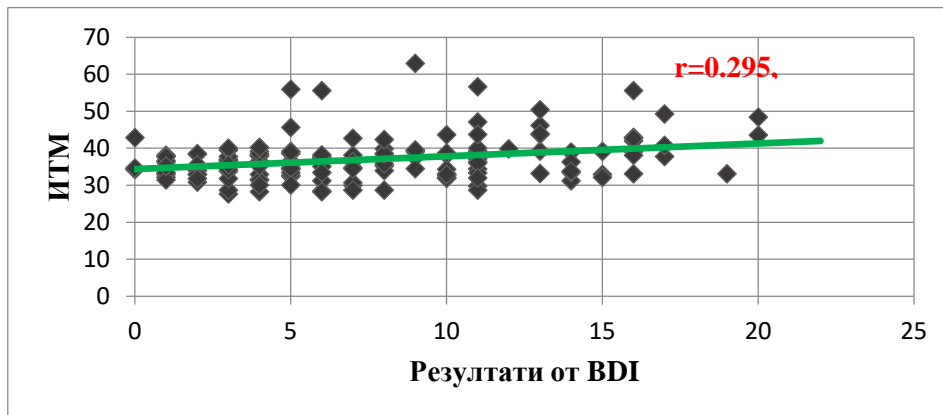


Фигура 21. Сравнение на резултатите от BDI на болните със СОСА и контролната група.



Фигура 22. Корелация между резултатите от BDI и ESS в групата болни със СОСА.

Друга взаимовръзка с резултатите от BDI при болните със СОСА се наблюдава спрямо ИТМ (фигура 23) –  $r=0.295$ ,  $p<0.001$ . По-високият ИТМ при болните със СОСА води до по-силно изразени симптоми на депресия.



Фигура 23. Корелация между резултатите от BDI и стойностите на ИТМ в групата болни със СОСА.

При анализ на връзката на резултатите от BDI и факторите на КЖ измерени чрез EQ-5D при групата болни със СОСА, се откриват няколко значими отношения представени на таблица 16.

Взаимовръзка	Корелационен коефициент
Здравословно състояние и BDI	$r=-0.481, p<0.001$
Тема „Подвижност” и BDI	$r=0.393, p<0.001$
Тема „Самообслужване” и BDI	$r=0.349, p<0.001$
Тема „Обичайни дейности” и BDI	$r=0.514, p<0.001$
Тема „Болка и неразположение” и BDI	$r=0.318, p<0.001$

\*Темата „Депресия/Тревожност от EQ-5D не е анализирана, защото изследва идентичен фактор с BDI.

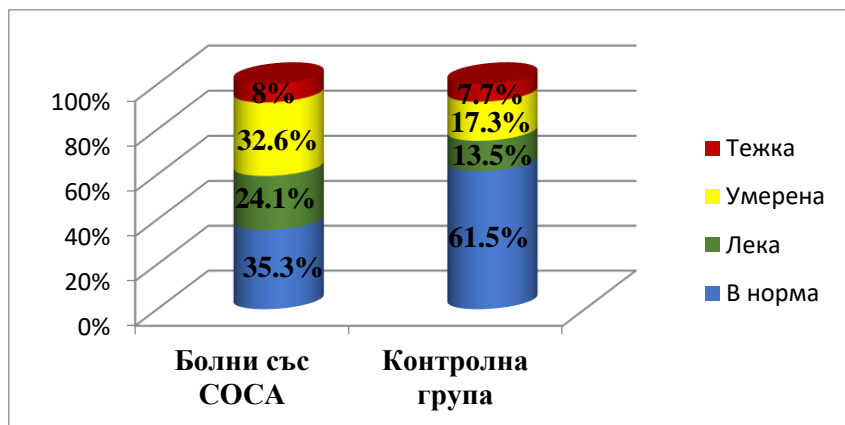
**Таблица 16. Корелационни връзки между резултатите от BDI и факторите на КЖ измерени чрез EQ-5D в групата болни със СОСА.**

По отношение на когнитивните функции, спрямо резултатите на болните със СОСА по BDI се откриват четири значими взаимовръзки, представени на таблица 17.

Взаимовръзка	Корелационен коефициент	Значение
MMSE 30/30 и BDI	$r=-0.154, p=0.025$	Нарушеното общо когнитивно функциониране води до повишена депресивна симптоматика.
MMSE 30/40 и BDI	$r=-0.219, p=0.001$	Нарушеното общо когнитивно функциониране води до повишена депресивна симптоматика.
TMT част А и BDI	$r=0.172, p=0.014$	Нарушената психомоторна скорост се изразява в повишена депресивна симптоматика.
TMT част Б и BDI	$r=0.147, p=0.036$	Нарушените ексекютивни способности се изразяват в повишена депресивна симптоматика.

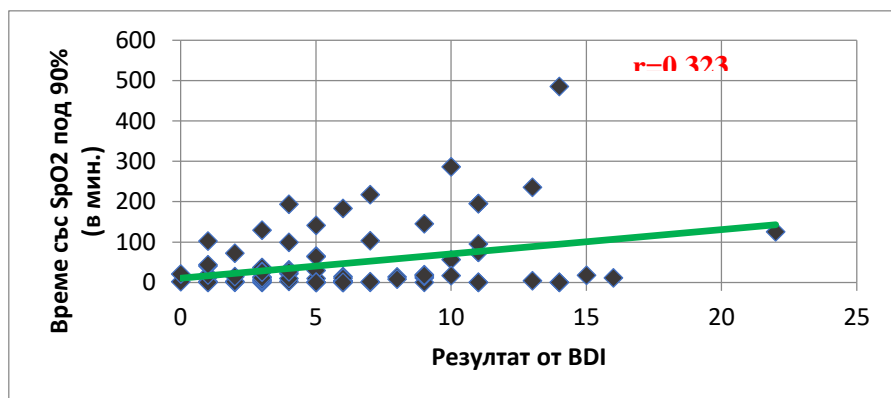
**Таблица 17. Взаимовръзки между резултатите от BDI и когнитивното функциониране в групата болни със СОСА.**

Според честотата на отделните случаи в групата болни със СОСА, 145 лица (64.7%) имат резултати равни на наличие на депресивна симптоматика, а в контролната група 20 лица (38.5%) лица. Разпределението на случаите по тежест е представено на фигура 24.



**Фигура 24. Разпределение на депресивната симптоматика по случаи при болните със СОСА и контролната група здрави лица.**

При анализ на резултатите на болните с умерена и лека степен на СОСА се открива специфична взаимовръзка между резултатите от BDI, и продължителността на съня със сатурация под 90% прекарана от пациентите, представена на фигура 25 –  $r=0.323$ ,  $p=0.003$ .



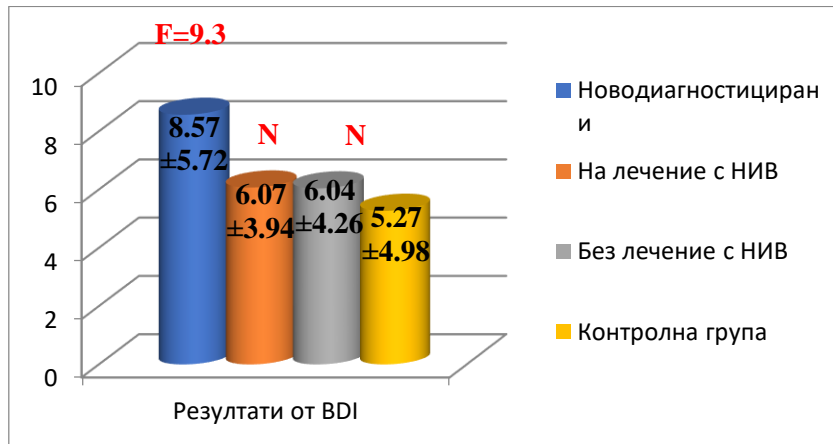
**Фигура 25. Корелация между резултатите от BDI и времето в сън прекарано със SpO<sub>2</sub> под 90% при пациенти с умерена и лека степен на СОСА.**

При анализ на резултатите от BDI в трите подгрупи болни със СОСА се открива значимо различие между новодиагностицираните пациенти и другите две подгрупи –  $F=7.07$ ,  $p=0.009$  спрямо болните на НИВ и  $F=10.32$ ,  $p=0.002$  спрямо пациентите без НИВ. Това показва, че новодиагностицираните пациенти имат по-изразени депресивни симптоми (фиг. 26).

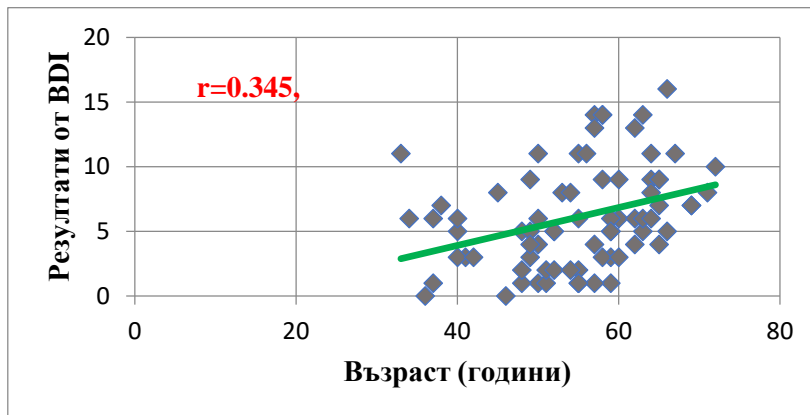
При анализ на резултатите от BDI на новодиагностицираните пациенти откриваме специфична за групата връзка с възрастта на пациентите –  $r=-0.216$ ,  $p=0.045$ . Тя показва, че по-младите пациенти от групата на новодиагностицираните имат по-изразени депресивни симптоми. В допълнение се откриват и взаимовръзки с резултатите от ESS ( $r=0.409$ ,  $p<0.001$ ) и TMT част А ( $r=0.233$ ,  $p=0.033$ ). При анализ на връзката на резултатите от BDI и факторите на КЖ измервани с EQ-5D се откриват четири значими взаимовръзки аналогични на тези в общата извадка болни със СОСА.



При анализ на резултатите от BDI на групата болни със СОСА на лечение с НИВ се открива специфична за групата връзка с възрастта на пациентите. По-възрастните пациенти от тази група имат по-изразена депресивна симптоматика –  $r=0.345$ ,  $p=0.002$ . Това отношение е представено на фигура 27.



Фигура 26. Сравнение на резултатите в подгрупите болни със СОСА спрямо контролната група здрави лица.

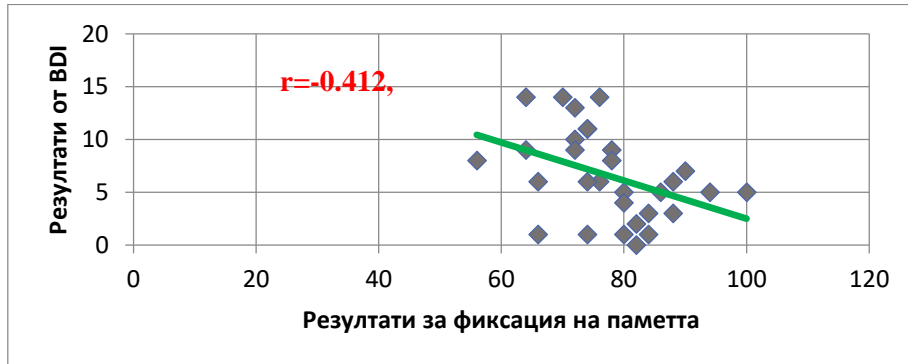


Фигура 27. Корелация между резултатите от BDI и възрастта на изследваните в групата болни със СОСА на лечение с НИВ.

При анализа на резултатите от BDI на групата болни на терапия с НИВ с факторите на КЖ измервани чрез EQ-5D се наблюдават значими взаимовръзки с всички фактори. Тези отношения са аналогични на откритите в общата извадка болни със СОСА.

При анализ на връзката на резултатите от BDI на групата болни на терапия с НИВ, с резултатите от тестовете за когнитивно функциониране се откриват три взаимоотношения. Връзките със стандартното точкуване на MMSE ( $r=-0.302$ ,  $p=0.008$ ) и ТМТ част А ( $r=0.231$ ,  $p=0.046$ ) са аналогични с тези наблюдавани в общата извадка. Наблюдава се и специфична за групата връзка с резултатите измерващи фиксацията на паметта –  $r=-0.412$ ,  $p=0.024$ , представена на фигура 28.

При анализ на резултатите от BDI на групата болни, които не са на лечение с НИВ, открихме три взаимовръзки – с темата „Самообслужване” от EQ-5D и резултатите от TMT част А и Б. И трите отношения са аналогични на тези открити в общата популация болни със СОСА.

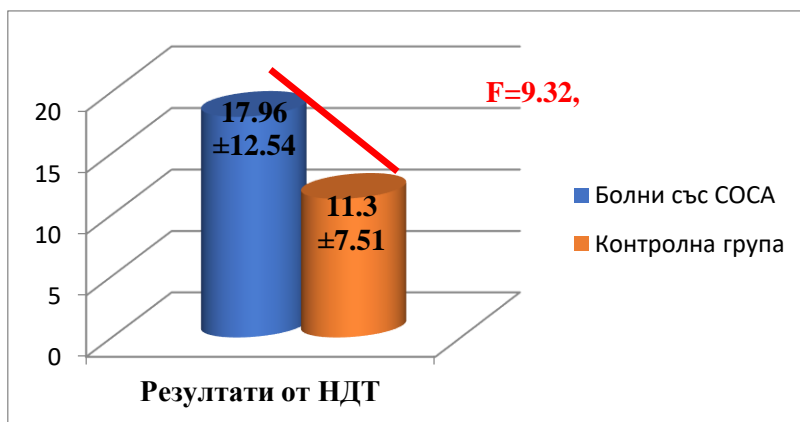


Фигура 28. Корелация между резултатите от BDI и фиксацията на паметта в групата болни със СОСА на лечение с НИВ.

## 5.2. НДТ – оценка на афективно състояние (симптоматика на тревожност)

При сравнение на средните стойности на резултатите от НДТ при болните със СОСА и контролната група здрави лица, откриваме значимо различие между двете групи (фигура 29). То се изразява в  $F=9.32$ ,  $p=0.003$  и показва, че болните със СОСА имат по-изразени симптоми на тревожност спрямо контролната група.

При анализ на резултатите по случаи в двете групи се установява, че в групата болни със СОСА 94 (41.97%) имат невротична симптоматика, а от здравите лица само 6 (11.54%) (таблица 18).

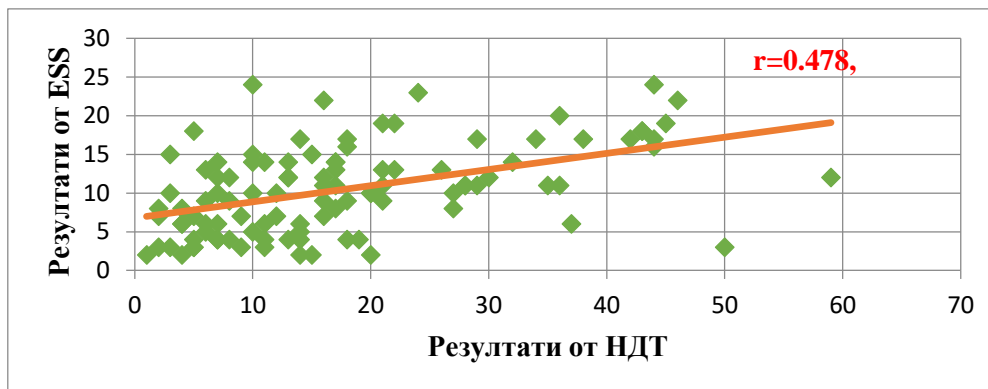


Фигура 29. Сравнение на резултатите от НДТ при болните със СОСА и контролната група.

При анализ на резултатите от НДТ на групата болни със СОСА се откриват няколко взаимовръзки: спрямо образованието на изследваните в тази група –  $r=-0.249$ ,  $p=0.04$ ; коморбидността на пациентите –  $r=0.36$ ,  $p=0.043$ ; с резултатите от ESS се наблюдава умерена към значима права корелация представена на фигура 30 –  $r=0.478$ ,  $p<0.001$ .

Състояние	Болни със СОСА	Контролна група
Практически здрав	53 (23.66%)	20 (38.46%)
Преневротично състояние	77 (34.37%)	26 (50%)
Лека степен невротичност	32 (14.29%)	4 (7.7%)
Умерена степен невротичност	31 (13.84%)	1 (1.92%)
Тежка степен невротичност	31 (13.84%)	1 (1.92%)

Таблица 18. Разпределение по случаи на резултатите от НДТ.



Фигура 30. Корелация между резултатите от НДТ и ESS в групата болни със СОСА.

Взаимовръзка	Корелационен коефициент
Здравословно състояние и НДТ	$r=-0.505, p<0.001$
Тема „Подвижност” и НДТ	$r=0.490, p<0.001$
Тема „Самообслужване” и НДТ	$r=0.338, p=0.005$
Тема „Обичайни дейности” и НДТ	$r=0.545, p<0.001$
Тема „Болка и неразположение” и НДТ	$r=0.334, p=0.005$

\*Темата „Депресия/Тревожност от EQ-5D не е анализирана, защото изследва идентичен фактор с НДТ.

Таблица 19. Взаимовръзки между резултатите от НДТ и факторите на КЖ измервани чрез EQ-5D в групата болни със СОСА.

При анализ на връзката на факторите на КЖ спрямо резултатите от НДТ се наблюдават корелации с всички измервани параметри чрез EQ-5D. Отношенията се изразяват с умерени и значими корелационни връзки представени в таблица 19.

При анализа на отношението на резултатите от НДТ на болните със СОСА, с резултатите от тестовете изследващи когнитивното функциониране, се откриват четири взаимовръзки представени на таблица 20.

При анализ на резултатите в контролната група, не се откриват значими взаимовръзки с изследваните фактори. Анализ на резултатите от НДТ на болните със СОСА с изявена невротична симптоматика (лека, умерена, тежка) се откриват три

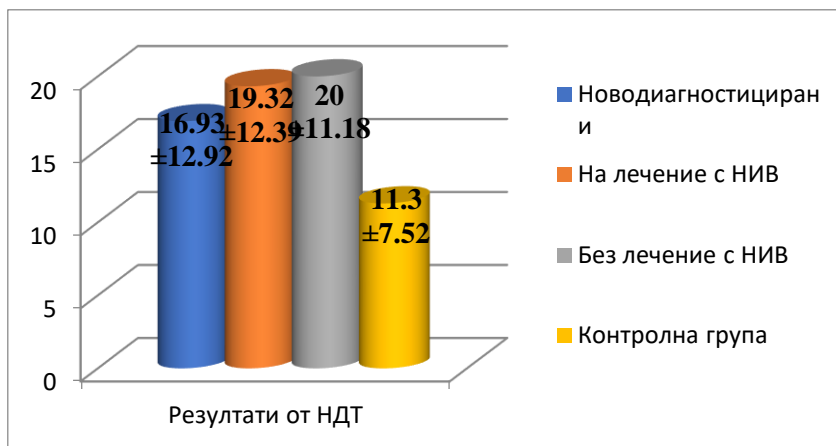
взаимовръзки: спрямо резултатите от ESS –  $r=0.364$ ,  $p=0.014$ ; при самооценката на здравословното състояние –  $r=-0.373$ ,  $p=0.039$ ; и специфично за групата отношение на резултатите от НДТ със средната SpO<sub>2</sub> по време на сън –  $r=-0.53$ ,  $p=0.051$ . Специфично за пациентите с умерена и лека степен на СОСА е отношението с процентната продължителност от съня на фаза 2 от NREM –  $r=-0.46$ ,  $p=0.011$ . При анализа на резултатите от НДТ на болните с тежка по степен СОСА се наблюдават аналогични връзки с тези в общата извадка болни, но те са значимо по-изразени. При резултатите от ESS се наблюдава значителна права корелация –  $r=0.539$ ,  $p=0.004$ .

Взаимовръзка	Корелационен коефициент	Значение
MMSE 30/30 и НДТ	$r=-0.208$ , $p=0.028$	Нарушеното общо когнитивно функциониране води до повишена невротична симптоматика.
MMSE 30/40 и НДТ	$r=-0.237$ , $p=0.012$	Нарушеното общо когнитивно функциониране води до повишена невротична симптоматика.
TMT част А и НДТ	$r=0.214$ , $p=0.026$	Нарушената психомоторна скорост се изразява в повишена невротична симптоматика.
TMT част Б и НДТ	$r=0.200$ , $p=0.038$	Нарушените езекутивни способности се изразяват в повишена невротична симптоматика.

**Таблица 20. Взаимовръзки между резултатите от НДТ и тестовете измерващи когнитивно функциониране при болните със СОСА.**

При анализ на резултатите в подгрупите болни със СОСА не се открива значимо различие. При новодиагностицираните пациенти те са в рамките на преневротичното състояние, а при болните със СОСА на лечение и без лечение с НИВ са в границите на леката невротична симптоматика. Спрямо контролната група и трите подгрупи имат значимо по-високи стойности на резултати от НДТ, представени на фигура 31.

В резултатите на трите подгрупи бяха открити няколко значими взаимовръзки с резултатите от НДТ. Тези отношения са аналогични на откритите в общата извадка болни със СОСА, като в повечето случаи са по-силно изразени.



Новодиагностицирани спрямо контролна група –  $F=5.93, p=0.017$ .

Болни на лечение с НИВ спрямо контролната група –  $F=10.8, p=0.002$ .

Болни без лечение с НИВ спрямо контролната група –  $F=10.31, p=0.002$ .

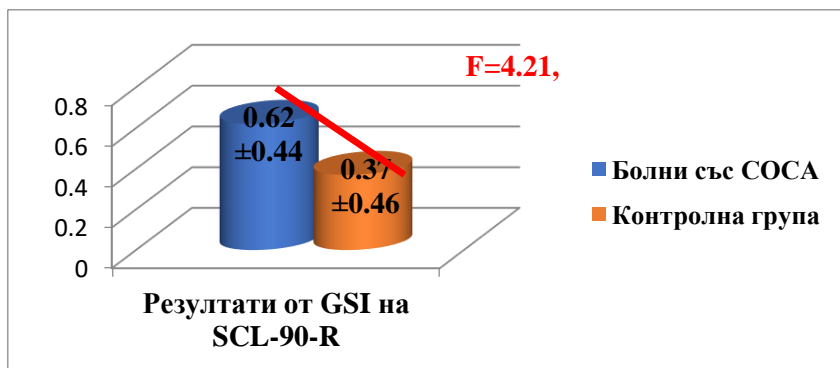
Фигура 31. Сравнение на резултатите от НДТ на подгрупите болни със СОСА спрямо контролната група.

## 6. SCL-90-R – анализ на симптоми свързани с личността

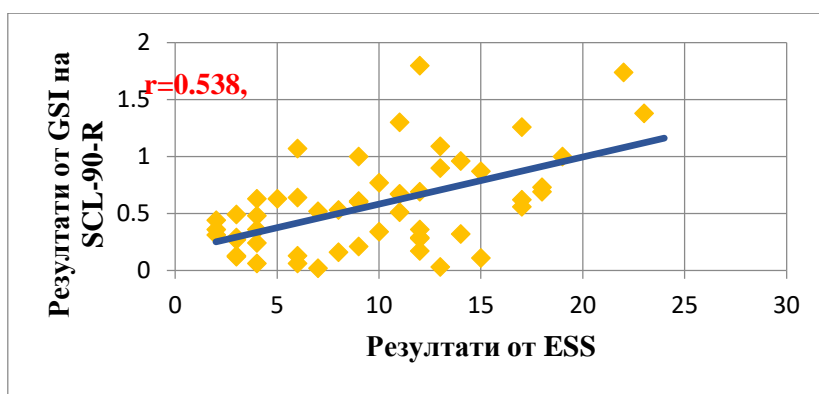
При попълването на въпросника SCL-90-R са регистрирани 162 попълнени бланки. От групата болни със СОСА 128 лица (57.14%) попълниха теста. От останалите 96 болни – 54 отказаха да попълнят въпросника, 31 се отказаха по време на попълване, а 11 не успяха да попълнят въпросника поради задрямване и последвал отказ да продължат. От контролната група здрави лица 34 души (71.15%) попълниха въпросника. От останалите 18 лица – 14 отказаха да попълнят анкетната карта, а 4 души се отказаха по време на попълване на теста. Настоящата извадка позволява достоверен анализ на данните единствено за двете основни групи на изследването – болните със СОСА и контролната група здрави лица.

### 6. 1. Общ индекс на тежест на състоянието (GSI)

В анализа на общия индекс на тежест на SCL-90-R се открива значимо различие между резултатите на болните със СОСА и контролната група –  $F=4.21, p=0.043$ , представено на фигура 32.



Фигура 32. Сравнение на стойностите на общия индекс на тежест на SCL-90-R при болните със СОСА и контролната група.



Фигура 33. Корелация между стойностите на индекса за тежест на SCL-90-R и резултатите от ESS в групата болни със СОСА.

При анализ на резултатите за GSI от SCL-90-R на групата болни със СОСА се откриват няколко взаимовръзки с различни променливи. Едно от най-силно изразените отношения е с резултатите на изследваните по ESS –  $r=0.538$ ,  $p<0.001$ . Тази връзка е представена на фигура 33.

Взаимовръзка	Корелационен коефициент
Здравословно състояние и GSI от SCL-90-R	$r=-0.348$ , $p=0.002$
Тема „Подвижност” и GSI от SCL-90-R	$r=0.434$ , $p<0.001$
Тема „Обичайни дейности” и GSI от SCL-90-R	$r=0.556$ , $p<0.001$
Тема „Болка и неразположение” и GSI от SCL-90-R	$r=0.426$ , $p=0.001$
Тема „Депресия/тревожност” и GSI от SCL-90-R	$r=0.435$ , $p<0.001$

Таблица 21. Корелации между стойностите на индекса за тежест на SCL-90-R и факторите на КЖ измервани от EQ-5D в групата болни със СОСА.

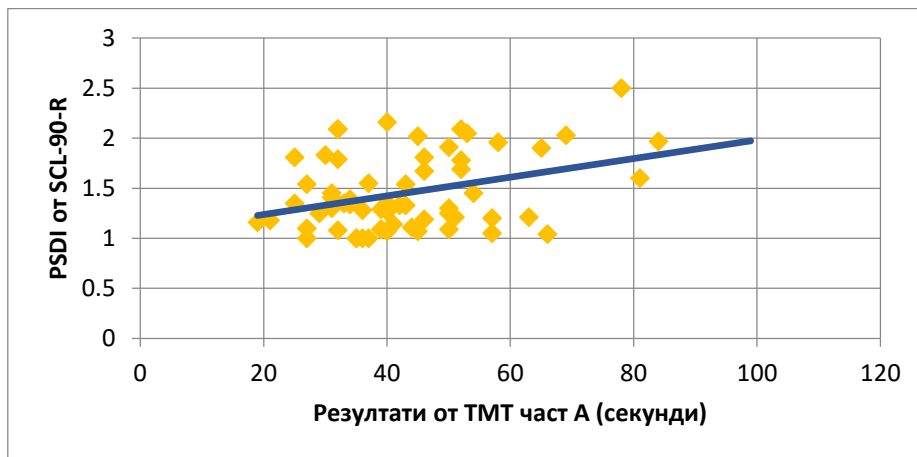
При разглеждане на резултатите за КЖ от EQ-5D на групата болни със СОСА, спрямо резултатите от GSI, се наблюдават значими взаимовръзки по всички изследвани фактори, с изключение на темата „Самообслужване” и са представени на таблица 21. При

анализ на данните от GSI на SCL-90-R в контролната група бе открита само една значима взаимовръзка. Тя е с темата „Депресия и тревожност“ от EQ-5D и е представена със значителна права корелация –  $r=0.61$ ,  $p=0.009$ .

## 6. 2. Интензивност на общото състояние (PSDI)

При анализ на интензивността на общото състояние (PSDI) от SCL-90-R не се открива значимо различие в резултатите на болните със СОСА и контролната група –  $F=1.01$ ,  $p=0.319$ . Резултатите и на двете групи са в границите на референтните норми.

Откриват се няколко значими взаимоотношения при болните със СОСА. Най-силно изразеното от тях е спрямо резултатите от ESS –  $r=0.484$ ,  $p<0.001$ . Друга наблюдавана взаимовръзка е тази с резултатите от TMT част А –  $r=0.349$ ,  $p=0.005$ , представена на фигура 34. Взаимовръзката показва, че по-изразеното нарушение на психомоторната скорост се свързва с по-голяма интензивност на симптомите в общото състояние на пациентите.



Фиг. 34. Корелация между стойностите от индекса на интензивност на общото състояние и резултатите от TMT част А в групата болни със СОСА.

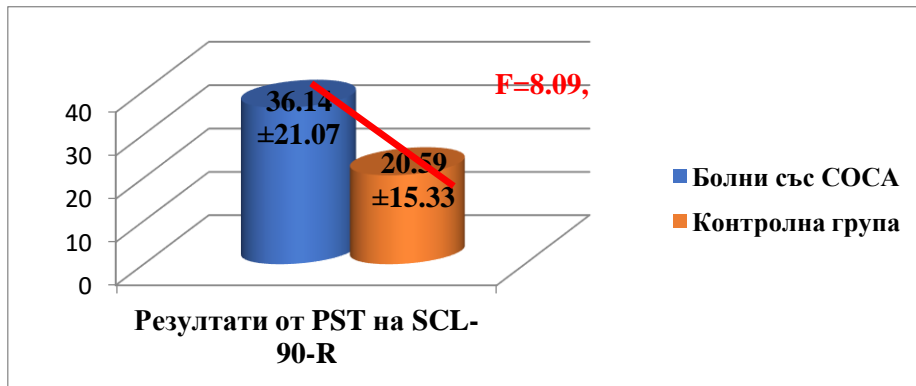
При разглеждане на резултатите за КЖ от EQ-5D на групата болни със СОСА, спрямо резултатите от PSDI, се наблюдават значими взаимовръзки в темите „Подвижност“ ( $r=0.311$ ,  $p=0.013$ ), „Обичайни дейности“ ( $r=0.329$ ,  $p=0.008$ ) и „Депресия/тревожност“ ( $r=0.272$ ,  $p=0.031$ ). При анализ на данните от PSDI в контролната група бе открита само една значима взаимовръзка с темата „Депресия/тревожност“ –  $r=0.531$ ,  $p=0.028$ .

## 6. 3. Брой на отговорите (PST) и сумата от цифровото изражение на отговорите (SCL-Sum)

При анализ на сумата от общия брой положителни отговори в двете изследвани групи се наблюдава значимо различие –  $F=8.09$ ,  $p=0.006$ . Отговорите, съобщаващи за оплакване са повече в групата болни със СОСА (фигура 35).

При анализ на резултатите от фактора PST на болните със СОСА се открива корелация с резултатите от ESS –  $r=0.46$ ,  $p=0.001$ . В допълнение се наблюдават връзки с

всички фактори на КЖ изследвани с EQ-5D изразени в таблица 22. При анализ на резултатите от PST в контролната група се наблюдава само една взаимовръзка, с темата от EQ-5D „Депресия/тревожност” –  $r=0.739$ ,  $p=0.001$ .

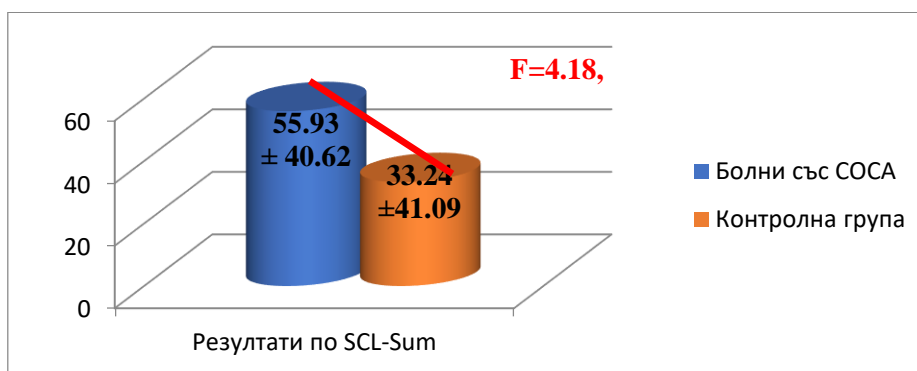


Фигура 35. Сравнение на общия брой положителни отговори в SCL-90-R на болните със СОСА и контролната група.

Взаимовръзка	Корелационен коефициент
Здравословно състояние и PST от SCL-90-R	$r=-0.436$ , $p<0.001$
Тема „Подвижност” и PST от SCL-90-R	$r=0.452$ , $p<0.001$
Тема „Самообслужване” и PST от SCL-90-R	$r=0.344$ , $p<0.001$
Тема „Обичайни дейности” и PST от SCL-90-R	$r=0.537$ , $p<0.001$
Тема „Болка и неразположение” и PST от SCL-90-R	$r=0.479$ , $p<0.001$
Тема „Депресия/тревожност” и PST от SCL-90-R	$r=0.432$ , $p<0.001$

Таблица 22. Корелации между общия брой положителни отговори в SCL-90-R и факторите на КЖ измервани от EQ-5D в групата болни със СОСА.

При анализ на сумата като цифрово изражение на отговорите на отделните въпроси (SCL-Sum) на SCL-90-R, се открива значимо различие между болните със СОСА и контролната група –  $F=4.18$ ,  $p=0.044$ . Сравнението е показано на фигура 36.



Фигура 36. Сравнение на сумата от цифрово изражение на отговорите на отделните въпроси на SCL-90-R при болните със СОСА и контролната група.

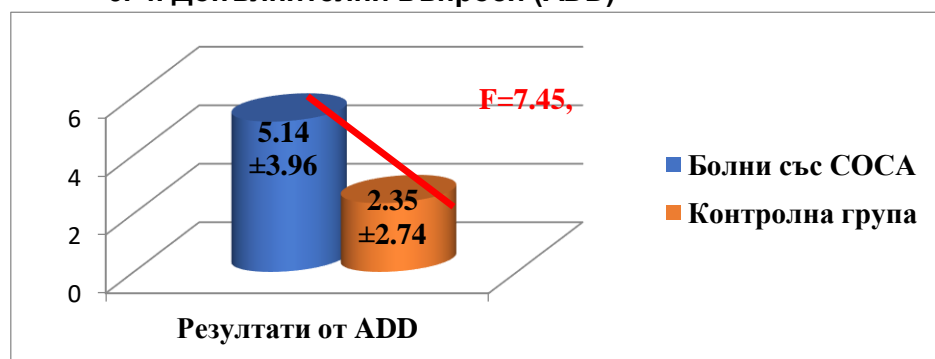


При анализ на резултатите по SCL-Sum на групата болни със СОСА се открива взаимовръзка с получените стойности от ESS –  $r=0.539$ ,  $p<0.001$ . При анализ на резултатите свързани с факторите на КЖ измервани с EQ-5D, не се открива значима връзка единствено с темата „Самообслужване”. Значимите отношения са представени на таблица 23. При анализ на резултатите от SCL-Sum на контролната група се открива единствена зависимост с темата „Депресия/тревожност” от EQ-5D –  $r=0.61$ ,  $p=0.009$ .

Взаимовръзка	Корелационен коефициент
Здравословно състояние и SCL-Sum от SCL-90-R	$r=-0.384$ , $p=0.002$
Тема „Подвижност” и SCL-Sum от SCL-90-R	$r=0.433$ , $p<0.001$
Тема „Обичайни дейности” и SCL-Sum от SCL-90-R	$r=0.555$ , $p<0.001$
Тема „Болка и неразположение” и SCL-Sum от SCL-90-R	$r=0.426$ , $p=0.001$
Тема „Депресия/тревожност” и SCL-Sum от SCL-90-R	$r=0.434$ , $p<0.001$

Таблица 23. Корелации между сумата от цифрово изражение на отговорите на отделните въпроси на SCL-90-R и факторите на КЖ измервани от EQ-5D в групата болни със СОСА.

#### 6. 4. Допълнителни въпроси (ADD)



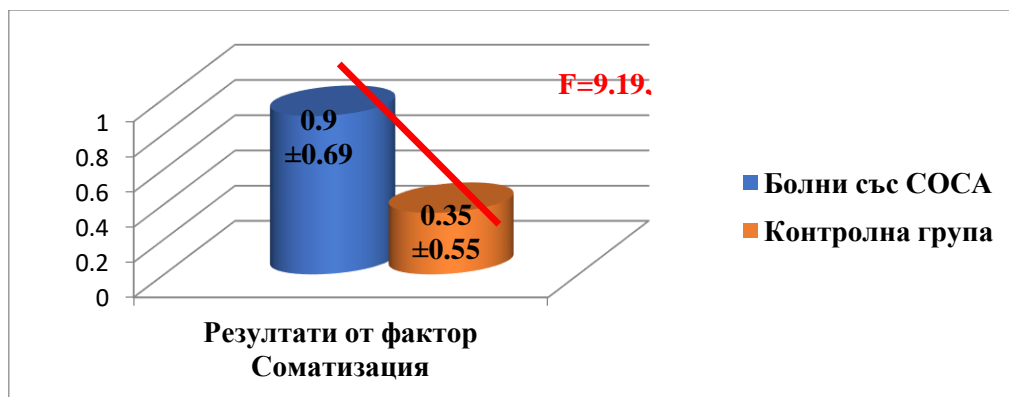
Фигура 37. Сравнение на резултатите от допълнителните въпроси на SCL-90-R при болните със СОСА и контролната група.

При сравнение на резултатите от допълнителните въпроси от SCL-90-R се открива значимо различие между болните със СОСА и контролната група –  $F=7.45$ ,  $p=0.008$ , представено на фигура 37. Обяснение за различието в средните стойности на двете групи може да бъде свързано с това, че три от седемте въпроса са свързани с качеството на съня на изследвания.

При анализ на данните от ADD в групата болни със СОСА се открива връзка с резултатите от ESS –  $r=0.388$ ,  $p=0.004$ . Наблюдават се и взаимовръзки с три теми от описателната част на EQ-5D – „Подвижност” ( $r=0.267$ ,  $p=0.035$ ), „Обичайни дейности” ( $r=0.317$ ,  $p=0.011$ ), „Болка и неразположение” ( $r=0.329$ ,  $p=0.009$ ). При анализ на резултатите от ADD в контролната група се открива една взаимовръзка с темата „Депресия/тревожност” от EQ-5D –  $r=0.519$ ,  $p=0.033$ .

## 6. 5. Соматизация (SOM)

При анализ на резултатите във фактора Соматизация на SCL-90-R се открива значимо различие между болните със СОСА и контролната група –  $F=9.19$ ,  $p=0.003$ , представени на фигура 38. Тези на болните със СОСА са извън границите на референтните стойности. При разглеждане на резултатите по случаи в групата пациенти със СОСА бяха открити 68 (53.13% от групата) лица със стойности над нормативните, а в контролната група 4 (11.76%).



Фигура 38. Сравнение на резултатите от фактора Соматизация на SCL-90-R при болните със СОСА и контролна група.

При болните със СОСА се открива значима връзка с коморбидността ( $r=0.36$ ,  $p=0.047$ ) и стойностите от ESS ( $r=0.374$ ,  $p=0.006$ ). При анализ на резултатите на факторите на КЖ се откриват значими взаимовръзки с всяка тема от анкетата на теста, представени на таблица 24. При анализ на резултатите от фактора Соматизация в контролната група се откриват две взаимовръзки. С темата „Подвижност” от EQ-5D съществува значителна права корелация –  $r=0.54$ ,  $p=0.025$  и значителна права корелация с коморбидността на изследваните, но тя не е статистически значима –  $r=0.569$ ,  $p=0.053$ .

Взаимовръзка	Корелационен коефициент
Здравословно състояние и Соматизация	$r=-0.405$ , $p=0.001$
Тема „Подвижност” и Соматизация	$r=0.643$ , $p<0.001$
Тема „Самообслужване” и Соматизация	$r=0.275$ , $p=0.029$
Тема „Обичайни дейности” и Соматизация	$r=0.628$ , $p<0.001$
Тема „Болка и неразположение” и Соматизация	$r=0.581$ , $p<0.001$
Тема „Депресия/тревожност” и Соматизация	$r=0.298$ , $p=0.018$

Таблица 24. Корелации между стойностите на фактора Соматизация на SCL-90-R и факторите на КЖ в групата болни със СОСА.

## 6. 6. Обсесивност-компулсивност (О-С)

При анализ на резултатите от фактора, измерващ обсесивно-компулсивна симптоматика не се открива значимо различие между двете групи –  $F=2.51$ ,  $p=0.117$ . Средните стойности, измерващи обсесивно-компулсивни симптоми и на двете групи са в

границите на референтните норми. При разглеждане на резултатите по случаи в групата пациенти със СОСА бяха открити 26 (20.31% от групата) лица със стойности над нормативните, в контролната група – 4 (11.76%).

При анализ на резултатите от фактора измерващ обесивно-компулсивна симптоматика в групата болни със СОСА бе открита значима взаимовръзка със стойностите от ESS –  $r=0.426$ ,  $p=0.001$ . Откриват се взаимовръзки и с всички фактори на КЖ измервани от EQ-5D, представени на таблица 25. В контролната група не се откриват специфични взаимовръзки с резултатите за О-С на SCL-90-R.

Взаимовръзка	Корелационен коефициент
Здравословно състояние и Обесивност-компулсивност	$r=-0.311$ , $p=0.013$
Тема „Подвижност” и Обесивност-компулсивност	$r=0.345$ , $p=0.006$
Тема „Самообслужване” и Обесивност-компулсивност	$r=0.261$ , $p=0.039$
Тема „Обичайни дейности” и Обесивност-компулсивност	$r=0.465$ , $p<0.001$
Тема „Болка и неразположение” и Обесивност-компулсивност	$r=0.376$ , $p=0.002$
Тема „Депресия/тревожност” и Обесивност-компулсивност	$r=0.389$ , $p=0.002$

**Таблица 25. Корелации на фактора измерващ обесивно-компулсивна симптоматика и факторите на КЖ измервани от EQ-5D в групата болни със СОСА.**

### 6. 7. Междуличностна сензитивност (INT)

Анализът на резултатите от фактора измерващ междуличностна сензитивност показва, че между двете групи няма значимо различие –  $F=2.01$ ,  $p=0.16$ . При анализ на резултатите по случаи, в групата болни със СОСА 18 (14.06%) лица са със стойности извън нормативните, а в контролната 4 (11.76%).

При болните със СОСА се открива значима връзка с резултатите от ESS –  $r=0.404$ ,  $p=0.001$ . В допълнение се откриват връзки с темите „Обичайни дейности” ( $r=0.404$ ,  $p=0.001$ ) и „Болка и неразположение” ( $r=0.256$ ,  $p=0.043$ ). При анализ на резултатите в контролната група се открива само една значима взаимовръзка – с темата от EQ-5D „Депресия/тревожност” –  $r=0.673$ ,  $p=0.003$ .

### 6. 8. Депресия (DEP)

При анализ на фактора на SCL-90-R, измерващ симптоми на депресия не се наблюдава значимо различие между болните със СОСА и здравите лица –  $F=0.811$ ,  $p=0.371$ . Допълнителен анализ по случаи показва, че в групата болни със СОСА 38 лица (29.69%) са с изразени депресивни симптоми, а в контролната група – 10 (29.41%) човека.

При групата болни със СОСА, се открива значимо взаимоотношение със стойностите от ESS –  $r=0.568$ ,  $p<0.001$ . Наблюдават се и четири взаимовръзки с факторите на КЖ измервани от EQ-5D представени на таблица 26. При анализ на резултатите в контролната група не са открити значими взаимовръзки с фактора измерващ депресия.

Взаимовръзка	Корелационен коефициент
Здравословно състояние и Депресия	$r=-0.399, p=0.001$
Тема „Подвижност” и Депресия	$r=0.392, p=0.001$
Тема „Обичайни дейности” и Депресия	$r=0.513, p<0.001$
Тема „Болка и неразположение” и Депресия	$r=0.337, p=0.007$

Таблица 26. Корелации между фактора измерващ симптоми на депресия и факторите на КЖ измервани от EQ-5D в групата болни със СОСА.

### 6. 9. Тревожност (ANX)

При анализ на резултатите от фактора на SCL-90-R, измерващ симптоми на тревожност не се открива значимо различие между двете групи –  $F=3.699, p=0.058$ . При анализ на резултатите по случаи в групата болни със СОСА се открива, че 26 лица (20.31%) са с изявиени симптоми на тревожност, а в контролната група 2 участника (5.88%).

При болните със СОСА се наблюдават значими връзки със средните стойности на изследваните с ESS –  $r=0.485, p<0.001$ , и факторите на КЖ изследвани с EQ-5D (таблица 27). В групата на здравите лица, не се открива наличието на значими взаимовръзки.

Взаимовръзка	Корелационен коефициент
Здравословно състояние и Тревожност	$r=-0.435, p<0.001$
Тема „Подвижност” и Тревожност	$r=0.393, p=0.001$
Тема „Самообслужване” и Тревожност	$r=0.266, p=0.035$
Тема „Обичайни дейности” и Тревожност	$r=0.509, p<0.001$
Тема „Болка и неразположение” и Тревожност	$r=0.354, p=0.004$

Таблица 27. Корелации между фактора измерващ симптоми на тревожност и факторите на КЖ измервани от EQ-5D в групата болни със СОСА.

### 6. 10. Враждебност (HOS)

При анализ на резултатите от фактора на SCL-90-R, измерващ враждебност в двете групи не се открива значимо различие –  $F=2.2, p=0.142$ . При анализ по случаи, в групата болни със СОСА са открити 10 лица (7.81%) с мисли и симптоми на раздразнение, агресия и гняв, а в контролната група 4 лица (11.76%).

При анализ на резултатите и в двете групи се наблюдават взаимовръзки с два от факторите измерващи КЖ чрез EQ-5D. При темата „Обичайни дейности” в групата болни със СОСА се наблюдава умерена права корелация –  $r=0.351, p=0.005$ . В групата здрави лица това отношение е  $r=0.556, p=0.02$ . При темата „Депресия/тревожност” в групата болни със СОСА се наблюдава умерена права корелация –  $r=0.425, p=0.001$ . В контролната група тя е значителна права корелация –  $r=0.558, p=0.02$ . В групата болни със СОСА се наблюдава специфична взаимовръзка със стойностите от ESS –  $r=0.473, p<0.001$ .

## 6. 11. Фобийна тревожност (PHOB)

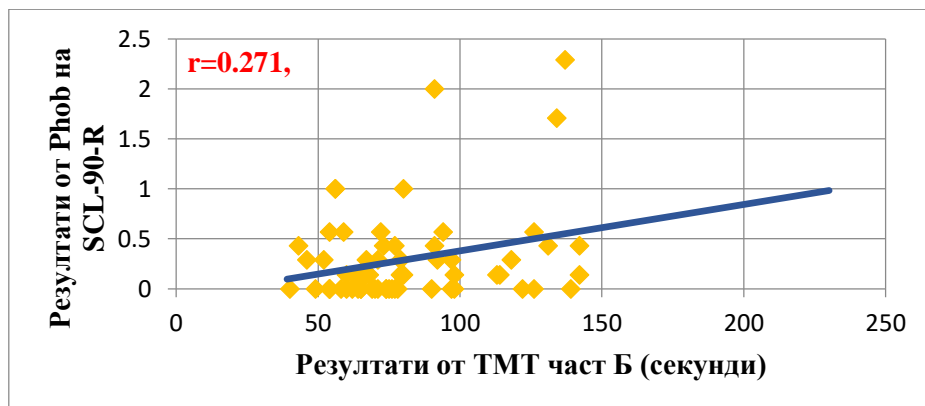
При анализ на резултатите от фактора на SCL-90-R, измерващ симптомите на фобийна тревожност не се наблюдава значимо различие между болните със СОСА и здравите лица. При анализ по случаи, 11 лица (8.59%) от болните със СОСА и 3 лица (8.82%) от контролната група имат резултати над рамките на нормата.

При анализ на резултатите за симптоми на фобийна тревожност, в контролната група, не се откриват значими взаимовръзки с други фактори. В групата болни със СОСА се наблюдава връзка с резултатите от ESS –  $r=0.35$ ,  $p=0.01$ . Наблюдава се и връзка с резултатите от TMT част Б, представена на фигура 39 –  $r=0.271$ ,  $p=0.032$ .

В допълнение се наблюдават и две взаимовръзки с продължителността на фаза 1 и 2 на NREM съня, но тези отношения се изразяват в слаби корелационни връзки и не са статистически значими. При анализ на връзката между факторите на КЖ и фобийната тревожност се откриват връзки с всички фактори без един – темата „Самообслужване“, представени на таблица 28.

## 6. 12. Параноидни тенденции (PAR)

При анализ на резултатите за параноидни тенденции чрез SCL-90-R не се открива значима разлика между двете групи. При анализ по случаи, в групата болни със СОСА, 35 лица (27.34%) имат симптоми свързани с параноидно поведение, като базисно разстройство на мисленето. Това се наблюдава и при 8 (23.5%) от здравите лица. В допълнение, в групата болни със СОСА 14 души (10.94%) имат резултати под референтните норми, които също могат да бъдат обвързани със симптоми на параноидни тенденции.



Фигура 39. Корелация между стойностите на фактора измерващ симптоми на фобийна тревожност и резултатите от TMT част Б в групата болни със СОСА.

При анализа на резултатите за параноидни тенденции за връзка с други изследвани фактори, в групата болни със СОСА се открива връзка с ESS –  $r=0.429$ ,  $p=0.001$ . Подобни връзки се наблюдават и с някои от темите от описателната част на EQ-5D – „Обичайни дейности” ( $r=0.35$ ,  $p=0.005$ ), „Болка и неразположение” ( $r=0.295$ ,  $p=0.015$ ) и „Депресия/тревожност” ( $r=0.33$ ,  $p=0.007$ ).. В групата на здравите лица се открива значима връзка с темата „Депресия/тревожност” –  $r=0.728$ ,  $p=0.001$ .

Взаимовръзка	Корелационен коефициент
Здравословно състояние и Фобийна тревожност	$r=-0.341, p=0.006$
Тема „Подвижност” и Фобийна тревожност	$r=0.327, p=0.009$
Тема „Обичайни дейности” и Фобийна тревожност	$r=0.458, p<0.001$
Тема „Болка и неразположение” и Фобийна тревожност	$r=0.33, p=0.008$
Тема „Депресия/тревожност” и Фобийна тревожност	$r=0.436, p<0.001$

Таблица 28. Корелации между фактора измерващ симптоми на фобийна тревожност и факторите на КЖ измервани от EQ-5D в групата болни със СОСА.

### 6. 13. Психотизъм (PSY)

При анализ на резултатите от фактора на SCL-90-R, измерващ симптоми на психотизъм не се открива значимо различие между двете групи. При анализ на данните по случаи в групата болни със СОСА 31 лица (24.22%) имат резултати обвързани със симптоми на отчуждение и първични белези на психотизъм, а в контролната група при 2 лица (5.88%).

Анализът на резултатите за връзка на стойностите от фактора измерващ симптоми на психотизъм, не открива значими отношения в контролната група. При болните със СОСА се наблюдава връзка с резултатите от ESS –  $r=0.533, p<0.001$  и се наблюдава връзка с повечето фактори на КЖ (с изключение на темата „Самообслужване”), представени в таблица 29.

Взаимовръзка	Корелационен коефициент
Здравословно състояние и Психотизъм	$r=-0.36, p=0.004$
Тема „Подвижност” и Психотизъм	$r=0.258, p=0.041$
Тема „Обичайни дейности” и Психотизъм	$r=0.4, p=0.001$
Тема „Болка и неразположение” и Психотизъм	$r=0.265, p=0.036$
Тема „Депресия/тревожност” и Психотизъм	$r=0.392, p=0.001$

Таблица 29. Корелации между фактора измерващ симптоми на психотизъм и факторите на КЖ измервани от EQ-5D в групата болни със СОСА.

### V. Обсъждане

За изпълнение на основните цел и задачи, и доказване на работната хипотеза в настоящото проспективно проучване изследвахме 224 пациенти с полисомнографски доказан синдром на обструктивна сънна апнея и сравнихме получените резултати с тези на контролна група от 52 здрави лица.

По тежест на заболяването определена чрез АХИ установяваме, че 82 болни със СОСА са с умерена или лека степен на заболяването (36.6%), 114 лица (50.9%) са с тежка по степен СОСА, а 28 лица (12.5%) попадат в границите на нормата. Лицата, при които се установяват нормални полисомнографски показатели са на лечение с НИВ. По литературни данни се сравняват пациенти с лека, средна и тежка степен на СОСА, но не и такива с нормални показатели на АХИ. Използвайки ключови думи и данни от PubMed, и достъпните психологически публикации по тази тема не сме открили източници, в които да

бъдат анализирани комплексно клинични и психологични данни при пациенти със СОСА и нормални полисомнографски показатели на фона на лечение с НИВ.

Освен общата извадка, вторият начин на разпределение, който използваме, разглежда болните със СОСА през три подгрупи. Във връзка с това извадката пациенти се разделя на – новодиагностицирани (96 лица, 42.9% от болните със СОСА); лекуващи се с НИВ (81 лица, 36.1%); и пациенти без лечение с НИВ (47 лица, 21%). В тези подгрупи за начало на болестта се приема датата на проведената първи ПСГ, доказал обективно заболяването. Не сме срещали литературни данни за анализ на клиничен и психологически статус при така разпределени подгрупи.

Разпределението по пол на изследваните лица в настоящото проучване показва, че значимо повече от тях в групата болни със СОСА са от мъжки пол – приблизително 3.6:1. То е аналогично и в трите подгрупи. В контролната група се наблюдава подобно разпределение по пол. По данни на редица автори, съотношението мъже/жени сред изследваните от тях болни, потвърждава получените от нас данни.

### **1. Фактори с възможно влияние върху когнитивното функциониране, афективното състояние и характеристиките на личността**

Средната възраст на изследваните пациенти със СОСА е 51.96 години, а тази на групата здрави лица е 48.52. Наблюдава се тенденция на значимо различие ( $p=0.044$ ), което се дължи на по-високата средна възраст в подгрупата болни на лечение с НИВ – 54.52 години при  $p=0.002$  спрямо здравите лица. Тази тенденция спрямо контролната група може да бъде пренебрегната заради липсата на значима разлика спрямо другите две подгрупи пациенти със СОСА, формиращи 63.9% от общата извадка. С оглед основната цел на проучването, изследване на психологически статус (когнитивен, афективен и личностен) на болните със СОСА, е приета горна възрастова граница от 75 години. По този начин се изключва влиянието на възрастовия фактор при анализа на резултатите. Средната възраст на болните от СОСА в настоящото проучване е съпоставима с тази на изследваните пациенти в по-голямата част от изследвания по темата на български и чужди автори и едно от най-мащабните проучвания на СОСА – Wisconsin Cohort Study.

При анализ на данните за образование на изследваните със СОСА преобладават лицата със средно образование (72.1%). С висше образование са 25.6% от групата. При контролната група здрави лица 48.1% са със средно образование, а 50% са с висше. Анализът на този фактор показва, че при сравнението на двете групи, той няма значимо влияние в нито един от използваните методи за изследване на невропсихологическия статус.

В нашето проучване, разгледахме превалирането на съпътстващи заболявания при изследваните лица, които не са част от изключващите критерии. Анамнестично установените съпътстващи заболявания имат значимо по-малко влияние върху когнитивното функциониране на изследваните от нас лица, в сравнение със СОСА. Но наличието на допълнителни заболявания при изследваните индивиди могат да повлияят афективните и личностни промени. Според получените от нас данни се установява

превалиране на едно или повече съпътстващи заболявания при пациентите със СОСА (91% от групата). Съществува значима разлика в коморбидитета в сравнение с контролната група –  $p < 0.001$ . При анализ на резултатите в подгрупите откриваме аналогично разпределение на случаите и отношение спрямо контролната група.

Затлъстяването е един от основните рискови фактори свързани с развитието на СОСА. По данни на Kryger и съавт. (2017), Pięrobon и съавт. (2008) и СЗО, се установява връзка между обезитета и тежестта на СОСА. В нашето проучване сме направили обща оценка на антропометричните данни чрез измерване на ИТМ. В общата извадка болни със СОСА установяваме, че този показател е средно 36.91 (затлъстяване II-ра степен), при статистически значимо различие от  $p < 0.001$  спрямо контролната група (ИТМ 26.35, наднормено тегло). При анализ в подгрупите установяваме аналогични резултати спрямо здравите лица при  $p < 0.001$  за всички групи. Въпреки че единствено болните без лечение с НИВ попадат в по-ниската група на затлъстяване (I-ва степен), не се открива значимо различие в сравнението на резултатите между подгрупите. Групата на новодиагностицираните пациенти е очаквано с най-висока стойност на ИТМ (горна граница на затлъстяване II-ра степен). Подобни резултати при изследване на 173 пациента с доказана СОСА представят Д. Тасков и съавт. (2017), като потвърждават получените от нас данни, както и тези от световната литература.

Анализът на резултатите в нашето проучване, измерващи ексцесивната дневна сънливост, основен клиничен симптом при СОСА, показват значимо различие между изследваните болни и контролната група здрави лица ( $p < 0.001$ ). Средните стойности в групата болни със СОСА са 11.52. Това са резултати, попадащи в рамките индикиращи ексцесивна дневна сънливост. От данните на български автори и от световната литература се цитират подобни на нашите резултати като се съобщават средни стойности от 10 до 15 точки в зависимост от степента на заболяването. Аналогични са данните за степента на ексцесивната дневна сънливост при пациентите от трите изследвани подгрупи спрямо здравите лица при  $p < 0.001$ . В допълнение се отчита и значимо различие между резултатите на новодиагностицираните и болните без лечение с НИВ, и тези на групата на терапия с НИВ при  $p < 0.001$ . Средните стойности от ESS на групата болни със СОСА на лечение с НИВ е 9.29 – резултати са на границата на референтната норма. Тези данни се потвърждават от описаните в световната литература.

Клиничното протичане на СОСА променя значимо качеството на живот на пациентите, като нарушава ежедневната им дейност, физическото, социално и емоционално здраве. По данни на Fermon и съавт. (2017) и Stranks и Growe (2016), от клинични и популационно базирани проучвания, показват, че пациентите със СОСА има значимо влошено КЖ. Получените от нас резултати при анализ на EQ-VAS от EQ-5D показват самооценка на КЖ при общата извадка болни със СОСА със средна стойност 65.98, като в подгруповия анализ се установяват аналогични резултати. Те са значимо по-ниски от средната стойност на самооценка на КЖ в контролната група – 84.28 при  $p = 0.006$  спрямо новодиагностицираните и  $p < 0.001$  спрямо общата извадка и другите две подгрупи.

Чрез анализ на пет-измерната описателна скала на EQ-5D ние оценяваме пет основни категории на КЖ. При резултатите на изследваните лица със СОСА на тема



„Подвижност” установяваме, че 132 лица (59%) имат умерени по степен оплаквания, спрямо 11 (22%) от здравите контроли ( $p < 0.001$ ). В темата „Самообслужване“ 51 пациента със СОСА (23%) са посочили, че имат умерени оплаквания, спрямо липса на оплаквания в контролната група, при  $p < 0.001$ . В категорията „Обичайни дейности” при болните със СОСА 5 човека (2%) имат тежки затруднения, а 97 (40%) са с умерени затруднения – общо 42% от извадката. От контролната група само 6 лица (11%) са с умерени затруднения, което показва значимо различие при  $p < 0.001$ . В категориите „Болка и неразположение” и „Депресия/тревожност” не се наблюдава значимо различие в резултатите на двете групи. Сред болните със СОСА 9 души (4%) съобщават за силно изразени болка и неразположение, каквито не се наблюдават при здравите лица. В темата „Депресия/тревожност” 13 (6%) съобщават за тежки симптоми на депресия или тревожност, докато в контролната група не се установяват подобни данни.

В България, КЖ при пациенти със СОСА като отделен показател в сравнение със здрави лица е изследвано единствено от Д. Петкова (2009), но чрез друг въпросник – SF36 Health Survey Questionnaire. Подобно на нашите резултати тя установява значима разлика между групите и влошено КЖ в групата болни със СОСА. Нашите данни са в съответствие на тези публикувани от Bonsignore и съавт. (2012), Baldwin и съавт. (2001) и Harris и съавт. (2009). Според Cochrane анализ осъществен от Gilles и съавт. (2006) се съобщава за същия ефект от лечението с НИВ на СОСА. В противоречие на това, мета-анализ на проучвания за периода 1966-2007 г. на Maseu и съавт. (2010) при сравнение на резултати на лекувани с НИВ и нелекувани контроли, установяват, че КЖ не се променя, а се подобряват само физикалните клинични изяви като намалена дневна сънливост и повишена жизненост и бодрост. Получените от нас резултати потвърждават частично данните публикувани от Maseu и съавт., тъй като не установяваме значима разлика в показателите за влошено КЖ на трите подгрупи.

За определяна на тежестта на сънната апнея и промените на структурата на съня при пациентите със СОСА се основаваме на данните от проведените нощни полисомнографски записи. Нашите резултати показват средна стойност на общата извадка болни със СОСА от 35.86 АХИ. Тези стойности попадат в границите на референтните резултати за тежка форма на СОСА.

По данни от световната литература, в проведените изследвания най-голям е процента на изследвани пациенти с тежка форма на СОСА при стойности на АХИ над 30. Съществува голяма разлика между средните стойности при изследваните лица в различните проучвания, включително и на български автори, както и в изследвания брой болни – от 17 до няколко хиляди души в големи рандомизирани кохортни проучвания (Д. Петкова (2009); М. Димитрова (2018); Р. Билюков (2019); Д. Тасков и съавт. (2017); Ohayon и съавт. (2007); Banks и съавт (2017); и др.). Има единични публикации, които разглеждат пациенти с лека и средна степен на болестта с АХИ стойност между 10 и 30. Получените от нас резултати също потвърждават превалиране на пациентите с тежка форма на СОСА.

В настоящото проучване ние изследваме АХИ в три подгрупи, разделени по признак на лечение с НИВ към момента на ПСГ. Те показват значимо различие между

трите групи ( $p < 0.001$ ) за всяко междугрупово сравнение. Най-висока стойност на АХИ установихме при новодиагностицираните болни със СОСА – 57.53. Тези резултати са аналогични с данните на част от цитираните автори. В тази подгрупа 78.1% от изследваните са с тежка степен на заболяването. При пациентите без лечение с НИВ имаме подобен дял на болните с тежка СОСА – 68.1%, но при значимо по-ниско АХИ – 38.8. Разликата може да бъде обяснена с това, че пациентите от тази група знаят за своето заболяване от по-дълъг период от време, и въпреки че не провеждат апаратно лечение се опитват да контролират и лекуват състоянието си чрез допълнителни терапевтични методи. В подгрупата на лечение с НИВ установяваме стойност на АХИ от 10.52, като преобладават пациентите с лека форма на болестта (53.1% от групата) и тези със стойности в границите на референтните норми (34.6%). Пациентите с резултати показващи нормално състояние са характерни единствено за тази група. В групата на лечение с НИВ се наблюдават само 12.3% лица с умерена или тежка форма на СОСА, като обяснение за това може да бъде лошо придържане към терапията. Не сме срещали в публикации на други автори подобен тип разпределение, подгрупов анализ, и сравнение. Анализът на резултатите в трите подгрупи, показва, че те имат характерни отличителни черти свързани с основния индекс за оценка на тежстта на СОСА и могат да бъдат разглеждани като самостоятелни групи.

Нормалният сън е свързан с циклите бодърстване-сън базирани се на денонощните ритми, които са активен процес. Нормалният сън при човека е съставен от две качествено различни състояния NREM и REM фази, които се редуват циклично в хода на съня. При СОСА се променя съотношението между фазите на съня, което е свързано с нарушение на структурата му. Според данни на някои автори това е свързано с тежестта на СОСА и влияе върху клиничните ѝ изяви, и психологическото функциониране на болните – Kryger и съавт. (2017); Riha и съавт. (2012); Shahveisi и съавт (2018); American Academy of Sleep Medicine (2005).

От резултатите на ПСГ записите на изследваните болни със СОСА, установяваме промяна на архитектурата на съня. Тя е нарушена, не само в цялата извадка болни, но и в трите подгрупи. Във фаза 1 на NREM наблюдаваме удължаване на средната ѝ продължителност в цялата извадка болни – 8.9%. Аналогични промени установяваме и в подгрупите, като най-изразени те са сред пациентите без лечение с НИВ – 12.8%. Най-близко до границите на нормата е продължителността на фаза 1 на NREM съня в групата на лечение с НИВ – 7.4%.

Във фаза 2 на NREM съня ние установяваме скъсяване на продължителността под нормата за общата извадка болни със СОСА – 43.2% от съня. В подгрупите наблюдаваме подобни резултати сред пациентите без лечение с НИВ и групата на новодиагностицираните – съответно 42.8% и 37.6%. При пациентите на лечение с НИВ, средната продължителност на фаза 2 е в рамките на референтните граници – 46%.

Резултатите от анализа на продължителността на бавновълновия сън (фази 3 и 4 на NREM съня) показва голямо удължаване спрямо нормативните стойности – 35.7% за цялата извадка болни със СОСА. Най-силно това удължаване е изразено в групата на новодиагностицираните – 49.2%. Най-близко до нормативните граници е групата на

лечение с НИВ. Съществува тенденция за значимо различие в продължителността на бавновълновия сън в групата на лечение с НИВ, спрямо другите две групи – съответно  $p=0.052$  и  $p<0.001$ .

Нашите резултати показват най-изразени промени в REM фазата на съня. В общата извадка болни със СОСА тя е силно скъсена – 6.4% от съня. Най-силно намалена продължителност се наблюдава при двете групи без апаратно лечение – 4.2% при новодиагностицираните и 4.7% в групата болни без лечение с НИВ. Скъсена, но в значимо по-малка степен спрямо другите две групи ( $p=0.004$  и  $p=0.006$ ) е REM фазата на съня при болните на лечение с НИВ – 8.3%.

В повечето от публикациите в световната литература изследващи архитектурата на съня при болни със СОСА се съобщава за променено съотношение на продължителността на NREM и REM съня. Установява се увеличение на фаза 1 на NREM и скъсяване на фаза 3 и 4, и REM съня. Фаза 2 на NREM е удължена или в норма. Други автори намират, че от обединените в бавновълнов сън фази на NREM съня 3 и 4 е скъсена само фаза 4, което може да обясни удължената продължителност на фази 3 и 4 в нашите резултати. Подобни резултати описват Ratnavadivel и съавт. (2009), и Ohayon и съавт. (2004). Redline и съавт. (2004) отчитат, в изследване сред 2 685 лица, че възрастта е фактор, който променя архитектурата на съня и удължава бавновълновия сън. Обвързано с по-високата средна възраст в изследваната от нас извадка пациенти със СОСА, това може да обяснява удължените фаза 3 и 4 на NREM съня. В световната литература тежестта на СОСА се свързва със скъсяването на REM фазата, което се приема като един от основните фактори за развитие на коморбидни състояния, включително и промени в психологическия статус. Тези резултати за скъсяване на REM фазата на съня, потвърждават получените данни в нашето изследване. Подобни резултатит установяват Р. Билюков (2019), Д. Петкова (2009) и Roth и съавт. (2007).

При пациентите със СОСА характерно нарушение на съня е неговото фрагментиране чрез множество микросъбуждания, които са важен компонент нарушаващ качеството и ефикасността му. В нашето проучване фрагментацията на съня е изследвана чрез ARO индекс. Получените данни показват резултати в границите на референтните норми – 20.4. При анализа на данните в подгрупите установихме характерни стойности за всяка една група. Болните без лечение с НИВ имат резултати над нормативните – 30.3 и са единствената група с подобен категоричен резултат. В групата на новодиагностицираните се наблюдава ARO индекс, който е в горната граница на нормата. В подгрупата болни на лечени с НИВ се установяват най-ниски нива на ARO индекса – 13.9, в границите на референтните норми. Това се изразява в значимо по-малко микросъбуждания спрямо другите две групи –  $p<0.001$ .

Нарушената архитектура и фрагментацията на съня са важни фактори за нарушения в психологическия статус при пациентите със СОСА. Подобни резултати, потвърждаващи нашите данни, са съобщени от редица автори – Jordan и съавт. (2014), Franklin и съавт. (2015), Dean и съавт. (2016), и др.

Една от основните характеристики на СОСА е настъпването на десатурация по време на апноично/хипопноичните паузи, повече от 4% спрямо долната референтна

граница от SpO<sub>2</sub> от 90%. Според различни автори повтарящата се нощна десатурация и хипоксия са основни фактори повлияващи различни жизненоважни органи и системи. Мозъчната тъкан е най-чувствителна и промените, които настъпват в нея водят до нарушения в психологичния и неврологичен статус.

В нашето проучване, данните за средна нощна сатурация сред общата извадка болни със СОСА са 91.66%. Тази стойност е над граница от 90%, тъй като в нея са включени и лицата на лечение с НИВ. В подгруповия анализ установяваме средни стойности на SpO<sub>2</sub> под долната референтна граница както следва: 89.83% при новодиагностицираните; и 88.58% в групата без лечение с НИВ. При пациентите на лечение с НИВ се установяват средни резултати в рамките на нормата – 93.62%. Откриваме значимо различие между тази група и другите две подгрупи при  $p < 0.001$ .

В световната литература се съобщава, че при пациентите със сънна апнея преобладава десатурация, като в зависимост от статута на пациентите с или без лечение с НИВ тя варира от нормални стойности до SpO<sub>2</sub> от 87% (Kim и съавт (2014), Bostanci и съавт (2015)).

При анализа на минималните стойности на SpO<sub>2</sub> по време на сън в нашето проучване, установяваме среден резултат от 74.3% в общата извадка болни със СОСА. Най-ниски, без значима разлика, са минималните стойности на SpO<sub>2</sub> в подгрупите на новодиагностицираните (SpO<sub>2</sub> 65.18%) и болните без лечение с НИВ (SpO<sub>2</sub> 67.32%). Резултати на минималната SpO<sub>2</sub> по време на сън в групата болни на лечение с НИВ е значимо по-висока от тази в другите две подгрупи – 82.17% при  $p < 0.001$ .

Според данни от литературни източници (Verbaecken и съавт. (2012); Selim и съавт. (2018); Piper и съавт. (2008); и Д. Петкова (2009)) средните най-ниски стойности на SpO<sub>2</sub> са аналогични на получените от нас резултати.

Анализът на времето прекарано със SpO<sub>2</sub> под 90% по време на сън за общата извадка болни със СОСА в нашето проучване, показва средна продължителност от 96.15 минути. В подгруповия анализ установяваме, че то е най-продължително при новодиагностицираните пациенти – 167.76 минути. В подгрупата болни без терапия с НИВ средната продължителност е 132.55 минути. Най-кратко време със SpO<sub>2</sub> е прекарано в групата на лечение с НИВ – 43.38 минути, като се установява значимо различие между трите подгрупи при  $p < 0.001$ . Това е в съответствие с проучвания на редица автори, които не могат да определят референтни граници за минимална и максимална продължителност на SpO<sub>2</sub> под 90% по време на сън – Busl и съавт. (2010); Lee и съавт (2011); McNicholas (2017).

## **2. Когнитивни нарушения при СОСА**

Една от основните задачи за изпълнение на целта на дисертационния труд е изследването на когнитивните функции и връзката между факторите свързани със СОСА и тяхното влияние. За практическо изпълнение на поставената цел сме използвали подбрана батерия от тестове, които изследват както общите когнитивни способности, така

и отделни функции като внимание, психомоторна скорост, памет и екзекутивни способности.

Анализът на резултатите за общо когнитивно функциониране е измерено чрез два модела на точкуване на въпросника MMSE. Те показват значимо различие между болните със СОСА и контролната група при  $p=0.027$  и  $p=0.018$ .

При анализ на резултатите в подгрупите се установяват стойности в рамките на тези на общата извадка болни със СОСА, но само при новодиагностицираните (27.94) са значимо по-слаби от тези на контролната група при  $p=0.003$ . Анализът на модифицираното точкуване добавя и значимо различие между пациентите със СОСА без лечение с НИВ и контролната група при  $p=0.018$ . Тези данни показват, че болните на лечение с НИВ имат най-добре запазени когнитивни способности.

В нашето изследване открихме следните корелационни връзки с общото когнитивно състояние изследвано чрез MMSE в цялата извадка болни със СОСА. При факторите на КЖ изследвани чрез EQ-5D, намираме връзка между темата „Депресия/тревожност“ и общото когнитивно състояние. Обратни слаби корелационни връзки показват, че по-високата степен на съобщени оплаквания е свързана с по-ниски резултати в MMSE –  $r=-0.183$ ,  $p=0.025$  за стандартното точкуване и  $r=-0.212$ ,  $p=0.009$  за модифицираното. Те потвърждават данните цитирани и от други автори като Jing и съавт. (2008), Glebocka и съавт. (2006), и Shoib и съавт. (2017).

Установяваме, че по-тежката степен на заболяването и съответно по-високата стойност на АХИ са свързани с повече задръжки в общото когнитивно функциониране. Тези връзки са изразени с обратни слаби корелации и се наблюдават и в двата метода на точкуване на MMSE при най-висока стойност на  $p=0.045$ . Нарушената архитектура на съня изразена в скъсяването на фаза 2 на NREM съня е свързана с по-ниски резултати по MMSE. Това се изразява със слаба права корелация при  $p=0.013$  за стандартното точкуване на въпросника. Подобни резултати са описани от Andreou и съавт. (2012), Osman и съавт. (2018), и Stranks и съавт. (2016).

При подгруповия анализ открихме специфични връзки за всяка една от трите групи. В групата на новодиагностицираните се наблюдава обратна слаба към умерена корелация с възрастта на пациентите. Това показва, че при пациентите с по-напреднала възраст има по-изразени задръжки на общото когнитивно функциониране. В две от подгрупите се наблюдава връзка с темата „Депресия/тревожност“ от EQ-5D. Това отношение е аналогично на данните в общата извадка, но е по-силно изразено. В групата на пациенти със СОСА без лечение с НИВ се наблюдава връзка с темата „Болка и неразположение“ – в двата метода на точкуване ( $r=-0.348$ ,  $p=0.026$  и  $r=-0.386$ ,  $p=0.013$ ). Тези отношения показват, че симптомите на болка и неразположение водят до повече задръжки в общото когнитивно функциониране.

За групата на лечение с НИВ се открива специфична връзка с нарушената архитектура на съня свързана с фаза 1 на NREM съня ( $r=-0.238$ ,  $p=0.048$ ). Тя показва, че удължаването на фаза 1 на NREM е свързано с по-изразени задръжки в когнитивните способности.

Тестът MMSE дава представа за общото когнитивно функциониране, но може да се използва основно като скринингова оценка, тъй като не е достатъчно сензитивен за установяване на конкретни увреди. Нашите данни са в съответствие с публикациите в световен мащаб и показват тенденция на по-нарушено общо когнитивно функциониране при болните със СОСА.

Паметта е способността да се кодира, запазва и припомня информация. В клиничната практика тя се разделя условно на два основни вида – краткосрочна (фиксация на паметта) и дългосрочна (репродукция на паметта). В нашето изследване за оценка на паметта сме използвали теста „Заучаване на 10 думи”.

При изследване на фиксацията на паметта, анализът на резултатите показва значимо различие между болните със СОСА и контролната група здрави лица при  $p=0.001$ . Данните ни показват, че участниците от контролната група имат значимо по-запазени когнитивни функции свързани с внимание, концентрация, разпределяемост на вниманието и краткосрочна памет. При анализ на резултатите в подгрупите се наблюдава аналогично значимо по-слаба фиксация на паметта, както следва:  $p=0.001$  при новодиагностицираните,  $p=0.015$  при пациентите на лечение с НИВ и подобна тенденция при тези без апаратно лечение. В групата болни със СОСА се установяват 37 (16.5% от групата) лица с умерено нарушение на фиксацията на паметта. В контролната група само 1 изследван (2%) е с такава степен нарушение. В допълнение в групата болни със СОСА се наблюдават 5 случая (2.2%) на значително нарушение. В нашето изследване установихме, че общия брой на болните със СОСА с нарушения на вниманието и краткосрочната памет, от леко до значимо, е 169 лица (75.45%), докато в контролната група – 29 души (55.77%).

При анализ на резултатите за фиксация на паметта не се откриват значими корелационни връзки в контролната група. В групата болни със СОСА се наблюдават следните отношения спрямо краткосрочната памет: обратна слаба към умерена връзка с възрастта на изследваните ( $r=-0.253$ ,  $p=0.003$ ) и слаба права корелационна връзка с образованието на участниците ( $r=0.233$ ,  $p=0.047$ ). Първата връзка показва, че с напредването на възрастта болните със СОСА губят по-бързо своите когнитивни способности. Втората връзка се изразява в по-бавна загуба на когнитивни способности при болните, които имат по-високо ниво на образование. В подгрупите се установяват аналогични корелационни връзки. В нашето изследване не установяваме значима зависимост с АХИ, ексцесивната дневна сънливост, променената структура на съня и десатурацията при краткосрочната памет за разлика от данните на Ballesteros и Mayas (2015), Gagnon и съавт. (2014).

При анализ на резултатите, характеризиращи дългосрочната памет, откриваме значимо различие между болните със СОСА и контролната група здрави лица при  $p=0.029$ . Това показва, че здравите лица имат по-добро когнитивно функциониране в областна на репродукция на паметта. Средните резултати на болните със СОСА се определят като леко нарушение. При анализ на общото разпределение по случаи в групата болни със СОСА наблюдаваме 104 пациента (46.43%) с от леко до много тежко нарушение в дългосрочната памет, а в контролната група – 18 лица (34.62%). При

пациентите със СОСА, със значително, тежко и много тежко нарушение на дългосрочната памет, средната нощна SpO<sub>2</sub> е под 90% (83%). В допълнение, във всеки един от тези случаи се наблюдава нарушена архитектура на съня, но от различно естество. Наблюдава се и слаба към умерена обратна корелация с възрастта на изследваните болни със СОСА –  $r=-0.268$ ,  $p=0.002$ . Отношението показва, че с напредването на възрастта тези лица загубват по-бързо когнитивните способности свързани с репродукцията на паметта.

При анализ на резултатите в подгрупите болни със СОСА откриваме тенденции за аналогични взаимовръзки на тези в общата извадка. При новодиагностицираните пациенти нарушенията в дългосрочната памет са най-изразени.

От анализа на способността на заучаване (ретенция на паметта) не бе открита значима разлика в сравнението на резултати при болните със СОСА и здравите лица. Това се установява и при подгруповия анализ. На този фон се открояват единични случаи на лека, умерена и значима увреда в общата извадка болни със СОСА – 5 лица (3.2%). В групата на здравите лица няма индивиди извън рамките на нормата.

Нашите резултати се потвърждават от изследванията на Билюков (2019) и М. Димитрова (2018). Голям брой изследвания показват значим спад в способността за запаметяване и заучаване при болни със СОСА, като повечето от тях акцентират на заключението, че се засягат само някои компоненти на паметта. Този спад засяга краткосрочната памет, езиковата памет (като част от дългосрочната памет) и способността за заучаване чрез език и зрение (Kloerfer и съавт. (2009); Ми и съавт. (2017)), което е в частично съответствие с получените от нас данни. Според мета-анализ на Wallace и съавт. (2013), въз основа 42 проучвания, обхващащи 2 294 нелекувани болни със СОСА и 1 364 здрави контроли, се потвърждава, че най-значимо страда фиксацията на паметта (вниманието и краткосрочната памет) и дългосрочната памет. Нашите резултати показват аналогични промени за изследваната в настоящото проучване извадка болни със СОСА.

Големият брой проучвания и разнообразният подход водят до получаване на противоречиви резултати за степента, в която при СОСА се засягат паметовите функции. Метаанализ на 52 проучвания, направен от Veebe и съавт. (2003), за периода от 1990-2000 г., и метаанализ на Krysta и съавт. (2017) на 24 проучвания за периода 2000-2014 г., показват противоречия в получените данни. Основен фактор за това е, че изследваните проучвания от цитираните автори варират от такива с малък брой (17-20 човека) до такива включващи 150-160 пациента. Някои изследвания не показват непосредствен спад в паметовите възможности дори при пациенти с тежка СОСА, което е в противоречие с получените от нас данни. Други автори са получили резултати подобни на нашите. Според данни на Bucks и съавт. (2013) СОСА засяга всички аспекти на дългосрочната памет. Редица автори посочват, че при СОСА се наблюдава значима хетерогенност в публикуваните резултати за връзката на всички системи на паметта и тежестта на болестта, нивата на нощна кислородна десатурация, фрагментацията на съня, ИТМ, възраст и образование. Ние установяваме корелационни зависимости само с част от тези данни. Jurádo и съавт (2015) установяват корелационна връзка между тежестта на СОСА

и нарушението на краткосрочната памет. В нашето изследване не откриваме подобна взаимовръзка. Такава не откриват и Pierobon и съавт. (2008) и Mazza и съавт. (2005).

При изследването с част А на ТМТ на внимание и психомоторна скорост, в нашето проучване, средните резултати от времето за попълване показват значимо различие между болните със СОСА и контролната група при  $p=0.001$ . Пациентите със СОСА се нуждаят от повече време за да изпълнят задача, което се изразява в по-нарушени внимание и психомоторна скорост. Средният им резултат е 46.35 секунди, което е в рамките на леко до умерено нарушение. Резултатите на контролната група са в границите на нормата – 36.25 секунди. Анализът по случаи в общата извадка пациенти със СОСА показва, че 126 лица (56.3%) са с нарушения на вниманието и психомоторната скорост вариращи от леко до тежко. В контролната група нарушение е открито при 19 души (36.5%). При пациентите със СОСА с тежки нарушения са 65 индивида (29.1%) спрямо 6 души от контролите (11.5%).

И при двете изследвани групи се установяват корелационни връзки с факторите възраст и образование, които са характерни за резултатите от провеждането на теста. В контролната група не се открива влияние на друг от изследваните фактори. При пациентите със СОСА установяваме няколко значими корелационни връзки, които са свързани с намалено внимание и психомоторна скорост: продължителността на заболяването в месеци –  $r=0.226$ ,  $p=0.047$ ; коморбидността –  $r=0.207$ ,  $p=0.03$ ; тежест на дневната сънливост –  $r=0.167$ ,  $p=0.033$ . Тези отношения показват, че по-голямата продължителност, повечето придружаващи заболявания и по-изразената ексцесивна дневна сънливост са причини за нарушения във вниманието и психомоторната скорост. Установяваме и тенденция за по-изразени нарушения във вниманието и психомоторната скорост при пациенти с по-тежка по степен СОСА.

При анализ на взаимовръзката между внимание и психомоторна скорост и факторите на КЖ при болните със СОСА се наблюдава слаба обратна корелация спрямо самооценката на здравословното състояние при  $r=-0.165$ ,  $p=0.045$ . Подобно отношение се наблюдава и в три от темите на КЖ: „Самообслужване” ( $r=0.199$ ,  $p=0.015$ ); „Обичайни дейности” ( $r=0.214$ ,  $p=0.009$ ); „Депресивност/тревожност” ( $r=0.173$ ,  $p=0.035$ ). Тези отношения показват, че по-изразените нарушения на внимание и психомоторна скорост при болните със СОСА се отразява в по-лошо КЖ.

В подгруповия анализ се наблюдават значимо по-нарушени внимание и психомоторна скорост оценени чрез ТМТ част А спрямо контролната група здрави лица: за новодиагностицираните със СОСА  $p=0.034$ ; за болните на лечение с НИВ  $p<0.001$ ; и за тези без терапия с НИВ  $p=0.001$ . Наблюдава се и значимо различие в резултатите на новодиагностицираните спрямо болните със СОСА на лечение и без лечение с НИВ, съответно при  $p=0.001$  и  $p=0.015$ . По-слабите резултати на втората и третата група можем да обясним с по-високата възраст и/или по-голямата продължителност на заболяването.

При пациентите без лечение с НИВ се наблюдава умерена права корелационна връзка със симптомите на дневна сънливост –  $r=0.348$ ,  $p=0.018$ . Това отношение показва, че по-изразената ексцесивна дневна сънливост води до по-нарушени внимание и психомоторна скорост. При болните на лечение с НИВ се наблюдава специфична връзка



спрямо най-ниските стойности на SpO<sub>2</sub> по време на сън ( $r=-0.24$ ,  $p=0.047$ ). Това показва, че колкото по-ниско ниво на SpO<sub>2</sub> по време на сън достигат тези пациенти, толкова по-нарушени са техните внимание и психомоторна скорост.

Чрез TMT част Б, бяха оценени езекутивните функции на изследваните. Установихме значимо различие между болните със СОСА и контролната група –  $p=0.008$ . Средното време за попълване на задачата на болните със СОСА е 87.27 секунди – леко/умерено нарушение според референтните стойности. При здравите лица то е в границите на нормата – 71.82 секунди. В групата болни със СОСА 91 души (40.6%) са с нарушения в езекутивните функции, а в контролната група само 12 (23.1%).

В контролната група не се наблюдават връзки на резултатите оценяващи езекутивните функции с някой от изследваните фактори. При пациентите със СОСА се установиха следните значими корелационни отношения: възраст ( $r=0.355$ ,  $p<0.001$ ); образование ( $r=0.276$ ,  $p=0.015$ ); коморбидитет ( $r=0.196$ ,  $p=0.042$ ). Само при болните със СОСА със установени нарушения в езекутивните функции откриваме връзка с продължителността на заболяването –  $r=0.219$ ,  $p=0.044$ . При пациентите с леко и умерено нарушение на езекутивните способности се установява връзка с нарушената архитектура на съня – корелации с променената продължителност на фаза 2 на NREM съня и фази 3 и 4 на NREM, съответно:  $r=-0.552$ ,  $p=0.004$ , и  $r=0.497$ ,  $p=0.011$ . Резултатите от TMT част Б за болните със СОСА показват значими корелационни връзки със следните теми на КЖ: „Обичайни дейности” ( $r=0.163$ ,  $p=0.047$ ); „Болка и неразположение” ( $r=0.163$ ,  $p=0.048$ ); „Депресия/тревожност” ( $r=0.22$ ,  $p=0.007$ ).

В подгруповия анализ резултатите от TMT част Б не показват значима разлика между трите групи, но са значимо по-слаби спрямо контролната група подобно на резултатите на общата извадка. Аналогия се наблюдава и при анализ на корелационните връзки свързани с резултатите от TMT част Б.

Нашите резултати се потвърждават и от данни в световната литература за по-слабо представяне на пациенти със СОСА при задачи изискващи превключваемост и разпределяемост на вниманието, и неговата устойчивост. По данни на Lim и съавт. (2007) това се отнася за голяма част от пациентите както с умерена, така и с тежка СОСА. Нашите резултати показват нарушения във вниманието, както в директна връзка при изследване на фиксация на паметта, така и при изпълнение на задачите от TMT част А и Б. Не намираме значима разлика свързана с тежестта на болестта. Twigg и съавт. (2010), и Quan и съавт. (2006) не успяват да докажат дефицит във вниманието в различна по тежест СОСА, в съответствие с нашите резултати. Представеният мета-анализ от Krysta и съавт. (2017) отчита корелационна връзка между понижаване на вниманието с ексцесивна сънливост и сутрешно главоболие. Ние също установяваме корелация между ексцесивната дневна сънливост, както и с темата „Болка и неразположение”. По данни на Ayalon и съавт. (2009) нарушената архитектура на съня и фрагментацията му също влошават вниманието на болните със СОСА. Те предполагат, че хипоксията също може да играе важна роля в дефицита на тази когнитивна функция. Нашите резултати показват подобни взаимовръзки с нарушената архитектура на съня. Ние не установяваме значима корелация със средната нощна десатурация, но откриваме по-изразено

нарушение на вниманието при пациентите имащи по-ниски минимални стойности на SpO<sub>2</sub>. Според Tulek и съавт. (2013) се посочва, че не всички характеристики на вниманието са нарушени еднакво. В заключение, изследванията на повечето автори показват липса на увреда на вниманието при пациенти с по-лека степен на СОСА, като само при тежката форма на болестта тези болни се представят по-слабо. В противоречие на това нашите резултати показват, че независимо от тежестта на болестта при изследваните болни се наблюдава нарушение в различни характеристики на вниманието.

Според Gagnon и съавт. (2014) нарушенията на вниманието при пациентите със СОСА водят до отслабване и на други когнитивни способности, като психомоторна скорост, екзекутивни функции и паметови способности. По данни на редица автори се отчита понижаване на психомоторната скорост предимно при тежка СОСА. През 2007 г., Lim и съавт. сравняват нормативно-референтни стойности с данни на болни с тежка СОСА при изпълнение на психомоторни задачи и установяват значимо намаление на психомоторната скорост. Ние установяваме подобни резултати, както при пациенти с тежка, така и при тези с умерена и лека форма на СОСА. Felver-Gant и съавт. (2007), и Yaouhi и съавт. (2009) съобщават за незначима разлика в намалената психомоторна способност, както при умерена така и при тежка СОСА. Ние също не намираме разлика спрямо тежестта на болестта. В последващо проучване от 2010 г. на Twigg и съавт. не се намира значима разлика спрямо контролна група здрави лица. Подобни резултати съобщават и Mathieu и съавт. (2008), което е в противоречие с нашите данни. В заключение, по-голямата част от изследователите откриват нарушения на психомоторната скорост като характерно когнитивно нарушение при болни със СОСА, което потвърждава получените от нас резултати.

Екзекутивните способности изпълняват контролна роля в невро-психологичното функциониране, включвайки основни домейни като внимание, памет, гъвкавост на поведението, саморегулация на афект и възбудимост. Според системен обзор на Saunamaki и съавт. (2006) върху 40 изследвания, най-често засегнатите домейни са свързани с работната памет, когнитивна гъвкавост и планиране. По данни на Nemeth и съавт. (2012), независимо от тежестта на СОСА се наблюдават значими нарушения в екзекутивното функциониране засягащи основно внимание и памет. Получените от нас данни са подобни на цитираните по-горе. Ние установяваме значимо нарушение в екзекутивните функции независимо от тежестта на заболяването. В противоречие Quan и съавт. (2006) не установяват значими промени в екзекутивните способности при лека и умерена по тежест СОСА. Ние установяваме нарушения в екзекутивните функции сред 133 болни със СОСА (59.4%), независимо от степента на заболяването. В публикации изследвали патогенетичните механизми за засягането на екзекутивните функции при СОСА се описват нарушена структура на съня и продължителност на десатурацията по време на сън под 90%. В подкрепа на това са резултатите на Shipper и съавт. (2012), които откриват взаимовръзка между нарушените екзекутивни функции и нощната хипоксемия, и АХИ на изследваните. В друго проучване, Bucks и съавт. (2013) определят фрагментацията на съня като водеща, която нарушава предимно вниманието и бдителността. Xia и съавт. (2016), и Borges и съавт. (2013) отчитат връзка между нарушението на екзекутивните функции, качеството на съня, ексцесивната дневна

сънливост, коморбидитета и тежестта на болестта. Jing и съавт. (2008), и Sahbaz и съавт. (2008) отчитат връзка с някои от факторите свързани с КЖ, най-вече с наличието на депресия и тревожност. Нашите резултати показват значими връзки на нарушението на ексекутивните способности на изследваните лица със СОСА с коморбидността и темите за КЖ. Установяваме значима връзка с нарушената архитектура на съня, ексцесивната дневна сънливост и минималните стойности на SpO<sub>2</sub>. Получените от нас резултати са подобни и на тези от досега цитираните автори.

Анализът на нашите резултати за когнитивно функциониране при болните със СОСА показват, че в хода на болестта, независимо от нейната тежест, е трудно да се открият нарушения в общото когнитивно функциониране. Установяват се нарушения свързани с отделни способности на невро-психологичния статус. Това се наблюдава в базисни когнитивни функции като внимание и памет. Откриваме и нарушения в сложни когнитивни категории, като психомоторната скорост и ексекутивните функции. Основни фактори свързани с тези нарушения са ексцесивната дневна сънливост, придружаващите заболявания, продължителността на заболяването, нарушената архитектура на съня, понижената сатурация под 90% по време на сън и факторите на КЖ. Единствено при пациентите с тежка степен на СОСА наблюдаваме взаимовръзка между нарушения в общото когнитивно функциониране и обезитетата.

### **3. Афективни промени при СОСА**

Афективните нарушения при СОСА са обект на най-много изследвания. В различни проучвания резултатите показват, че между 20 и 40 % от изследваните лица със СОСА имат прояви на депресивно афективно разстройство. По данни на Sharafkhaneh и съавт. (2005), в кохорта от 118 105 диагностицирани с тежка форма на СОСА, 21.8% имат или са имали депресивна симптоматика. В нашето изследване сме приели много строги изключващи критерии, които ограничават участието на пациенти с тежък депресивен епизод и други психиатрични заболявания.

При анализ на резултатите от BDI откриваме значимо различие между болните със СОСА и контролната група при  $p=0.04$ . Средният резултат на пациентите със СОСА е 7.1 точки, докато този на здравите лица е 5.27. И двете стойности показват афективно разстройство, като в групата болни със СОСА то е леко към умерено. Спрямо честотата на отделните случаи 145 болни със СОСА (64.7%) имат прояви на симптоми на депресия, а в контролната група само 20 (38.5%). В извадката болни със СОСА 24.1% са с леки симптоми на депресия, 32.6% са с умерени и 8% са с тежки. При лицата болни със СОСА с умерена и тежка депресивна симптоматика се установява значима корелация с ексцесивната дневна сънливост ( $r=0.236$ ,  $p=0.048$ ).

В цялата извадка болни със СОСА, при изследване на корелационните връзки, едно от най-силните отношения, които откриваме със симптомите на депресия е с ексцесивната дневна сънливост –  $r=0.329$ ,  $p<0.001$ . Установяваме значима корелация на депресивната симптоматика с АХИ ( $r=0.264$ ,  $p<0.001$ ). По-тежката степен на СОСА е свързана с по-изразени симптоми на депресия. При пациентите с умерена и лека степен на СОСА се открива значима корелационна връзка с продължителността на съня прекаран при SpO<sub>2</sub> под 90% ( $r=0.323$ ,  $p=0.003$ ). При тежка степен на болестта се

установява връзка с фрагментацията на съня и по-големия брой микросъбуждания –  $r=0.413$ ,  $p=0.036$ .

Друга важна взаимовръзка, която установяваме в общата извадка болни със СОСА, е спрямо ИТМ –  $r=0.295$ ,  $p<0.001$ . При болните с по-тежък обезитет се откриват по-силно изразени симптоми на депресия. Подчертана е и връзката между депресивната симптоматика и всички фактори на КЖ при  $p<0.001$ .

При анализ на резултатите на болните със СОСА установяваме четири основни взаимовръзки между нарушенията в когнитивното функциониране и депресивните симптоми: с общото когнитивно състояние на пациентите ( $p=0.001$ ); с нарушените внимание и психомоторна скорост ( $p=0.014$ ) и екзекутивните способности ( $p=0.036$ ).

В контролната група също откриваме връзки между симптомите на депресия и когнитивното функциониране на изследваните: с общото когнитивно функциониране –  $r=-0.352$ ,  $p=0.038$ , и с нарушенията в репродукцията на паметта ( $r=-0.382$ ,  $p=0.024$ ). Наблюдаваните резултати спрямо когнитивните способности могат да бъдат определени като аналогични за цялата изследвана извадка. Това показва че изследваните фактори влияещи на СОСА, нарушенията в когнитивното състояние и влошеното КЖ имат ключова роля в развитието и тежестта на проявените депресивни симптоми.

В подгруповия анализ се открива значимо различие между новодиагностицираните пациенти и тези на лечение с НИВ ( $p=0.009$ ), както и спрямо болните без лечение с НИВ ( $p=0.002$ ). Новодиагностицираните пациенти имат по-изразени депресивни симптоми, които могат да бъдат обяснени с новината за новото заболяване и липсата на каквато и да е терапия на състоянието до този момент.

В трите подгрупи се установяват подобни взаимовръзки на тези в общата извадка между тежестта на симптомите на депресия с нарушеното когнитивно функциониране и КЖ. При новодиагностицираните болни се открива специфично отношение с възрастта на пациентите. По-младите пациенти в тази група страдат от по-изразени симптоми на депресия ( $p=0.045$ ). От друга страна при пациентите на лечение с НИВ се установява, че по-възрастните лица от групата имат по-тежки депресивни симптоми ( $r=0.345$ ,  $p=0.002$ ).

По данни на различни автори, разпространението на депресивните симптоми при СОСА варира в много широки граници – от 7 до 63 %. Това се дължи на голямо противоречие в представените резултати, тъй като една част от публикациите обсъждат само тежка депресивна симптоматика и депресия като нозологична единица. Според едни от първите данни за връзката между СОСА и депресия, на Guilleninault и съавт. (1977), 24% от група мъже с новодиагностицирана СОСА са посещавали психиатър с оплаквания от депресия и тревожност. Ние установяваме наличие на симптоми на депресия при 64.7% от болните със СОСА. Това се дължи на големия брой лица с леки по степен депресивни симптоми, които обхващат 24.1% от извадката. Пациентите с умерена и тежка степен на симптоми на депресия в нашето проучване са 40.6%. Повечето изследвания проучват извадки само с умерена или тежка депресия и получените от тях резултати отговарят на дяла пациенти с подобни симптоми на депресия. В противоречие на посочените данни има много малък брой проучвания, в които не се установява връзка

между СОСА и депресия. Едно от тях е пет годишно лонгитудинално проучване на Phillips и съавт. (1996), но в него има много лимитиращи фактори.

В редица публикации като основни фактори за развитие на депресивна симптоматика при СОСА се отчитат ексцесивната дневна сънливост и влошеното качество на живот. Ние също установяваме значима корелационна връзка с тези показатели. В голям брой публикации се отчита връзка между тежестта на заболяването и тази на депресивните симптоми. Ние също установяваме значима взаимовръзка с този показател. В някои изследвания се открива, че ИТМ е определящ фактор за връзката между депресия и други афективни разстройства, и СОСА. Високите резултати в тестове за оценка на депресивна симптоматика често са обвързани с тежък обезитет (ИТМ>35). По данни на Bardwell (2001) фактор като ИТМ показва корелация между дихателните нарушения по време на сън и афективните разстройства. Подобни резултати са получени и в голямо многоцентрово проучване върху 18 980 лица от Ohayon и съавт. (2003). Ние също установяваме значима връзка между тежест на симптомите на депресия и степен на затлъстяване при СОСА.

Редица автори откриват фрагментация на съня, интермитентна нощна хипоксемия и качествени промени на съня, които са свързани със симптоми на депресия при болни със СОСА. Ние също установяваме значима зависимост между продължителността на времето прекарано в сън с SpO<sub>2</sub> под 90% и повишената стойност на ARO индекса, спрямо повече и по-тежки симптоми на депресия в групата със СОСА.

В изследването на Bardwell и съавт. (2001) се отчита, че съществува значима тенденция за по-голяма честота на депресивните симптоми сред пациенти в по-млада възрастова група (между 20 и 40 години). Нашите резултати потвърждават тази зависимост при новодиагностицираните пациенти в проучването, като характерна за тази група връзка. В противоречие с гореописаните цитирани данни, при пациентите на лечение с НИВ, наблюдаваме обратната взаимовръзка. Това обясняваме с обичайни възрастови промени, които са подсилени от по-високата възраст в тази подгрупа.

Сравнително малко са публикациите, при които се изследва взаимовръзка между когнитивните нарушения и промените в афективното състояние свързани с депресия. Ние установяваме подобни резултати за всички изследвани фактори на когнитивното функциониране при болните със СОСА – внимание, памет, психомоторна скорост и ексекютивни функции. Данни от български изследвания потвърждават нашите изводи, както и някои от специфичните корелационни зависимости – обезитет, ексцесивна дневна сънливост и десатурация.

Тревожността като част от афективните разстройства е сравнително слабо изследвана при пациенти със СОСА. В повечето публикации тя се свързва тясно с депресивните разстройства. Анализът на резултатите в нашето изследване за симптоми на тревожност показват, че има значимо различие между болните със СОСА и контролната група при  $p=0.003$ . Пациентите със СОСА имат по-изразени симптоми на тревожност. Разпределението по случаи показва, че 94 лица (41.97%) със СОСА имат невротична симптоматика свързана с тревожност. В контролната група само 6 души (11.54%) имат резултати над нормата, а от тях едва 2 човека (3.84%) са с умерена или

тежка симптоматика. От друга страна в извадката болни със СОСА, с умерени или тежки симптоми на тревожност са 62 лица (27.68%).

При анализ на взаимовръзките между тревожност и факторите влияещи на СОСА откриваме следните значими зависимости: с резултатите от ESS –  $r=0.478$ ,  $p<0.001$ ; с коморбидността –  $r=0.36$ ,  $p=0.043$ ; с образованието на пациентите при  $p=0.04$ ; и с всички фактори на КЖ при  $p<0.001$  или  $p=0.005$ .

Установяваме тенденция за корелация между симптомите на тревожност и средната сатурация по време на сън при пациентите със СОСА имащи изявена симптоматика –  $r=-0.53$ ,  $p=0.051$ . Не установяваме връзка между тежестта на заболяването и степента на тревожност в цялата извадка със СОСА. При пациентите с лека и умерена СОСА се установява значителна обратна корелация със скъсяването на фаза 2 на NREM съня. Това се изразява в по-силна тревожност при тези лица, при  $r=-0.46$  и  $p=0.011$ .

Съществуват четири значими връзки между когнитивното функциониране и симптомите на тревожност в цялата извадка болни със СОСА. Те са свързани с нарушено общо функциониране, внимание, психомоторна скорост и екзекутивни функции, съответно  $p=0.028$  (за MMSE),  $p=0.012$  (за модифицираното точкуване на MMSE),  $p=0.026$  (за TMT част А) и  $p=0.038$  (за TMT част Б). Това показва, че нарушените когнитивни способности, при СОСА са свързани с по-изразена тревожност.

Резултатите установени в подгруповия анализ спрямо контролната група са аналогични с тези за общата извадка. Не се открива значима разлика между резултатите в трите подгрупи. Установените взаимовръзки са аналогични на тези в общата извадка. Прави впечатление, че при пациентите без лечение с НИВ се наблюдава най-силно изразена права корелация на тревожност и ексцесивна дневна сънливост при  $r=0.605$  и  $p=0.005$ . В същата група се наблюдава и силно изразена зависимост с нарушението на екзекутивните способности –  $r=0.618$ ,  $p=0.018$ .

В световната литература се установява значима връзка между СОСА и симптомите на тревожност, с вариабилност в данните за нейното разпределение – от 11 до 70 %. Това се обяснява с факта, че голяма част от авторите изследвали този проблем съобщават, че тревожността се появява вторично след депресивната симптоматика. В повечето от публикациите тя се анализира чрез въпросници за изследване на депресия като една от категориите включени в тях. В други публикации авторите интерпретират резултатите на базата на оценката на КЖ чрез EQ-5D при темата припокриваща симптомите депресия и тревожност. По данни на Glebocka и съавт. (2006) сред 4 060 изследвани пациенти със СОСА в САЩ се установява честота на тревожност от 16.7%. Lee и съавт. в изследване от 2015 г. съобщават за честота на тревожност 48.4% при 655 болни със СОСА. Нашите резултати показват честота подобна на тази описана от Lee – 41.97%.

По данни на Juskiene и съавт. (2017), Orhan и съавт. (2018), и Билюков и съавт. (2011) по-изразената тревожност се проявява при тежка степен на СОСА. От друга страна, има публикации, в които такава връзка не се установява. Sahbaz и съавт. (2008) също не открива разлика в степента на тревожност при сравнение на различни по тежест групи със

СОСА. Orhan и съавт. (2018) в проучване включващо 183 болни със СОСА, установява най-високо ниво на тревожност в групата пациенти със средна по тежест СОСА, сравнено с групи с лека и тежка форма. В нашето проучване ние също не установяваме значима разлика в степента на тревожност спрямо тежестта на СОСА. Противоречивостта на резултатите се дължи на липсата на единна батерия за изследване на тревожност при СОСА.

Тя е сравнително слабо проучена и има малък брой публикации по този проблем. Според Masey и съавт. (2010), и Hayashida и съавт. (2007) за развитието на тревожност основно значение имат фактори свързани с клиничното протичане на болестта – ексцесивна дневна сънливост, фрагментация на съня, интермитентна нощна хипоксемия и влошеното КЖ. Нашите резултати частично потвърждават тези данни, като показват, че основна роля има ексцесивната дневна сънливост и влошените фактори от КЖ. При подгруповия анализ установихме, че роля за проявата на тревожност има нарушената архитектура на съня и интермитентната нощна хипоксемия.

Много малко автори изследват отношението тревожност и когнитивно функциониране при СОСА. Gupta и Simpson (2015) в систематичен обзор показват връзка между нарушеното внимание и ексцесивни способности с по-изразена тревожност и депресия. Подобни резултати получава и колектива на LaGrotte (2016). Нашите резултати потвърждават тези данни.

Афективните разстройства включващи депресия и тревожност са феномен тясно обвързан със СОСА като директно последствие от протичането на заболяването. Основна роля имат клиничните прояви свързани с ексцесивната дневна сънливост, болка и неразположение, и влошено общо КЖ, нарушено качество на съня, влошена когнитивна функция и все още не напълно изяснени патоморфологични промени в мозъка следствие интермитентната нощна хипоксия по време на сън.

#### **4. Анализ на симптоми свързани с личността**

Наред с увредата на когнитивните функции на пациентите и високата честота на афективни нарушения като депресия и тревожност, СОСА предполага и силно влияние върху личността на засегнатия. В познатата ни световна литература липсват достатъчен брой публикации за личностната промяна на болните със СОСА. За доказване на работната хипотеза и задачи в нашето изследване ние анализирахме основни личностни характеристики. При разглеждане на петте общи индекса на дистрес (GSI; PSDI; PST и SCL-Sum; и ADD), установяваме значимо различие при болните със СОСА и контролната група при 4 от тях: GSI (при  $p=0.043$ ); PST (при  $p=0.006$ ); SCL-Sum (при  $p=0.044$ ); и ADD ( $p=0.008$ ).

Спрямо GSI в групата болни със СОСА установяваме значима корелация с тежестта на ексцесивната дневна сънливост –  $r=0.538$ ,  $p<0.001$ ; и с всички теми отразяващи КЖ без темата „Самообслужване“, при стойности на значимост от  $p=0.002$  до  $p<0.001$ . Данните от PST и SCL-Sum показват наличие на повече и по-изразени оплаквания при пациентите със СОСА, спрямо контролната група. И при двата фактора в групата болни със СОСА се открива връзка между тежестта на ексцесивната дневна

сънливост и по-голямата честота и интензивност на оплакванията – за PST  $p < 0.001$  и за SCL-Sum  $r = 0.539$  и  $p < 0.01$ . И при двата фактора откриваме значима връзка с всичките теми за измерване на КЖ.

При ADD установяваме, че пациентите със СОСА имат значително повече и по-интензивни оплаквания. Обяснение за това е, че три от седемте въпроса са свързани с качеството на съня на изследваните. При този фактор наблюдаваме значима корелация със степента на дневната сънливост в групата болни със СОСА при  $p = 0.004$ . Установяват се и значими връзки спрямо три теми от EQ-5D, свързани с подвижността, обичайните дейности и преживяването на болка и неразположение.

При общия фактор PSDI не се установява значимо различие между пациентите със СОСА и здравите лица ( $p = 0.319$ ), като резултатите са в референтните граници. Въпреки това при пациентите със СОСА се наблюдава умерена към значителна права корелация с тежестта на ексцесивната дневна сънливост при  $p < 0.001$ , както и с нарушеното внимание и психомоторна скорост ( $r = 0.349$ ,  $p = 0.005$ ). Установяват се и значими корелационни връзки с оплаквания свързани с подвижност, обичайни дейности или симптоми на депресия или тревожност.

По-детайлен анализ на отделни характеристики свързани с личност са направени върху следните индекси: соматизация (SOM), обесивност-компулсивност (O-C), междуличностна сензитивност (INT), депресия (DEP), тревожност (ANX), враждебност (HOS), фобийна тревожност (PHOB), параноидни тенденции (PAR) и психотизъм (PSY). Пациентите със СОСА имат значимо повече и по-изразени оплаквания свързани със соматизация, спрямо изследваните здрави лица при  $p = 0.003$ . Средните стойности на болните със СОСА са над референтните норми, като при тях се наблюдава по-силно безпокойство породено от обща телесна дисфункция и хипохондри. В тази група при 53.13%, стойностите са над нормативните, докато в контролната група това се наблюдава само при 4 лица (11.76%). При пациентите със СОСА установяваме права умерена корелация с по-големия брой придружаващи заболявания при  $p = 0.047$ . Откриваме умерена корелация с тежестта на дневната сънливост при  $p = 0.006$  и всички теми от EQ-5D при стойности на значимост от  $p = 0.029$  до  $p < 0.001$ .

При анализ на резултатите за индекса измерващ обесивно-компулсивна симптоматика не откриваме значимо различие между двете изследвани групи, като средните стойности са в границите на референтните норми. Въпреки това, при 26 (20.31%) от пациентите със СОСА резултатите показват патология от обесивно-компулсивен характер свързан с оплаквания от повтарящи се нежелани мисли и импулси. Откриваме значима корелационна зависимост спрямо ексцесивната дневна сънливост и факторите на КЖ в групата болни със СОСА.

Анализът на междуличностната сензитивност показва, че между резултатите на двете групи няма значимо различие. При пациентите със СОСА 18 лица (14.06%) показват резултати над нормата, свързани с усещане за неадекватност и маловажност в общуването с другите. Установяваме умерена корелация с тежестта на дневната сънливост ( $p = 0.001$ ) и две от темите свързани с КЖ – „Обичайни дейности” и „Болка и неразположение”.



При анализ на симптомите свързани с депресия и тревожност не откриваме значима разлика между двете групи. Установяваме, че при 38 (29.69%) лица със СОСА има изразени депресивни симптоми спрямо 10 (29.41%) от здравата група. Същото важи и за фактора тревожност, въпреки че при него 26 лица със СОСА (20.31%) са с изявени симптоми на тревожност, спрямо 2 индивида от здравите лица (5.88%). И при двата фактора в групата болни със СОСА се установява значима корелация с ексцесивната дневна сънливост при  $r < 0.001$  и с повечето фактори на КЖ. При фактора тревожност в групата болни със СОСА откриваме тенденция за умерена корелация между удължената продължителност на фаза 1 на NREM съня и по-изразените симптоми ( $r = 0.256$ ,  $p = 0.075$ ).

При изследване на индекса измерващ враждебност не се установява значимо различие между двете изследвани групи. При пациентите със СОСА 10 лица (7.81%) са с подчертани мисли и симптоми на раздразнение, агресия и гняв. В групата болни със СОСА установяваме умерена към значителна права корелация с ексцесивната дневна сънливост, както и при фактора обичайни дейност от EQ-5D.

При анализиране на симптомите за фобийна тревожност не намираме значима разлика между двете изследвани групи. При пациентите със СОСА 11 лица (8.59%) имат резултати над референтните граници и показват изразени симптоми на персистиращ необоснован страх свързан с конкретни ситуации. Установяваме, че при тях ексцесивната дневна сънливост е свързана с по-изразени симптоми на фобийна тревожност. Освен това нарушените ексекютивни функции са в значима връзка с проявите на изживяване на страх, при  $r = 0.032$ . Фобийната тревожност е по-изразена и във връзка с нарушената архитектура на съня, но тези отношения не са статистически значими. Връзката с влошеното КЖ показва аналогична корелация.

Стойностите на индекса за параноидни прояви е без значима разлика между двете изследвани групи. При пациентите със СОСА, 35 лица (27.34%) имат симптоми свързани с параноидно поведение, като базисно поведение на мисленето. Открива се взаимовръзка между този фактор и ексцесивната дневна сънливост, както и с по-голямата част от темите свързани с КЖ.

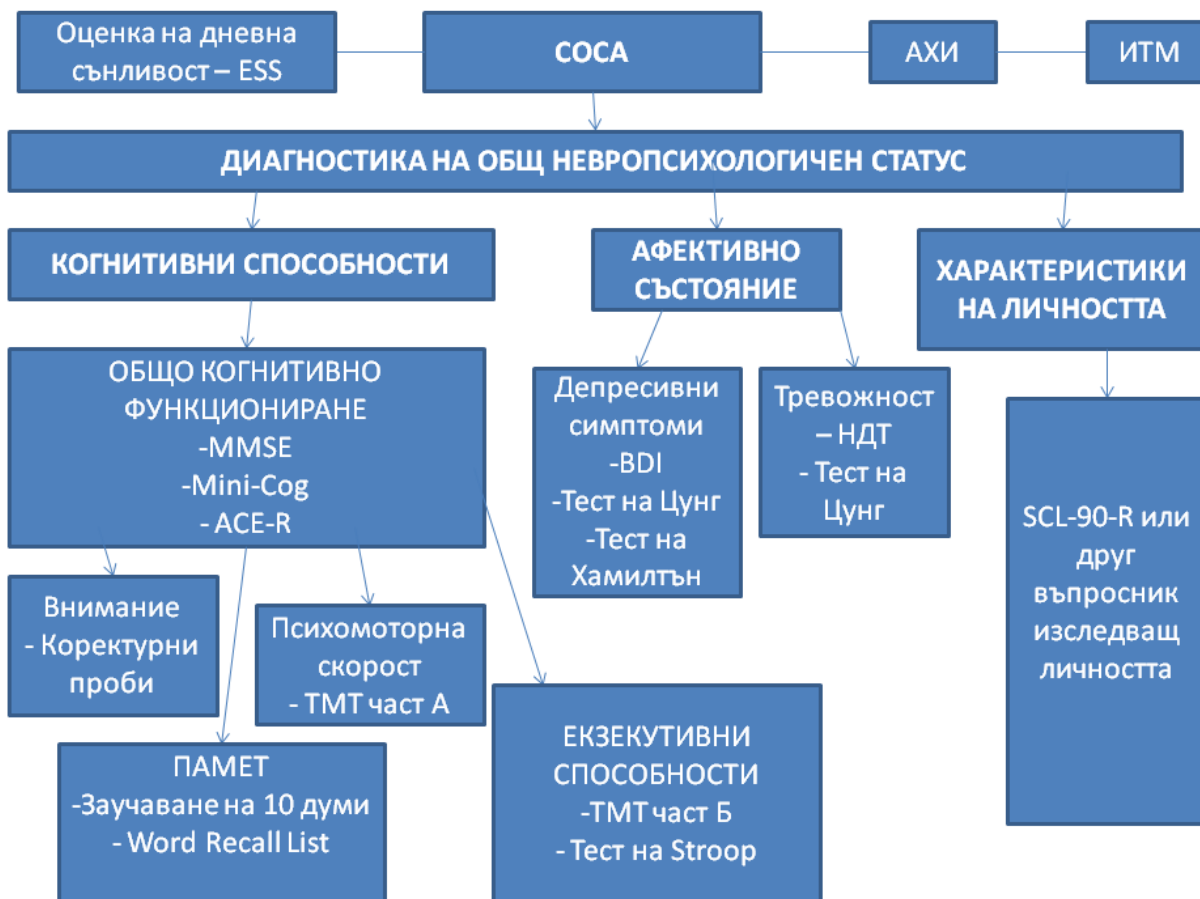
При анализ на симптомите на психотизъм не откриваме значима разлика между двете групи. При болните със СОСА 31 пациента (24.22%) имат резултати обвързани със симптоми на отчуждение или първични белези на психотизъм. Най-изразена е връзката с ексцесивната дневна сънливост ( $r = 0.533$ ,  $p < 0.001$ ) и нарушеното КЖ.

Анализът на данните от SCL-90-R показва, че болните със СОСА имат значимо по-лоши резултати спрямо контролната група, като те са най-силно изразени при общата оценка на характеристиките свързани с личността и наличието на соматични оплаквания, и хипохондрия. Въпреки липсата на значима разлика между групите при някои от факторите на SCL-90-R ние установяваме следните промени свързани с личността: повече изяви на поведение свързано с obsесивно-компулсивни мисли, нарушения в междуличностната сензитивност и общуване, и поведение свързано с първични белези на психотизъм. В нашето проучване установяваме, че основният фактор влияещ на характеристиките на личността при болните със СОСА е тежестта на ексцесивната дневна сънливост и нарушеното КЖ.

Не сме открили сред български публикации изследвания на характеристиките на личността при болни със СОСА. По данни от световната литература има сравнително малко публикации, които оценяват характеристиките на личността на пациентите със СОСА, без да ги типизират. Публикуваните резултати от тези проучвания показват, че при СОСА обикновено се открива невротизъм, намалени социални контакти, инертност по отношение на инициативи, отчуждаване и др. – Copur и Everhart (2018), Moran и съвт. (2011), Shauma и Panda (2016). По данни на Pierobon и съвт. (2008) изследвали 157 пациента със СОСА и затлъстяване се установява по-висока честота на екстровеерсия, депресия и нарушения в паметта. Broström и съвт. (2007) в напречно срезово неинтервенционално проучване на 247 пациента със СОСА докладват, че 30% са със симптоми на хипохондрия, невротизъм и тенденция към преживяване на негативен афект. Нашите данни потвърждават подобни промени при изследване на фактора соматизация и тенденции за промяна във факторите обесивност-компулсивност, междуличностна сензитивност, тревожност и психотизъм. Подобни резултати получават Ekici и съвт. (2013), които откриват по-голяма честота на хипохондрия и психотични отклонения. Aikens и съвт. (1999) използвайки скалата MMPI са описали подобни на нашите резултати с превалиране на следните клинични симптоми при пациенти със СОСА спрямо здрави лица: хипохондрия, депресия, психотична девиация и поведения. По данни на Ekici и съвт. (2013) личностните промени сред изследваните пациенти със СОСА корелират предимно с тежестта на ексцесивната дневна сънливост, лесна уморяемост и влошено КЖ. Нашите резултати потвърждават, че най-важен фактор влияещ на личността при тези болни е ексцесивната дневна сънливост. Ние също посочваме като важна връзката с влошеното КЖ. Orhan и съвт. (2018) съобщават, че се наблюдава значима връзка между развитието на остри периоди и психологически дистрес, и нарушеното качество на съня и неговата продължителност. Те описват права корелация между промените във фаза 1 на NREM съня и проявите на невротизъм. Ние установяваме подобни данни, които включват и промени във фаза 2 на NREM съня, при разглеждането на общите индекси на SCL-90-R и факторите тревожност и фобийна тревожност.

##### **5. Кратък практически алгоритъм за изледване на невро-психологическо състояние при болни със СОСА.**

Изготвеният алгоритъм включва най-често използваните стандартни тестове с висока чувствителност. Подбрани са сравнително кратки по обем и лесни за изпълнение задачи съобразено с основните клинични характеристики на болестта – изразена дневна сънливост, лесна уморяемост и проблеми с изпълнение на обичайни дейности, които изискват по-продължително времетраене. Алгоритъмът е съобразен с възможността за използването му в обичайната клинична практика и е представен на фигура 40.



**Фигура 40. Кратък практически алгоритъм за изледване на невро-психологическо състояние при болни със СОСА в клиничната практика.**

## VI. Заключение

В настоящото проучване, в изпълнение на поставената цел, установяваме висока честота на когнитивни нарушения: нарушено общо когнитивно функциониране; нарушено общо внимание, както и функциите му задържане, разпределяемост, превключваемост и др.; нарушение на краткосрочната и дългосрочна памет; нарушена психомоторна скорост; и общо нарушение на екзекутивните способности. Тези увреди са в тясна корелационна зависимост с основните фактори влияещи на СОСА. Увредата на когнитивните функции е и във връзка с влошеното качество на живот, като тези два фактора си влияят взаимно.

Анализът на афективното състояние при СОСА установява висока честота на симптоми на депресия и тревожност, които са в корелационна зависимост с тежката дневна сънливост, нарушеното качество на съня и влошеното качество на живот. Степента на афективните разстройства е в корелационна зависимост с тежестта на когнитивните нарушения при СОСА.

В хода на прогресивното развитие на СОСА, във връзка с настъпилите психологични отклонения, постепенно се развиват промени в личността на тези болни.

Най-характерни са проявите на хипохондрия свързани със соматичните прояви на болестта и цялостно утежненото общо състояние. Освен това се наблюдават невротизъм, фобийни симптоми, нарушения в междуличностната сензитивност и отношения, и начални прояви на психотични отклонения. Успоредно с това се задълбочават проявите на депресия и тревожност. Основен фактор имащ значение за развитие на личностните промени е водещият клиничен симптом на СОСА – ексцесивната дневна сънливост, подпомогната от влошеното общо качество на живот.

Съществуват специфични различия в изследваните от нас три подгрупи със СОСА. При новодиагностицираните пациенти превалират афективните промени с изразени симптоми на депресия и тревожност, и начални когнитивни нарушения предимно в общото когнитивно функциониране и краткосрочната памет. При пациентите на лечение с НИВ наблюдаваме нарушения свързани с вниманието, психомоторната скорост и нарушенията в ексекутивните функции. Има по-слабо изразени прояви на депресия и тревожност. Това показва, че апаратното лечение подобрява по-успешно афективното състояние на болните. Наблюдава се и компенсация на когнитивните нарушения, но тя е сравнително ограничена и не се установява при всички лица. При пациентите без апаратно лечение и по-голяма продължителност на заболяването се наблюдават изразени нарушения в дългосрочната памет, вниманието, психомоторната скорост и ексекутивните способности. При тях депресивната симптоматика е по-слаба, но те проявяват значимо по-изразена тревожност. Не установяваме значима разлика в резултатите за ексекутивни функции при пациентите с и без лечение с НИВ. Това показва, че в хода на СОСА настъпват трайни и прогресивни когнитивни нарушения, които не се повлияват от НИВ.

Многофакторният характер на СОСА представя голям брой проблеми пред изследователите, поради сравнително оскъдните и противоречиви данни в публикуваните изследвания по тази тема. В световната литература няма данни за големи лонгитудинални проучвания, което обуславя необходимостта от допълнителни изследвания за комплексна оценка на когнитивните нарушения, афективните разстройства, промените на личността и влошеното качество на живот при тези болни.

## **VII. Изводи**

1. При болните със СОСА се установява: значимо по-увредено общо когнитивно функциониране спрямо контролната група здрави лица; общо нарушение на вниманието и намалена психомоторна скорост от лека до тежка степен при 56.3%; нарушения в краткосрочната и дългосрочна памет от лека до много тежка степен при съответно 75.4% и 55.4%; и обща увреда на ексекутивните способности от лека до тежка степен при 40.6%.

2. За изследваната извадка пациенти със СОСА са доказани следните взаимовръзки на установените когнитивни нарушения с основни фактори свързани с болестта: тежест на СОСА; тежест на ексцесивната дневна сънливост; нарушена архитектура на съня; продължителност на заболяването; коморбидитет; афективни промени; общо влошено качество на живот; и възраст.

3. При подгруповия анализ се установяват специфични разлики в нарушенията на когнитивните способности в трите групи. При новодиагностицираните се наблюдава най-увредено общо когнитивно функциониране и по-изразени нарушения в краткосрочната памет, и всички други категории; в останалите две групи са нарушени предимно вниманието, дългосрочната памет, психомоторната скорост и екзекутивните способности.

4. В подгруповия анализ се установяват аналогични взаимовръзки на откритите в общата извадка болни със СОСА фактори влияещи на заболяването. Само при пациентите на лечение с НИВ се установява взаимовръзка между нарушенията в психомоторната скорост и екзекутивните способности с най-ниските нива на SpO<sub>2</sub> по време на сън.

5. При болните със СОСА се установява значително по-висока честота на афективни разстройства спрямо контролната група здрави лица – симптоми на депресия при 64.7% и тревожност при 41.97%. Подгруповият анализ показва значимо по-изразени симптоми на депресия в групата на новодиагностицираните и по-изразена тревожност при болните без апаратно лечение с по-голяма продължителност на болестта.

6. За изследваната извадка пациенти със СОСА се наблюдават взаимовръзки на установените афекти със следните основни фактори на болестта: тежест на ексцесивната дневна сънливост; тежест на СОСА; обезитет; влошено качество на живот; нарушена архитектура на съня; нарушения на сатурацията по време на сън; и взаимовръзка с когнитивните нарушения.

7. Характеристиките на личността при болните със СОСА са изразени с патологична промяна свързана със соматичен дистрес, хипохондрия, симптоми на обесивно-компулсивно разстройство, нарушена междуличностна сензитивност, първични психотични отклонения, тревожност свързана с поява на паник атаки и общо състояние на дистрес на личността.

8. Най-важен фактор влияещ на характеристиките на личността при болните със СОСА е ексцесивната дневна сънливост. Други фактори, които имат важно значение са влошеното качество на живот, нарушеното качество и архитектура на съня, и десатурацията под 90% по време на сън.

## **VIII. Приноси на дисертационния труд**

### **С научно-теоретичен характер:**

1. Осъществен е комплексен анализ на честота, степен и специфика на нарушенията в когнитивното функциониране, афективното състояние и характеристиките на личността при пациенти със синдром на обструктивна сънна апнея.

2. Направен е подробен анализ на факторите, които са свързани с клиничното протичане, тежестта на заболяването и качеството на живот сред популация от български пациенти.

3. Детайлно е разгледана взаимовръзката между когнитивните и афективни нарушения, и промените в характеристиките на личността при СОСА с основните фактори, които влияят на болестта.

4. Осъществен е подгрупов анализ на когнитивното функциониране и афективно състояние сред новодиагностицирани пациенти със СОСА, болни със СОСА на лечение с НИВ и болни със СОСА без апаратна терапия с по-голяма продължителност на заболяването, като са анализирани специфичните за всяка група нарушения и взаимовръзки влияещи на болестта.

#### **С научно-приложен характер:**

5. Изготвен е кратък алгоритъм за невро-психологическо изследване на когнитивно и афективно състояние, и характеристики на личността при пациенти със СОСА, който да се използва в обичайната клинична практика.

#### **С потвърдителен характер:**

6. Потвърди се високата честота на когнитивните нарушения и афективните разстройства при болни със СОСА.

7. Потвърди се значимото влияние на изразената ексцесивна дневна сънливост, влошеното качество на живот, продължителността на заболяването и нарушените структура и качество на съня за степента на когнитивните и афективни увреди.

8. Потвърди се положителното повлияване от лечението с НИВ при афективните нарушения и в по-слаба степен при когнитивните увреди.

### **XI. Публикации, участия в конгреси и проекти, свързани с дисертационния труд**

#### **Публикации:**

1. Bilyukov R.G., **Nikolov M.S.**, Pencheva V.P., Petrova D.S., Georgiev O.B., Mondeshki T.L. and Milanova V.K. (2018). Cognitive Impairment and Affective Disorders in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Front. Psychiatry* 9:357. **IF – 2.857**

2. Билюков Р., **Николов М.**, Чернева Р., Петрова Д., Георгиев О., Мондешки Ц., Пенчева В. (2014). Когнитивни нарушения и афективни промени при пациенти с дихателни нарушения по време на сън. *Торакална Медицина*, VI; 3: 8 – 21.

3. Билюков Р., **Николов М.**, Чернева Р., Петрова Д., Георгиев О., Мондешки Ц., Миланова В., Цакова А., Пенчева В., Смилкова Е. (2015). Модел на мелатонинова секреция при пациенти с дихателни нарушения по време на сън. *Торакална Медицина*, Vol 7; 2: 63 – 78.

4. **Николов М.**, Билюков Р., Чернева Р., Петрова Д., Георгиев О., Мондешки Ц., Пенчева В., Смилкова Е., Найденска С. (2015). Когнитивни нарушения при болни от сънна апнея. *Клинична и консултативна психология*, Vol 7; 1: 11 – 26.

5. Красимирова Д., Петрова Д., Георгиев О., **Николов М.**, Пенчева В., Билуков Р., Монденски Ц., Станчева Б., Найденска С., Шошков П., Цакова А. (2017). Паратхормон и витамин Д при пациенти с дихателни нарушения по време на сън Торакална Медицина, том IX; 2.

#### **Участия в конгреси:**

1. Radoslav Bilyukov, Martin Nikolov, Radostina Cherneva, Daniela Petrova, Ognyan Georgiev, Tsanko Mondeshki, Vihra Milanova, Adelina Tsakova, Ventsislava Pencheva (2015) Circadian rhythm of melatonin in patients with sleep-disordered breathing. Annual Congress of ERS Barcelona 2015 European Respiratory Journal 46 (suppl 59) PA2382.

2. Daniela Krasimirova, Radoslav Bilyukov, Ventsislava Pencheva, Daniela Petrova, Tzanko Mondeshki, Ognian Georgiev, Martin Nikolov, Adelina Tsakova (2017) Parathyroid Hormone and Vitamin D Levels in Obstructive Sleep Apnea Annual Congress of ERS London 2017, European Respiratory Journal 50 (suppl 61) PA238235.

3. Daniela Krasimirova, Daniela Petrova, Ognian Georgiev, Radoslav Bilyukov, Tzanko Mondeshki, Martin Nikolov, Adelina Tsakova, Ventsislava Pencheva Genova, Bilyana Stancheva, Sevda Naydenska, Petko Shoshkov (2018) One year vitamin D and parathyroid hormone influence in patients with OSAS and CPAP treatment. Annual Congress of ERS Paris 2018, European Respiratory Journal 52 (suppl 62) PA4338.

4. R. Bilyukov, M. Nikolov, D. Petrova, O. Georgiev, Tz. Mondeshki, V. Pencheva Melatonin levels in sleep apnea – the effect of bilevel positive airway pressure therapy. V-th International Conference of ESRS 11-13 Apr 2019 Marseille.

#### **Участия в проекти:**

1. Циркадни ритми и мелатонин при пациенти с дихателни нарушения по време на сън; договор №7/2013 г., проект № 57, по конкурса “Грант” – 2013, МУ – София.

2. Хормонален статус и нарушение в костния метаболизъм при пациенти с обструктивна сънна апнея и метаболитен синдром, и ефект от лечението с неинвазивна вентилация; договор №Д-108/03.05.2018 г., проект № 7798/23.11.2017 г., по конкурса “Грант” за финансиране на изследователски проекти, МУ – София.