

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**Cu titlu de manuscris
C.Z.U: 616.24-008.444 (043.2)**

SÎRCU VICTORIA

**PARTICULARITĂȚI CLINICO-FUNCȚIONALE
ALE SINDROMULUI DE APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN**

321.01 – Boli interne (pulmonologie)

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

CORLĂTEANU ALEXANDRU
doctor habilitat în științe medicale,
conferențiar universitar

Consultant științific:

ȘANDRU SERGHEI
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Autor:

CHIȘINĂU, 2020

© Sîrcu, Victoria, 2020

CUPRINS

ADNOTARE	5
АННОТАЦИЯ	6
LISTA TABELELOR	8
LISTA FIGURILOR	10
LISTA ABREVIERILOR	11
INTRODUCERE	13
1. SINDROMUL DE APNEE ÎN SOMN DE TIP OBSTRUCTIV CA O PROBLEMA ACTUALĂ (REVISTA LITERATURII)	21
1.1. Aspecte istorice în SASO.....	21
1.2. Definiții	21
1.3. Factorii de risc pentru apneea în somn	22
1.4. Fiziopatologie	24
1.5. Diagnosticul	30
1.6. Fenotiparea în SASO	34
1.7. Comorbidități ale SASO	44
1.8. Principii de tratament.....	48
1.9. Concluzii la Capitolul 1	51
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	53
2.1. Designul studiului	53
2.2. Metodele de investigare	55
2.3. Metodele statistice de prelucrare	58
2.4. Respectarea principiilor de etică a cercetării clinice.....	60
2.5. Concluzii la Capitolul 2	60

3.	PARAMETRII CLINICI ȘI FUNCȚIONALI ÎN FUNCȚIE DE SEVERITATEA SINDROMULUI DE APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN	61
3.1.	Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu.....	61
3.2.	Caracteristica pacienților cu SASO în funcție de sex	67
3.3.	Caracteristica pacienților cu SASO în funcție de vârstă	71
3.4.	Evaluarea sensibilității și specificității diferitelor chestionare (Epworth, STOP, STOP-Bang, NoSAS) pentru stratificarea SASO	75
3.5.	Evaluarea SASO pozițional	79
3.6.	Concluzii la Capitolul 3	81
4.	HETEROGENITATEA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ, POSIBILITĂȚILE DE EVALUARE MULTILATERALĂ A PACIENȚILOR CU SASO.....	82
4.1.	Evaluarea prevalenței comorbidităților și asocierii lor cu parametrii clinici și funcționali	82
4.2.	Evidențierea heterogenității clinice, paraclinice și posibilitățile de evaluare multilaterală a SASO (fenotiparea).....	89
4.3.	Algoritmul de management în SASO	91
4.4.	Concluzii la Capitolul 4	94
5.	SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE.....	95
	CONCLUZII	101
	RECOMANDĂRI PRACTICE	103
	BIBLIOGRAFIE	104
	ANEXE	117
	DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	131
	CV AL AUTORULUI	132

ADNOTARE

Sîrcu Victoria. „Particularități clinico-funcționale ale sindromului de apnee obstructivă în somn”. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2020.

Structura tezei: introducere, cinci capitole, concluzii, bibliografie din 195 de numiri, 103 pagini text de bază, 19 figuri, 34 de tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 33 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: Sindromul de apnee obstructivă în somn, poligrafie, fenotipul SASO.

Domeniul de studiu: medicina internă, pulmonologie, somnologie.

Scopul tezei: Evidențierea particularităților clinice, funcționale și paraclinice ale sindromului de apnee obstructivă în somn, precum și elaborarea unui algoritm de diagnosticare și conduită a pacienților cu SASO, ajustat după posibilitățile locale de diagnosticare și conduită a pacienților cu SASO.

Obiectivele tezei: Studierea parametrilor clinici și funcționali în funcție de severitatea sindromului de apnee obstructivă în somn și evaluarea factorilor care pot prezice severitatea SASO; determinarea particularităților sindromului de apnee obstructivă în somn în funcție de vârstă, sex și de poziția corpului în timpul somnului; estimarea valorii aplicative a chestionarelor STOP, STOP-Bang, scorul NoSAS, Epworth Sleepiness Scale (ESS) pentru identificarea sindromului de apnee obstructivă în somn; analiza interacțiunii dintre severitatea sindromului de apnee obstructivă în somn și comorbidități; estimarea importanței trăsăturilor fenotipice SASO pentru evaluarea personalizată a pacienților.

Noutatea și originalitatea științifică: În baza unui studiu complex, au fost evaluați parametrii clinici și funcționali în funcție de severitatea sindromului de apnee obstructivă în somn. A fost estimată valoarea aplicativă, sensibilitatea și specificitatea chestionarelor STOP, STOP-Bang, scorului NoSAS, Epworth Sleepiness Scale pentru identificarea SASO. A fost analizată interacțiunea dintre severitatea sindromului de apnee obstructivă în somn și comorbidități. De asemenea, au fost determinate particularitățile SASO în funcție de vârstă, sex și în funcție de poziția corpului în timpul somnului. Prin analiza cluster au fost determinate trei fenotipuri noi ale SASO bazate pe variabile clinice și funcționale, cu un impact major asupra evaluării și tratamentului SASO.

Problema științifică importantă soluționată în teză constă în fundamentarea științifică a evaluării clinice și paraclinice a SASO, ceea ce a condus la elaborarea algoritmului de evaluare complexă a SASO prin aprecierea mai multor variabile clinice, funcționale, comorbidități, fapt ce a permis o stratificare mai exactă a categoriilor de pacienți cu SASO. Datele obținute în studiu stau la baza măsurilor de ameliorare și optimizare a evaluării pacienților cu SASO.

Semnificația teoretică a lucrării: Examinările clinico-funcționale la pacienții cu SASO au permis să identificăm particularitățile evolutive ale acestei maladii. Scorul STOP-Bang a demonstrat cea mai bună performanță în evaluarea riscului de SASO, în timp ce utilizarea STOP sau NoSAS determină subestimarea riscului.

Valoarea aplicativă a lucrării: În baza datelor obținute a fost elaborat un algoritm de diagnosticare și conduită a pacienților cu SASO și de implimentare a metodelor de diagnostic. Recomandările metodice pot fi propuse spre utilizare atât în secțiile de terapie, pneumologie, centrele de medicină de familie, cât și în procesul didactic de pregătire a cadrelor medicale.

Implementarea rezultatelor științifice: Recomandările metodice sunt utilizate în Secția ATI IMSP IMU, în activitatea didactică de pregătire a personalului medical la Disciplina Pneumologie și Alergologie, USMF “Nicolae Testemițanu”. A fost elaborat protocolul clinic național „Sindromul de apnee obstructivă în somn”.

АННОТАЦИЯ

Сырку Виктории. «Клинико-функциональные особенности синдрома обструктивного апноэ сна». Диссертация к.м.н., Кишинэу, 2020.

Структура диссертации: введение, пять глав, выводы, библиография из 195 литературных источников, 103 страниц основного текста, 19 рисунков, 34 таблицы. Результаты исследования отражены в 33 научных работах.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, полиграфия, фенотип СОАС.

Область исследования: внутренние болезни, пульмонология, сомнология.

Цель исследования: Выявление клинических, функциональных и параклинических особенностей синдрома обструктивного апноэ сна, а также разработка алгоритма диагностики и ведения пациентов с СОАС, адаптированного к локальным особенностям диагностики и ведения пациентов с СОАС.

Задачи исследования: Выявление клинических и функциональных параметров в зависимости от тяжести синдрома обструктивного апноэ сна и оценка факторов, которые могут определить тяжесть СОАС; определение особенностей синдрома обструктивного апноэ сна в зависимости от возраста, пола и положения тела во время сна; оценка практического значения вопросников STOP, STOP-Bang, шкалы NoSAS, шкалы сонливости Эпворта (ESS) для выявления СОАС; анализ взаимосвязи между выраженностью синдрома обструктивного апноэ сна и сопутствующими заболеваниями; анализ важности фенотипических признаков СОАС для персонализированной оценки.

Научная новизна и оригинальность: На основе комплексного исследования были изучены клинические и функциональные параметры, которые могут предсказать тяжесть СОАС. Были оценены практического значение, чувствительность и специфичность вопросников STOP, STOP-Bang, шкалы NoSAS, шкалы сонливости Эпворта для выявления СОАС. Было проанализировано взаимодействие между тяжестью синдрома обструктивного апноэ во сне и сопутствующими заболеваниями. Также были определены особенности СОАС в зависимости от возраста, пола и положения тела во время сна. С помощью кластерного анализа были определены три новых фенотипа СОАС, основанных на клинических и функциональных параметрах, что оказало существенное влияние на оценку и лечение СОАС.

Важная научная проблема, решенная в диссертации, заключается в следующем была создана научная основа для клинической и параклинической оценки СОАС, которая позволила разработать комплексный алгоритм оценки СОАС, основанный на анализе нескольких клинических и функциональных переменных, сопутствующих заболеваний, что привело к более точной стратификации категорий пациентов с СОАС.

Теоретическое значение: Клинические и функциональные обследования пациентов СОАС позволили выявить эволютивные особенности этого заболевания. Вопросник STOP-Bang показал лучшие результаты в оценке риска СОАС, в то время как использование STOP или NoSAS приводит к недооценке риска.

Практическая значимость: Результаты исследования были использованы для разработки алгоритма диагностики и ведения пациентов с СОАС и внедрение методов диагностики. Методические рекомендации могут быть предложены для использования в отделениях терапии, пульмонологии, центрах семейной медицины и в процессе обучения медицинского персонала.

Внедрение научных результатов: Методические рекомендации используются в отделении интенсивной терапии НИИ скорой помощи, в дидактическом процессе подготовки медицинских кадров на кафедре Пульмонологии и Аллергологии, ГУМиФ “Николае Тестемицану”. Разработан национальный клинический протокол «Синдром обструктивного апноэ во сне».

SUMMARY

Sîrcu Victoria. „Clinical and functional features of obstructive sleep apnea syndrome”.

Doctoral thesis in medical sciences, Chisinau, 2020.

Structure of the thesis: introduction, five chapters, conclusions, reference list of 195 sources, 103 pages of main text, 19 figures, 34 tables. The obtained results are published in 33 scientific papers.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome, polygraphy, OSAS phenotype.

Field of study: internal medicine, pulmonology, somnology.

Aim of the thesis: Evaluation the clinical, functional and paraclinical features of obstructive sleep apnea syndrome, as well as developing an algorithm for diagnosing and assessment OSAS patients, adjusted to local possibilities for diagnosis and patient assessment.

Objectives of the thesis: Evaluation the clinical and functional parameters depending on the severity of obstructive sleep apnea syndrome and assessment of factors that can predict the severity of OSAS; determination of the peculiarities of obstructive sleep apnea syndrome depending on age, sex and position of the body in the time of sleep; assessment of the practical value of the STOP, STOP-Bang questionnaires, NoSAS score, Epworth Sleepiness Scale (ESS) for obstructive sleep apnea syndrome identification; analysis link between severity of obstructive sleep apnea syndrome and comorbidities.

Scientific novelty and originality: The factors that can predict the severity of obstructive sleep apnea syndrome were investigated and analyzed based on a complex study. Was assessed the practical application, sensibility and specificity of the STOP, STOP-Bang questionnaires, NoSAS score, Epworth Sleepiness Scale (ESS) for obstructive sleep apnea syndrome identification The interaction between severity of obstructive sleep apnea syndrome and comorbidities was analyzed. The features of obstructive sleep apnea syndrome depending on age, sex and position of the body in the time of sleep were determined as well. Three new phenotypes of OSAS based on clinical and functional variables have been determined through cluster analysis, with a major impact on the evaluation and treatment of OSAS.

The solved scientific problem was creation of scientific basis for the clinical and paraclinical evaluation of OSAS, which led to the elaboration of OSAS complex evaluation algorithm based on assessing of multiple clinical and functional variables and comorbidities. This made more accurate stratification of OSAS patients possible. The data obtained in the study are the basis for measures to improve and optimize the assessment of patients with OSAS.

Theoretical significance: Clinical and functional examinations on OSAS patients have enabled the evolution particularities of this disease to be identified. The STOP-Bang score demonstrated best performance in OSAS risk assessment, while the use of STOP or NoSAS leads to underestimation of risk.

Practical significance: Based on the data obtained, an algorithm for diagnosis and patient conduct with OSAS and the implementation of diagnostic methods has been developed. Methodical recommendations can be proposed for use in departments of therapy, pneumology, family medicine centers and in the teaching process of training the medical staff.

Implementation of scientific results: The methodical recommendations are used in the ICU of Institute of Emergency Medicine, for didactic training of new medical personnel at the Pulmonology and Allergology Department, State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”. The national clinical protocol „Obstructive sleep apnea syndrome” has been developed.

LISTA TABELELOR

Tabelul 1.1. Niveluri de diagnosticare a SASO [89]	33
Tabelul 1.2. Avantajele și limitările polisomnografiei și poligrafiei respiratorii [91]	33
Tabelul 1.3. Strategiile de fenotipare în SASO	35
Tabelul 1.4. Caracteristicile potențialelor fenotipuri clinice în apneea obstructivă în somn	37
Tabelul 2.1. Scorul NoSAS	57
Tabelul 3.1. Repartizarea pacienților conform severității SASO	61
Tabelul 3.2. Markeri clinici și antropometrici la pacienții cu SASO și fără SASO	61
Tabelul 3.3. Evaluarea pacienților cu SASO conform scorului Mallampati	62
Tabelul 3.4. Datele înregistrărilor poligrafiei cardio-respiratorii la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn și la pacienții fără SASO.....	64
Tabelul 3.5. Markeri clinici și antropometrici conform clasificării SASO	65
Tabelul 3.6. Datele înregistrărilor poligrafiei cardiorespiratorii la pacienții cu.....	65
Tabelul 3.7. Predictorii severității SASO evidențiați prin regresie multiplă.....	67
Tabelul 3.8. Parametrii clinici în funcție de sex la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn.....	68
Tabelul 3.9. Datele înregistrărilor poligrafiei cardio-respiratorii la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn în funcție de sex	68
Tabelul 3.10. Predictorii severității SASO evidențiați prin regresie multiplă în lotul femeilor..	70
Tabelul 3.11. Predictorii severității SASO evidențiați prin regresie multiplă în lotul bărbaților	71
Tabelul 3.12. Parametrii clinici în funcție de vârsta pacienților cu sindromul de apnee obstructivă în somn	72
Tabelul 3.13. Datele înregistrărilor poligrafiei cardio-respiratorii la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn în funcție de vârstă.....	72

Tabelul 3.14. Predictorii severității SASO evidențiați prin regresie multiplă în lotul vârstnicilor	74
Tabelul 3.15. Predictorii severității SASO evidențiați prin regresie multiplă în lotul adulților tineri.....	75
Tabelul 3.16. Evaluarea performanței chestionarului Epworth.....	76
Tabelul 3.17. Evaluarea performanței chestionarului Epworth în prognosticarea riscului de SASO	77
Tabelul 3.18. Evaluarea performanței chestionarului STOP-Bang	77
Tabelul 3.19. Evaluarea performanței chestionarului STOP-Bang	78
Tabelul 3.20. Evaluarea comparativă a performanței chestionarelor Epworth, STOP, NoSAS și STOP-Bang în prognosticarea SASO	79
Tabelul 3.21. Caracteristica SASO pozițional: diferențe demografice	80
Tabelul 4.1. Distribuția comorbidităților la pacienții cu SASO	82
Tabelul 4.2. Analiza corelațională dintre comorbidități și unele variabile.....	84
Tabelul 4.3. Predictorii severității SASO evidențiați prin regresie multiplă.....	84
Tabelul 4.4. Comorbidități în funcție de sex	87
Tabelul 4.5. Frecvența comorbidităților la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn în funcție de sex.....	87
Tabelul 4.6. Comorbiditățile în funcție de vârstă	88
Tabelul 4.7. Comorbiditățile și unele variabile în funcție de IMC (30 kg/m ²).....	88
Tabelul 4.8. Comorbidități în funcție de prezența SASO	89

LISTA FIGURILOR

Figura 2.1. Designul studiului	55
Figura 3.1. Repartizarea riscului de SASO conform chestionarului STOP.....	62
Figura 3.2. Repartizarea riscului de SASO conform chestionarului STOP-Bang.....	63
Figura 3.3. Repartizarea riscului de SASO conform scorului NoSAS	63
Figura 3.4. Corelațiile dintre indicele de apnee-hipopnee și unele variabile la pacienții cu SASO	66
Figura 3.5. Corelațiile dintre indicele apnee-hipopnee și unele variabile în lotul femeilor	69
Figura 3.6. Corelațiile dintre indicele de apnee-hipopnee și unele variabile în lotul bărbaților ...	71
Figura 3.7. Corelațiile dintre indicele apnee-hipopnee și unele variabile în lotul vârstnicilor.....	73
Figura 3.8. Corelațiile dintre indicele apnee-hipopnee și unele variabile în lotul adulților tineri	75
Figura 3.9. Curba ROC pentru fiabilitatea chestionarului Epworth.....	76
Figura 3.10. Curba ROC pentru fiabilitatea chestionarului STOP-Bang	77
Figura 3.11. Evaluarea comparativă a performanței chestionarelor Epworth, STOP, NoSAS și STOP-Bang în prognosticarea SASO.....	78
Figura 3.12. Distribuția SASO pozițional după gradul de severitate	80
Figura 4.1. Numărul comorbidităților în grupul pacienților cu SASO	83
Figura 4.2. Comorbiditățile evaluate prin indicele Charlson în funcție de severitatea SASO	85
Figura 4.3. Estimarea supraviețuirii în funcție de severitatea SASO	85
Figura 4.4. Distribuția AHI în funcție de prezența sau absența HTA	86
Figura 4.5. Reprezentarea grafică a analizei cluster.....	89
Figura 4.6. Algoritmul schematic de management al SASO.....	93

LISTA ABREVIERILOR

AHI	- Indicele apnee-hipopnee (<i>Apnea–Hypopnea Index</i>)
AI	- indicele apneei
BiPAP	- <i>Bilevel Positive Airway Pressure</i>
BPOC	- bronhopneumopatie cronică obstructivă
cAHI	- indicele apnee-hipopnee centrală
CPAP	- presiune continuă pozitivă (<i>continuous positive airway pressure</i>)
CPI	- cardiopatie ischemică
CSI	- corticosteroizi inhalatori
CVF	- capacitate vitală forțată
CPT	- capacitate pulmonară totală
CO2	- bioxid de carbon
DAM	- dispozitive de avansare mandibulară
DZ	- diabet zaharat
ERS	- Societatea Europeană de Respirologie (<i>European Respiratory Society</i>)
ESS	- <i>Epworth Sleepiness Scale</i>
FA	- fibrilația atrială
FC	- frecvența cardiacă
FEVS	- fracția de ejeție a VS
GOLD	- strategia globală pentru bronhopneumopatie cronică obstructivă (<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>)
Hb	- hemoglobina
HI	- indice hipopnee
HTA	- hipertensiunea arterială
ICC	- insuficiența cardiacă cronică
ID	- indice de desaturare
IL	- interleukina
IMC	- indicele de masă corporală
oAHI	- indice de apnee-hipopnee obstructivă
OMS	- Organizația Mondială a Sănătății
PCR	- proteină C reactivă
PG	- poligrafie cardiorespiratorie
PSG	- polisomnografie
PEF	- debitul expirator de vârf (<i>peak expiratory flow</i>)

SaO ₂	- saturația cu oxigen a hemoglobinei
SASO	- sindromul de apnee obstructivă în somn
SOH	- sindrom de obezitate hipoventilație
SCA	- sindromul coronarian acut
SD	- deviația standard
SE	- eroarea standard
VEMS	- volumul expirator maxim pe 1 secundă

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO) se manifestă prin apariția în timpul somnului a episoadelor de obstrucție completă (apnee) sau parțială (hipopnee) a căilor respiratorii superioare, la rândul lor, ele fiind asociate cu creșterea efortului respirator, scăderea intermitentă a saturației oxigenului în sângele arterial, creșterea presiunii arteriale sistemice și pulmonare, fragmentarea somnului și somnolență diurnă excesivă [1]. Principalele simptome ale SASO sunt pauzele respiratorii nocturne întrerupte de sforăitul intermitent puternic și somnolența excesivă în timpul zilei.

În pofida faptului că apneea obstructivă de somn este o afecțiune din ce în ce mai mult studiată, datele existente, la acest moment, nu pot preciza cu certitudine prevalența sa în populația generală. Studiile mai recente indică o prevalență a SASO la populația adultă activă (30-60 de ani) de 2% la femei și de 4% la bărbați, dacă se folosește ca definiție pentru SASO un Indice de apnee-hipopnee (AHI) mai mare de 5/ora de somn și somnolența diurnă [2, 3], prevalența crește la 24% pentru bărbați și 9% pentru femei, dacă se folosește ca definiție pentru SASO doar AHI >5/ora fără somnolență diurnă [2], însă aceste cifre sunt relative, fiind influențate de lotul studiat, criteriile de diagnostic și de metoda folosită. Odată cu înaintarea în vârstă, prevalența SASO crește. Tendințele actuale de creștere a obezității sunt răspunzătoare și de creșterea incidenței SASO. Această patologie este mult mai frecvent întâlnită la persoanele cu hipertensiune arterială, diabet, obezitate. Tulburările respirației în relație cu somnul au o prevalență ridicată în populația cu patologie cardiovasculară [4-6].

Această afecțiune, nefiind tratată, face ca persoanele să fie supuse unor riscuri de a dezvolta afecțiuni cardiovasculare fatale [7, 8]. Mortalitatea este mult mai mare la cei care au un indice de apnee-hipopnee (AHI) > 20 pe ora de somn comparativ cu cei din aceeași grupă de vârstă care nu au această patologie [9].

Episoadele recurente de obstrucție a căilor respiratorii superioare induc hipoxia intermitentă, produc deteriorarea arhitecturii somnului și superficializarea acestuia, determinând numeroase microtreziri. Consecințele apărute în urma evenimentelor respiratorii sunt responsabile de activarea unor cascade patologice, precum stresul oxidativ, activarea sistemului nervos simpatic, inflamația sistemică, disfuncția endotelială, hipercoagulabilitate, rezistența la insulină. Toți acești factori au un rol bine definit în apariția evenimentelor cardiovasculare [10-12].

SASO contribuie la creșterea riscului pentru afecțiunile cardiovasculare și metabolice: hipertensiune arterială, hipertensiune pulmonară, boală coronariană, insuficiență cardiacă congestivă, tulburări de ritm cardiac, diabet zaharat, accidente vasculare cerebrale [13-15].

Sindromul de apnee obstructivă în somn contribuie la alterarea calității vieții, în primul rând prin prisma consecințelor privării cronice de somn, situație care este responsabilă de creșterea numărului de accidente de circulație, de muncă și casnice [16-18].

Terapia cu presiune continuă pozitivă pe mască nazală (CPAP) reduce mortalitatea, incidența accidentelor cardiovasculare și cerebrovasculare la pacienții cu SASO [19, 20].

Scopul lucrării:

Evidențierea particularităților clinice, funcționale și paraclinice ale sindromului de apnee obstructivă în somn, precum și elaborarea unui algoritm ajustat după posibilitățile locale pentru îmbunătățirea diagnosticului și conduitei pacienților cu SASO.

Obiectivele cercetării:

1. Studierea parametrilor clinici și funcționali în funcție de severitatea sindromului de apnee obstructivă în somn și evaluarea factorilor care pot prezice severitatea sindromului de apnee obstructivă în somn.
2. Determinarea particularităților sindromului de apnee obstructivă în somn în funcție de vârstă și sex.
3. Analiza valorii aplicative a chestionarelor STOP, STOP-Bang, scorul NoSAS, Epworth Sleepiness Scale (ESS) pentru identificarea sindromului de apnee obstructivă în somn.
4. Analiza interacțiunii dintre severitatea sindromului de apnee obstructivă în somn și comorbidități.
5. Estimarea importanței trăsăturilor fenotipice SASO pentru evaluarea personalizată a pacienților.

Metodologia cercetării.

Lucrarea a cuprins câteva etape metodologice: elaborarea conceptului de cercetare, selectarea metodelor de cercetare, determinarea eșantionului, definirea obiectivelor. În vederea sarcinilor trasate a fost efectuat un studiu observațional, descriptiv transversal, au fost utilizate metode moderne de cercetare și analiză statistică a datelor. Analiza datelor a fost realizată prin funcțiile și modulele programelor Microsoft Excel și SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 19.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute

Au fost evaluați parametrii clinici și funcționali având în vedere severitatea sindromului de apnee obstructivă în somn. A fost estimată valoarea aplicativă, sensibilitatea și specificitatea chestionarelor STOP, STOP-Bang, scorului NoSAS, Epworth Sleepiness Scale **pentru**

identificarea sindromului de apnee obstructivă în somn. Au fost investigați și analizați factorii care pot să prezică severitatea sindromului de apnee obstructivă în somn. A fost analizată interacțiunea dintre severitatea sindromului de apnee obstructivă în somn și comorbidități. De asemenea, au fost determinate particularitățile sindromului de apnee obstructivă în somn în funcție de vârstă, sex și poziția corpului în timpul somnului. Prin analiza cluster au fost determinate trei fenotipuri noi ale SASO, bazate pe variabile clinice și funcționale, cu un impact major asupra evaluării și tratamentului SASO.

Problema științifică soluționată în teză

Problema științifică importantă soluționată în teză constă în fundamentarea științifică a evaluării clinice și paraclinice a SASO, ceea ce a condus la elaborarea algoritmului de evaluare complexă a SASO prin aprecierea mai multor variabile clinice, funcționale, comorbidități, fapt ce a permis o stratificare mai exactă a categoriilor de pacienți cu SASO. Datele obținute în studiu stau la baza măsurilor de ameliorare și optimizare a evaluării pacienților cu SASO.

Semnificația teoretică

Examinările clinico-funcționale la pacienții cu SASO au permis a identifica particularitățile evolutive ale acestei maladii. Scorul STOP-Bang a demonstrat cea mai bună performanță în evaluarea riscului de SASO, în timp ce utilizarea STOP sau NoSAS determină subestimarea riscului.

Valoarea aplicativă a lucrării

În baza datelor obținute a fost elaborat un algoritm de diagnosticare și conduită a pacienților cu implementarea metodelor de diagnostic al pacienților cu sindrom de apnee obstructivă în somn.

Recomandările metodice pot fi propuse spre utilizare atât în secțiile de terapie, pneumologie, centrele de medicină de familie, cât și în activitatea didactică pentru instruirea personalului medical.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere

1. Chestionarul STOP-Bang și scorul Epworth au demonstrat o performanță înaltă în screening-ul SASO. În urma analizei curbei ROC, chestionarul STOP-Bang a demonstrat o sensibilitate și specificitate mai înaltă comparativ cu scala de evaluare a somnolenței Epworth.
2. În lotul studiat, coeficientul de determinare R^2 a fost 0,43, ceea ce înseamnă că 43% din variabilitatea severității SASO este explicată prin variabilitatea vârstei, Epworth, circumferința gâtului, circumferința abdomenului, scorul Mallampati și Chestionarul STOP. În lotul

pacienților cu SASO, principalii predictor ai severității sunt: vârsta, Epworth, circumferința gâtului, circumferința abdomenului, scorul Mallampati și Chestionarul STOP.

3. Patologiile cardiovasculare (hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, boala coronariană) au fost cele mai frecvente, de asemenea a fost observată prevalența înaltă a comorbidităților metabolice (DZ, obezitatea). Principalii factori care au influențat severitatea SASO în lotul studiat au fost: HTA, obezitatea și IC.
4. Principalii factori care au influențat severitatea SASO în lotul vârstnicilor au fost: Scala de Somnolență Epworth și sexul. În lotul adulților tineri principalii predictor ai severității SASO au fost: scala de somnolență Epworth, circumferința gâtului, circumferința abdomenului, scorul Mallampati și Chestionarul STOP. Principalii factori care au influențat severitatea SASO în lotul femeilor au fost Scala de Somnolență Epworth, circumferința abdomenului și scorul Mallampati. În lotul bărbaților, principalii predictor ai severității SASO au fost vârsta, scorul Epworth, circumferința gâtului, scorul Mallampati și Chestionarul STOP.
5. Prin analiza cluster au fost identificate trei clustere:
 - a) Bărbați tineri cu vârsta medie 45,7 ani, cu AHI 26,6 evenimente pe oră, cu somnolență excesivă diurnă la limită, cu indicele masei corporale moderat crescut, circumferința abdomenului crescută moderat și circumferința gâtului moderat crescută
 - b) Majoritatea erau bărbați cu vârsta medie 56,5 ani, cu AHI crescut până la 56,1 evenimente pe oră, cu somnolență excesivă diurnă manifestă, cu indicele masei corporale crescut, circumferința abdomenului crescută și circumferința gâtului crescută
 - c) Femei cu vârsta medie 53,2 ani, cu AHI 15,6 evenimente pe oră, cu somnolență excesivă diurnă la limită, cu indicele masei corporale moderat crescut, circumferința abdomenului crescută moderat și circumferința gâtului normală

Aprobarea rezultatelor

Relevanțele cercetărilor științifice efectuate în cadrul prezentului studiu au fost raportate la diferite foruri științifice naționale și internaționale:

- Conferința republicană cu participare internațională organizată de Societatea de Anesteziologie și Reanimatologie din Republica Moldova „Managementul contemporan al suportului ventilator la pacientul cu patologie somatică cronică” (12.04.2014)
- Societatea ORL din Republica Moldova (20.02.2014).
- Ediția a XX-a, Conferința științifică cu genericul „Actualități în Ftiziopneumologie”

(10.09.2014).

- Congresul al 22-lea al Societății Europene de Cercetare a Somnului (Tallinn, Estonia, 17.09.2014).
- Cursuri de instruire în cadrul REACH-4-Moldova (2014; 2015; 2016; 2017).
- Prima Conferință de Medicină a Somnului cu participare internațională „Debutul Somnologiei în Republica Moldova” (19.02.2015-21.02.2015).
- A 3-a Conferință internațională organizată de Societatea Europeană de Respirologie și Societatea Europeană de Cercetare a Somnului (Barcelona, 16-18 aprilie 2015).
- A VI-a Conferință Națională de Somnologie (Brasov, iunie 2015).
- Conferința științifică cu genericul „Actualități în Ftiziopneumologie”, Ediția a XXI-a, (10.09.2015).
- Conferințele științifice anuale- Zilele USMF „Nicolae Testemițanu” (2015-2016).
- A 2-a Conferință de Medicină a Somnului și ventilație non-invazivă cu participare Internațională organizată de Asociația de Respirologie Viaremo, Societatea Română de Pneumologie, Secțiunea de Somnologie și Ventilație Non-Invazivă, USMF „N. Testemițanu” Disciplina Pneumologie și Alergologie și Institutul de Ftiziopneumologie (4-5 martie 2016).
- Conferința științifică cu genericul „Actualități în Ftiziopneumologie”, Ediția a XXII -a (09.09.2016).
- Al 24-lea Congres Național al Societății Române de Pneumologie (octombrie, 2016)- *Impact og age in the expression of obstructive sleep apnea.*
- Al 15-lea Simposion Internațional-Sleep and breathing, Madison, Wisconsin, SUA (17.07-19.07.2017)- *Impact of comorbidities on severity of obstructive sleep apnoea syndrome.*
- Conferința științifică cu genericul ”Actualități în Ftiziopneumologie”, Ediția a XXIII -a, (15.09.2017)-*Impactul comorbidităților asupra severității sindromului de apnee obstructivă în somn.*
- A VII-a Conferință Națională de Somnologie și Ventilație Non-Invazivă, 8-11 noiembrie, 2017, Sinaia, România.
- Sedința Viaremo din 18.05.19- *Caz clinic – Sindromul de Obezitate - Hipoventilație.*
- Curs interdisciplinar pentru medici consacrat Zilei internationale a steatohepatitelor nonalcoolice din 18.07.2019: *Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv – obezitate, steatohepatita nonalcoolică, diabet zaharat: diagnostic, tratament nemedicamentos.*

Publicații: Materialele tezei au fost reflectate în 33 publicații, inclusiv 12 articole în reviste științifice recenzate, 2 lucrări fără coautori, 1 protocol clinic național, rezultatele științifice ale tezei au fost aprobate la 6 foruri științifice internaționale și 12 naționale.

Tema a fost realizată în baza Departamentului Medicină internă, Disciplina de pneumologie și alergologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Materialul tezei a fost discutat și aprobat la: ședința Departamentului Medicină internă, disciplina de Pneumologie/Alergologie din 26.02.2020 (proces-verbal nr. 13) și seminarul științific de profil „Boli interne” (pulmonologie) din 29.06.2020 (proces-verbal nr.11).

Volumul și structura tezei

Teza este expusă pe 134 de pagini și cuprinde adnotările în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducerea, 5 compartimente, ce conțin: reviu literaturii, materialul și metodele de cercetare, prezentarea materialului propriu de cercetare, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografia (195 de surse), anexe și acte de implementare, declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul autorului. Teza este ilustrată cu 19 figuri, 34 de tabele.

Sumarul compartimentelor tezei

În **Introducere** este argumentată actualitatea problemei cercetate, sunt formulate scopul și căile de realizare a lucrării, noutatea științifică, importanța practică, aprobarea lucrării și rezumatul tezei pe capitole.

Capitolul 1 „*Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv ca o problema actuală (revista literaturii)*” prezintă o analiză și sinteză detaliată a publicațiilor științifice de peste hotare referitoare la SASO.

Este descrisă și analizată patogenia SASO ce presupune interacțiunea unui complex de factori, incluzând modificarea caracteristicilor țesuturilor căilor respiratorii superioare și a funcției neuromusculare, scăderea activității musculare asociată somnului, scăderea reflexelor dilatatoare protective, alterarea ventilării și microtrezirile ca răspuns la stimulii chimici și respiratori. Sunt prezentate particularitățile majore ale pacientului cu SASO: clinice și paraclinice.

Au fost discutate și particularitățile de tratament al pacienților cu SASO prin terapie cu presiune continuă pozitivă (terapie cu CPAP). Sunt analizate cele mai recente studii populaționale majore.

În **Capitolul 2** „*Materiale și metode de cercetare*” sunt descrise designul studiului, metodele de investigare și metodele statistice de prelucrare aplicate.

În **Capitolul 3** „*Parametrii clinici și funcționali în funcție de severitatea sindromului de apnee obstructivă în somn*” sunt expuse particularitățile clinice și funcționale în funcție de severitatea SASO.

În lotul studiat, coeficientul de determinare R^2 a constituit 0,43, ceea ce înseamnă că 43% din variabilitatea severității SASO este explicată prin variabilitatea vârstei, scorului Epworth, circumferința gâtului, circumferința abdomenului, scorul Mallampati și STOP-Bang. În lotul pacienților cu SASO principalii predictorii ai severității sunt: vârsta, scorul Epworth, circumferința gâtului, circumferința abdomenului, scorul Mallampati și STOP-Bang.

În lotul femeilor, coeficientul de determinare R^2 a fost 0,52, ceea ce înseamnă că 52% din variabilitatea severității SASO este explicată prin variabilitatea scorului Epworth, circumferința abdomenului și scorul Mallampati.

În lotul bărbaților, coeficientul de determinare R^2 a constituit 0,43, iar predictorii au fost vârsta, scorul Epworth, circumferința abdomenului, scorul Mallampati și STOP-Bang.

În lotul vârstnicilor, coeficientul de determinare R^2 a fost 0,44, ceea ce înseamnă că 44% din variabilitatea severității SASO este explicată prin variabilitatea scalei Epworth și sex.

În lotul adulților tineri, coeficientul de determinare R^2 a fost 0,41, iar predictorii severității SASO-scala Epworth, circumferința gâtului, circumferința abdomenului, scorul Mallampati și STOP-Bang.

Chestionarul STOP-Bang și scorul Epworth au demonstrat o performanță înaltă în screening-ul SASO. În urma analizei curbei ROC, chestionarul STOP-Bang a demonstrat o sensibilitate și specificitate mai înaltă comparativ cu scala de evaluare a somnolenței Epworth.

În **Capitolul 4** „*Heterogenitatea clinică și paraclinică, posibilitățile de evaluare multilaterală a pacienților cu SASO*” sunt prezentate date despre cele mai frecvente comorbidități și a fost prezentată analiza cluster cu descrierea detaliată a trei fenotipuri.

Afecțiunile cardiovasculare (hipertensiunea arterială, boala coronariană, insuficiența cardiacă) au fost cele mai frecvente, de asemenea, a fost observată prevalența înaltă a comorbidităților metabolice (DZ, obezitate).

Principalii factori care au influențat severitatea SASO în lotul studiat au fost: HTA, obezitatea și IC. Cu ajutorul analizei cluster, au fost identificate trei cluster:

- Bărbați tineri cu vârsta medie 45,7 ani, cu AHI 26,6 evenimente pe oră, cu somnolența diurnă la limită, cu indicele masei corporale moderat crescut, circumferința abdomenului crescută moderat și circumferința gâtului moderat crescută.
- Majoritatea erau bărbați cu vârsta medie 56,5 ani, cu AHI crescut până la 56,1 evenimente pe oră, cu somnolență excesivă diurnă manifestă, cu indicele masei corporale crescut, circumferința abdomenului crescută și circumferința gâtului crescută.

- Femei cu vârsta medie 53,2 ani, cu AHI 15,6 evenimente pe oră, cu somnolența diurnă la limită, cu indicele masei corporale moderat crescut, circumferința abdomenului crescută moderat și circumferința gâtului normală.

Am prezentat algoritmul elaborat al managementului SASO.

În **Capitolul 5 „Sinteza rezultatelor obținute”** este prezentată sinteza celor mai importante rezultate științifice ale studiului, care au fost integrate cu datele altor publicații, evidențiind semnificația datelor obținute în prezenta lucrare.

Concluziile generale și recomandările însumează concluziile teoretice și recomandările practice, care rezultă din constatările și argumentele fundamentate din punct de vedere științific menționate în această cercetare.

1. SINDROMUL DE APNEE ÎN SOMN DE TIP OBSTRUCTIV CA O PROBLEMA ACTUALĂ (REVISTA LITERATURII)

1.1. Aspecte istorice în SASO

1.2. Definiții

Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO) este o tulburare respiratorie care apare în timpul somnului și constă în închiderea repetitivă, parțială sau completă, a căilor aeriene superioare, care conduc la o oprire (*apnee*) sau o diminuare (*hipopnee*) a fluxului aerian la nivelul oronazal, asociate cu scăderea saturației arteriale a oxigenului, creșterea efortului respirator, cu fragmentări ale somnului și somnolență diurnă excesivă.

Apneea este definită drept o scădere a amplitudinii de vârf a semnalului $\geq 90\%$ din amplitudinea premergătoare, cu o durată de cel puțin 10 secunde (≥ 10 sec). Desaturarea nu este necesară validării evenimentului respirator.

Conform ICSD III, *Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events Version 2.2* (AASM), *hipopneea* reprezintă o scădere a amplitudinii fluxului aerian nazal $\geq 30\%$, comparativ cu valoarea bazală, cu durata ≥ 10 sec, însoțită de scăderea saturației arteriale a oxigenului $\geq 3\%$ sau o microtrezire (evidențiată pe traseul EEG).

Hipopneea este definită drept o scădere a amplitudinii fluxului aerian nazal cu $\geq 30\%$ din fluxul de bază, pentru o durată ≥ 10 sec și care este asociată fie cu o scădere a saturației de cel puțin 3% ($\geq 3\%$), fie cu o microtrezire (evidențiată pe traseul EEG).

Indicele de apnee-hipopnee (AHI) reprezintă numărul mediu de apnei și hipopnei pe ora de somn, este un criteriu de diagnostic și apreciere a severității bolii. Se calculează ca raportul dintre numărul total de apnei și hipopnei raportat la durata somnului (exprimată în ore).

Microtrezirea apare la sfârșitul unui eveniment respirator (apnee sau hipopnee) și este o reacție de trezire corticală, care poate fi vizualizată pe electroencefalogramă în timpul somnului, reprezentând răspunsul sistemului nervos central la hipoxemia arterială, ce duce la fragmentarea somnului.

RERA (Respiratory Effort Related Arousal)-reprezintă o microtrezire care este datorată efortului respirator.

Indicele de tulburări respiratorii (RDI – Respiratory Disturbance Index) se calculează prin numărul evenimentelor respiratorii (hipopnei, apnei, microtreziri datorate creșterii efortului respirator (RERA)) raportate la ora de somn.

SASO este definit prin prezența a cel puțin 5 evenimente pe ora de somn, asociat cu unul din următoarele criterii:

- pacientul acuză episoade de somn nedorite pe parcursul stării de veghe, somnolență diurnă excesivă, somn neodihnitor, oboseală sau insomnie;
- pacientul se trezește din somn din cauza senzației de sufocare;
- partenerul de pat descrie episoade de sforăit zgomotos, pause respiratorii sau ambele în timpul somnului pacientului.

Gradul de severitate al sindromului de apnee se bazează pe frecvența apariției episoadelor de apnee, hipopnee pe oră de somn.

- SASO ușor se caracterizează printr-un AHI (indice de apnee/hipopnee) între 5-15 evenimente pe ora de somn;
- SASO moderat – un AHI între 15-30 de evenimente pe ora de somn;
- SASO sever - un AHI >30 evenimente pe oră de somn.

1.3. Factorii de risc pentru apneea în somn

Vârsta – odată cu avansarea în vârstă, crește prevalența maladiei, datorată hipotoniei musculaturii orofaringelui și scăderii sensibilității chemoreceptorilor carotidieni la hipoxemie. Mecanismele responsabile de creșterea prevalenței cu vârsta sunt: dimensiunea depozitelor adipoase în zona parafaringiană, alungirea vălului palatin, modificările structurilor care încojoară faringele. Studiile recente raportează că de la 24% până la 63% dintre vârstnici au un AHI mai mare de 10 pe oră, cu toate că odată cu avansarea în vârstă prevalența crește, severitatea pare să scadă.

Obezitatea – studiile epidemiologice au identificat că greutatea este cel mai important factor de risc în apariția apneei obstructive în somn, evidențiind o relație directă între severitatea SASO și indicele de masă corporală (IMC) [21].

Peste 80% dintre cei cu apnee obstructivă în somn sunt supraponderali sau obezi. A fost demonstrat o strânsă corelație între modificarea greutatei corporale și AHI, o creștere cu 10% a masei corporale duce la creșterea AHI cu aproximativ 32%, iar riscul de a dezvolta sindrom de apnee obstructivă în somn moderat sau sever crește de 6 ori, însă o scădere a masei corporale cu 10% ar putea duce la o reducere a AHI în medie cu 26%. Pentru unii scăderea în greutate ar putea avea valoare curativă.

Între obezitate și apneea obstructivă în somn se formează un cerc vicios prin faptul că tesutul adipos excesiv duce la comprimarea căilor respiratorii superioare, iar somnul necalitativ-fragmentat, superficial din cauza evenimentelor respiratorii, predispune la apariția hiperfagiei și obezității.

Sindromul de apnee obstructivă în somn induce creșterea în greutate prin intermediul grelinei, care este un hormon peptidic secretat de celulele fundice gastrice și epsilon pancreatice

și are rolul principal în creșterea apetitului. În SASO s-au constatat valori serice înalte ale grelinei datorate privării cronice de somn sau somnului de calitate proastă la pacienții cu SASO.

Sexul – bărbații sunt mai vulnerabili decât femeile la dezvoltarea apneei în somn [21]. Studiile epidemiologice în populația generală au confirmat o prevalență mai înaltă a SASO la bărbați, cu un raport de 2:1 sau 3:1. Prevalența mai mare a SASO la sexul masculin se explică prin faptul că ei au o predispoziție pentru obezitatea tronculară superioară, la ei rezistența faringiană este mai mare și activitatea scăzută a mușchilor dilatatori ai faringelui, ceea ce duce la creșterea riscului pentru apariția apneelor obstructive în somn. Femeile au dispoziția ginoidă a țesutului adipos și sunt protejate hormonal, iar prevalența este mai înaltă în postmenopauză față de cele care sunt în premenopauză.

Patologia endocrină – pacienții cu acromegalie, hipotiroidie, sindromul ovarelor polichistice au risc crescut de a dezvolta sindrom de apnee obstructivă în somn.

Acromegalia și a hipotiroidismul se manifestă prin apariția edemelor și a infiltrărilor părților moi în cavitatea bucală, ce duce la diminuarea lumenului căilor aeriene superioare, însă și apariția hipotoniei musculare, care este caracteristică hipotiroidismului duce la un risc crescut de a dezvolta această afecțiune [22]. Sindromul de apnee obstructivă în somn la femeile tinere este deseori datorat hipotiroidismului. Un predictor important pentru dezvoltarea tulburărilor respiratorii în timpul somnului la femei este menopauza. Riscul femeilor în menopauză de a dezvolta SASO (AHI>5/oră) crește de 4 ori, comparativ cu perioada premenopauză, iar terapia prin substituție hormonală în perioada postmenopauză duce la scăderea prevalenței acestei maladii.

Predispoziția familială și genetică – a fost stabilit că rudele de gradul I ale persoanelor cu apnee obstructivă în somn au un risc de 2-4 ori mai ridicat pentru boală, comparativ cu persoanele care nu prezintă această boală în familie [23]. Studii genetice recente sugerează, că în patogeniza SASO joacă rolul gena APOE epsilon 4.

Modificările anatomice ale căilor respiratorii superioare – se asociază cu riscul crescut de a dezvolta sindrom de apnee obstructivă în somn și sunt: mărirea în volum a amigdalelor palatine, palatului moale, uvulei și a limbii, îngroșarea pereților laterali faringieni.

Anomaliile craniofaciale – reprezintă un factor de risc important pentru dezvoltarea și severitatea SASO, ca retrognația, micrognația, macroglosia, hipertrofia amigdaliană și a țesutului moale de la nivelul palatului, diferite anomalii ale lueții, vălului palatin, poziționarea joasă a osului hioid.

Obstrucția nazală datorată – polipilor, deviațiilor de sept, rinite, diferitelor tumori benigne nazale, duc la creșterea rezistenței la nivelul vestibulului nazal [24].

Sindroamele cranio-faciale și bolile congenitale – sindromul Down, Pierre-Robin, sindromul Marfan, palatoschizisul și acondroplazia sunt asociate frecvent cu această afecțiune.

Bolile neuromusculare – sunt deseori asociate cu apneea obstructivă în somn, printre ele cele mai frecvente sunt: sindromul postpoliomieltic, paralizia cerebrală cu afectarea tonusului și a reflexelor căilor respiratorii superioare, atacurile vasculare cerebrale, miopatia distrofică, polineuropatia acută idiopatică Guillain-Barre.

Poziția vicioasă a capului în timpul somnului reduce diametrul căilor respiratorii superioare, iar efectul gravitațional asupra uvulei, limbii și palatului moale determină creșterea rezistenței [25].

Tabagismul și consumul de alcool – au fost considerați posibili factori de risc pentru apariția apneei în somn de tip obstructiv. Fumatul activ se asociază cu creșterea prevalenței sforăitului și apneei de somn de tip obstructiv. Consumul de alcool, sedativele și hipnoticele înainte de somn cresc riscul de colabare al căilor respiratorii superioare, care se datorează reducerii activității mușchiului genioglos, ceea ce duce la apariția evenimentelor respiratorii nocturne și la creșterea duratei lor, accentuarea hipoxemiei intermitente din contul desaturărilor nocturne.

Exercițiul fizic este asociat cu un risc scăzut de apnee în somn, indiferent de greutate [26]. Persoanele care dorm mai puțin de 6 ore pe zi au un risc mai mare de a fi supraponderale și au nivele modificate ale hormonilor care reglează apetitul [27]. Persoanele cu formele severe ale sindromului de apnee în somn au o tendință de patru ori mai mare de a avea un accident vascular cerebral [28], un risc de mortalitate de orice cauza de trei ori mai mare [29] și un risc de cinci ori mai mare pentru deces prin cancer [29]. Subiecții cu apnee în somn sunt de două ori mai predispuși a dezvolta depresie [30].

1.4. Fiziopatologie

Patogeneza SASO presupune interacțiunea unui complex de factori, incluzând modificarea caracteristicilor țesuturilor căilor respiratorii superioare și a funcției neuromusculare, scăderea activității musculare asociate somnului, scăderea reflexelor dilatatoare protective, alterarea ventilării și microtrezirile ca răspuns la stimuli chimici și respiratori [31].

Dimensiunea căilor respiratorii superioare. Metodele imagistice au demonstrat că dimensiunea căilor respiratorii superioare este redusă în SASO. Reducerea calibrului lor este mai mult din contul dimensiunilor laterale decât a celor anteroposterioare [32]. Diverse modificări craniofaciale și modificări ale țesuturilor faringiene moi, precum: retrognația, micrognația, poziția osului hioid, hipertrofia amigdaliană, micșorarea ariei velofaringiene, obezitatea presupun creșterea Pcrit prin micșorarea dimensiunilor căilor respiratorii superioare pe contul structurilor osoase și/sau al

creșterii țesuturilor moi și, prin urmare, favorizează colapsabilitatea căilor respiratorii superioare [32].

Colapsabilitatea căilor respiratorii superioare. Orofaringele este o regiune a faringelui, înconjurată de un complex anatomic de mușchi scheletali și de țesuturi moi, o caracteristică ce nu este prezentă în alte regiuni ale căilor respiratorii (trahee, bronhii) și au un suport cartilaginos rigid. Aceste structuri musculare și de țesuturi moi asigură un suport necesar al unor funcții nonrespiratorii esențiale: vocalizarea sunetelor, masticăția și deglutiția. Totuși aceste proprietăți ale unui tub colapsabil compromit funcția respiratorie a căilor respiratorii superioare, ce presupune că căile respiratorii trebuie să rămână deschise în timpul respirației în toate pozițiile, pentru a asigura o ventilație pulmonară și un schimb de gaze adecvat.

În timpul somnului, în special al somnului REM, are loc scăderea tonusului muscular în regiunea faringelui ce duce la diminuarea lumenului căilor respiratorii și creșterea rezistenței la fluxul de aer, acest efect contribuind la hipoventilare și creșterea $p\text{CO}_2$ a sângelui arterial cu 3-5mmHg observat la persoanele sănătoase. Important însă că la persoanele care deja au caile respiratorii de un calibru mai mic, acest efect de relaxare a mușchilor faringieni predispune la o reducere semnificativă a fluxului inspirator și limitarea fluxului (apnei obstructive, hipopneei, sforăit).

La pacienții cu SASO obstrucția căilor respiratorii superioare în timpul somnului non-REM are loc, de obicei, posterior de palatul moale, în regiunea unde limba și palatul moale uneori sunt în apozitie și deplasarea limbii spre posterior contribuie la obstrucția posterior de palatul moale [33]. Obstrucția se extinde caudal de regiunea posterioară a limbii la > 50% de pacienți cu SASO [34]. În timpul somnului REM, nivelul de obstrucție se extinde mai caudal, comparativ cu somnul non-REM datorită unei supresii crescute a mușchilor faringelui în somnul REM [35].

Inflamația căilor respiratorii superioare. În SASO se înregistrează o inflamație moderată a căilor respiratorii superioare. Leziunile mecanice în urma sforăitului, efortului respirator, obstrucției căilor respiratorii superioare, refluxului gastroesofagian, consumului de alcool, stresului oxidativ sunt asociate cu o creștere a celulelor imune la nivelul mucoasei nazofaringelui, orofaringelui și a sputei. Inflamația duce la edem și îngustarea căilor aeriene superioare prin creșterea depozitelor de collagen la nivelul țesuturilor moi, efecte negative asupra contractilității musculaturii, neuropatii aferente și eferente [36].

Deplasarea lichidelor. Deplasarea spontană a lichidelor din membrele inferioare spre gât în timpul somnului sau a poziției culcate poate juca un rol în patofiziologia SASO prin creșterea circumferinței gâtului și a rezistenței faringelui împreună cu colapsabilitatea căilor respiratorii. La

pacienții cu SASO și insuficiență venoasă care au purtat ciorapi compresivi pe timpul zilei pentru a preveni acumularea de lichide în membre a fost înregistrată o scădere a AHI [37].

EFECTELE CARDIOVASCULARE ACUTE ALE SASO

Somnul normal. La persoanele sănătoase, somnul fiziologic presupune anumite modificări ale reglării tonusului cardiovascular, în funcție de fazele somnului. Transmiterea impulsurilor nervoase simpatice spre sistemul muscular, frecvența cardiacă, tensiunea arterială, debitul bătăie, debitul cardiac și rezistența vasculară sistemică-toate acestea scad progresiv în fazele profunde ale somnului fără mișcări oculare rapide (NREM) [38]. În schimb, somnul cu mișcări oculare rapide (REM), în care cel mai probabil visăm, este însoțit de creșteri semnificative ale tonusului simpatic. Tensiunea arterială și frecvența cardiacă sunt foarte instabile în faza REM și, în medie, au valori similare cu nivelurile înregistrate în starea de veghe [38, 39].

Hipoxia, hipercapnia și apneea. Episoadele recurente de apnee întrerup interacțiunile fiziologice normale dintre fazele somnului și sistemul cardiovascular [40]. Consecințele hemodinamice acute, induse de apneea obstructivă, includ vasoconstricția mediată simpatic și creșterea consecutivă a presiunii arteriale sistemice și pulmonare, creșterea postsarcinii ventriculului stâng (VS) și modificări ale debitului cardiac legate de respirație. Mai mulți factori contribuie la răspunsurile nervoase și circulatorii declanșate de SASO, printre aceștia se numără hipoxemia și retenția de CO₂ (ambele activând serii de chemoreceptori și declanșând chemoreflexe), modificările brutale ale presiunii intratoracice și trezirea propriu-zisă din somn. În timpul episoadelor de apnee, activitatea simpatică mediată de chemoreflexe se amplifică progresiv, consecința fiind vasoconstricția generalizată [41]. În momentul reluării respirației, restabilirea întoarcerii venoase și creșterea consecutivă a debitului cardiac, alături de vasoconstricția periferică marcată, determină creșterea acută a tensiunii arteriale. Când episodul de apnee ia sfârșit, vasoconstricția simpatică este inhibată prin mai multe mecanisme, printre care reluarea respirației și creșterea brutală a tensiunii arteriale [41]. Episoadele recurente de hipoxemie la pacienții cu SASO conduc, de asemenea, la creșteri acute ale presiunii în artera pulmonară [42].

Presiunea intratoracică negativă. Eforturile musculaturii inspiratorii, care încearcă să depășească obstacolul reprezentat de căile respiratorii superioare închise (manevra Mueller) constituie o trăsătură cardinală a SASO, conducând la presiuni intratoracice negative care pot atinge valori de -80 cm H₂O și afectând în consecință hemodinamica intratoracică. Totodată, modificările de configurație a structurilor intratoracice influențează semnificativ umplerea și funcția cardiacă [43]. Presiunea transmurală a ventriculului stâng poate crește, la fel postsarcina [44], iar presiunea intratoracică negativă poate altera relaxarea VS și, în consecință, umplerea VS. Creșterea postsarcinii și scăderea presarcinii VS determină reducerea debitului bătăie și a debitului

cardiac [45]. Presiunea intratoracică negativă influențează și presiunea intraaortică, ducând la distensia peretelui aortic, activarea baroreceptorilor de la acest nivel și, în final, la inhibarea intermitentă a fluxului nervos simpatic datorată manevrelor Mueller repetitive [46]. La reluarea respirației, creșterea întoarcerii venoase poate determina distensia ventriculului drept, deplasând septul interventricular spre stânga și reducând astfel atât complianța, cât și umplerea diastolică a VS.

Superficializarea somnului. Superficializarea somnului (scurtă trezire, cu echivalent electroencefalografic) este obișnuită în timpul și după episoadele de apnee sau hipopnee din timpul somnului. Acest fenomen activează mușchii dilatatori ai căilor respiratorii superioare și previne apneea prelungită la pacienții cu SASO. Superficializarea somnului poate contribui, de asemenea, la creșterea acută a tensiunii arteriale de la sfârșitul episoadelor de apnee obstructivă [33]. Superficializarea frecventă a somnului se soldează cu fragmentarea acestuia și poate fi responsabilă de somnolența diurnă excesivă, simptom cardinal al apneei în somn.

Deprivarea de somn, ca rezultat al trezirilor nocturne repetate, poate determina tulburări neurocognitive și predispune la accidente de muncă sau rutiere [47].

Deprivarea de somn a fost, de asemenea, asociată cu diverse tulburări metabolice [48] și inflamatorii [49], poate stimula producția de citokine, induce alterarea toleranței la glucoză și crește nivelurile tensiunii arteriale. Rămâne neclar în ce fel fragmentarea somnului care însoțește apneea în somn contribuie la patologia cardiacă și vasculară asociată.

SASO și bolile cronice cardiovasculare-posibile mecanisme

În inițierea și progresarea afecțiunilor cardiace și vasculare la pacienții cu SASO pot fi incriminate o serie de anomalii nervoase, umorale, vasculare și inflamatorii, care vor fi enumerate în cele ce urmează.

Activarea simpatică

La pacienții cu SASO, fluxul nervos simpatic către vasele sangvine periferice este crescut chiar în perioadele normoxemice de veghe diurnă [50]. Cauzele acestei exacerbări a tonusului simpatic nu se cunosc, dar ar putea fi legate de stimularea excesivă mediată de chemoreflexe [51]. Când pacienții cu SASO respiră oxigen 100%, cu dezactivare chemoreflexă consecutivă, tensiunea arterială, frecvența cardiacă și activitatea simpatică scad semnificativ.

Totodată, comparativ cu pacienții control fără apnee în somn, dar similari din punctul de vedere al vârstei, sexului și indicelui de masă corporală, la pacienții cu SASO frecvența cardiacă este mai mare, variabilitatea frecvenței cardiace este diminuată, iar variabilitatea tensiunii arteriale este crescută. Aceste anomalii ale variabilității cardiovasculare au fost corelate cu creșterea

riscului cardiovascular [52]. Spre exemplu, indivizii normotensivi cu o variabilitate diminuată a frecvenței cardiace au risc crescut de a deveni hipertensivi în timp [52]. Scăderea variabilității frecvenței cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă a fost corelată cu creșterea mortalității. Creșterea variabilității tensiunii arteriale a fost asociată cu un risc mai mare de afectare a organelor-țintă.

Disfuncție endotelială vasculară. Hipoxia, hipercapnia și creșterile tensionale acute care însoțesc episoadele de apnee obstructivă pot servi ca stimuli puternici pentru eliberarea de substanțe vasoactive și pentru alterarea funcției endoteliale. Nivelurile crescute de endotelină, posibil ca răspuns la hipoxia din apneea în somn, pot contribui la vasoconstricție susținută și la celelalte modificări cardiace și vasculare [53]. Pacienții cu SASO, fără alte boli cardiace sau vasculare clinic manifeste prezintă și disfuncție endotelială vasculară. Disfuncția endotelială este frecvent întâlnită la pacienții cu hipertensiune arterială [54], dislipidemie [55], diabet zaharat [56] sau fumat [57] și a fost corelată cu creșterea riscului de evenimente cardiovasculare [58]. Chiar dacă afecțiunile coexistente cu apneea în somn pot determina ele însele alterarea funcției endotelului vascular, SASO poate fi un factor independent de risc pentru instalarea disfuncției endoteliale.

Stresul oxidativ. Hipoxia intermitentă și reperfuzia din timpul episoadelor recurente de apnee nocturnă pot fi implicate în generarea de radicali liberi de oxigen înalt reactivi, precum și în leziunile de ischemie-reperfuzie ale peretelui vascular, rezultatul fiind creșterea riscului de ateroscleroză [6]. Presiunea parțială scăzută a oxigenului în sângele arterial este un factor declanșator al activării polimorfonuclearelor neutrofile, care aderă la endoteliu și eliberează radicali liberi de oxigen. În SASO, episoadele repetate și ciclice de scădere a concentrației de oxigen în sângele arterial, urmate de reoxigenare, apar ca răspuns la episoadele de apnee urmate de hiperventilație. Acest fenomen de hipoxie/reoxigenare-care apare frecvent în timpul fiecărei ore de somn, în fiecare noapte și de-a lungul mai multor decenii la pacienții cu SASO netratați-poate facilita creșterea stresului oxidativ vascular. Prevenirea SASO prin CPAP reduce sinteza de radicali superoxide [59].

Inflamația. S-a dovedit că inflamația joacă un rol important în evoluția afecțiunilor cardiovasculare, în special în boala coronariană ischemică și în insuficiența cardiacă [60]. Hipoxia de altitudine poate stimula producția de citokine inflamatorii [61] și crește nivelurile de proteină C reactivă. Deprivarea de somn poate, de asemenea, facilita producția de citokine. Asocierea hipoxemiei cu deprivarea de somn este o caracteristică a pacienților cu SASO, responsabilă de nivelurile crescute de markeri inflamatori la acești pacienți. Într-adevăr, subiecții cu apnee în somn au niveluri crescute de interleukina 6, factor de necroză tumorală α și proteină C reactivă [62].

Proteina C reactivă poate contribui ea însăși la disfuncția și boala vasculară, prin inhibarea sintetazei oxidului nitric [63] și creșterea expresiei moleculelor de adeziune intercelulară.

Adeziunea leucocitelor circulante la celulele endoteliale este considerată una dintre etapele inițiale din patogenia aterosclerozei [64]. Stresul hipoxic indus de SASO poate modula direct expresia moleculelor de adeziune [65]. Nivelurile circulante ale moleculelor de adeziune pot fi crescute la pacienții cu SASO moderat sau sever și scad după terapia prin CPAP [65].

Coagularea. Agregarea plachetară este exagerată la pacienții cu SASO [66], fapt ce se poate datora parțial creșterii nocturne a nivelului de catecolamine. Abolirea SASO prin CPAP reduce agregarea plachetară ca și nivelurile nocturne de catecolamine [66], probabil că și alți factori, cum ar fi creșterea hematocritului, a nivelurilor nocturne și diurne de fibrinogen și a vâscozității sângelui contribuie la statusul protrombotic și predispoziția spre ateroscleroză observate la pacienții cu SASO. Observațiile conform cărora terapia prin CPAP poate ameliora câteva dintre aceste anomalii și reduce activitatea factorului VII al coagulării sugerează faptul că SASO poate fi direct responsabil de hipercoagulabilitate [67].

Tulburările metabolice. Sindromul de apnee obstructivă în somn se poate asocia cu anomalii metabolice care predispune atât la creșterea greutatei corporale, cât și la diverse afecțiuni cardiovasculare. Leptina este un hormon secretat de adipocite, care inhibă apetitul și promovează senzația de sațietate [68]. Nivelurile de leptină sunt crescute la indivizii obezi [69], ceea ce sugerează că aceștia sunt rezistenți la efectele metabolice ale acestui hormon. Leptina poate stimula agregarea plachetară și este considerată un marker independent al riscului cardiovascular crescut [70].

Bărbații cu SASO prezintă niveluri mai mari de leptină decât indivizii obezi cu caracteristici similare, dar fără apnee în somn [71], fapt ce sugerează că primii citați au o rezistență la leptină chiar mai mare decât cea observată la indivizii obezi. În anul premergător stabilirii diagnosticului de apnee în somn, pacienții sunt predispuși la o creștere semnificativă în greutate [72]. Reiese așadar că rezistența la leptină a pacienților cu apnee în somn ar putea fi responsabilă de predispoziția la creștere ponderală a acestora. Tratamentul CPAP reduce nivelurile de leptină și, de asemenea, poate determina scăderea acumulării de țesut adipos visceral [73].

Totodată, apneea obstructivă în somn poate altera toleranța la glucoză. Pacienții cu SASO prezintă niveluri crescute ale glicemiei à jeun, ale insulinei și hemoglobinei glicozilate, independent de greutatea corporală [74].

Severitatea apneei în somn pare să se coreleze cu gradul de rezistență la insulină. Sindromul de apnee obstructivă forma severă se însoțește de o creștere de cinci ori a riscului de diabet zaharat manifest [75]. Toleranța alterată la glucoză a pacienților cu SASO, independent de efectele

obezității, poate fi legată de deprivarea de somn, activarea simpatică și rezistența la leptină. Totuși, tratamentul cu CPAP nu reușește ameliorarea semnificativă a toleranței la glucoză [76].

1.5. Diagnosticul

Ultimii ani incidența SASO este în creștere, însă multe cazuri rămân totuși nediagnosticate. Pentru depistarea precoce, scăderea mortalității și preîntâmpinarea cazurilor severe de boală, au fost implementate chestionarele ce permit cuantificarea acuzelor și a datelor obiective în selectarea pacienților pentru investigațiile ulterioare.

Chestionarul Berlin (BQ) a fost pentru prima dată propus la Conferința Somnului în Medicina Primară din Berlin în anul 1996. BQ a fost acceptat ca un instrument sigur în determinarea pacienților cu risc crescut pentru SASO [77]. BQ consistă din 10 întrebări și date despre înălțimea și greutatea pacientului. Întrebările sunt grupate în trei categorii: 1 – sforăitul și apneile înregistrate; 2 – simptomele; 3 – IMC și hipertensiunea. Scoruri pozitive în două și mai multe categorii sugerează un risc crescut pentru SASO [77].

Chestionarul STOP (Anexa 2) a fost elaborat de către Chung fiind bazat pe itemii din chestionarul Berlin și review-ul literaturii științifice. Ca rezultat, pentru chestionarul STOP au fost simplificate criteriile din chestionarul Berlin rămânând doar patru la număr: sforăit, oboseală, pauze respiratorii în timpul somnului, hipertensiunea arterială. Răspunsurile pentru întrebările date fiind ”da” sau ”nu”. Răspunsul pozitiv la două sau mai multe întrebări indică că pacientul are un risc crescut de SASO. Adicional personalul medical colecta informație despre talia pacientului, greutatea, vârsta, sexul, IMC, marimea gulerului cămășii, circumferința gâtului. Chestionarul STOP a fost utilizat în asistența medicală primară la pacienți pre- și postoperator pentru determinarea riscului SASO [78].

Totuși pentru a identifica pacienții cu un risc moderat de SASO s-au făcut unele modificări, versiunea nouă fiind **chestionarul STOP-Bang** (Anexa 3). Pentru prima dată chestionarul STOP-Bang a fost redactat în 2008. SBQ este o metodă simplă, ieftină ce este pe larg utilizată în clinicile preoperatorivă, laboratoarele de somnologie și alte specialități pentru detectarea pacienților cu SASO [79, 80].

SBQ conține 8 întrebări, primele patru fiind din chestionarul STOP: (S – sforăiți zgomotos (suficient de tare ca să fie auzit printr-o ușă închisă sau în timpul nopții, sunteți trezit deseori de partenerul dvs. din cauză că sforăiți prea tare), T – deseori în timpul zilei aveți senzație de oboseală, istovire sau somnolență, O – a observat cineva că prezentați episoade de pauze respiratorii sau accese de sufocare în timpul somnului, P – dvs. suferiți sau vă aflați sub tratament pentru hipertensiune arterială. Adicional au fost adăugate patru întrebări (porțiunea Bang) ce sunt bazate pe patru indici demografici aleși din chestionarul STOP: IMC >35 kg/m², vârsta >50 de

ani, circumferința gâtului ≥ 43 cm pentru bărbați și ≥ 41 cm pentru femei și dacă este de sex masculin. Similar primilor patru itemi, răspunsul acestor întrebări este ”da” sau ”nu”. Se atribuie un punct la fiecare întrebare cu răspuns ”da”.

Ca rezultat, pacientul acumulează un punctaj de la 0 la 8 puncte. Dacă punctajul acumulat este de 0-2 puncte, pacientul are un risc mic de SASO, dacă punctajul este de 3-4 puncte, pacientul are un risc moderat de SASO, 5-8 puncte sau ≥ 2 puncte la primele patru întrebările și 1 punct la una din întrebările: $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$, circumferința gâtului ≥ 43 cm pentru bărbați și ≥ 41 cm pentru femei, sexul masculin – risc înalt de SASO.

Chestionarul nou are la bază o tehnică mnemonică ce îl face mai ușor de utilizat, poate fi autoîndeplinit în mai puțin de 5 min, cu o rată a răspunsurilor înaltă (90%-100%), având un scor simplu ce poate prezice severitatea riscului SASO. SBQ a demonstrat a fi eficient, sigur și rapid pentru screening-ul SASO nediagnosticat în rândul diferitelor tipuri de pacienți din clinicile de somnologie, pacienți chirurgicali, populația generală, gravide, pacienți cu maladii psihiatrice, conducătorii auto etc. [79].

Scala de evaluare a somnolenței Epworth (ESS) a fost elaborată în 1991 utilizând date de la persoanele sănătoase și pacienții cu diverse tulburări ale somnului pentru a descrie somnolența diurnă excesivă [81]. În acest chestionar, pacientul trebuie să noteze pe o scară de patru puncte probabilitatea de adormire în situații diferite, care reprezintă situații cu o posibilă ațipire pe care pacienții le întâlnesc în viața cotidiană.

ESS este o metodă ieftină și simplă de completat. Cei 8 itemi din chestionar sunt notați de la 0 la 3 puncte, în funcție de probabilitatea de adormire în situațiile din viața cotidiană, 0 – persoana nu ațipește niciodată; 1 – probabilitatea scăzută de a ațipi; 2 – probabilitatea moderată de ațipi și 3 – probabilitatea ridicată de a ațipi. În urma completării, pacientul poate obține un rezultat de la 0 la 24 puncte, cu cât mai înalt fiind scorul, cu atât mai mare fiind nivelul de somnolență diurnă. Un scor mai mare de 10 puncte presupune o somnolență diurnă semnificativă (Anexa 1).

Chestionarul OSA50 este compus din patru întrebări:

1. Circumferința abdominală: >102 cm pentru bărbați, >88 cm pentru femei;
2. Deranjează sforăitul dvs. pe cei din jur?
3. A observat cineva pauze respiratorii în timpul somnului?
4. Vârsta >50 de ani?

Dacă răspunsul la întrebări va fi pozitiv, pentru întrebările 1 și 2 pacientul obține un punctaj de 3 puncte pentru fiecare și 2 puncte pentru fiecare din întrebările 3 și 4. Dacă punctajul obținut este mai mare de 5 puncte pacientul are un risc înalt pentru SASO [82]. Sensibilitatea acestui chestinar este de 86%, iar specificitatea de 50%.

Scorul clinic pentru apnee în somn (SACS – sleep apnea clinic score) este compus din patru variabile: sforăit, apnei dovedite sau *gasping* și sufocare nocturnă, hipertensiunea, circumferința gâtului. Un punctaj ≥ 15 puncte presupune o probabilitate înaltă a prezenței SASO. Sensibilitatea și specificitatea acestui scor este de 48,8% și 91,3% respectiv [83].

Lista de verificare a Societății Americane de Anesteziologie a fost elaborată pentru screening-ul SASO la pacienți preoperator. Ea include trei categorii:

1. Factori fizici predispozanți: IMC, circumferința gâtului, anomalii craniofaciale, obstrucție nazală, hipertrofie amigdaliană.
2. Istoric de obstrucție a căilor respiratorii în timpul somnului: sforăit, apnei dovedite, senzații de sufocare, treziri în timpul somnului.
3. Somnolență.

Dacă unul sau mai mulți itemi din categorie sunt pozitivi, atunci și categoria se consideră a fi pozitivă. La prezența a ≥ 2 categorii pozitive riscul SASO este înalt [84]. Sensibilitatea și specificitatea acestei metode reprezintă 67,1% și 56,5% respectiv.

Diagnosticul SASO este unul complex și necesită o culegere minuțioasă a anamnezei pacientului pentru a evidenția toate semnele ce pot prezice existența SASO. O atenție deosebită se va acorda examenului obiectiv al pacientului, care ne va relata despre prezența anumitor factori de risc și, de asemenea, date pe care le vom utiliza în diagnosticul ulterior. Parametrii cercetați la examenul fizic sunt:

- IMC;
- circumferința gâtului;
- circumferința abdominală;
- depistarea anomaliilor constituției anatomice (ex. micrognație, retrognație etc.);
- examinarea aparatelor cardiovascular și pulmonar: FCC, TA, FR, etc.;
- depistarea afecțiunilor otorinolaringologice: hipertrofie amigdaliană, anomaliile lutei etc.

De asemenea, se vor folosi și alte metode pentru a aprecia starea pacientului: hemoleucograma cu aprecierea hematocritului, hemoglobinei, VSH-ului, proteinei C reactive, profilului glicemic, electrocardiograma, spirografia cu testul bronhodilatator, gazimetria sângelui arterial, pulsoximetria în timpul somnului, poligrafia cardiorespiratorie [31].

Oximetria în timpul somnului este una din cele mai simple metode de evaluare a pacienților. Ea înregistrează SaO_2 în timpul somnului și uneori este suficientă pentru a presupune diagnosticul de SASO datorită pattern-ului caracteristic de desaturări repetitive. Sensibilitatea și

specificitatea acestei metode variază între 31-98% și 41-100% respectiv, însă mai este necesar a efectua studii la pacienții cu gravitate ușoară și medie a bolii [85].

- **Poligrafia cardiorespiratorie**

Poligrafia cardiorespiratorie reprezintă înregistrarea continuă a unor parametri funcționali cardiaci și respiratorii în timpul somnului: fluxul aerian nazofaringian, sforăitul, efortul respirator toracic și abdominal, poziția corpului, saturația oxigenului în sângele arterial, frecvența contracțiilor cardiace, +/- ECG (electrocardiograma) o derivație [86].

- **Polisomnografia**

Polisomnografia este standardul „de aur” în diagnosticul tulburărilor somnului, însă ea necesită echipament special, utilizează multe resurse, este costisitoare și necesită ca pacientul să petreacă o noapte într-un anturaj străin, furnizează date despre particularitățile somnului, anormalitățile respiratorii și a schimbului de gaze în adăție la poziția corpului, FCC, ritmul cardiac, tonusul muscular și contracțiile [87, 88].

Tabelul 1.1. Niveluri de diagnosticare a SASO [89]

Tip 1	PSG de laborator (implicând minim 7 semnale: EEG minim 3 canale, EOG, EMG mentonieră, ECG, frecvența respiratorie, flux de aer, saturația în oxigen, EMG a piciorului, poziția corpului).
Tip 2	PSG la domiciliu (implicând marea parte a măsurilor utilizate în cadrul PSG de laborator).
Tip 3	Dispozitive portabile care măsoară minim 4 canale de informație (2 eforturi respiratorii sau efort respirator și flux de aer, frecvența contracțiilor cardiace sau ECG, saturația în oxigen).
Tip 4	Dispozitive care măsoară 1 sau 2 canale de informație, de obicei, saturație în oxigen și/sau flux de aer. Dispozitivele care măsoară între unul și trei canale sau care nu include fluxul de aer, deși are patru canale.

Studiile polisomnografice conțin minimum 12 canale informaționale ce înregistrează: electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG), electromiograma (EMG), fluxul oronazal, efortul cutiei toracice, poziția corpului, microfon pentru sforăit, electrocardiograma și SaO₂. Durata studiului nu trebuie să fie mai mică de 6 ore pentru aprecierea variabilității stadiilor somnului și a poziției [90].

Tabelul 1.2. Avantajele și limitările polisomnografiei și poligrafiei respiratorii [91]

	Poligrafie respiratorie (nivelul 3)	Polisomnografie (nivelul 1)
Principalele avantaje	• Accesibilitatea • Acceptabilitatea pacienților • Costurile sunt mai mici • Aplicarea mai ușoară (nu este necesar nici un tehnician) • Pacienților cu anxietate sau care au incomodități de a dormi singuri într-un pat de laborator, pot fi efectuate la domiciliu, în mediul familial	• PSG permite efectuarea măsurărilor fiziologice precise și distribuirea etapei de somn • Esențial pentru diagnosticarea precisă a anumitor tulburări de somn • Determinarea stadiului și evaluarea somnului • Probleme medico-legale

	• Pacientul doarme în propriul său pat • Timpul de validare este mai mic • Impact posibil asupra listei de așteptare	
Limitări	• Fiabilitate • Nesupravegheată este supusă pierderilor de date (de exemplu, deconectări ale senzorului), necesitând studii repetate • Defecțiuni a echipamentului • Nu înregistrează fiziologia somnului și distribuția ciclurilor de somn • Nicio evaluare a calității somnului • Subestimarea AHI, care este calculat în funcție de durata totală a studiului și nu de durata totală a somnului (pentru a crește corectitudinea datelor pacientul poate menționa orele aproximative de culcare și trezire) • O PSG trebuie efectuată atunci când studiul poligrafiei respiratorii este negativ sau neconcludent, însă suspiciunea clinică este mare • Incapacitate de diagnosticare a altor tulburări de somn, în afară de SASO	• De durată și cu intensitate ridicată a forței de muncă • Complex • Necesită aptitudini tehnice specializate • Efecte negative de laborator, de exemplu, efectul primei nopți • Locație/mediu adecvat necesar/ă pentru testarea pe timpul zilei • Disponibilitate

1.6. Fenotiparea în SASO

Sindromul de apnee obstructivă în somn este din ce în ce mai recunoscut ca o tulburare complexă și eterogenă. Datele recente sugerează că pacienții pot răspunde diferit la tratamentele fără presiune pozitivă a căilor respiratorii (non-PAP), în funcție de caracteristicile lor fiziopatologice. Studiile clinice terapeutice de succes pot fi proiectate, de asemenea, dacă sunt selectate categorii de pacienți cu mai multe șanse de a răspunde la o anumită terapie, cum ar fi cele fără colapsul concentric complet al palatului moale tratate cu neurostimularea căilor respiratorii superioare. Aceste exemple sugerează că abordările îmbunătățite ale fenotipării reprezintă un pas important în scopul tratamentului personalizat pentru pacienții cu SASO.

În mod ideal, fenotipul servește ca expresie a unui „endotip” [92]. Clasificările actuale ale pacienților cu SASO nu au avansat încă la stadiul definiției endotipului. Identificarea fenotipurilor semnificative ale SASO poate fi realizată prin ancorarea acestora la rezultate relevante obținute de pacient. Făcând raportare la definiția fenotipurilor altor patologii respiratorii, a fost propusă următoarea definiție operațională pentru fenotipul SASO:

”O categorie de pacienți cu SASO deosebită de altele prin una sau mai multe combinații de caracteristici ale bolii, în funcție de atributele semnificative din punct de vedere clinic (simptome, răspuns la terapie, rezultatele însănătoșirii, calitatea vieții)”.

Fenotipurile care nu au toate calitățile unui endotip pot avansa spre acest statut ca date de susținere (markeri biologici, genomici și genetici). Această rafinare poate oferi oportunități pentru un prognostic și tratamente mai bine direcționate. Rezultatele însănătoșirii utilizate în identificarea fenotipului ar trebui să fie definite cu atenție, având în vedere că unele trăsături cum ar fi somnolența excesivă în timpul zilei, fragmentarea somnului sau hipertensiunea rezistentă la tratament pot fi privite fie ca rezultate sau ca fenotipuri.

Un avantaj al definiției propuse este acela că oferă flexibilitatea de a identifica fenotipurile în situațiile în care mecanismele biologice sau genetice de clasificare nu pot fi cunoscute, dar stratificarea pacientului poate avea utilitate prognostică sau terapeutică. De exemplu, colapsul concentric complet al palatului moale la pacienții cu SASO prezice eșecul de a răspunde la terapia neurostimulării căilor aeriene superioare [93]. Deși fundamentele biologice ale acestei trăsături a SASO nu sunt pe deplin înțelese, beneficii semnificative pot apărea din utilizarea acestui fenotip pentru a mări proiectarea studiului clinic [94] și îngrijirea pacientului [95]. De asemenea, definiția oferă o bază pentru caracterizarea mai profundă a investigațiilor mecanice fiziologice sau moleculare. Cei care prezintă rezultate clinice similare se pot comporta astfel din cauza unui mecanism fiziologic sau biologic similar.

Abordări ale fenotipurilor

Strategiile de fenotipare pot fi grupate după caracteristici (de exemplu, clinice vs moleculare) și prin abordări experimentale (de exemplu, supravegheate vs nesupravegheate) (Tabelul 1.3.) [96]. Fenotiparea clinică se concentrează pe identificarea categoriilor unice de pacienți bazate pe măsuri cum ar fi semne, simptome, demografie, comorbidități, măsuri fiziologice și anatomice sau răspunsul la tratament. Fenotiparea moleculară are scopul de a clasifica persoanele bazate pe caracteristici moleculare: ADN, ARN, ARNm, ARNmi, proteine, metaboliți și alte produse biologice. În plus, numărul de trăsături considerate în abordarea fenotipării poate varia de la unul (de ex., sexul) la mii (de ex., polimorfisme ale unui singur nucleotid).

Tabelul 1.3. Strategiile de fenotipare în SASO

Abordare	Trăsături	Exemple de metode de analiză	Exemple de fenotipuri
Supravegheată	Unice	• Test T • Analiza variației • Regresia • Analiza supraviețuirii	• SASO cu somnolență excesivă în timpul zilei • SASO în legătură cu somnul REM • SASO la vârstnici • SASO cu colapsul concentric complet al palatului moale
	Multiple	• Test T • Analiza variației • Regresia	• SASO anatomic vs nonanatomic (scăderea pragului de excitație, scăderea reacției musculare a căilor respiratorii)

		• Analiza supraviețuirii • Arbori de clasificare și regresie • Rețele neurale	• SASO cu chemoreflex activat și calitatea scăzută a somnului • Fenotipuri fotografice faciale (lungimea mandibulei, relația maxilar-mandibulară etc.)
Nesupravegheată	Multiple	• Grupare ierarhică sau cluster • Hărți de auto-organizare • Analiza rețelei	• Somnolență excesivă în timpul zilei, dereglarea somnului și asimptomatic • SASO la femei tinere, asociat insomniei, cu comorbidități • SASO la bărbații în vârstă, simptomatic, cu comorbidități • SASO moderat și sever, fără comorbidități

Metodele analitice supravegheate evaluează un fenotip prespecificat, bazat pe caracteristici unice sau multiple (Tabelul 1.3). Premisa este că trăsăturile care diferențiază subiecții în subcategorii specifice reprezintă diferențe biologice/mecanice. Din punctul de vedere al complexității, aceste metode variază de la analizele standard de regresie la algoritmi mecanici de învățare care încorporează date complexe și înalt dimensionale.

Metodele analitice nesupravegheate, cum ar fi analiza cluster, nu necesită clasificarea *a priori* a datelor [97]. Acestea sunt concepute pentru a organiza informații despre caracteristici specifice, astfel încât pacienții să fie clasificați în categorii relativ omogene [98]. Metodele nesupravegheate au avantajul generării noilor fenotipuri bazate pe asocieri unice între caracteristici care nu sunt ușor de evidențiat în date multidimensionale. Astfel, acestea reprezintă o ipoteză care generează, mai degrabă, decât confirmă. În cele din urmă, pentru stabilirea relevanței fenotipului nou identificat, este necesară ancorarea la rezultatele obținute în urma analizelor supravegheate [98].

Exemplele acestor abordări și metodele lor corespunzătoare sunt notate în Tabelul 1.3, toate acestea având avantaje și dezavantaje legate de ipotezele de bază, ipotezele testate și sarcina computațională. Această schemă va fi utilizată ca o carcasă pentru a examina exemple- cheie de fenotipuri în OSA, cu scopul creșterii complexității analitice. Începem cu fenotipurile descrise folosind analize supravegheate, unice și încheiem cu abordări nesupravegheate și supravegheate multiple.

Fenotipuri SASO potențiale, relevante din punct de vedere clinic

Există dovezi limitate privind alte categorii de pacienți cu o singură trăsătură [99] sau fenotipurile integrate (generate de metodele nesupravegheate de studiu).

Tabelul 1.4. Caracteristicile potențialelor fenotipuri clinice în apneea obstructivă în somn

Fenotipul SASO	Trăsături clinice, anatomice, fiziologice	Mecanisme pato-biologice, biomarkeri, genom, genetică	Rezultate pertinente
Somnolență excesivă în timpul zilei	Mai frecvent la bărbați; creșterea încărcăturii hipoxemice; mai multe apnei vs hipopnei. Asocierile cu tulburări neurocognitive, metabolice, cardiovasculare și a calității vieții.	Necunoscut	Tratamentul reduce tensiunea arterială, riscul vascular, îmbunătățește calitatea vieții
REM asociat	Cota mai mare la femeile tinere; durata redusă a somnului, a fazei REM, eficiența somnului redusă; reducerea drive-ului ventilator; instabilitate autonomă crescută	Necunoscut	Posibil o sensibilitate mai scăzută la DAM, AHI>15 în REM este asociat cu episoade de hipertensiune arterială
Predominant în poziție supină	Mai tineri, cu IMC și AHI mai scăzut; îmbunătățire marcată a colapsului faringian în poziție non- supină	Necunoscut	Eventual ameliorarea somnolenței cu auto-PAP vs CPAP, reducerea AHI cu terapie pozițională, dar având modalități și toleranță variabilă
Feminin	Depinde de starea menopauzei; la vârste mai înaintate, cu IMC mai mare decât la bărbații cu același AHI. O latență a somnului mai mare și a somnului cu unde lente, un grad mai scăzut de obezitate tronculară, căi aeriene mai mici și mai puțin colabate	Nivelele crescute de estrogen, progesteron sau nivelele joase de testosteron pot avea rol protectiv	Rezultate conflictuale cu privire la majoritatea rezultatelor, sugestia că femeile prezintă un risc crescut de insuficiență cardiacă
Vârstnic	AHI înalt, somnolență mai puțin marcată, dar mai frecvent plângeri de tulburări cognitive, stării de spirit; căi respiratorii superioare mai pliabile, chemosensibilitate mai scăzută	Necunoscut	Lipsa riscului înalt de hipertensiune arterială sau fibrilație atrială, în comparație cu adulții tineri, rezultate contradictorii pentru boala cardiacă, tulburări cognitive, deces
Colabare concentrică completă a palatului moale (CCC)	Prevalența mai mare de 30%, IMC și AHI mai mari sunt factori de risc	Necunoscut	Estimează eșecul dispozitivului de stimulare a nervului hipoglos utilizat pentru reducerea

			AHI; acesta are succes la pacienții fără CCC, cu o îmbunătățire ulterioară a somnolenței și a rezultatelor funcționale
Nonanatomic (elevarea „loop gain”, scăderea pragului de excitare, scăderea reacției musculare)	Pacienți cu SASO fără căi respiratorii superioare foarte colabate ($P_{crit} < 2$ cm H ₂ O sau deficitul ventilator de 1-5 l/min); media AHI 14-46 evenimente/oră, IMC 19 – 55 kg/m ² , 27-33% femei	Variație alelică în locusurile legate de disfuncția controlului ventilației cu variație alelică a factorului neutrofilic derivat din linia celulară glială (GDNF) și activitatea musculară a căilor aeriene superioare cu 5-HT2A (subtipul familiei receptorilor de serotonină)	Micșorarea AHI cu modificarea pragului de excitare, verigilor feedback-ului sistemului de control al ventilației (studii mici), reacția musculară a căilor respiratorii. Nu există date privind rezultatele clinice
Chemoreflex intensificat	Bărbați mai în vârstă, IMC mai crescut, REM redus și somnul cu unde lente	Similar celor expuse mai sus; pare să fie ereditar	Risc crescut al tratamentului apneei în somn apărută pe neașteptate, creșterea prevalenței hipertensiunii arteriale și a accidentului vascular cerebral. Studiul unic a demonstrat lipsa de predictibilitate pentru răspunsul la tratamentul ASV

AHI – indicele de apnee-hipopnee, ASV – adapto-servo- ventilare, IMC – indicele de masă corporală, CPAP – terapie cu presiune pozitivă continuă în căile respiratorii, DAM – dispozitive de avansare a mandibulei, PAP – presiune pozitivă în căile respiratorii, P_{crit} - presiunea critică, REM – mișcare rapidă a ochilor

Fenotipuri cu trăsături unice (metode analitice supravegheate)

Simptome și caracteristici demografice. Conceptul, precum că diferite simptome prezente pot avea implicări asupra patogenezei și rezultatelor, a fost folosit pentru a stabili fenotipuri SASO timp de decenii. Până la 60% dintre pacienții cu SASO pot avea somnolență excesivă [100], deficit de concentrare, labilitate emoțională și alte dificultăți neurocognitive [101]. Studii epidemiologice

demonstrează că somnolența excesivă în timpul zilei modifică relația dintre AHI și incidența hipertensiunii, a metabolismului glucozei și a mortalității [102]. Aceasta a oferit o țintă directă pentru tratamentul cu dispozitive CPAP și de avansare a mandibulei, care ameliorează somnolența excesivă în timpul zilei [103]. În comparație cu pacienții ce nu prezintă somnolență, s-a demonstrat de asemenea că tratamentul pacienților cu somnolență excesivă în timpul zilei reduce tensiunea arterială, riscul vascular și îmbunătățește calitatea vieții [104].

Astfel, a fost propus ca **SASO cu somnolență excesivă în timpul zilei** să fie un fenotip aparte [105]. Acest fenotip pare să aibă relevanță clinică, dar este puțin probabil ca el să reprezinte un endotip, dată fiind multitudinea de factori ce contribuie la această somnolență.

Vârsta, sexul și etnia rasială sunt din ce în ce mai recunoscute ca factori cu impact asupra SASO [106]. De exemplu, în comparație cu pacienții mai tineri cu același AHI, SASO la pacienții mai în vârstă nu prea este asociat cu somnolența, dar de multe ori se prezintă cu enurezis, disfuncție cognitive și labilitate emoțională [107]. În plus, odată cu înaintarea în vârstă devine mai evidentă colabarea căilor respiratorii superioare, măsurată prin presiunea critică de închidere faringiană (P_{crit}), volum pulmonar scăzut și chemosensibilitate ventilatorie. Aceste observații au determinat unii cercetători să sugereze că **SASO la vârstnici** poate reprezenta un fenotip fiziologic distinct [108]. Susținând această afirmație, există o lipsă consistentă de asociere între SASO și risc crescut de hipertensiune sau fibrilație atrială în rândul vârstnicilor [109]. Totuși, există rezultate contradictorii, în ceea ce privește riscul pentru boala coronariană, insuficiența cognitivă și moarte [110, 111]. Există multe motive pentru o astfel de variabilitate, inclusiv definiții diferite ale SASO utilizate în studii și diverse măsuri utilizate pentru a caracteriza severitatea sindromului (AHI, indicele de desaturare a oxigenului, timpul în care pacientul a avut saturația oxigenului sub 90%).

Diferențele legate de vârstă în SASO sunt stabilite și în funcție de sex. Apneea obstructivă în somn este mai puțin răspândită în rândul femeilor aflate în premenopauză, dar femeile aflate în postmenopauză prezintă un risc similar cu cel al bărbaților. Femeile au tendința de a avea o latență mai lungă și o undă mai lentă a somnului [112]. Per total, AHI la ele sunt mai mici, în special în timpul somnului NREM, iar evenimentele respiratorii tind să se aglomereze în somnul REM. Astfel de constatări sugerează că **SASO la femei** este un fenotip separat, susținut și de diferențele de factori predispozanți. Distribuția grăsimii poate juca un rol important. Obezitatea trunculară măsurată prin raportul talie-șold (mai scăzut la femei) mediază o parte din asocierea dintre sex și AHI. Bărbații au un diametru al căilor respiratorii mai mare, dar mai predispus spre colabare decât femeile, și mișcarea de retropulsie a mandibulei scade suprafața secțiunii transversale a orofaringelui la bărbați, dar nu la femei [113]. Deși este clar că prevalența și patogenia SASO diferă în funcție de gen, mecanismele și impactul acestor diferențe nu sunt bine înțelese. Studiile

privind determinanții cunoscuți ai stabilității căilor aeriene superioare, cum ar fi conținutul de grăsime faringiană, reacția musculară la nivelul căilor respiratorii superioare, sensibilitatea la hipoxie sau hipercapnie și rezistența căilor respiratorii superioare arată rezultatele conflictuale atunci când se compară la bărbați și la femei [106, 114].

Elemente polisomnografice și fiziologice. Anizotropia colabării căilor respiratorii superioare observată odată cu modificările poziționale a generat clasificarea pacienților în fenotipul **SASO pozițional**. Rapoartele sugerează că peste 50% dintre cei menționați pentru evaluarea SASO prezintă AHI în poziție supină care este cel puțin de două ori mai mare decât în poziția non-supină. Pacienții cu SASO pozițional (predominant în poziție supină) se observă a fi mai tineri, au indici de masă corporală (IMC) mai scăzuți și AHI mai mic comparativ cu omologii lor [115]. O constatare consecventă este că gradul de colabare a faringelui (P_{crit}), se îmbunătățește semnificativ în poziție laterală [115], sugerând că mărimea mai mică a peretelui lateral, conținutul redus de grăsime și înălțimea facială mai mică sunt asociate cu permeabilitatea velofaringiană în poziție laterală [99]. În pofida prevalenței înalte și a mecanismelor fiziologice plauzibile, există date contradictorii privind prezentarea clinică și răspunsul la tratament. Cele două studii mari (425 și 630 de pacienți) care au examinat succesul tratamentului (definit ca AHI rezidual <10 și $\geq 50\%$ reducere) cu dispozitive de avansare a mandibulei (DAM) au prezentat rezultate contradictorii. Studiile pe termen scurt (1 lună de urmărire) sugerează că utilizarea terapiei cu autoPAP este asociată cu ameliorarea somnolenței și a stării de veghe în rândul pacienților cu fenotipul SASO predominant poziției supine, în comparație cu CPAP [116], luând în considerație ideea că PAP fixat nu poate fi optim la toți pacienții cu SASO la un AHI similar. Diverse dispozitive de modificare a poziției sunt eficace la reducerea timpului petrecut în poziție supină și la reducerea AHI, dar dispozitivele variază semnificativ în ceea ce privește confortul pacienților și aderarea acestora.

În plus la criteriul de poziție, pentru clasificarea SASO a fost utilizată distribuția tulburărilor respiratorii în stadiile de somn, cel mai studiat fiind **SASO legat cu somnul REM**. Pacienții cu SASO legat cu somnul REM tind să fie femeile tinere și să aibă timpul de somn redus, eficiența somnului redusă și durata REM, de asemenea, scăzută. Scăderea activității mușchiului genioglos [117], evenimente apneice sau hipopneice cu durată mai lungă și hipoxia mai severă combinate cu creșterea activității simpatice în timpul somnului REM [118] au condus la ipoteza că evenimentele din această etapă pot avea implicații clinice. Similar cu fenotipul SASO predominant poziției supine, prevalența SASO legat cu somnul REM depinde de definiția utilizată [119]. În pofida diferențelor fiziologice și polisomnografice, studiile făcute prin comparația SASO legat cu REM față de NREM (sau independent de faza somnului) nu au reușit să arate diferențe în

gradul de somnolență, rezultate funcționale, aderență la PAP sau calitatea vieții [120]. Deși în SASO legat cu REM au fost observate rate mai scăzute de răspuns la DAM, predominanța REM nu a fost un factor-cheie de prezicere a răspunsului la DAM, luând în considerație vârsta, IMC și AHI [121]. Există date limitate cu privire la rezultatele neurocognitive, metabolice sau cardiovasculare, dar constatările din studiile de cohortă Wisconsin demonstrează că un REM cu $AHI \geq 15$ a fost asociat cu riscul crescut al hipertensiunii arteriale. Risc înalt au avut chiar și pacienții cu un $AHI < 5$. Aceasta sugerează că unii pacienți care nu îndeplinesc criteriile actuale de diagnostic și tratament al SASO pot beneficia de tratament.

Studii privind alte caracteristici polisomnografice și fiziologice, cum ar fi gradul severității obstrucției căilor respiratorii, durata evenimentelor apneice sau hipopneice, tipul apneei (centrală, mixtă sau obstructivă), predominanța NREM și hipoxia au fost asociate în mod diferit cu rezultatele. În general, trăsăturile discutate mai sus par să întrunească părți ale simptomatologiei, fiziopatologiei și heterogenității rezultatelor în rândul pacienților cu SASO, dar rămâne de văzut dacă acestea reprezintă fenotipuri definite sau doar caracteristici ale unor fenotipuri latente care urmează să fie identificate.

Rezultatele fenotipării bazate pe „ingineria inversă”

Un exemplu al acestei abordări include utilizarea endoscopiei de somn indus medicamentos (DISE) pentru identificarea pacienților care beneficiază de terapia prin neurostimularea căilor aeriene superioare. Un studiu DISE la 1249 de pacienți a arătat că modelul de colabare este eterogen în funcție de nivelul din căile respiratorii (de ex., baza limbii vs velofaringe), direcție (anterior-posterior, lateral vs. concentric) și gradul de colabare (complet vs parțial) [122]. Într-un alt studiu, cei cu colabare concentrică completă (CCC) la nivelul palatului (~30%) nu au prezentat o îmbunătățire a AHI cu terapia prin neurostimularea căilor aeriene superioare, comparativ cu 81% dintre pacienții fără CCC la care s-a obținut succes [93]. Un studiu randomizat ulterior efectuat la 126 de pacienți fără CCC a evidențiat o îmbunătățire semnificativă a AHI, a somnolenței și a rezultatelor funcționale care au persistat în 2 ani de urmărire [95]. Această lucrare servește drept exemplu de „inginerie inversă” prin dezvoltarea unei intervenții orientate și potrivirea acesteia cu un fenotip corespunzător clinic important.

Fenotipuri cu trăsături multiple

Pe baza datelor acumulate care sugerează că mai multe procese patofiziologice sunt implicate în etiologia apneei obstructive în somn, a fost dezvoltat un cadru pentru fenotiparea mai profundă a apneei în somn pe baza proceselor fiziologice. Cu această abordare, măsurarea simultană a multiplelor caracteristici cauzale (predispoziția anatomică [P_{crit} pasivă], pragul de

excitare [ventilația înainte de excitare], stabilitatea centrului de control al respirației [verigile feedbackului] și răspunsul muscular al căilor aeriene superioare, denumit „PALM”) se efectuează utilizând o tehnică de polisomnografie modificată [33]. Eckert și colegii au arătat o eterogenitate marcată a acestor trăsături în rândul celor 75 de pacienți cu SASO, cu caracteristici non-anatomice, cum ar fi verigile mari ale feedback-ului sistemului de control al respirației, pragul scăzut de excitație. Utilizând acest cadru, anchetatorii au demonstrat că grupuri separate de pacienți cu SASO (de ex., vârstnici, predominant în poziție supină) exprimă diferențiat trăsăturile cauzale PALM (sau combinațiile lor). Studiile mici arată că trăsăturile individuale sunt modificabile. De exemplu, esczopiclonul crește pragul de excitație, acetazolamida reduce verigile feedbackului, pierderea în greutate sau uvulopalatofaringoplastia scade P_{crit} și toate sunt asociate cu scăderea AHI. Un model integrat dezvoltat folosind caracteristicile cadrului PALM poate clasifica pacienții în: cu sau fără SASO și poate determina cât de mulți și care pacienți pot beneficia de modificarea trăsăturii [123]. Sensibilitatea și specificitatea pentru SASO a fost 88% și, respectiv, 80%. Foarte important, modificarea unei singure trăsături cu tratamentele de mai sus a arătat că proporția pacienților care ar putea fi tratați cu succes (NREM AHI <10) a variat între 19 și 38%, în timp ce încercarea de a trata caracterul predominant anormal la fiecare pacient a îmbunătățit succesul până la 48%. În mod special, combinația de modificări ale trăsăturilor (de ex., loop gain, pragul de excitație și colabarea anatomică) pare că atenuează SASO în 81%. Aceste constatări sunt notabile, deoarece sugerează că pacienții cu SASO pot fi clasificați în mod semnificativ pe baza eterogenității fiziologiei lor, iar tratamentele non-PAP vizate pot atenua evenimentele respiratorii. Mai mult, această abordare oferă noi obiective pentru tratament și mijloace de stratificare a pacienților în studiile clinice.

În completarea lucrărilor asupra factorilor de risc non-anatomici ai SASO, au fost utilizate măsuri cefalometrice pentru a caracteriza sindromul în domeniul morfologiei craniofaciale a scheletului și a țesutului moale. Retracția mandibulară, deficiența osului maxilar, deplasarea inferioară a osului hioid și a bazei craniului sunt factori de risc raportați în mod obișnuit în SASO. Măsurările cefalometrice explică o anumită variabilitate rasială, etnică și de gen în riscul de apnee în somn. În plus, analizele cefalometrice indică faptul că anomaliile morfologiei țesuturilor moi predomină în rândul pacienților obezi cu SASO, spre deosebire de modificările structurii scheletale la indivizii cu SASO nonobezi. Variabilitatea observată a măsurilor cefalometrice nu a fost totuși transformată în capacitatea de a prezice rezultate clinic relevante. Recent, au fost raportate metode mai noi și mai puțin costisitoare de captare a eterogenității morfologice a țesuturilor scheletale și adipoase denumită „fenotipare facială”. Retruzia și scurtarea maxilarului, micșorarea ariei de deschidere mandibulară, partea inferioară a feței lată și plată sunt factori ce

contribuie la apariția SASO, independent de IMC și sex [98]. Caracteristicile structurii faciale au fost extrem de corelate cu măsurările cefalometrice cu ajutorul imagisticii prin rezonanță magnetică cunoscute a fi factori de risc pentru SASO. Unele (relația maxilar-mandibulă, înălțimea feței inferioare și lungimea mandibulei) au fost independente de obezitate, în timp ce altele (volumul limbii) corelează cu gradul de obezitate, sugerând că abordarea ar putea capta atât factorii de risc scheletali, cât și cei legați de țesuturile moi [124]. Nu s-au raportat studii referitoare la obținerea unor rezultate în funcție de aceste măsurări.

Fenotipurile intermediare clasificate, mecanismele fiziologice și anatomice în patogeneza SASO, evidențiate mai sus, pot ajuta la legarea căilor genetice și biologice de expresia clinică a SASO (domeniu în care utilizarea AHI și fenotipurile obținute din datele demografice standard au condus la un succes limitat) și pot ajuta la identificarea unor fenotipuri mai robuste care pot fi supuse unor intervenții specifice.

Fenotipuri cu trăsături multiple (metode analitice nesupravegheate)

Deși abordările descrise anterior au determinat identificarea unor categorii potențial relevante din punct de vedere clinic a SASO, ele se bazează pe observații a priori (de obicei clinice), astfel încât lipsesc fenotipurile mai complexe și deocamdată neidentificate [125]. Recent, mai multe grupuri au început să fenotipeze SASO într-o manieră bazată pe statistică, analiza cluster fiind tehnica cea mai frecvent folosită.

Exemple ale acestei abordări în literatura sunt puține până acum. În timp ce majoritatea studiilor sunt relativ mari (881 până la 5.983 de pacienți), acestea variază foarte mult în funcție de caracteristicile și populațiile selectate și numai două au folosit metodologii similare. Ye et al., a identificat trei grupuri de pacienți într-o cohortă care a inclus persoane predominant de sex masculin cu apnee obstructivă în somn: „somnolență excesivă în timpul zilei”- 42%, „somn perturbat/insomnie”- 33% și „minim simptomatic”-25%. Deși factorii tradiționali de risc și severitate, cum ar fi sexul, IMC și AHI, au fost echivalenți în aceste grupuri, măsurile de sănătate mintală și fizică, precum și prevalența bolilor cardiovasculare (în special, cea mai înaltă în clusterul „minim symptomatic) s-au diferențiat semnificativ. Un studiu mai echilibrat în funcție de sex, realizat de Gagnadoux et al.[126], a identificat grupuri similare bazate pe simptome, cu distribuții comparabile de comorbidități. Au fost identificate două categorii suplimentare de pacienți: 1) femeii de vârstă mijlocie, cu obezitate, insomnie marcată, depresie și comorbidități; și 2) bărbați mai în vârstă, cu obezitate, simptome tipice nocturne și diurne ale SASO, depresie și o rată marcată de comorbidități. În special, bărbații din grupul „minim simptomatic”, cei din grupul cu „somn perturbat/insomnie” (grupuri identificate în ambele studii) și femeile cu obezitate și insomnie (identificat numai de Gagnadoux și colab.) [126] au prezentat rate cu 50-75% mai

scăzute ale tratamentului CPAP timp de 6 luni, în comparație cu fenotipul "somnolență excesivă în timpul zilei" (menționat în ambele studii). Diferențele au fost independente de statutul socioeconomic, somnolență și AHI. Aceste constatări sugerează că utilizarea unor indicatori simpli, cum ar fi AHI și somnolența, este insuficientă pentru a înțelege prezentarea clinică a SASO, tratamentul și calitatea vieții. Acestea sugerează, de exemplu, că la pacienții cu SASO și insomnie ar putea fi folosită terapia combinată (de ex., terapia cognitiv-comportamentală și CPAP) sau terapiile non-PAP, și nu CPAP. Sprijinirea acestei noțiuni sunt studiile privind subtipurile de insomnie în SASO: pacienții cu insomnie de inițiere a somnului și de somn târziu sunt mai puțin somnolenți în timpul zilei, mai puțin aderenți și mai puțin receptivi la terapia CPAP, spre deosebire de pacienții cu insomnie la mijlocul nopții [127]. În plus, aceste studii oferă o bază pentru alegerea mai rațională a pacienților în proiectarea studiilor clinice.

Vavougios și colab. au arătat că o gamă largă de comorbidități pot varia semnificativ în cadrul categoriilor de gravitate SASO, bazate pe AHI. Un cluster extrem de comorbid și unul fără comorbiditate semnificativă au fost identificate în ambele grupuri de pacienți cu SASO moderat și sever. În mod particular, ambele clusteruri cu comorbiditate scăzută au fost similare în funcție de vârstă, IMC, somnolență și saturație în timpul zilei, dar au prezentat o diferență de 2-3 ori în AHI, indicele de desaturare a oxigenului și indicele de microtrezire. Continuarea activității în acest domeniu are potențialul de a explica factorii responsabili de „rezistență” la creșterea severității SASO.

Dovezile se acumulează și consensul constă în faptul că AHI, ca și caracteristică unică, este insuficient pentru diagnosticarea și gestionarea persoanelor cu SASO. În plus față de fenotiparea moleculară, fenotiparea clinică poate servi ca un pas intermediar către medicina personalizată în SASO. Datorită corelației intrinseci a caracteristicilor utilizate pentru caracterizarea pacienților cu SASO, aplicarea unor metode de învățare, cum ar fi analiza cluster sau rețelele neuronale, pentru a evalua simultan măsurile clinice și promițătoare ale fenotipului (de ex., analiza craniofacială și caracteristicile de asociere cardiopulmonară), vor fi foarte importante. Astfel de abordări nu numai că pot furniza o clasificare fenotipică utilizând un singur nivel de date (de ex., clinic, biologic, genomic), dar, de asemenea, arată promisiunea de integrare a datelor pentru a identifica distincțiile mai apropiate de endotipuri [128].

1.7. Comorbidități ale SASO

Calitatea vieții pacienților cu SASO este afectată. Desaturările repetate ale oxihemoglobinei, microtrezirile ce sunt tipice pentru SASO au efecte negative asupra sănătății pacienților ducând la apariția complicațiilor cardiovasculare – hipertensiunea arterială (50-60%), hipertensiunea pulmonară, insuficiență cardiacă cronică, aritmii (risc crescut de 4 ori pentru fibrilație atrială),

infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale, insulinorezistență (20-67%), diabet zaharat (15-30%), sindrom metabolic (50-60%), creșterea mortalității, complicații neuropsihiatrice (depresii, iritabilitate, dificultate de concentrare sau pierderi de memorie de scurtă durată etc.), afectând viața familială, profesională, socială și crescând riscul de accidente rutiere sau la locul de muncă [129].

Un impact major în dezvoltarea complicațiilor o are obezitatea care este factorul principal de risc. Adipocitele fiind expuse la hipoxie duc la secreția alterată de adipocitokine, care contribuie la insulinorezistență și sindromul metabolic la pacienții cu SASO. Hipoxia intermitentă, de asemenea, este responsabilă de scăderea proliferării celulelor beta pancreatice și necroza lor datorită stresului oxidativ [6, 130].

Inflamația țesutului adipos și hipoxia locală au rol în creșterea nivelului de citokine, radicalilor liberi de oxigen, factorului de necroză tumorală alfa, chemokinelor proaterogenice și peptidelor proangiogenice, unele din ele ducând la activarea sistemului nervos simpatic cu formarea disfuncției endoteliale, rigidității arteriale și a aterosclerozei [6]. Aferențele simpatică duc la activarea sistemului renină-angiotensină și alterarea metabolismului hidrosalin, care împreună cu scăderea sensibilității baroreceptorilor duc ulterior la dezvoltarea HTA [131].

Studiile arată asocierea SASO cu hipercoagulabilitatea și scăderea capacității fibrinolitice care duce la un statut protrombotic cu un risc crescut de evenimente trombotice [132]. Riscul accidentelor vasculare cerebrale la pacienții cu SASO, în special al bărbaților cu un AHI mai mare de 19 și al femeilor cu AHI mai mare de 25 este mult mai mare decât la persoanele sănătoase [133].

Patologiile cardiovasculare și SASO

În momentul actual, dispunem nu doar de dovezi indirecte care au sugerat rolul SASO în etiologia și progresarea bolilor cardiovasculare, în special HTA, dar și directe, apărute pe parcursul ultimului deceniu [134, 135]. Una dintre cauzele acestui fenomen ar fi omiterea evaluării SASO în numeroase studii epidemiologice anterioare [136]. Într-o anumită măsură, acest fapt a fost datorat costurilor considerabile pe care le presupune stabilirea diagnosticului de SASO în loturi populaționale mari. În plus, pacienții cu SASO suferă adesea de afecțiuni coexistente, cum ar fi obezitatea, hipertensiunea arterială, diabet zaharat, BPOC, astm bronșic și toleranța alterată la glucoză, astfel încât orice efect independent al SASO asupra riscului cardiovascular poate fi mascat de aceste comorbidități.

Cu toate acestea, o serie de studii longitudinale mai mici asupra incidenței bolilor cardiovasculare, precum și studiile care au evaluat efectele terapeutice ale CPAP [137-139] au furnizat dovezi clare și incontestabile care sugerează cu tărie existența unei interacțiuni cauzale puternice între SASO și numeroase boli cardiovasculare [139].

Hipertensiunea arterială

Cele mai convingătoare date care afirmă rolul SASO în apariția hipertensiunii arteriale (HTA) provin din renumitul studiul *Wisconsin Sleep Cohort* [2]. În această populație de studiu, reevaluată la 4 ani după studiul inițial a arătat că valorile mai mari de 15 evenimente pe oră ale indexului apnee-hipopnee au fost asociate, independent de alți factori, cu creșterea de trei ori a riscului de cazuri noi de HTA [140].

Aceste date au sugerat că o proporție importantă a cazurilor considerate în general ca hipertensiune esențială ar putea reflecta, de fapt, consecințele unui SASO nediagnosticat și ca rezultat netratat. Ghidurile de consens pentru managementul hipertensiunii arteriale au reflectat pe parcursul ultimelor decenii numărul crescut de dovezi care implică SASO în etiopatogenia HTA. În 1997, al șaselea „Raport al *Joint National Committee* privind prevenirea, depistarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale” a recunoscut pentru prima dată rolul extrem de important al sindromului de apnee în somn, recomandând excluderea acestei afecțiuni dintre cauzele posibile de HTA rezistentă [141]. Ulterior, recomandări, publicate în 2003, au situat SASO pe primul loc în lista cauzelor identificabile de HTA rezistentă [142]. De asemenea, ghiduri apărute pe parcursul anilor 2017-2018 au confirmat importanța majoră a SASO în managementul HTA [143].

Tratamentul sindromului de apnee în somn cu CPAP scade semnificativ tensiunea arterială diurnă, nu numai la pacienții cu hipertensiune rezistentă [144, 145], dar și la cei cu hipertensiune arterială relativ ușoară [146, 147].

Chiar dacă efectul de reducere a tensiunii arteriale nu este evident la pacienții normotensivi cu SASO tratați cu CPAP pe termen lung [148], două studii randomizate, placebo-controlate, în care placebo a fost în niveluri subterapeutice de CPAP, au demonstrat că mai multe luni de tratament cu CPAP determină scăderea nu foarte importantă, dar semnificativă statistic, a tensiunii arteriale diurne, cu 1,3 până la 5,3 mmHg [149, 150]. Așadar, există numeroase dovezi ce sprijină rolul SASO netratat în etiopatogenia cazurilor noi de HTA și care demonstrează că tratamentul cu CPAP al SASO determină scăderea evident al nivelurilor tensiunii arteriale pe parcursul zilei [151].

Ischemia miocardului

Apneea obstructivă în somn induce diferite tipuri de stres, acut și cronic, ce pot predispute la ischemie miocardică în timpul somnului. În condiții acute hipoxemia marcată, retenția de CO₂, activarea simpatică și creșterile brutale ale tensiunii arteriale pot provoca ischemie miocardică. Pe termen lung, instalarea hipertensiunii diurne, producția crescută de substanțe vasoactive și trofice (cum ar fi endotelina) și activarea unor mecanisme inflamatorii și procoagulante pot contribui, de asemenea, la dezvoltarea și progresarea bolii cardiace ischemice. Într-adevăr, în cohorta din *Sleep*

Heart Health Study SASO s-a dovedit drept un factor independent de risc pentru boala coronariană ischemică (BCI) [152]. Modificările nocturne de segment ST, sugestive pentru ischemia miocardică, sunt evidente la pacienții cu SASO care nu prezintă BCI clinic manifestă [153]. Subdenivelarea de segment ST este mai frecventă la pacienții cu SASO mai sever sau cu simptome de angină nocturnă în antecedente și depinde de saturația arterială în oxigen [154]. Tratamentul cu CPAP reduce semnificativ durata totală a subdenivelării segmentului ST la subiecții cu apnee în somn [155]. În plus, unele studii epidemiologice sprijină asocierea dintre SASO sau sforăit și infarctul miocardic (IM) [156].

Apneea obstructivă în somn este frecventă la pacienții cu IM în antecedente [157]. Modificările post-IM ale funcției cardiace pot predispute la apnee în somn sau influențează severitatea SASO deja instalat. Totodată, la pacienții cu BCI, apneea obstructivă în somn poate reprezenta un indicator de prognostic. Urmărirea pe o durată de cinci ani a 62 de pacienți cu BCI cunoscută a arătat că mortalitatea a fost semnificativ mai mare (38%) la cei cu SASO în comparație cu cei fără această afecțiune (9%), după ajustarea pentru alți factori generatori de confuzie [158].

Bolile cerebrovasculare

Prezența sforăitului conferă o creștere a riscului de accident vascular cerebral (AVC), independent de alți factori de risc cardiovascular, s-a dovedit că apneea în somn are o prevalență înaltă la pacienții cu AVC [159]. Totuși, nu se știe încă deocamdată dacă apneea în somn este sau nu un factor independent de risc pentru bolile cerebrovasculare. Mecanismele patogenice hemodinamice, vasculare, inflamatorii și plachetare activate de SASO pot contribui la creșterea riscului de boală cerebrovasculară, indiferent de circumstanțe. Episoadele acute de apnee sunt însoțite de reduceri dramatice ale fluxului sangvin cerebral [160]. Ischemia indusă de episoadele recurente de apnee nocturnă este accentuată de hipoxia asociată, precum și de orice alterare preexistentă a autoreglării cerebrovasculare sau a rezervei vasodilatatorii.

Totuși, legatura dintre accidentele vasculare cerebrale embolice și SASO rămâne circumstanțială. Sunt necesare alte studii longitudinale pentru a determina dacă SASO este într-adevăr o cauză semnificativă de boala cerebrovasculară, independent de alți factori.

Asocierea SASO cu cancerul

SASO pare a fi asociat, prin hipoxia intermitentă, cu progresarea cancerului și, posibil, cu carcinogeneza. Hipoxia intermitentă ar putea accelera creșterea și agresivitatea tumorală prin 1) activarea căii factorului indus de hipoxie 1 (HIF1), cu promovarea angiogenezei și creșterii tumorale și creșterea ratei de metastazare [161]; 2) schimbări ale răspunsului imun, în special activarea macrofagelor *tumour-associated* [162]. Implicarea HI în carcinogeneză ar putea fi

explicată prin inducerea de stres oxidativ crescut și oxidare a ADN-ului, cu apariția de mutații genice și malignizare celulară [163]. Fragmentarea somnului asociată SASO ar putea fi asociată cu risc crescut pentru cancer [164, 165].

1.8. Principii de tratament

Terapia comportamentală

Managementul sindromului de apnee obstructivă în somn necesită abordarea unei echipe multidisciplinare pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților, ameliorarea simptomelor, prevenirea progresării maladiei și scăderea riscului de apariție a complicațiilor.

Prima etapă va fi terapia comportamentală și optimizarea modului de viață cu scop de a reduce influența factorilor de risc asupra organismului. Obezitatea este cel mai important și mai frecvent factor de risc pentru SASO (40-60% din persoanele obeze suferind de SASO) [166], de aceea în mod obligator acești pacienți vor fi încurajați de a reduce masa corporală. Pacienților li se va propune respectarea dietelor hipocalorice, sărace în carbohidrați și grăsimi, practicarea exercițiilor fizice de intensitate moderată (160 min/săptămână). Studiile au demonstrat ca reducerea greutateii corporale cu 10% a pacienților supraponderali sau obezi duce la îmbunătățirea AHI [167].

Pacienților diagnosticați cu SASO pozițional li se recomandă să evite, pe cât posibil, dormitul pe spate. Terapia pozițională constă în aplicarea diferitelor dispozitive ce îl împiedică pe pacient să treacă din poziția laterală în poziția supină (pe spate) și include: introducerea unor mingi de tenis într-un buzunar cusut pe spatele pijamalei sau un rucsac; alarme poziționale, care emit zgomote atunci când persoana se întoarce pe spate în timpul somnului etc. Această metodă se va considera eficientă dacă AHI va fi $< 10/h$ [168].

De asemenea, pacienților li se va recomanda stoparea fumatului, reducerea consumului de alcool, utilizarea medicamentelor sedative și hipnotice, respectarea igienei somnului [169].

Dispozitivele orale

Există o gamă de proteze orale ce pot fi folosite în tratamentul cazurilor ușoare și moderate de SASO. Scopul acestor dispozitive este de a mări permeabilitatea căilor aeriene superioare. Candidații pentru terapia cu proteze orale trebuie să aibă o dantură sănătoasă, un volum suficient de mișcări în articulația temporomandibulară, să nu prezinte oarecare maladii a articulației respective [170].

Cel mai des folosit este dispozitivul de avansare mandibulară ce se fixează de arcada superioară și inferioară, deplasând mandibula anterior, astfel mărinde în special diametrul lateral al faringelui și îmbunătățește funcția mușchilor dilatatori ai căii aeriene superioare, în special al mușchiului genioglos [171]. Reacțiile adverse ale acestui dispozitiv sunt: senzație de presiune la

nivelul gurii, eroziunea mucoasei orale, salivatie excesivă, deterioarea danturii, durere în articulația temporomandibulară, musculaturii masticatorii.

Alte dispozitive utilizate sunt: dispozitivul de reținere a limbii și dispozitivul de ridicare a vâului palatin [170].

Tratamentul cu presiune pozitivă

Descrisă pentru prima dată în 1981 de Sullivan, presiunea pozitivă continuă (*continuous positive airway pressure*) – CPAP, aplicată în timpul somnului prin intermediul interfețelor nazale sau oronazale, reprezintă tratamentul standard pentru pacienții cu SASO, indiferent de severitatea acestuia. CPAP funcționează ca un suport pneumatic care previne colapsul căilor aeriene, iar ca sa fie eficient tratamentul, nivelul CPAP trebuie sa depășească presiunea critică care determină colapsul căilor aeriene. Pentru stabilirea presiunii optime ce previne apariția evenimentelor obstructive (apneile, hipopneile, sforăitul), este necesară o noapte de titrare. Nivelul presiunilor la CPAP este influențat de somnul REM și poziția supin, care necesită presiuni mai înalte, comparativ cu somnul NREM și poziția nonsupină, iar atunci când pacientul scade în greutate, va avea nevoie de o presiune mai mică pentru menținerea căilor respiratorii deschise [169].

Criteriile pentru inițierea terapiei cu PAP sunt:

- pacienții cu un AHI $\geq 15/h$;
- pacienții simptomatici sau cu comorbidități (HTA, boală ischemică cardiacă, accidente vasculare cerebrale în antecedente) și cu un AHI $\geq 5/h$ [169].

Pentru tratamentul SASO, sunt mai multe tipuri de dispozitive cu presiune pozitivă:

- CPAP – ele distribuie o presiune pozitivă fixă în timpul somnului atât în inspir cât și în expir, care este setată în urma titrării.
- APAP – (*auto- continuous positive airway pressure*) – dispozitive care sunt cu presiune ajustabilă,
- BiPAP – (**B**ilevel **P**ositive **A**irway **P**ressure) – ele distribuie presiune pozitivă în inspir (IPAP) și presiune pozitivă în expir (EPAP).

Dispozitivele CPAP cel mai des folosite prin măștile nazale (nCPAP) sunt considerate standardul de aur în tratamentul SASO. CPAP reduce numărul evenimentelor obstructive nocturne (reduce AHI până la valori normale), numărul de microtreziri, îmbunătățind parametrii somnului și SaO₂ chiar din prima noapte de utilizare [172]. Simptomele diurne și nocturne se ameliorează după o perioadă scurtă de utilizare constantă [173]. Rezultate bune se înregistrează atunci când media utilizării CPAP este de minimum 5 ore pe noapte. Complanța scăzută se datorează unor factori [174]:

- factorilor psihosociali (atitudinea negativă a partenerilor către CPAP, severitatea simptomatologiei resimțită de pacient – cei somnolenți au o complianță mai bună s.a.);
- particularităților măștilor (scurgeri de aer, dificultăți în utilizare etc.);
- efectelor adverse (congestie nazală, epistaxis, rinoree, mucoasa nazală uscată, iritația pielii, claustrofobie);
- asocierea comorbidităților (insomnia, sindromul picioarelor neliniștite, apneea complexă de somn etc.).

Managementul chirurgical

Cel mai frecvent sediul obstrucției în SASO se afla la nivelul tractului orofaringian (colapsul palatului moale posterior, a regiunii retrolinguale din cauza macroglosiei, hipertrofiei amigdaline). Acești pacienți pot beneficia de proceduri chirurgicale pentru înlăturarea surplusului de țesut din regiunea dată. Uvulopalatofaringoplastia (UPPP) convențională sau laser asistată este o intervenție pe larg folosită în tratamentul SASO. Tehnica ei constă în rezecția uvulei, a unei porțiuni a palatului moale și a țesutului în exces din orofaringe, de obicei se efectuează împreună cu amigdalectomia [175]. Rata de succes a acestei proceduri este de 30%, iar dacă este efectuată și amigdalectomia – 60%. Ca și complicații cel mai frecvent se pot întâlni: dureri postoperatorii, insuficiența velofaringiană, dificultăți de deglutiție, tulburări de vorbire, parestezii faringiene, senzație de uscăciune în gât [176].

Alte intervenții chirurgicale includ: chirurgia nazală, osteotomia maxilomandibulară, chirurgia ortognatică, stimularea nervului hipoglos, traheostomia și alte intervenții multilaterale [176].

Stimularea electrică transcutanată poate fi folosită la pacienții ce nu tolerează CPAP. Stimularea nervoasă duce la creșterea tonusului mușchiului genioglos mărind permeabilitatea căilor aeriene [177].

SASO este una dintre cele mai frecvent întâlnite comorbidități la pacienții cu obezitate. Pacienții cu obezitate morbidă ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$) sau cei cu $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ și comorbidități asociate obezității pot beneficia de chirurgie bariatrică. Între 35 și 94% dintre pacienții supuși intervențiilor de chirurgie bariatrică suferă de SASO [178].

Multiple studii sugerează că apneea obstructivă în somn are o influență negativă asupra sănătății și că tratamentul acestei afecțiuni este, în general, benefic în reducerea la minimum a complicațiilor și îmbunătățirea calității vieții. Așadar, o abordare eficientă terapeutică ar putea reduce semnificativ costurile legate de asistența medicală și impactul negativ al afecțiunii. Apneea

obstructivă în somn devine o problemă actuală globală în creștere pentru următorii ani, fapt datorat pandemiei obezității și complicațiilor sale metabolice, îmbătrânirii populației, și asocierii dintre apneea obstructivă în somn și diferite boli cronice.

Planificarea unui diagnostic eficient și a unor strategii de management necesită estimări exacte și specifice țării privind prevalența bolii și evaluarea posibilităților economice și accesului populației la metodele de diagnostic și tratament. În 2007, OMS a estimat că peste 100 de milioane de persoane au SASO la nivel global, însă această estimare a fost una aproximativă bazată pe datele disponibile la acea vreme.

Astfel, se impune necesitatea efectuării unui studiu local complex al evaluării clinico-funcționale ale pacienților cu SASO, în vederea elaborării noilor strategii diagnostice și de management adaptate pentru condițiile locale.

1.9. Concluzii la Capitolul 1

Actualitatea temei este justificată de prevalența mare a tulburărilor respiratorii în somn în populația generală, cu consecințe grave asupra morbidității și a mortalității. Prevalența SASO diferă semnificativ în funcție de regiunea geografică, metoda de diagnostic folosită și nu este cunoscută în Republica Moldova.

Este evident că sindromul de apnee obstructivă în somn are diferite fenotipuri și că există diferențe ale bolii în funcție de sex, de vârstă, de comorbidități și multe alte particularități.

Chestionarele de screening ca STOP, STOP-Bang, scorul NoSAS și Scala de somnolență Epworth sunt ușor de îndeplinit, iar multiple studii au demonstrat că ele ar putea identifica pacienții cu risc înalt de apnee obstructivă în somn.

Poligrafia (PG) este o metodă mai simplă cu accesibilitate ridicată, care poate fi efectuată la domiciliu sau în laborator, în diagnosticul și tratamentul sindromului de apnee obstructivă în somn, pe când polisomnografia (PSG) este o metodă mai complexă, realizată într-un laborator specializat, în anumite tulburări de somn, atunci când este necesară cunoașterea arhitecturii somnului.

Prin consecințele pe care le are asupra organismului, pacientul cu SAS necesită o abordare multidisciplinară: pneumologie, neurologie, cardiologie, ORL, endocrinologie, psihiatrie, chirurgie bucomaxilo-facială.

Sindromul de apnee în somn este o maladie destul de frecvent întâlnită în ultima perioadă și are un impact major, datorat complicațiilor multiple și comorbidităților sale, cu consecințe negative asupra calității vieții pacientului, atât prin afecțiuni medicale, cât și prin tulburări de

atenție, memorie, concentrare, schimbări ale dispoziției, acestea ar putea determina diverse accidente rutiere, profesionale, cauzate de hipersomnolență. Este o patologie complexă însă insuficient de bine studiată și mediatizată în Republica Moldova.

Până în prezent, nu există o scală unificată de cuantificare a riscului de SASO la pacienți și validată în populația din Republica Moldova. De aceea problema evaluării riscului de tulburări respiratorii în timpul somnului rămâne o cale deschisă cercetării medicale. Aceste lacune ar trebui să fie de o mare îngrijorare din cauza sechelelor negative pe scară largă ale apneei obstructive de somn.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Designul studiului

Studiul a fost realizat în perioada anilor 2014-2018, perioadă în care au fost evaluați în vederea eventualei înrolări în cercetare a unui număr de 549 pacienți cu suspiciune la apnee obstructivă în somn.

În urma aplicării criteriilor de selecție enunțate infra, în baza de date au fost incluși un număr de 433 de pacienți, la care afecțiunea a fost confirmată sau infirmată de studiul poligrafic. Acordul informat a fost obținut de la toți pacienții.

Diagnosticul pozitiv de SASO și validarea evenimentelor respiratorii au fost stabilite în conformitate cu criteriile Academiei Americane de Medicina Somnului-AAMS (*American Academy of Sleep Medicine*), Versiunea 2.2 (iulie 2, 2015) [179].

Cuantificarea severității sindromului de apnee în somn este stabilită de numărul de evenimente respiratorii (hipopnei și apnei) pe ora de somn, conform indicelui numit Indice de apnee-hipopnee (AHI). Un $AHI \geq 5$ evenimente (apnei și/sau hipopnei)/ora de somn este actualmente pragul de definire al afecțiunii. Un $IAH \geq 5$ dar < 15 evenimente /oră este considerat o formă ușoară a SASO, un $IAH \geq 15$ dar < 30 evenimente /oră-o formă moderată, iar $IAH \geq 30$ /oră-o formă severă.

În urma efectuării poligrafiei cardiorespiratorii, 370 de subiecți au fost diagnosticați cu SASO ($AHI > 5$ evenimente/ora de somn).

Lotul de studiu

Criterii de includere:

1. Pacienții la care în urma efectuării poligrafiei cardio-respiratorii s-au evidențiat tulburări respiratorii în timpul somnului.
2. Pacienții la care s-au putut efectua: anamneza, completarea chestionarelor, examenul fizic.
3. Vârsta peste 18 ani.
4. Acordul informat al pacientului pentru includerea în studiu.
5. Pacienți la care semnalul înregistrărilor poligrafice a prezentat o calitate înaltă.

Criterii de excludere:

1. Pacienți la care în urma poligrafiei cardio-respiratorii s-a exclus sindromul de apnee obstructivă în somn ($AHI < 5$ evenimente /ora de somn).
2. Persoanele care și-au exprimat dezacordul de participare în studiu.
3. Dorința pacientului de a ieși din studiu.

Datele clinice, paraclinice și funcționale la pacienții cu sindrom de apnee obstructivă în somn au fost comparate cu un **lot martor** constituit din 63 de pacienți potriviți după vârstă, fără SASO (AHI<5 evenimente/ora de somn).

Lotul martor

Criterii de includere:

1. Pacienții la care în urma efectuării poligrafiei cardio-respiratorii nu s-au evidențiat tulburări respiratorii în timpul somnului, fără SASO (AHI<5 evenimente /oră de somn).
2. Pacienții la care s-a putut efectua: anamneza, chestionare de somnolență, examenul fizic.
3. Vârsta peste 18 ani.
4. Acordul informat al pacientului pentru includerea în studio.
5. Pacienți la care semnalul înregistrărilor poligrafice prezintă o calitate înaltă.

Criterii de excludere:

1. Persoanele care și-au exprimat dezacordul de participare în studio.
2. Dorința pacientului de a ieși din studiu.

Design-ul studiului este prezentat în Figura 2.1.

Tipul studiului: studiu descriptiv transversal.

Calculul numărului necesar de pacienți a fost efectuat după formula:

$$n = (Z)^2 * \frac{P(1-P)}{e^2} = 243,$$

unde prevalența SASO 20% (a fost folosită prevalența estimată de 20%, bazată pe datele din România, Federația Rusă)

Z = 1,96 (respectiv pentru intervalul de încredere-95%);

5% eroare de marjă acceptabilă;

n*efect de design = 243*1,5 = 364.

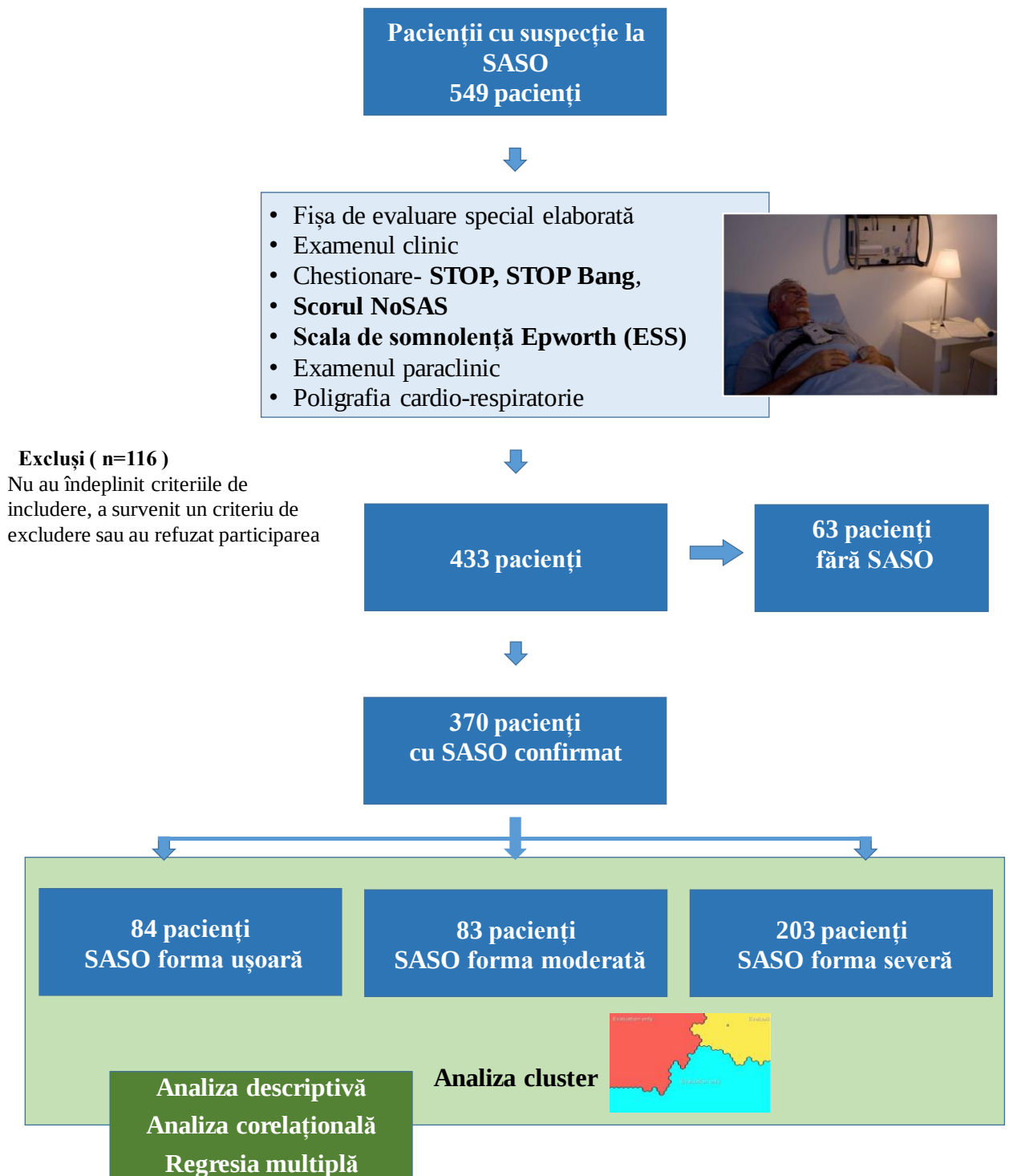


Figura 2.1. Designul studiului

2.2. Metodele de investigare

Colectarea datelor clinice

Toți pacienții au fost supuși unui examen clinic minuțios. Pacienții incluși în studiu au fost investigați după un plan unic, care a cuprins acuzele detaliate (prezența, caracterul, durata sforăitului; prezența somnolenței excesive diurne; dispneea), anamnesticul (durata bolii, tratamentul administrat anterior etc).

Evaluarea antropometrică

Au fost înregistrate datele antropometrice: înălțimea, greutatea, circumferința abdomenului, circumferința gâtului, s-a calculat indicele de masă corporală (kg/m^2). Cuantificarea gradului obezității s-a făcut după valoarea indicelui de masă corporală: normoponderali-IMC sub 25 kg/m^2 , supraponderali-IMC între 25 și $29,9 \text{ kg/m}^2$, și obezi cu IMC peste 30 kg/m^2 , cașectici - IMC sub $18,5 \text{ kg/m}^2$.

Evaluarea comorbidităților cu Charlson Comorbidity Index

Au fost evaluate antecedentele personale patologice: HTA, boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă, diabet zaharat, obezitate, cașexie, insuficiență renală cronică, istoricul de fumător și consumul de alcool. Pentru evaluarea comorbidităților, a fost folosit instrumentul de măsurare a comorbidităților medicale cu validitate: indicele Charlson (*Charlson Comorbidity Index*), care reprezintă un scor al comorbidităților și este cel mai folosit index de comorbiditate pentru a prezice mortalitatea și scorul patologiei cronice [180, 181].

Evaluarea somnolenței diurne

Pentru aprecierea gradului somnolenței diurne, pacienții au fost evaluați cu ajutorul scalei de somnolență Epworth (Anexa 1), care este un chestionar simplu, autoadministrat ce cuantifică gradul de somnolență diurnă a pacientului.

Chestionarul STOP

Chestionarul STOP (sforăit, oboseală în timpul zilei, apnei observate, tensiune arterială înaltă) reprezintă o modalitate simplă de evaluare a riscului de SASO (Anexa 2) [182].

Chestionarul STOP-BANG

SBQ este o metodă simplă, ieftină, pe larg utilizat la pacienții chirurgicali pentru a-i identifica pe cei cu SASO. Chestionarul STOP-BANG conține 8 întrebări, primele 4 fiind din chestionarul STOP (S-obișnuiți să sforăiți zgomotos (suficient de tare pentru a putea fi auzit printr-o ușă închisă sau în timpul nopții sunteți trezit deseori de partenerul dvs. din cauză că sforăiți prea tare); T-deseori în timpul zilei aveți senzație de oboseală, istovire sau somnolență; O-a observat cineva că prezentați episoade de pauze respiratorii sau sufocare în timp ce dormeați, P-dvs. suferiți sau vă aflați sub tratament pentru hipertensiune arterială. Adicional au fost adăugate patru întrebări

(porțiunea Bang) despre: B-IMC $>35 \text{ kg/m}^2$; A-vârsta >50 de ani; N-circumferința gâtului ≥ 43 cm pentru bărbați și ≥ 41 cm pentru femei; G-sexul masculin. Răspunsul acestor întrebări este „da” sau „nu”. Se atribuie un punct la fiecare întrebare cu răspuns „da”. (Anexa 3)

Ca rezultat pacientul acumulează un punctaj de la 0 la 8 puncte. Dacă punctajul acumulat este de 0-2 puncte pacientul are un risc mic de SASO, dacă punctajul este de 3-4 puncte pacientul are un risc moderat de SASO, iar 5-8 puncte sau ≥ 2 puncte la primele întrebări 1-4 și 1 punct la una din întrebările: IMC $>35 \text{ kg/m}^2$, circumferința gâtului ≥ 43 cm pentru bărbați și ≥ 41 cm pentru femei și sexul masculin, atunci persoana are risc înalt de SASO.

Dacă pacientul este plasat în categoria cu risc scăzut de apnee obstructivă în somn la STOP-Bang, medicul poate exclude posibilitatea ca la pacient să fie prezent SASO cu formele moderate sau severe cu un grad înalt de precizie.

Scorul SAS

Scorul SAS [183] reprezintă o modalitate nouă de screening a SASO în populația generală. Scorul SAS este prezentat în Anexa 4. Scorul SAS include evaluarea somnolenței excesive diurne, circumferinței gâtului, sexului și tensiunii arteriale sistolice.

Scorul NoSAS

Scorul NoSAS [184] este o evaluare simplă, eficientă și ușor de utilizat, care identifică persoanele cu risc pentru SASO. Datorită capacității sale mari de discriminare, scorul NoSAS poate ajuta clinicienii să decidă care sunt pacienții, ce urmează să efectueze studii poligrafice.

Scorul NoSAS este prezentat în Tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. Scorul NoSAS

Variabilă	Puncte
Circumferința gâtului > 40 cm	4
IMC $25 < 30 \text{ kg/m}^2$	3
IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	5
Sforăit	2
Vârsta > 55 de ani	4
Bărbat	2

Notă: Pacientul are risc crescut de SASO dacă scorul este mai mare de 8 puncte

Evaluarea statutului de fumător

Pacienții au fost încadrați în una din categoriile: fumători, ex-fumători și nefumători. De asemenea am evaluat indicele pachet-an și gradul de intensitate al fumatului.

Pulsoximetria în timpul vizitei a fost efectuată cu pulsoximetrul PC-60B1 (China).

Examenul funcțional

Ventilația pulmonară a fost investigată cu spirograful *Jaeger® Master Screen Body* (Germania) prin măsurarea capacității vitale forțate (CVF), a volumului expirator maxim în 1 secundă (VEMS), indicelui Tiffeneau (VEMS/CVF), debitului expirator mediu la jumătatea mijlocie a capacității vitale ($DEM_{25-75\%}$), debitului expirator de vârf (PEF).

Interpretarea datelor spirometriei a fost efectuată în baza valorilor normale și gradului de deviere de la normal după Hankinson [185], conform ghidului ATS/ERS “Standardizarea testelor funcționale pulmonare din 2005” [186].

Poligrafia cardio-respiratorie-fluxul aerian nazal, mișcările toraco-abdominale, sforăitul, pulsoximetria (SaO_2 , ritmul cardiac), poziția corpului.

Pacienții au fost supuși unei înregistrări poligrafice, cu înregistrarea continuă, pe durata unei nopți a următorilor parametri:

- flux oronazal: s-a utilizat canula nazală, prin intermediul căreia a fost înregistrat și sforăitul;
- efortul respirator toracic și abdominal (util pentru diferențierea apneei centrale, mixte sau obstructive) a fost înregistrat cu ajutorul unor centuri prevăzute cu senzori de întindere;
- poziția corpului a fost înregistrată printr-un senzor atașat în dispozitiv;
- saturația în oxigen a sangelui arterial periferic a fost înregistrată cu ajutorul unui pulsoximetru încorporat în sistemul de înregistrare;
- frecvența cardiacă a fost înregistrată prin intermediul aceluiași dispozitiv (pulsoximetru).

La înregistrările poligrafice am utilizat soft-ul *SOMNOlab* version V2.19, *Weinmann*, din Germania.

Indicele de apnee-hipopnee (AHI) reprezintă numărul mediu de apnei și hipopnei înregistrat pe ora de somn. Se calculează ca raportul dintre numărul total de apnei și hipopnei raportat la durata somnului (exprimată în ore). SASO este definit de un indice de apnee/hipopnee >5 evenimente pe ora de somn. Severitatea sindromului de apnee se bazează pe frecvența apariției episoadelor de apnee, hipopnee pe ora de somn: forma ușoară 5-15 episoade/oră; forma moderată 15-30 de episoade/oră și forma severă mai mult de 30 de episoade/oră.

2.3. Metodele statistice de prelucrare

La analiza datelor am utilizat programele Statistica 6.0 (Statsoft Inc), EXCEL și MedCalc, calculând următoarele teste statistice:

- testul χ^2 (Chi pătrat) și variante ale sale (Yates corectat, Mantel-Haentszel, Fisher exact) pentru

variabilele discrete (categorice, inclusiv cele dihotomiale);

- testul Student (t): compararea a două loturi prin compararea mediilor pentru aceeași variabilă având distribuție parametrică (normal distribuită);
- testul ANOVA: compararea a mai mult de 2 loturi prin compararea globală a mediilor lor pentru aceeași variabilă, având distribuție parametrică.

Analiza de corelație între variabilele continue s-a efectuat prin determinarea coeficienților de corelație Pearson (când variabilele erau aproximativ normal distribuite), respectiv Spearman (în caz că variabilele nu sunt normal distribuite sau sunt de ordine). Coeficientul de corelație (Pearson și/sau Spearman) este un număr cuprins între -1 și +1. Punctul -1 caracterizează o relație perfect lineară negativă (legătura inversă), punctul +1 caracterizează o relație perfect lineară pozitivă (legătura directă) [187, 188].

Pentru interpretarea intensității legăturii de dependență dintre fenomenele investigate au fost folosite următoarele criterii: valoarea coeficientului de corelație mai mare sau egală cu ± 1 denotă corelație foarte puternică; valoarea coeficientului de corelație între $\pm 0,99$ și $\pm 0,70$ – o corelație puternică; valoarea coeficientului de corelație între $\pm 0,69$ și $\pm 0,30$ – o corelație moderată; valoarea coeficientului de corelație sub $\pm 0,29$ – o corelație slabă; valoarea coeficientului de corelație 0 – o corelație inexistentă [187, 188].

Analiza de regresie a fost efectuată în Statistica 6.0 utilizând modulul pentru regresii multiliniare.

Pentru indicii de performanță ai fiecărui chestionar (Epworth, STOP, STOP-Bang și scorului NoSAS) au fost construite curbele ROC (*Receiver Operating Characteristic*) și calculată aria de sub curbă (AUC – *Area Under Curve*). Pentru a aprecia diferențele statistice dintre AUC, a fost utilizat testul Hanley-McNeil.

Analiza ROC este o curbă bidimensională ce reprezintă în formă grafică valorile sensibilității și specificității și astfel permite evaluarea unui test diagnostic. Scopul analizei curbei ROC este să identificăm valoarea prag optimă pentru a diferenția un rezultat pozitiv față de cel negativ [189].

Interpretarea valorilor AUC se realizează în baza unei scale convenționale, după cum urmează: AUC între 0,9-1 – acuratețea diagnostică este excelentă; AUC 0,8-0,9 – acuratețea diagnostică este bună; iar AUC 0,7-0,8 – acuratețea diagnostică este acceptabilă; AUC 0,6-0,7 – slabă; AUC 0,5 – discriminarea întâmplătoare. AUC egală cu 1 corespunde unui test diagnostic perfect (100% sensibilitate și 100% specificitate) [189].

Analiza clusteriană, una dintre analizele de bază pentru clasificarea obiectelor, pune în evidență gradul de similitudine sau deosebire între variabile (persoane, parametri ș.a.). Analiza prezintă o procedură statistică multidimensională, care implică colectarea datelor și repartiția

acestora în grupuri relativ uniforme în baza distanțelor euclidiene, prin metoda Ward [190]. Analiza clusteriană a fost efectuată în baza construirii dendrogramelor, care determină gradul de apropiere al valorilor după principiul dependenței și influenței unuia asupra altuia.

Analiza scanării multiple s-a efectuat în baza matriței distanțelor euclidiene și prezintă repartiția obiectelor în spațiul n-metric tridimensional.

Datele sunt prezentate sub formă: valoarea medie $\pm$ devierea standard sau n (%). Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă.

2.4. Respectarea principiilor de etică a cercetării clinice

Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (numărul de omologare 39/44 din 28.05.2015).

2.5. Concluzii la Capitolul 2

1. *În cercetare au fost asociate principiile metodologice ale studiilor de tip descriptiv transversal cu elemente ale studiilor de tip caz-control, unde au fost descrise și analizate particularitățile în aspectul clinic și funcțional la 433 de subiecți.*
2. *Colectarea datelor a fost una standardizată.*

3. PARAMETRII CLINICI ȘI FUNCȚIONALI ÎN FUNCȚIE DE SEVERITATEA SINDROMULUI DE APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN

3.1. Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu

Au fost supuși analizei statistice 433 de pacienți a căror afecțiune a fost confirmată de studiul poligrafic.

În urma aplicării criteriilor de selecție enunțate mai sus, au fost incluși în studiu 370 de pacienți cu SASO (7 %), dintre care 270 (73%) bărbați și 100 (27%) femei, cu vârsta cuprinsă între 24 și 78 de ani, vârsta medie fiind $52,6 \pm 10,8$ ani.

Lotul martor care a cuprins 63 de pacienți fără SASO (15% din numărul total), dintre care 32 (51%) bărbați și 31 (49%) femei, cu vârsta cuprinsă între 20 și 78 de ani, vârsta medie fiind $47,5 \pm 13,1$ ani.

Utilizarea clasificării SASO, bazată exclusiv pe datele poligrafiei cardio-respiratorii a permis împărțirea lotului studiat în funcție de severitatea SASO în trei grupuri (Tabelul 3.1): ușor – 23 %, moderat – 22% și sever – 55 %.

Tabelul 3.1. Repartizarea pacienților conform severității SASO

Gradul de severitate a SASO	Pacienți	%
ușor	84	23
moderat	83	22
sever	203	55

Ambele loturi sunt similare conform vârstei ($p=0,17$). Pacienții cu SASO au avut somnolența excesivă diurnă mai manifestă (12 ± 5 puncte) vs $5 \pm 2,5$ puncte în lotul pacienților fără SASO ($p=0,001$).

Circumferința gâtului a fost mai mare la pacienții cu SASO (44 ± 5 cm) decât la pacienții fără SASO ($39 \pm 3,3$ cm, $p=0,001$). Circumferința abdomenului, de asemenea, a fost mai crescută la pacienții cu SASO (119 ± 18 cm) decât la pacienții fără SASO ($96 \pm 14,1$ cm, $p=0,001$). IMC a fost mai mare la pacienții cu SASO (36 ± 8 kg/m²) decât la pacienții fără SASO ($30 \pm 6,6$ kg/m², $p=0,001$).

Tabelul 3.2. Markeri clinici și antropometrici la pacienții cu SASO și fără SASO

	Pacienții cu SASO		Pacienții fără SASO		p
	Media	SD	Media	SD	
Vârsta (ani)	52,6	10,8	47,5	13,1	0,17
Epworth (puncte)	12	5	5	2,5	0,001
Circumferința gâtului (cm)	44	5	39	3,3	0,001
Circumferința abdomenului (cm)	119	18	96	14,1	0,001
Greutatea (kg)	108	25	88	18,9	0,001
Înălțimea (cm)	173	9	171	8,5	0,18
IMC (kg/m ²)	36	8	30	6,6	0,001

Majoritatea pacienților cu SASO au avut scorul Mallampati avansat: 51 % de gradul 4 și 21% de gradul 3 (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Evaluarea pacienților cu SASO conform scorului Mallampati

scorul Mallampati	Pacienți	Procent
1	25	7
2	80	22
3	76	21
4	189	51

În ambele loturi a fost aplicat chestionarul STOP, în lotul pacienților cu SASO, 94,5% (351 de pacienți) au prezentat risc crescut de SASO, și numai 5,1% (19 pacienți) au avut risc scăzut. În lotul pacienților fără SASO, numai 29% (18 pacienți) au prezentat risc crescut de SASO și 71% (45 de pacienți) au avut risc scăzut (Figura 3.1).

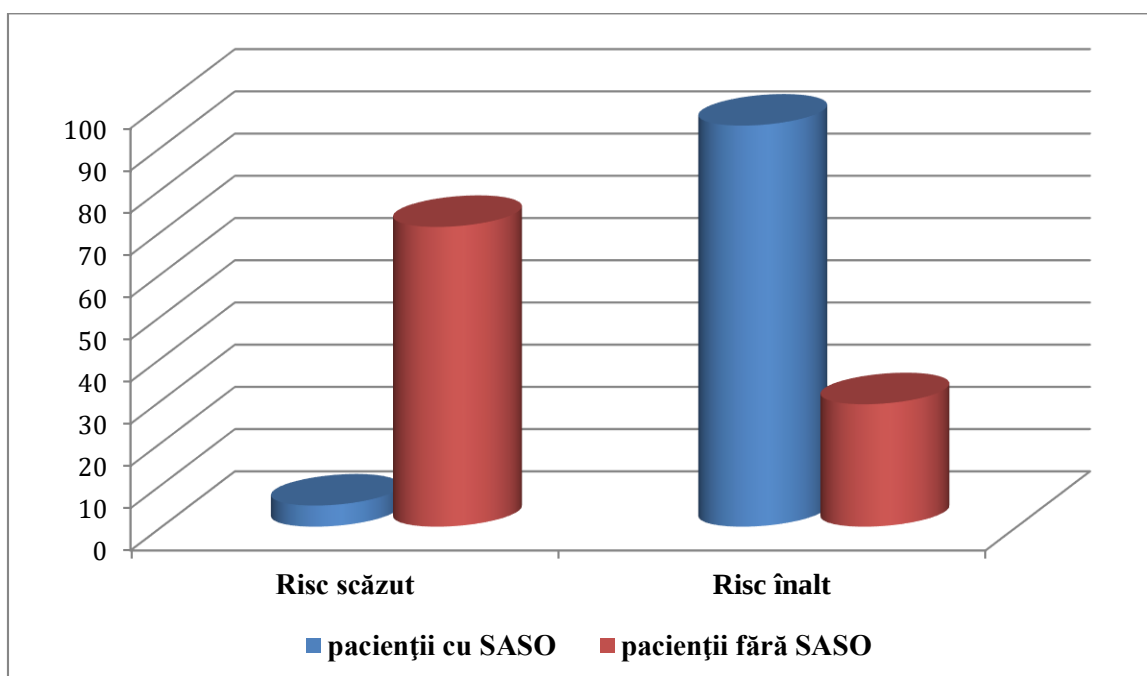


Figura 3.1. Repartizarea riscului de SASO conform chestionarului STOP

De asemenea, în ambele loturi a fost aplicat chestionarul STOP-Bang. În lotul pacienților cu SASO, 89,7% (332 de pacienți) au prezentat risc crescut de SASO, 6,8% (25 de pacienți) au prezentat risc intermediar și doar 3,5% (13 pacienți) au avut risc scăzut. În lotul pacienților fără SASO, numai 8% (5 pacienți) au prezentat risc crescut de SASO, 27% (17 pacienți) au prezentat risc intermediar și 62% (40 de pacienți) au avut risc scăzut (Figura 3.2).

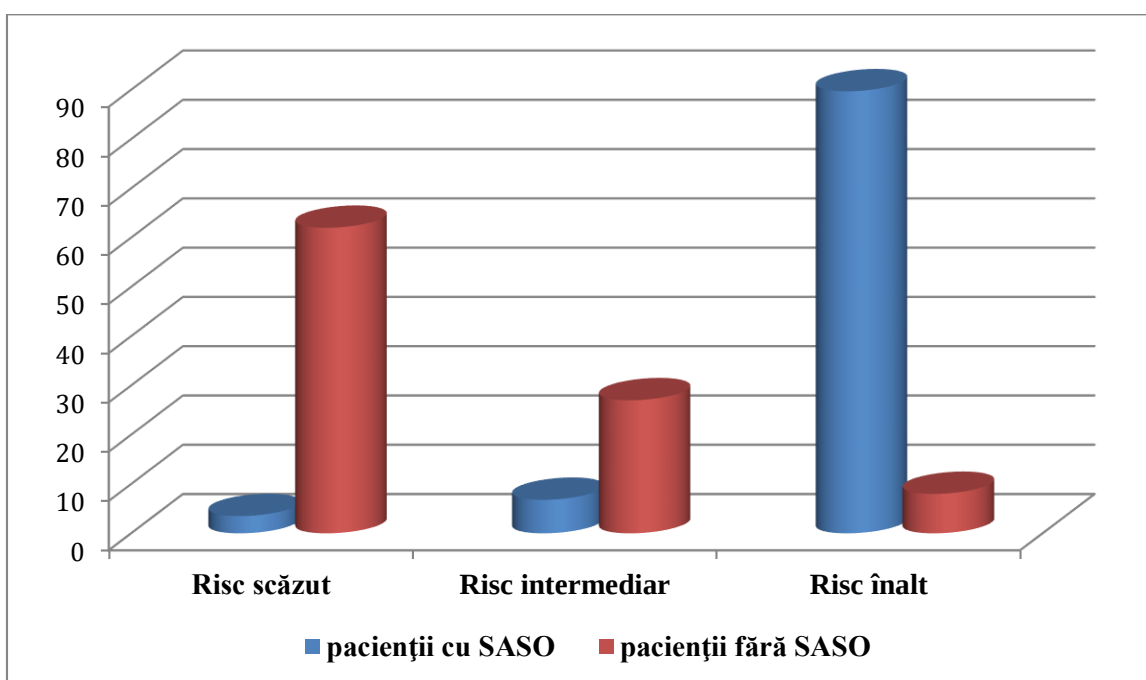


Figura 3.2. Repartizarea riscului de SASO conform chestionarului STOP-Bang

De asemenea, în ambele loturi a fost aplicat scorul NoSAS. În lotul pacienților cu SASO, 86% (318 pacienți) au prezentat risc crescut de SASO conform scorului NoSAS, și doar 14% (52 de pacienți) au avut risc scăzut. În lotul pacienților fără SASO numai 27% (26 de pacienți) au prezentat risc crescut de SASO, și 73% (46 de pacienți) au avut risc scăzut (Figura 3.3).

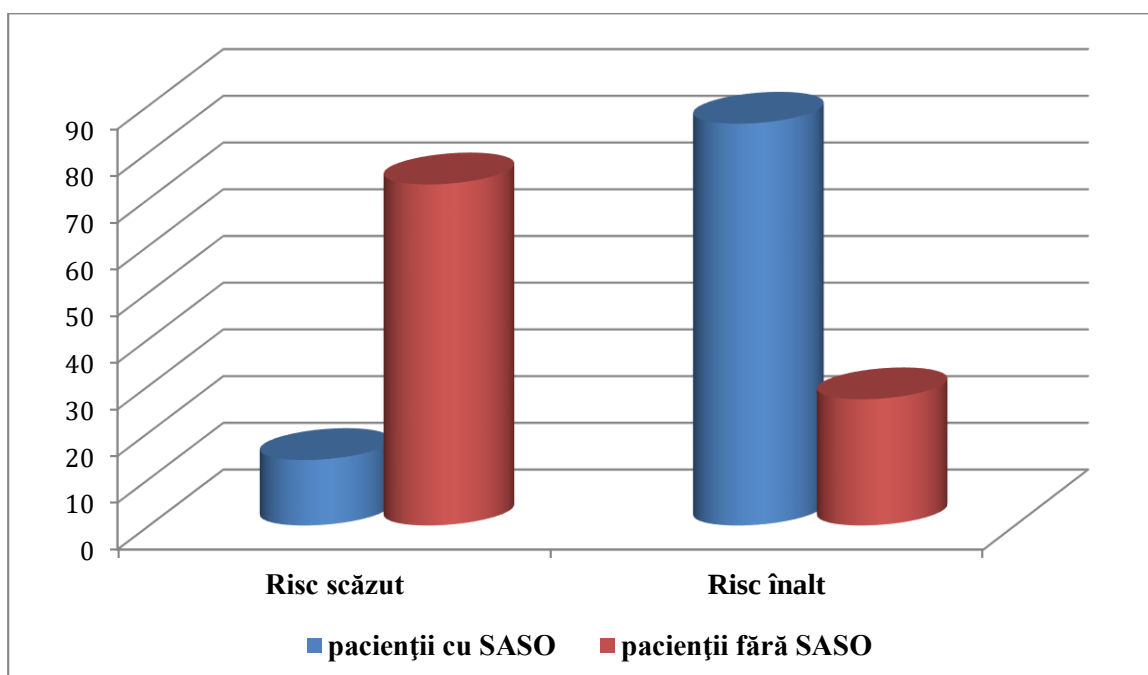


Figura 3.3. Repartizarea riscului de SASO conform scorului NoSAS

La toți pacienții a fost efectuată poligrafia cardio-respiratorie. În lotul pacienților cu SASO, AHI a fost $39,9 \pm 27,13$ evenimente/oră vs $1,13 \pm 1,26$ evenimente/oră în lotul pacienților fără SASO ($p=0,0001$). Cum era de așteptat în lotul pacienților cu SASO, timpul în perioada înregistrării poligrafice la care SPO_2 a fost $< 90\%$, $< 85\%$ și $< 80\%$ a fost semnificativ mai mare, în comparație cu lotul pacienților fără SASO ($p=0,001$). SPO_2 medie și SPO_2 minimă au fost semnificativ mai mici în lotul pacienților cu SASO vs în lotul pacienților fără SASO ($p=0,001$).

Tabelul 3.4. Datele înregistrărilor poligrafiei cardio-respiratorii la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn și la pacienții fără SASO

	Pacienții cu SASO media	SD	Pacienții fără SASO media	SD	p
AHI (evenimente/oră)	39,9	27,13	1,13	1,26	0,0001
Indicele de desaturare (evenimente/oră)	30,5	26	0,86	0,35	0,0001
Cea mai lungă apnee (s)	56,75	27,07	11,84	13,25	0,0001
SPO_2 medie (%)	91,66	5,65	95,71	1,09	0,0001
SPO_2 minimă (%)	72,24	13,53	88,11	3,55	0,0001
Timpul $\text{SPO}_2 < 90$ (s)	4767,9	6524,7	25,803	48,69	0,0001
Timpul $\text{SPO}_2 < 85$ (s)	2395,1	4828,8	3,361	13,32	0,0001
Timpul $\text{SPO}_2 < 80$ (s)	1397,6	3625,3	0,770	4,228	0,0001

Pacienții au fost împărțiți în trei grupe conform severității SASO (Tabelul 3.5): 23% dintre pacienți au fost cu SASO ușor, 22% cu SASO moderat, iar 55% au fost pacienți cu SASO sever.

Se observă (Tabelul 3.5) că nu există o diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$, testul ANOVA) între cele trei grupe ale SASO, privind înălțimea pacienților.

Între cele trei grupe ale SASO se observă că există o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$, testul ANOVA) privind valoarea scorului Epworth, circumferința gâtului și a abdomenului, greutatea și, respectiv, IMC.

În lotul studiat, somnolența diurnă excesivă evaluată cu scorul Epworth a fost mai pronunțată la pacienții cu SASO sever ($13,6 \pm 3,8$ puncte), mai puțin pronunțată la pacienții cu forma moderată ($10,51 \pm 3,2$ puncte) și mai neînsemnată la pacienții cu forma ușoară ($8,64 \pm 5,0$ puncte).

Se observă creșterea circumferinței gâtului și a abdomenului, greutateii și respectiv IMC odată cu creșterea severității SASO. În lotul studiat a fost observată creșterea IMC de la $33,22 \pm 6,8$ kg/m² în forma ușoară a SASO până la $38,56 \pm 8,4$ kg/m² în forma severă a SASO.

**Tabelul 3.5. Markeri clinici și antropometrici conform clasificării SASO
(testul ANOVA)**

Severitatea SASO	ușor	moderat	sever	P1– 2	P2– 3
Vârsta (ani)	46,6±11,8	52,72±10,3	53,74±10,5	<0,05	<0,05
Epworth (puncte)	8,64±5,0	10,51±3,2	13,6±3,8	<0,05	<0,05
Circumferința gâtului (cm)	40,81±5,154	42,62±3,805	45,51±4,641	<0,05	<0,05
Circumferința abdomenului (cm)	109,6±15,34	112,7±15,24	124,9±17,91	<0,05	<0,05
Greutatea (kg)	97,8±17,98	101,7±24,37	115,5±26,24	<0,05	<0,05
Înălțimea (cm)	172,1±9,3	172,0±8,9	173,2±8,8	>0,05	>0,05
IMC (kg/m ²)	33,22±6,8	34,43±7,9	38,56±8,4	<0,05	<0,05

Notă: Diferențele înregistrate au fost statistic semnificative $p < 0,05$.

Au fost analizate datele înregistrărilor poligrafiei cardio-respiratorii la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn, în funcție de severitate. Valoarea indicelui de desaturare crește cu severitatea SASO de la $10,3 \pm 7,4$ evenimente/oră în forma ușoară a SASO, până la $52,6 \pm 23,2$ evenimente/oră în forma severă a SASO.

De asemenea s-a observat scăderea SPO₂ medii și minime cu creșterea severității SASO. La pacienții cu forma ușoară a SASO SPO₂ a fost $82,1 \pm 6,8$ %, în lotul pacienților cu SASO forma moderată SPO₂ minimă a fost $77,8 \pm 8,3$ % și în lotul pacienților cu SASO sever $65,9 \pm 13,9$ % ($p=0,01$). După cum era de așteptat în lotul pacienților cu SASO sever timpul petrecut cu SPO₂ < 90%, SPO₂ < 85% și SPO₂ < 80% a fost semnificativ mai mare în comparație cu lotul pacienților cu SASO moderat și ușor ($p=0,001$) (Tabelul 3.6).

În lotul pacienților cu SASO, forma ușoară AHI a fost $11,31 \pm 6,48$ evenimente/oră vs $21,93 \pm 4,31$ evenimente/oră în lotul pacienților cu SASO moderat vs $59,06 \pm 21,89$ evenimente/oră în lotul pacienților cu SASO sever ($p=0,01$).

**Tabelul 3.6. Datele înregistrărilor poligrafiei cardiorespiratorii la pacienții cu
sindromul de apnee obstructivă în somn în funcție de severitate**

Severitatea SASO	ușor	moderat	sever
AHI (evenimente/oră)	11,31±6,48	21,93±4,31	59,06±21,89
Indicele de desaturare (evenimente/oră)	10,3±7,4	19,1±8,3	52,6±23,2
Cea mai lungă apnee (s)	37±21,1	49±22,9	68±25,0
SPO ₂ medie (%)	94,8±1,72	93,7±2,55	89,5±6,64
SPO ₂ minimă (%)	82,1±6,8	77,8±8,3	65,9±13,9
Timpul SPO ₂ < 90% (sec.)	764,89±1907,96	2029,23±4289,6	7545,68±7168,2
Timpul SPO ₂ < 85% (sec.)	116,23±354,76	646,8±2084,1	4054,4±5883,29
Timpul SPO ₂ < 80% (sec.)	27,36±93,86	254,82±967,89	2433,07±4607,76

Notă: Diferențele înregistrate au fost statistic semnificative $p < 0,05$.

Se observă că există o diferență semnificativă statistic ($p < 0,05$, testul ANOVA) între cele trei grupe SASO privind valorile indicelui de desaturare, durata apneilor, SPO₂ medie, SPO₂

minimă și durata timpului petrecut în timpul somnului cu $SPO_2 < 90\%$, $SPO_2 < 85\%$ și $SPO_2 < 80\%$.

Rezultatele analizei corelaționale dintre indicele de apnee hipopnee și unele variabile la pacienții cu SASO sunt prezentate în Figura 3.4.

Indicele de apnee-hipopnee a corelat puternic pozitiv și semnificativ statistic cu indicele de desaturare ($r = 0,91$, $p < 0,01$). De asemenea, indicele de apnee-hipopnee a corelat moderat pozitiv și semnificativ statistic cu scorul Epworth ($r = 0,59$, $p < 0,01$). La fel, a fost detectată legătura corelațională moderată pozitivă între AHI și circumferința gâtului ($r = 0,46$, $p < 0,01$), și cu scorul Mallampati. Indicele de apnee-hipopnee a corelat moderat pozitiv ($r = 0,46$, $p < 0,01$). Mai slabă însă, de asemenea, a fost detectată legătura corelațională moderată pozitivă dintre AHI și circumferința abdomenului ($r = 0,42$, $p < 0,01$), cu greutatea ($r = 0,38$, $p < 0,01$) și cu IMC ($r = 0,35$, $p < 0,01$). Între AHI și scorul STOP a fost depistată legătura corelațională slabă pozitivă ($r = 0,31$, $p < 0,01$), de asemenea, între AHI și STOP-Bang ($r = 0,29$, $p < 0,01$).

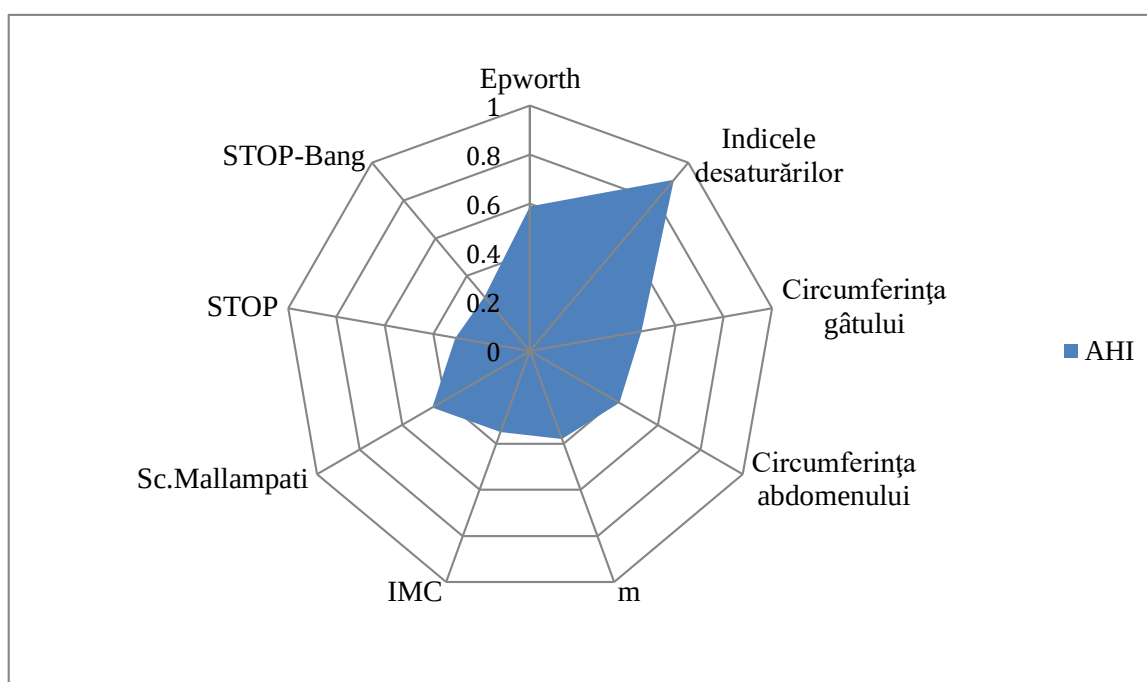


Figura 3.4. Corelațiile dintre indicele de apnee-hipopnee și unele variabile la pacienții cu SASO

La pacienții cu SASO, pentru a identifica predictorii de risc independent de severitatea patologiei, a fost aplicată metoda statistică de regresie logistică multivariată (regresia pas cu pas anterioară - *forward stepwise regression*).

În modelul de calcul pentru evaluarea predictorilor severității SASO, au fost incluse următoarele variabile (Tabelul 3.7), cele care au corelat statistic semnificativ cu AHI au fost: vârsta, scorul Epworth, circumferința gâtului și circumferința abdomenului, greutatea, IMC, scorul Mallampati și Chestionarul STOP.

În lotul studiat coeficientul de determinare R^2 a fost 0,43, ceea ce înseamnă că 43% din variabilitatea severității SASO este explicată prin variabilitatea vârstei, scorului Epworth, circumferința gâtului, circumferința abdomenului, scorul Mallampati și STOP-Bang. În lotul pacienților cu SASO, principalii predictorii ai severității sunt: vârsta, scorul Epworth, circumferința gâtului, circumferința abdomenului, greutatea, scorul Mallampati și Chestionarul STOP. Rezultatele analizei statistice sunt prezentate în Tabelul 3.7.

Tabelul 3.7. Predictorii severității SASO evidențiați prin regresie multiplă

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(353)	p
Intercept			-240,5	111,6	-2,15	0,032
Sex	-0,012	0,073	-0,7	4,4	-0,17	0,868
Vârsta	-0,139	0,047	-0,3	0,1	-2,94	0,003
Fumător	-0,003	0,044	-0,1	1,8	-0,07	0,943
Epworth	0,323	0,047	1,9	0,3	6,91	0,000
Circumferința gâtului	0,233	0,076	1,3	0,4	3,07	0,002
Circumferința abdomenului	0,269	0,101	0,4	0,2	2,67	0,008
m (kg)	-0,905	0,432	-1,0	0,5	-2,10	0,037
h (cm)	0,320	0,206	1,0	0,6	1,55	0,121
IMC	0,723	0,419	2,4	1,4	1,73	0,085
Aspect gât	0,020	0,053	1,0	2,7	0,38	0,701
Sc.Mallampati	0,248	0,043	6,6	1,2	5,71	0,000
STOP	0,154	0,057	19,7	7,3	2,70	0,007
STOP-Bang	-0,079	0,060	-5,0	3,8	-1,31	0,191

$R^2=0,43$

3.2. Caracteristica pacienților cu SASO în funcție de sex

Pacienții cu SASO au fost divizați în două loturi (Tabelul 3.8), lotul I care a inclus 100 de femei cu SASO (27%), cu vârsta medie în acest lot de $56,9 \pm 7,4$ ani. Lotul II a inclus 270 de bărbați cu SASO (73%). În acest lot vârsta medie a fost de $51,1 \pm 11,48$ ani. Diferența fiind semnificativă statistic ($p < 0,05$).

Atât femeile cât și bărbații au avut somnolență excesivă diurnă similară (SS Epworth $11,1 \pm 4,72$ puncte la bărbați vs $11,9 \pm 3,99$ la femei, $p = 0,823$). De asemenea, circumferința abdomenului și greutatea erau similare în ambele loturi ($p > 0,05$). Circumferința gâtului și înălțimea erau mai mari în lotul bărbaților, respectiv IMC a fost mai mare la femei $39,8 \pm 9,3 \text{ kg/m}^2$ vs la bărbați $35,2 \pm 7,58$ ($p = 0,0001$).

Tabelul 3.8. Parametrii clinici în funcție de sex la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn

Variabila	Bărbați (n=270)		Femei (n=100)		t-value	p
	media	SD	media	SD		
Vârsta (ani)	51,1	11,48	56,9	7,42	-4,65	0,0001
Epworth (puncte)	11,1	4,72	11,9	3,99	-0,22	0,823
Circumferința gâtului (cm)	45,3	4,09	39,7	4,90	11,11	0,000
Circumferința abdomenului (cm)	118,4	18,00	119,4	18,67	-0,43	0,669
Greutatea (kg)	109,6	25,24	105,2	25,85	1,47	0,142
Înălțimea (cm)	176,5	6,53	162,5	6,36	18,30	0,000
IMC (kg/m ²)	35,2	7,58	39,8	9,30	-4,94	0,0001

Au fost analizate datele înregistrărilor poligrafiei cardio-respiratorii la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn în funcție de sex (Tabelul 3.9).

Se observă că nu există o diferență semnificativă statistic ($p > 0,05$) privind AHI între cele două grupe- femei ($35,72 \pm 18,08$ evenimente/oră) vs bărbați ($41,54 \pm 26,72$ evenimente/oră) cu SASO. Valoarea indicelui de desaturare a fost similară în ambele loturi ($p > 0,05$).

La bărbați au fost înregistrate apnei cu o durată mai lungă ($59,1 \pm 26,55$ s), în comparație cu femeile ($50,55 \pm 27,5$ s, $p < 0,05$). Se observă că nu există o diferență semnificativă statistică ($p > 0,05$) între cele două grupe privind durata petrecută în timpul somnului cu $SPO_2 < 90\%$, $< 85\%$ și $< 80\%$ și SPO_2 medie, SPO_2 minimă.

Tabelul 3.9. Datele înregistrărilor poligrafiei cardio-respiratorii la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn în funcție de sex

Variabila	Bărbați		Femei		t-value	p
	media	SD	media	SD		
AHI (evenimente/ora)	41,54	26,72	35,72	18,08	1,83	0,068
Indicele de desaturare (evenimente/ora)	35,46	25,66	35,65	27,82	-0,06	0,950
Cea mai lungă apnee (sec.)	59,1	26,55	50,55	27,50	2,72	0,007
SPO_2 medie (%)	91,96	5,32	90,78	6,44	1,79	0,075
SPO_2 minimă (%)	72,73	13,37	70,96	14,07	1,11	0,267
Timpul $SPO_2 < 90\%$ (sec.)	4441,9	6026,9	5725,2	7711,3	-1,674	0,1
Timpul $SPO_2 < 85\%$ (sec.)	2139,3	4249,1	3130,4	6133,0	-1,747	0,1
Timpul $SPO_2 < 80\%$ (sec.)	1214,6	3174,0	1921,1	4640,6	-1,658	0,1

Rezultatele analizei corelaționale dintre indicele de apnee-hipopnee și unele variabile la femeile cu SASO sunt prezentate în Figura 3.5.

Indicele de apnee-hipopnee a corelat puternic pozitiv și semnificativ statistic cu indicele de desaturare în lotul femeilor ($r = 0,92$, $p < 0,01$). De asemenea, indicele de apnee-hipopnee a corelat moderat pozitiv și semnificativ statistic cu scorul Epworth ($r = 0,6$, $p < 0,01$). La fel, a fost

detectată legătura moderată pozitivă corelațională între AHI și circumferința gâtului ($r = 0,45$, $p < 0,01$), între AHI și circumferința abdomenului ($r = 0,43$, $p < 0,01$). Mai slab însă la fel a corelat moderat pozitiv AHI cu scorul Mallampati ($r = 0,37$, $p < 0,01$), cu greutatea ($r = 0,31$, $p < 0,01$) și IMC ($r = 0,31$, $p < 0,01$). De asemenea, a fost depistată legătura pozitivă corelațională moderată între AHI și scorul STOP-Bang ($r = 0,37$, $p < 0,01$), iar în scorul STOP indicele de apnee-hipopnee a corelat moderat ($r = 0,28$, $p < 0,01$).

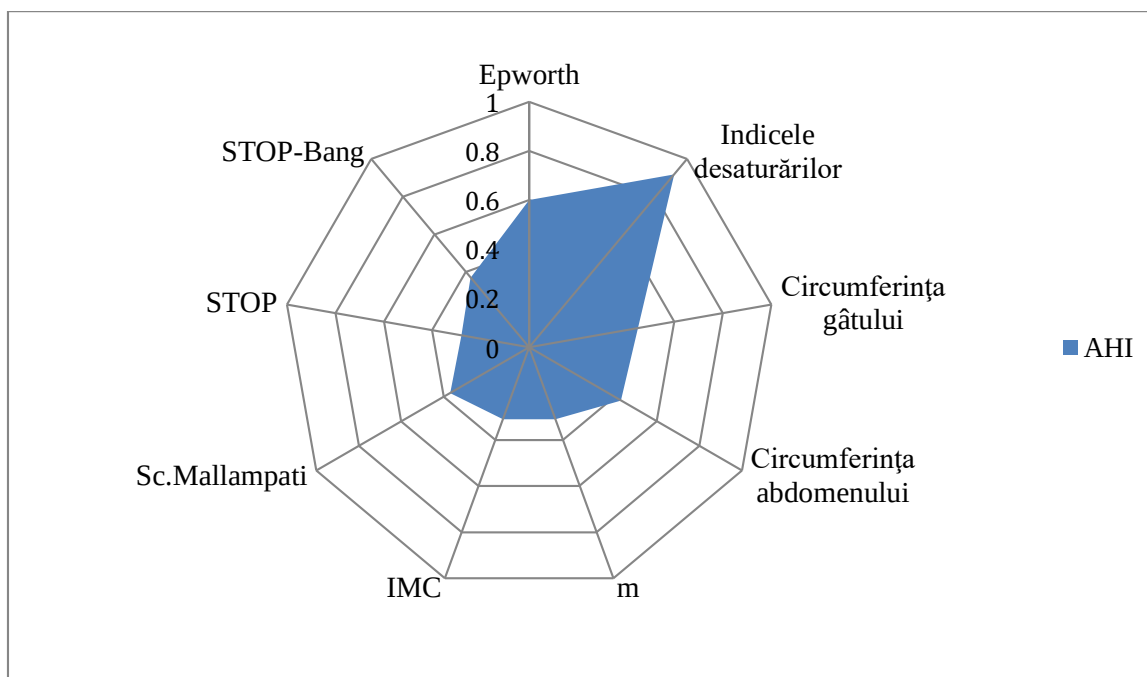


Figura 3.5. Corelațiile dintre indicele apnee-hipopnee și unele variabile în lotul femeilor

În modelul de calcul pentru evaluarea severității SASO au fost incluse următoarele variabile: vârsta, statutul de fumător, scorul Epworth, circumferința gâtului și a abdomenului, greutatea, IMC și scorul Mallampati, chestionarul STOP și STOP-Bang.

Principalii factori care au influențat severitatea SASO în lotul femeilor au fost scorul Epworth, circumferința abdomenului și scorul Mallampati (Tabelul 3.10). În lotul bărbaților principalii predictor ai severității SASO au fost: vârsta, scorul Epworth, circumferința gâtului, scorul Mallampati și chestionarul STOP (Tabelul 3.11). În lotul femeilor coeficientul de determinare R^2 a fost 0,52, ceea ce înseamnă că 52 % din variabilitatea severității SASO, este explicată prin variabilitatea scorului Epworth, circumferința abdomenului și scorul Mallampati.

În lotul bărbaților coeficientul de determinare R^2 a fost 0,43, iar predictorii au fost vârsta, scorul Epworth, circumferința gâtului, scorul Mallampati și chestionarul STOP.

Rezultatele analizei statistice pentru lotul femeilor și bărbaților sunt prezentate în Tabelul 3.10 și Tabelul 3.11.

Tabelul 3.10. Predictorii severității SASO evidențiați prin regresie multiplă în lotul femeilor

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(86)	p-level
Intercept			-271	214,9	-1,26	0,211
Vârsta	-0,016	0,082	-0	0,3	-0,19	0,848
Fumător	-0,116	0,085	-9	6,5	-1,36	0,176
Epworth	0,466	0,096	3	0,7	4,84	0,0001
Circ.gâtului.(cm)	0,078	0,104	0	0,6	0,75	0,454
Circ.abd.(cm)	0,516	0,172	1	0,3	3,00	0,004
m (kg)	-0,943	0,866	-1	0,9	-1,09	0,279
h (cm)	0,255	0,283	1	1,3	0,90	0,371
IMC	0,691	0,884	2	2,7	0,78	0,436
Aspect gât	0,017	0,104	1	5,2	0,17	0,869
Sc.Mallampati	0,230	0,081	6	2,2	2,84	0,006
STOP	0,011	0,097	2	13,8	0,11	0,913
STOP-Bang	-0,134	0,109	-7	5,6	-1,23	0,221

R²=0,52

Rezultatele analizei corelaționale dintre indicele apnee-hipopneea și unele variabile la bărbați cu SASO sunt prezentate în Figura 3.6.

Indicele de apnee-hipopnee (AHI) a corelat puternic pozitiv și semnificativ statistic cu indicele de desaturare în lotul bărbaților ($r = 0,92$, $p < 0,01$). De asemenea, indicele de apnee-hipopnee a corelat moderat pozitiv și semnificativ statistic cu scorul Epworth ($r = 0,6$, $p < 0,01$), la fel ca și în lotul femeilor. Totodată, a fost detectată legătura corelațională moderat pozitivă între AHI și circumferința gâtului ($r = 0,48$, $p < 0,01$), între AHI și scorul Mallampati ($r = 0,47$, $p < 0,01$). Mai slab, dar de asemenea moderat, indicele de apnee-hipopnee a corelat cu circumferința abdomenului ($r = 0,42$, $p < 0,01$), cu greutatea ($r = 0,39$, $p < 0,01$) și IMC ($r = 0,42$, $p < 0,01$). Legătura pozitivă corelațională slabă a fost depistată între AHI și scorul STOP ($r = 0,33$, $p < 0,01$), și între AHI și scorul STOP-Bang ($r = 0,22$, $p < 0,01$).

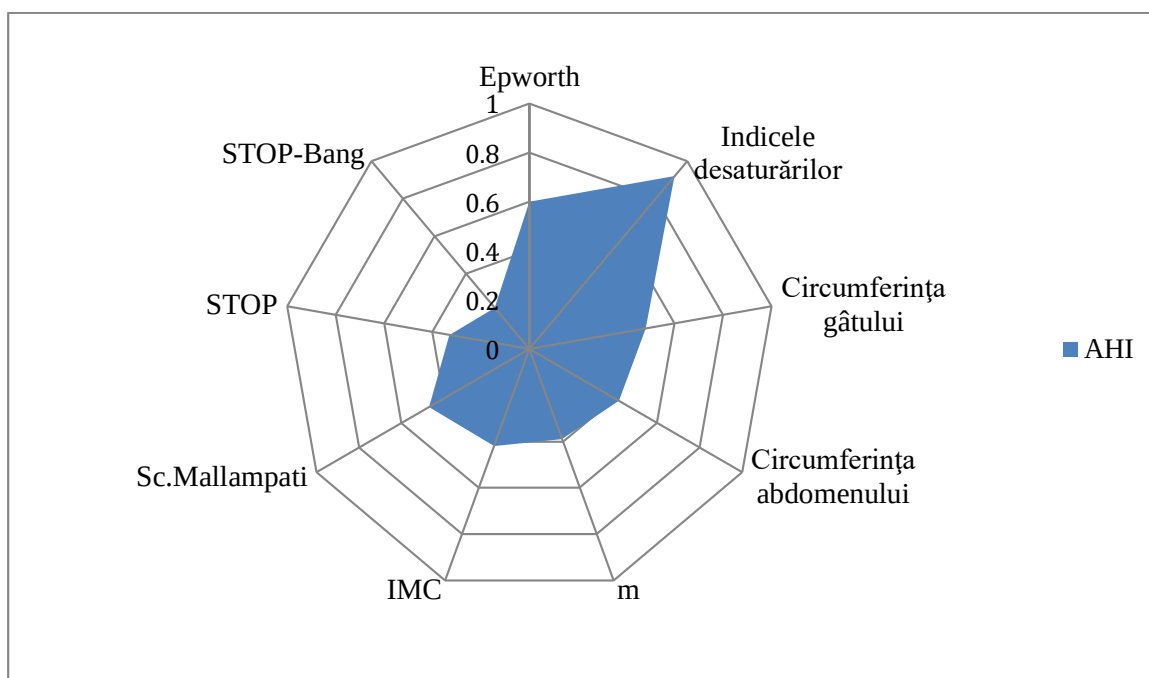


Figura 3.6. Corelațiile dintre indicele de apnee-hipopnee și unele variabile în lotul bărbaților

Tabelul 3.11. Predictorii severității SASO evidențiați prin regresie multiplă în lotul bărbaților

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(255)	p-level
Intercept			-62,0	190,2	-0,33	0,745
Vârsta	-0,168	0,059	-0,4	0,1	-2,87	0,004
Fumator	-0,005	0,049	-0,2	1,8	-0,09	0,927
Epworth	0,299	0,055	1,7	0,3	5,46	0,000
Circ.gâtului(cm)	0,349	0,095	2,3	0,6	3,66	0,000
Circ.abdom.(cm)	0,153	0,134	0,2	0,2	1,14	0,255
m (kg)	-0,066	0,748	-0,1	0,8	-0,09	0,930
h (cm)	-0,055	0,259	-0,2	1,0	-0,21	0,833
IMC	-0,117	0,686	-0,4	2,5	-0,17	0,865
Aspect gât	0,067	0,061	3,6	3,3	1,09	0,276
Sc.Mallampati	0,232	0,053	6,1	1,4	4,42	0,000
STOP	0,228	0,076	27,8	9,3	3,00	0,003
STOP-Bang	-0,094	0,077	-6,8	5,6	-1,22	0,225

R²=0,43

3.3. Caracteristica pacienților cu SASO în funcție de vârstă

Pacienții cu SASO au fost divizați în două loturi, conform vârstei, lotul I care a inclus 326 de adulți tineri cu SASO (82%), cu vârsta medie în acest lot de $50,4 \pm 9,72$ ani. Lotul II a inclus 44 de vârstnici cu SASO (18%). În acest lot vârsta medie a fost de $68,4 \pm 3,17$ ani. Diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0,05$).

Pacienții din ambele loturi au avut somnolența excesivă diurnă similară (Epworth $11,7 \pm 4,62$ puncte la adulți tineri vs $12,3 \pm 3,86$ la vârstnici, $p=0,369$). De asemenea, circumferința abdomenului, circumferința gâtului și înălțimea au fost similare în ambele loturi ($p>0,05$). Adulții tineri au avut greutatea mai mare ($109,5 \pm 26,17$ kg) și, respectiv, IMC mai mare ($36,7 \pm 8,57$ kg/m²) decât vârstnicii (greutatea $99,7 \pm 17,0$ kg și IMC $33,8 \pm 5,47$ kg/m², $p < 0,05$).

Tabelul 3.12. Parametrii clinici în funcție de vârsta pacienților cu sindromul de apnee obstructivă în somn

	Adulții tineri cu SASO n= 326		Vârstnicii cu SASO n= 44		t-value	p
	media	SD	media	SD		
Vârsta (ani)	50,4	9,72	68,4	3,17	-12,2	0,000
Epworth (puncte)	11,7	4,62	12,3	3,86	-0,9	0,369
Circumferința gâtului (cm)	43,8	5,08	43,7	4,35	0,1	0,881
Circumferința abdomenului (cm)	118,7	18,76	117,9	12,77	0,3	0,774
Greutatea (kg)	109,5	26,17	99,7	17,00	2,4	0,017
Înălțimea (cm)	172,8	9,09	171,8	8,28	0,7	0,503
IMC (kg/m ²)	36,7	8,57	33,8	5,47	2,2	0,027

Au fost analizate datele înregistrărilor poligrafiei cardio-respiratorii la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn în funcție de vârstă (Tabelul 3.13).

Se observă că nu există o diferență semnificativă statistic ($p > 0,05$) între cele două grupuri de adulți tineri vs vârstnicii cu SASO, privind toți parametrii evaluați în timpul poligrafiei cardio-respiratorii.

Tabelul 3.13. Datele înregistrărilor poligrafiei cardio-respiratorii la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn în funcție de vârstă

	Adulți tineri cu SASO		Vârstnici cu SASO		t-value	p
	media	SD	media	SD		
AHI (evenimente/oră)	40,08	28,09	38,60	18,79	0,34	0,735
Indice de desaturare (evenim./oră)	35,64	27,01	33,93	19,20	0,41	0,685
Cea mai lungă apnee (s)	55,90	27,05	63,05	26,70	-1,65	0,100
SPO2 medie (%)	91,65	5,83	91,71	4,16	-0,06	0,953
SPO2 minimă (%)	72,36	13,54	71,34	13,60	0,47	0,639
Timpul SPO2 < 90 (s)	4802,0	6698,4	4515,1	5111,5	0,27	0,786
Timpul SPO2 < 85 (s)	2502,1	5008,2	1603,0	3129,0	1,1598	0,24
Timpul SPO2 < 80 (s)	1468,4	3757,4	873,4	2399,6	1,0220	0,30

Rezultatele analizei corelaționale dintre indicele de apnee-hipopnee și unele variabile la vârstnici cu SASO sunt prezentate în Figura 3.7.

Indicele de apnee-hipopnee a corelat puternic pozitiv și semnificativ statistic cu indicele de desaturare în lotul vârstnicilor ($r = 0,84$, $p < 0,01$). De asemenea, indicele de apnee-hipopnee a corelat moderat pozitiv și semnificativ statistic cu scorul Epworth ($r = 0,45$, $p < 0,01$) și scorul Mallampati ($r = 0,31$, $p < 0,01$). De asemenea, AHI a corelat moderat pozitiv și semnificativ statistic cu circumferința abdomenului ($r = 0,34$, $p < 0,01$), greutatea ($r = 0,38$, $p < 0,01$). Între AHI și circumferința gâtului a fost detectată legătura slabă pozitivă corelațională ($r = 0,29$, $p < 0,01$) și cu IMC ($r = 0,27$, $p < 0,01$). De asemenea, a fost depistată legătura pozitivă corelațională slabă între AHI și scorul STOP-Bang ($r = 0,31$, $p < 0,01$) și cu scorul STOP ($r = 0,21$, $p < 0,01$).

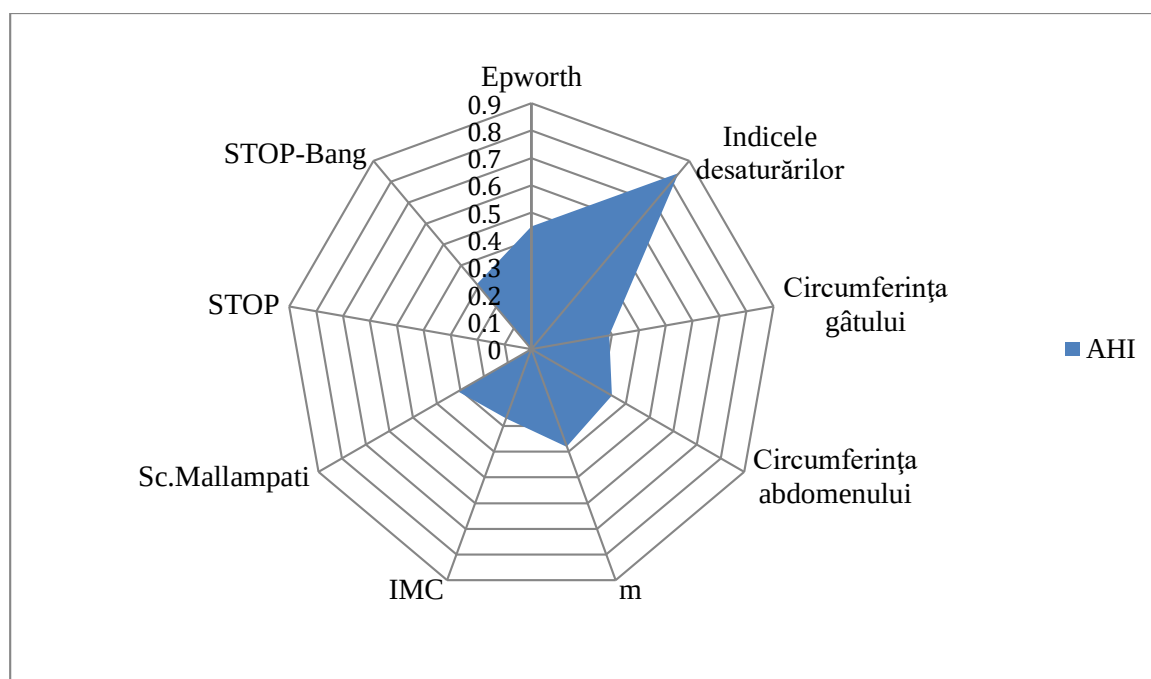


Figura 3.7. Corelațiile dintre indicele apnee-hipopnee și unele variabile în lotul vârstnicilor

La pacienții vârstnici și la adulții tineri, pentru a identifica predictorii de risc independent de severitatea SASO, a fost aplicată metoda statistică de regresie logistică multivariată (regresia pas cu pas anterioară - *forward stepwise regression*).

În modelul de calcul pentru evaluarea severității SASO, au fost incluse următoarele variabile: sexul, statutul de fumător, scorul Epworth, circumferința gâtului și a abdomenului, greutatea, IMC și scorul Mallampati, chestionarul STOP și STOP-Bang.

În lotul vârstnicilor, coeficientul de determinare R^2 a fost 0,44, ceea ce înseamnă că 44% din variabilitatea severității SASO, este explicată prin variabilitatea scalei Epworth și sex.

În lotul adulților tineri coeficientul de determinare R^2 a fost 0,41, iar predictorii severității SASO au fost scala Epworth, circumferința gâtului, circumferința abdomenului, scorul Mallampati și Chestionarul STOP.

Rezultatele analizei statistice pentru lotul vârstnicilor și al adulților tineri sunt prezentate în Tabelul 3.14 și Tabelul 3.15.

Tabelul 3.14. Predictorii severității SASO evidențiați prin regresie multiplă în lotul vârstnicilor

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(33)	p-level
Intercept			-658	391,0	-1,68	0,102
Sexul	-0,49	0,235	-20	9,6	-2,08	0,045
Fumător	0,25	0,158	8	4,9	1,59	0,121
Epworth	0,42	0,154	2	0,7	2,76	0,009
Circ.gâtului(cm)	0,16	0,264	1	1,1	0,59	0,556
Circ.abd.(cm)	-0,03	0,299	-0	0,4	-0,09	0,931
m (kg)	-2,18	1,743	-2	1,9	-1,25	0,220
h (cm)	1,65	1,047	4	2,4	1,58	0,124
IMC	2,12	1,617	7	5,6	1,31	0,199
Sc.Mallampati	0,04	0,151	1	3,5	0,24	0,809
STOP-Bang	0,02	0,186	2	13,7	0,12	0,908

$R^2=0,44$

Rezultatele analizei corelaționale între indicele apneea hipopneea și unele variabile la adulți tineri cu SASO sunt prezentate în Figura 3.8.

Indicele de apnee-hipopnee a corelat puternic pozitiv și semnificativ statistic cu indicele de desaturare în lotul adulților tineri ($r = 0,92$, $p < 0,01$) ca și în lotul vârstnicilor. De asemenea, indicele de apnee-hipopnee a corelat moderat pozitiv și semnificativ statistic cu scorul Epworth ($r = 0,61$, $p < 0,01$). La fel, a fost detectată legătura moderată pozitivă corelațională dintre AHI și circumferința gâtului ($r = 0,47$, $p < 0,01$), și scorul Mallampati ($r = 0,47$, $p < 0,01$). Totodată, AHI a corelat moderat pozitiv cu circumferința abdomenului ($r = 0,42$, $p < 0,01$), greutatea ($r = 0,38$, $p < 0,01$) și IMC ($r = 0,35$, $p < 0,01$). De asemenea, a fost depistată legătura pozitivă corelațională slabă între AHI și scorul STOP-Bang ($r = 0,29$, $p < 0,01$), și cu scorul STOP ($r = 0,32$, $p < 0,01$).

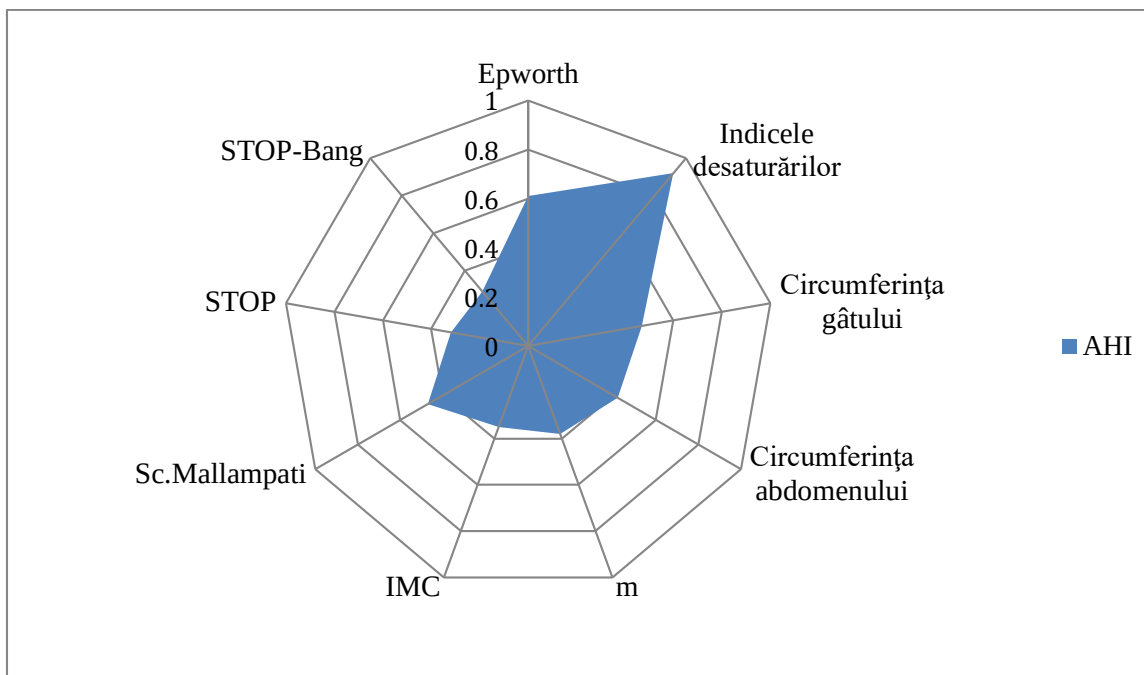


Figura 3.8. Corelațiile dintre indicele apnee-hipopnee și unele variabile în lotul adulților tineri

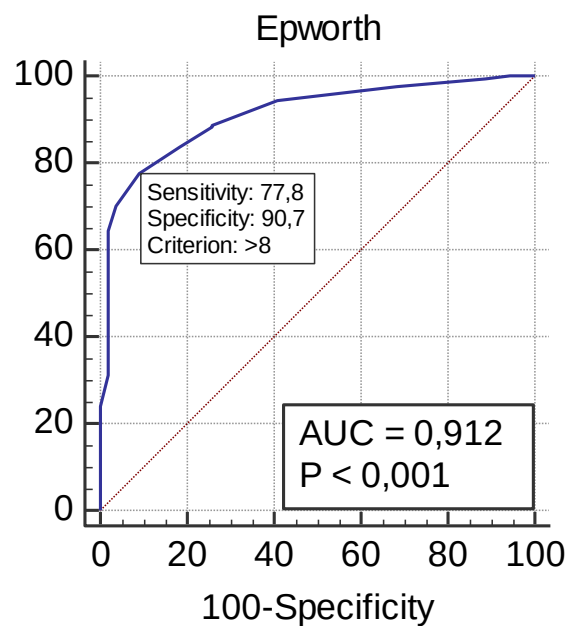
Tabelul 3.15. Predictorii severității SASO evidențiați prin regresie multiplă în lotul adulților tineri

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(310)	p-level
Intercept			-242	119,7	-2,02	0,044
Sexul	0,061	0,077	4	4,8	0,79	0,428
Fumător	-0,000	0,046	-0	1,9	-0,01	0,992
Epworth	0,317	0,050	2	0,3	6,35	0,000
Circ.gâtului(cm)	0,213	0,080	1	0,4	2,67	0,008
Circ.abd.(cm)	0,221	0,106	0	0,2	2,09	0,037
m (kg)	-0,829	0,456	-1	0,5	-1,82	0,070
h (cm)	0,292	0,215	1	0,7	1,36	0,176
IMC	0,720	0,445	2	1,5	1,62	0,107
Aspect gât	0,029	0,055	2	2,9	0,53	0,6
Sc.Mallampati	0,264	0,046	7	1,2	5,71	0,000
STOP	0,158	0,062	20	7,7	2,57	0,011
STOP- Bang	-0,117	0,064	-7	4,0	-1,83	0,069

R²=0,41

3.4. Evaluarea sensibilitatii și specificitatii diferitelor chestionare (Epworth, STOP, STOP-Bang, NoSAS) pentru stratificarea SASO

Chestionarele Epworth, STOP, STOP-Bang și NoSAS aplicate în prezentul studiu au fost evaluate în vederea acurateții de prognoșticare a SASO. Pe de o parte, evaluarea a fost focusată pe analiza fiecărui chestionar în parte, iar pe de alta, prin compararea chestionarelor între ele.



**Figura 3.9. Curba ROC pentru fiabilitatea chestionarului Epworth
în prognosticarea riscului de SASO**

**Tabelul 3.16. Evaluarea performanței chestionarului Epworth
în prognosticarea riscului de SASO**

Aria de sub curba ROC (AUC)	0,912
Eroare standard	0,0184
95% interval de încredere	0,880 to 0,937
z statistic	22,310
p	<0,0001
Youden index J	0,6852
Criteriu asociat	>8
Sensibilitate	77,78
Specificitate	90,74

Evaluarea chestionarului Epworth în vederea prognosticării SASO (Figura 3.9) în cazurile analizate a demonstrat o putere discriminatorie excelentă (AUC – 0,912). Pentru chestionarul Epworth, analiza curbei ROC a demonstrat că valorile mai mari decât punctul de „cut-off” de 8 puncte (Tabelul 3.16) prezic riscul de SASO cu cea mai mare sensibilitate (77,78%) și specificitate (90,74%).

Tabelul 3.17. Evaluarea performanței chestionarului Epworth în prognosticarea riscului de SASO

Criteriul	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	+LR	-LR
≥0	100,00	99,0 - 100,0	0,00	0,0 - 6,6	1,00	
>1	100,00	99,0 - 100,0	5,56	1,2 - 15,4	1,06	0,00
>2	99,46	98,1 - 99,9	11,11	4,2 - 22,6	1,12	0,049
>3	97,83	95,8 - 99,1	31,48	19,5 - 45,6	1,43	0,069
>4	94,31	91,4 - 96,4	59,26	45,0 - 72,4	2,31	0,096
>5	91,60	88,3 - 94,2	66,67	52,5 - 78,9	2,75	0,13
>6	88,62	84,9 - 91,7	74,07	60,3 - 85,0	3,42	0,15
>6,5	88,35	84,6 - 91,4	74,07	60,3 - 85,0	3,41	0,16
>7	83,74	79,6 - 87,4	81,48	68,6 - 90,7	4,52	0,20
>8 *	77,78	73,2 - 81,9	90,74	79,7 - 96,9	8,40	0,24
>9	70,19	65,2 - 74,8	96,30	87,3 - 99,5	18,95	0,31
>10	64,50	59,4 - 69,4	98,15	90,1 - 100,0	34,83	0,36
>13	31,17	26,5 - 36,2	98,15	90,1 - 100,0	16,83	0,70
>14	24,12	19,8 - 28,8	100,00	93,4 - 100,0		0,76

* – valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută).

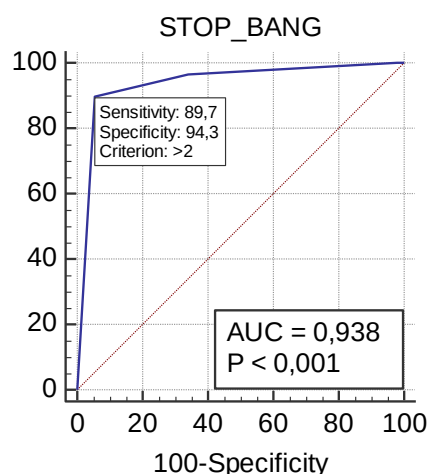


Figura 3.10. Curba ROC pentru fiabilitatea chestionarului STOP-Bang în prognosticarea riscului de SASO

Tabelul 3.18. Evaluarea performanței chestionarului STOP-Bang în prognosticarea riscului de SASO

Aria de sub curba ROC (AUC)	0,938
Eroare standard	0,018
95% Interval de încredere	0,911 to 0,959
z statistic	24,225
p	<0,0001
Youden index J	0,84
Criteriu asociat	>2
Sensibilitate	89,73
Specificitate	94,34

Evaluarea chestionarului STOP-Bang în vederea prognoșticării SASO (Figura 3.10) în cazurile analizate a demonstrat o putere discriminatorie excelentă (AUC – 0,938). Pentru chestionarul STOP-Bang, analiza curbei ROC a demonstrat că valorile mai mari decât punctul de “cut-off” de două puncte (Tabelul 3.19) prezic riscul de SASO cu cea mai mare sensibilitate (89,73%) și specificitate (94,34%).

**Tabelul 3.19. Evaluarea performanței chestionarului STOP-Bang
în prognoșticarea riscului de SASO**

Criteriul	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	+LR	-LR
≥ 0	100,00	99,0 - 100,0	0,00	0,0 - 6,7	1,00	
> 0	100,00	99,0 - 100,0	1,89	0,05 - 10,1	1,02	0,00
> 1	96,49	94,1 - 98,1	66,04	51,7 - 78,5	2,84	0,053
$> 2^*$	89,73	86,2 - 92,6	94,34	84,3 - 98,8	15,85	0,11
> 3	0,00	0,0 - 1,0	100,00	93,3 - 100,0		1,00

* – valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută).

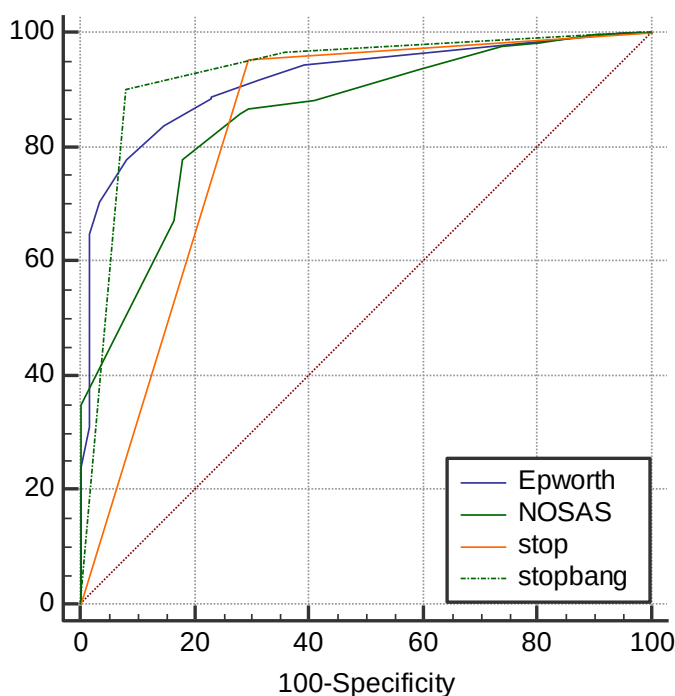


Figura 3.11. Evaluarea comparativă a performanței chestionarelor Epworth, STOP, NoSAS și STOP-Bang în prognoșticarea SASO

Chestionarele Epworth și STOP-Bang au demonstrat o putere discriminatorie excelentă (Epworth AUC 0,914 și STOP-Bang AUC 0,938), în comparație cu STOP și NoSAS (Figura 3.11 și Tabelul 3.20).

Tabelul 3.20. Evaluarea comparativă a performanței chestionarelor Epworth, STOP, NoSAS și STOP-Bang în prognosticarea SASO

Variable	AUC	SE	95% CI
Epworth	0,914	0,0168	0,888 - 0,942
NoSAS	0,857	0,0235	0,820 - 0,888
STOP	0,829	0,0299	0,790 - 0,864
STOP-Bang	0,94	0,0196	0,898 - 0,949

Epworth ~ STOP-BANG	
Difference between areas	0,0244
Standard Error	0,0248
95% Confidence Interval	-0,0243 to 0,0731
z statistic	0,982
Significance level	P = 0,3260

3.5. Evaluarea SASO pozițional

Pacienții cu SASO au fost divizați în două loturi, lotul I care a inclus 126 de pacienți cu SASO pozițional (35%), cu vârsta medie în acest lot de $49,6 \pm 9,69$ ani. Lotul II a inclus 244 de pacienți cu SASO nonpozițional (65%). În acest lot, vârsta medie a fost de $54,1 \pm 9,69$ ani. Diferența fiind semnificativă statistic ($p < 0,05$). Majoritatea pacienților cu SASO pozițional erau bărbați (103 pacienți).

Pacienții cu SASO nonpozițional au avut somnolență excesivă diurnă mai manifestă (Epworth $12,6 \pm 4,13$ puncte vs $10,0 \pm 4,85$ la pacienți cu SASO pozițional, $p < 0,001$). De asemenea, circumferința gâtului și a abdomenului erau mai mari în lotul pacienților cu SASO nonpozițional ($p < 0,05$).

Pacienții din lotul cu SASO nonpozițional au avut forme mai severe, AHI a fost $49,4 \pm 26,93$ evenimente/oră vs $20,2 \pm 11,93$ evenimente/oră în lotul pacienților SASO pozițional, $p < 0,001$. Pacienți cu SASO nonpozițional au avut IMC mai mare ($38,4 \pm 8,22$ kg/m²) în comparație cu pacienții cu SASO pozițional ($31,8 \pm 5,38$ kg/m², $p < 0,05$).

Printre toți bolnavii cu SASO pozițional bărbații au fost cei mai mulți, iar subiecții cu SASO pozițional având o vârstă mai tânără, un IMC mai mic, cu o circumferință a gâtului mai mică și un scor mai mic al somnolenței diurne Epworth.

Tabelul 3.21. Caracteristica SASO pozițional: diferențe demografice

	SASO non- pozițional (n=244)	SASO pozițional (n=126)	p
Vârsta, ani	54,1±9,69	49,6±12,42	<0,001
Epworth, puncte	12,6±4,13	10,0±4,85	<0,001
AHI, evenimente/oră	49,4±26,93	20,2±11,93	<0,001
Indice de desaturare,desat./ora	45,0±26,15	16,0±10,74	<0,001
Circumferința gâtului (cm)	44,7±4,87	41,9±4,54	<0,001
Circumferința abdomenului (cm)	123,3±17,44	108,3±13,80	<0,001
IMC	38,4±8,22	31,8±5,38	<0,001

Pacienții cu SASO pozițional au fost împărțiți în trei grupe conform severității SASO (Figura 3.12): 45,9% dintre pacienți au fost cu SASO ușor, 22% cu SASO moderat, iar 22,1% au fost pacienți cu SASO sever.

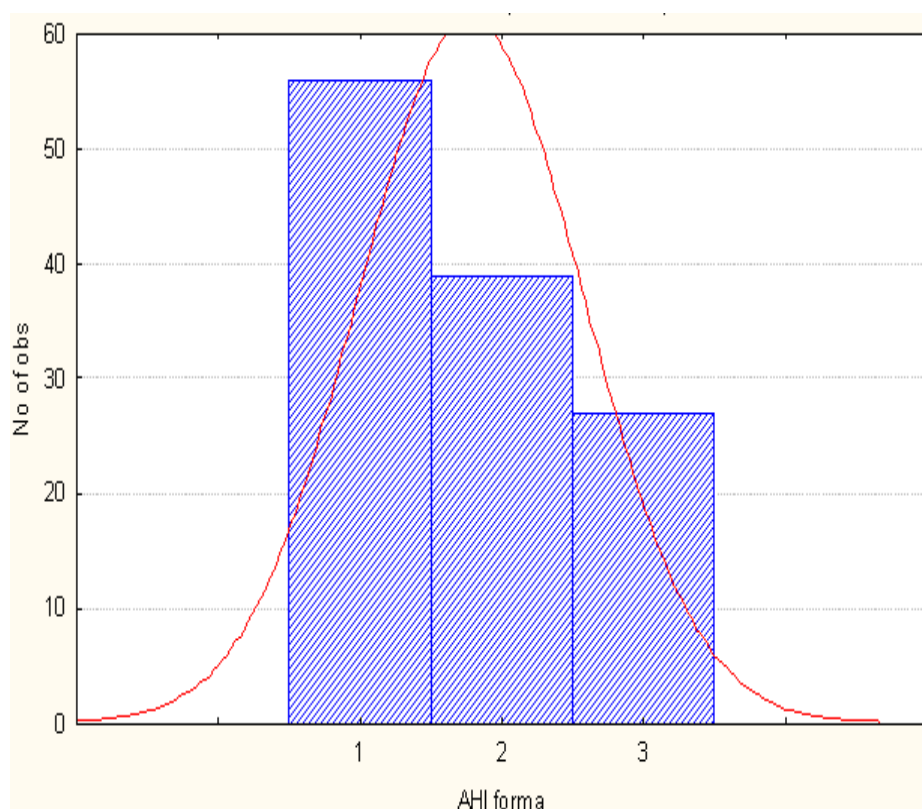


Figura 3.12. Distribuția SASO pozițional după gradul de severitate

Am observat ca odată cu creșterea gradului de severitate al sindromului de apnee obstructivă în somn prevalența SASO pozițional scade.

3.6. Concluzii la Capitolul 3

Ca rezultat al analizei regresiei multiple a fost calculat coeficientul de determinare R^2 , care este 0,43, ceea ce înseamnă că 43% din variabilitatea severității SASO este explicată prin variabilitatea vârstei, scorul Epworth, circumferința gâtului, circumferința abdomenului, greutatea, scorul Mallampati și STOP. În lotul pacienților cu SASO, principalii predictorii ai severității sunt: vârsta, scorul Epworth, circumferința gâtului, circumferința abdomenului, greutatea, scorul Mallampati și chestionarul STOP.

În lotul femeilor, coeficientul de determinare R^2 a fost 0,52, ceea ce înseamnă că 52 % din variabilitatea severității SASO, este explicată prin variabilitatea scorului Epworth, circumferința abdomenului și scorul Mallampati. În lotul bărbaților, coeficientul de determinare R^2 a fost 0,43, iar predictorii principali ai severității au fost vârsta, scorul Epworth, circumferința gâtului, scorul Mallampati și chestionarul STOP.

În lotul vârstnicilor, coeficientul de determinare R^2 a fost 0,44, ceea ce înseamnă că 44% din variabilitatea severității SASO este explicată prin variabilitatea scalei Epworth și sex. În lotul adulților tineri coeficientul de determinare R^2 a fost 0,41, iar predictorii severității SASO au fost scala Epworth, circumferința gâtului, circumferința abdomenului, scorul Mallampati și chestionarul STOP.

Chestionarul STOP-Bang și scorul Epworth au demonstrat o performanță înaltă în screening-ul SASO. În urma analizei curbei ROC, chestionarul STOP-Bang a demonstrat o sensibilitate și specificitate mai înaltă, comparativ cu scala de evaluare a somnolenței Epworth, chestionarul STOP și scorul NoSAS.

Printre toți bolnavii cu SASO pozițional în studiul dat bărbații au fost mai mulți, subiecții cu SASO pozițional au avut vârsta mai tânără, comparativ cu subiecții care aveau SASO non-pozițional; o circumferință a gâtului mai mică, un IMC mai mic, forme mai ușoare în comparație cu subiecții cu SASO nonpozițional și un scor mai mic al scalei de somnolență Epworth, deci sunt mai puțin somnolenți. Odată cu creșterea gradului de severitate al maladiei scade și prevalența SASO pozițional.

4. HETEROGENITATEA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ, POSIBILITĂȚILE DE EVALUARE MULTILATERALĂ A PACIENȚILOR CU SASO

4.1. Evaluarea prevalenței comorbidităților și asocierii lor cu parametrii clinici și funcționali

Comorbiditățile cardiovasculare (hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă și boala coronariană) au fost cele mai frecvente, de asemenea a fost observată prevalența înaltă a comorbidităților metabolice (diabetul zaharat, obezitatea).

În grupul studiat la pacienții cu SASO, comorbiditățile cele mai frecvente au fost maladiile cardiovasculare: HTA – 314/370 de pacienți (86%), insuficiența cardiacă – 216/370 (58%) și CPI – 94/370 (25%).

Comorbiditățile metabolice cele mai frecvente au fost obezitatea – 291/370 (78%) și DZ - 98/370 (26%). Mai rar au fost înregistrate în acest grup următoarele patologii: hipertensiunea pulmonară – 90/370 (24,3%), fibrilația atrială – 55/370 (14,8%), BPOC – 46/370 (12%).

Prevalența comorbidităților este prezentată în Tabelul 4.1.

Tabelul 4.1. Distribuția comorbidităților la pacienții cu SASO

	Comorbiditatea	Numărul, n	Procente, %
1.	Hipertensiunea arterială	314	86
2.	Obezitate	291	78
3.	Insuficiența cardiacă	216	58
4.	Diabetul zaharat	98	26
5.	Cardiopatia ischemică	94	25
6.	Hipertensiunea pulmonară	90	24,3
7.	Fibrilația atrială	55	14,8
8.	BPOC	46	12
9.	Artroza	41	11
10.	Hipotiroidia	36	9,5
11.	Patologia gastrointestinală	29	7,8
12.	Patologia sistemului nervos central	25	6,7
13.	Fără comorbidități	13	3,5

De asemenea, am evaluat numărul comorbidităților. Cel mai frecvent, pacienții au avut șase și mai multe comorbidități (23,3%) sau două comorbidități (18,1%). Fără comorbidități asociate au fost doar 3,5% de pacienți.

Datele sunt prezentate în Figura 4.1.

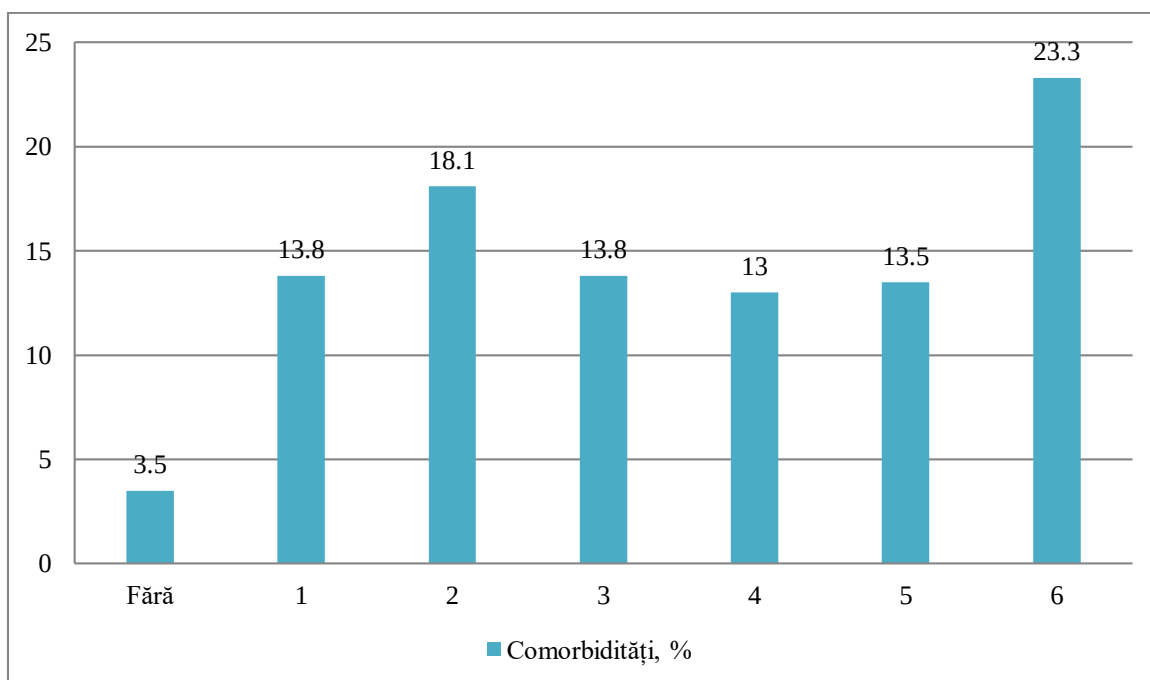


Figura 4.1. Numărul comorbidităților în grupul pacienților cu SASO

Analizând existența legăturii corelaționale dintre numărul comorbidităților, indicele *Charlson weighted index of comorbidity*, indicele *Charlson combined condition and age-related score* și unele variabile, am detectat prezența corelației pozitive cu mai multe variabile. Rezultatele analizei corelaționale sunt prezentate în Tabelul 4.2.

Numărul comorbidităților, indicele *Charlson weighted index of comorbidity* au corelat moderat pozitiv și semnificativ statistic cu vârsta respectiv ($r = 0,46$, $p < 0,01$, $r = 0,47$, $p < 0,01$), iar indicele *Charlson combined condition and age-related score* a corelat puternic pozitiv ($r = 0,73$, $p < 0,01$).

De asemenea, numărul comorbidităților, ambii indici menționați au corelat moderat pozitiv și semnificativ statistic cu circumferința abdomenului ($r = 0,53$, $p < 0,01$, $r = 0,44$, $p < 0,01$ și $r = 0,36$, $p < 0,01$).

Indicele de masă corporală a corelat moderat pozitiv și semnificativ statistic cu numărul comorbidităților ($r = 0,48$, $p < 0,01$), cu indicele *Charlson combined condition and age-related score* ($r = 0,3$, $p < 0,01$).

Scorul STOP a corelat slab, dar semnificativ statistic cu numărul comorbidităților ($r = 0,24$, $p < 0,01$), indicele *Charlson weighted index of comorbidity* ($r = 0,27$, $p < 0,01$) și indicele *Charlson combined condition and age-related score* ($r = 0,26$, $p < 0,01$). De asemenea, tendința similară a fost observată, după efectuarea analizei corelaționale între scorul STOP-Bang și numărul comorbidităților ($r = 0,27$, $p < 0,01$), indicele *Charlson weighted index of comorbidity* ($r = 0,28$, $p < 0,01$) și indicele *Charlson combined condition and age-related score* ($r = 0,27$, $p < 0,01$).

Tabelul 4.2. Analiza corelațională dintre comorbidități și unele variabile

	Numărul comorbidităților	Indicele <i>Charlson weighted index of comorbidity</i>	Indicele <i>Charlson combined condition and age-related score</i>
Vârsta	0,46	0,47	0,73
Epworth	0,41	0,40	0,34
AHI	0,32	0,27	0,18
Indic.de desaturare	0,37	0,31	0,21
Circ.gât.(cm)	0,32	0,27	0,21
Circ.abd.(cm)	0,53	0,44	0,36
m (kg)	0,40	0,32	0,18
IMC	0,48	0,39	0,29
Scorul Mallampati	0,21	0,20	0,16
STOP	0,24	0,27	0,26
STOP-Bang	0,27	0,28	0,27

*p < 0,01.

La pacienții cu SASO, pentru a identifica comorbiditățile care pot fi predictorii de risc independent de severitatea SASO, a fost aplicată metoda statistică de regresie logistică multivariată (regresia pas cu pas anterioară – *forward stepwise regression*).

În modelul de calcul pentru evaluarea severității SASO au fost incluse următoarele comorbidități: HTA, IC, DZ, BPOC, obezitatea și CPI.

În lotul studiat coeficientul de determinare R^2 a fost 0,42, ceea ce înseamnă că 42% din variabilitatea severității SASO este explicată prin variabilitatea HTA, obezității și IC.

Principalii factori care au influențat severitatea SASO în lotul studiat au fost: HTA, obezitatea și IC.

Rezultatele analizei statistice sunt prezentate în Tabelul 4.3.

Tabelul 4.3. Predictorii severității SASO evidențiați prin regresie multiplă

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(359)	p-level
Intercept			17,4	3,78	4,6	0,00
IC	0,20	0,06	11,2	3,36	3,3	0,00
HTA	0,15	0,05	11,2	3,98	2,8	0,01
Obezitate	0,11	0,05	7,4	3,37	2,2	0,03
BPOC	-0,09	0,05	-7,2	4,28	-1,7	0,09
CPI	-0,07	0,06	-4,6	3,46	-1,3	0,18

$R^2 = 0,42$.

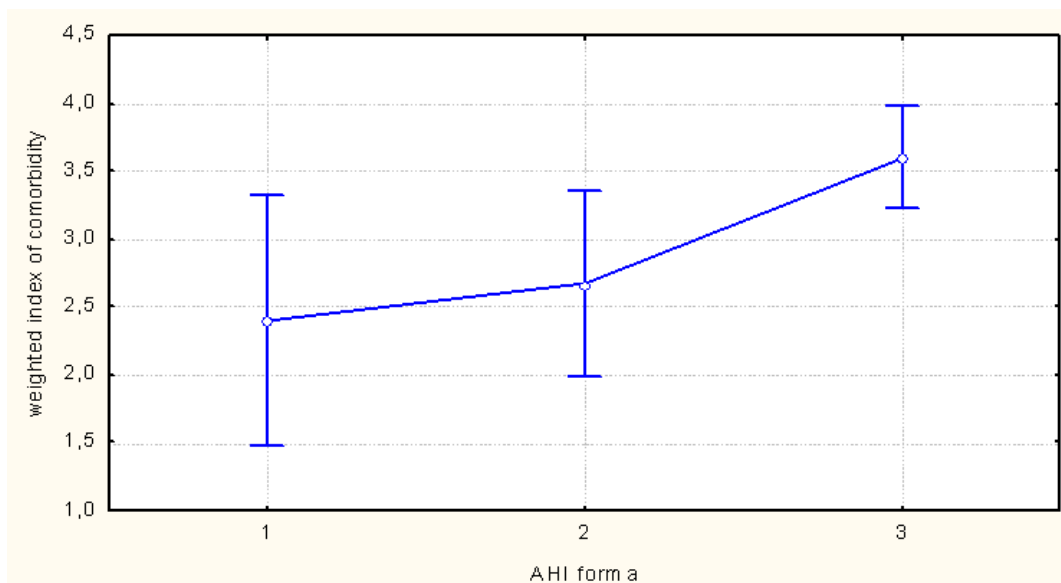


Figura 4.2. Comorbiditățile evaluate prin indicele Charlson în funcție de severitatea SASO

De asemenea, am evaluat comorbiditățile prin indicele Charlson în funcție de severitatea SASO (Figura 4.2), am observat tendința că odată cu creșterea gradului de severitate al SASO sporește numărul comorbidităților.

A fost estimată supraviețuirea pacienților prin indicele Charlson (Figura 4.3). Cu creșterea gradului de severitate al SASO scade durata supraviețuirii, a fost demonstrat că în formele usoare – 40% vor supraviețui în următorii 10 ani, dintre pacienții cu forme moderate – 28% vor supraviețui în următorii 10 ani, iar cu forme severe – aproximativ 10% vor supraviețui în următorii 10 ani.

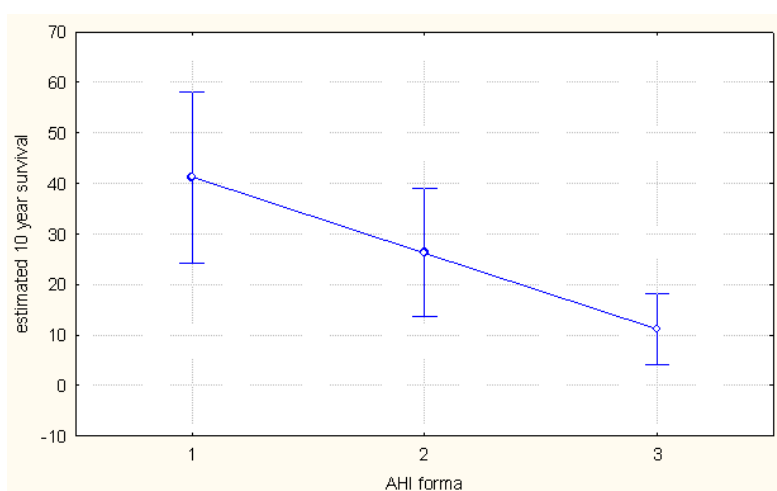


Figura 4.3. Estimarea supraviețuirii în funcție de severitatea SASO

A fost analizată prezența HTA la pacienți cu SASO în funcție de AHI (**Figura 4.4**) și a fost demonstrată prezența HTA la pacienți cu forme mai severe de SASO. Pacienții cu hipertensiune arterială au un risc mai mare de a avea SASO, iar hipertensivii au un grad de severitate semnificativ mai mare.

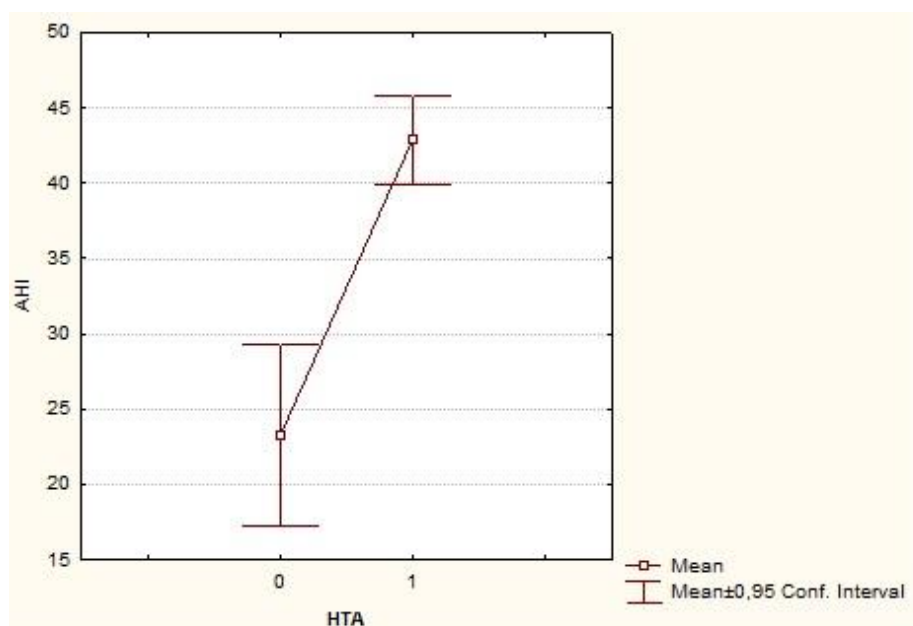


Figura 4.4. Distribuția AHI în funcție de prezența sau absența HTA

Au fost analizate comorbiditățile la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn în funcție de sex (Tabelul 4.4).

Am observat că există o diferență semnificativă statistic ($p < 0,05$) între cele două grupuri de femei ($4,5 \pm 2,2$ comorbidități) vs bărbați ($3,6 \pm 2,3$ comorbidități) cu SASO, privind numărul de comorbidități, cu predominarea numărului comorbidităților la femei. De asemenea, a fost demonstrat că există o diferență semnificativă statistic ($p < 0,05$) între cele două grupuri, privind *weighted index of comorbidity, combined condition and age-related score*, la fel predominarea fiind la femei, iar estimarea supraviețuirii în următorii 10 ani prin indicele Charlson la femei fiind mult mai mică, comparativ cu estimarea supraviețuirii bărbaților (Figura 4.3).

Tabelul 4.4. Comorbidități în funcție de sex

	270 de Bărbați	100 de Femei	t-value	p
Numărul de comorbidități	3,6±2,3	4,5±2,2	-3,5	0,001
Weighted index of comorbidity (puncte)	2,3±1,6	2,9±1,5	-3,2	0,001
Combined condition and age-related score (puncte)	3,2±2,1	4,1±1,8	-3,9	0,001
Estimated 10 year survival (%)	61,2±36,2	46,8±34,3	3,4	0,001

A fost analizată frecvența comorbidităților la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn în funcție de sex (Tabelul 4.5). Am observat un procent mai mare al hipertensiunii arteriale, cardiopatiei ischemice, insuficienței cardiace și al diabetului zaharat la femeile cu SASO, comparativ cu bărbații care aveau sindrom de apnee obstructivă în somn, iar procentul femeilor obeze cu SASO la fel fiind mai mare decât bărbații cu SASO.

Tabelul 4.5. Frecvența comorbidităților la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn în funcție de sex

	Comorbiditatea	Femei	Bărbați
Nr pacienti	DZ	29	69
		29,29%	25,65%
Nr pacienti	Obezitate	87	202
		87,88%	75,37%
Nr pacienti	IC	72	144
		72,73%	53,53%
Nr pacienti	HTA	92	222
		92,93%	82,53%
Nr pacienti	CPI	32	62
%		32,32%	23,05%

Pacienții au fost clasificați în două loturi – lotul I a reprezentat adulții tineri, cu vârsta cuprinsă până la 65 de ani și lotul II a reprezentat vârstnicii, care aveau vârsta după 65 de ani. Din cei 44 de subiecți din lotul vârstnicilor SASO forma ușoară au avut 6 pacienți, 8 subiecți au avut SASO moderat, iar 30 de subiecți au fost pacienți cu SASO sever.

Au fost analizate comorbiditățile la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn în funcție de vârstă (Tabelul 4.6).

Se observă că există o diferență semnificativă statistic ($p < 0,05$) între cele două grupuri-vârstnicii ($5,0 \pm 1,9$ comorbidități) vs adulți tineri ($3,6 \pm 2,3$ comorbidități) cu SASO, privind numărul comorbidităților, cu predominarea în lotul vârstnicilor. De asemenea a fost demonstrat că există o diferență semnificativă statistică ($p < 0,05$) între cele două grupuri, privind *weighted index of comorbidity*, *combined condition and age-related score* și estimarea supaviețuirii în următorii 10 ani.

Tabelul 4.6. Comorbiditățile în funcție de vârstă

	media 326 de adulți tineri	media 44 de vârstnici	t-value	p
Numărul comorbidităților	3,6±2,3	5,0±1,9	-3,7	0,001
Weighted index of comorbidity	2,3±1,6	3,3±1,1	-3,8	0,001
Combined condition and age-related score	3,1±2,0	5,5±1,2	-7,9	0,001
Estimated 10 year survival	62,9±34,4	17,7±21,1	8,5	0,001

Au fost analizate comorbiditățile la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn în funcție de IMC (Tabelul 4.7).

Se observă că există o diferență semnificativă statistic ($p < 0,05$) privind numărul de comorbidități între cele două grupuri de pacienți cu SASO, care aveau un IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ ($4,3 \pm 2,2$ comorbidități) vs pacienți cu SASO, care aveau un IMC $< 30 \text{ kg/m}^2$ ($1,9 \pm 1,6$ comorbidități), numărul fiind semnificativ mai mare la pacienții cu SASO și IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$. De asemenea, a fost demonstrat că există o diferență semnificativă statistic ($p < 0,05$) între cele două grupuri, privind *weighted index of comorbidity*, *combined condition and age-related score* și estimarea duratei supaviețuirii pe următorii 10 ani.

Tabelul 4.7. Comorbiditățile și unele variabile în funcție de IMC (30 kg/m^2)

	Media 288 pacienți cu IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$	Media 82 pacienți cu IMC $< 30 \text{ kg/m}^2$	t-value	p
Vârsta	52,9±10,8	51,4±11,2	1,2	0,25
Epworth	12,4±4,5	9,5±3,7	5,2	0,001
AHI	43,2±28,1	28,4±19,4	4,5	0,001
Numărul comorbidități	4,3±2,2	1,9±1,6	9,4	0,001
Weighted index of comorbidity	2,7±1,5	1,5±1,3	6,3	0,001
Combined condition and age-related score	3,7±2,0	2,4±2,0	5,3	0,001
Estimated 10 year survival	52,7±36,3	74,3±30,6	-4,9	0,001

Analizând comorbiditățile la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn și fără SASO (Tabelul 4.8), putem observa că există o diferență semnificativă statistic ($p < 0,05$) privind numărul de comorbidități între cele două grupuri de pacienți, cu predominarea în lotul pacienților cu SASO. De asemenea, am observat că există o diferență semnificativă statistic ($p < 0,05$) între cele două grupuri, privind *weighted index of comorbidity*, *combined condition and age-related*

score și estimarea supaviețuirii în următorii 10 ani, supraviețuirea fiind comparativ mult mai mică în lotul pacienților cu SASO.

Tabelul 4.8. Comorbidități în funcție de prezența SASO

	Pacienții cu SASO		Pacienții fără SASO		F-ratio	p
	Media	SD	Media	SD		
Numarul comorbidităților	3,8	2,31	2,58	1,6	2,86	0,001
Weighted index of comorbidity	2,43	1,56	0,58	0,97	2,57	0,001
Combined condition and age-related score	3,4	2,07	0,93	1,58	1,7	0,011
Estimated 10 year survival	57,51	36,2	89,77	21,2	2,91	0,02

4.2. Evidențierea heterogenității clinice, paraclinice și posibilitățile de evaluare multilaterală a SASO (fenotiparea)

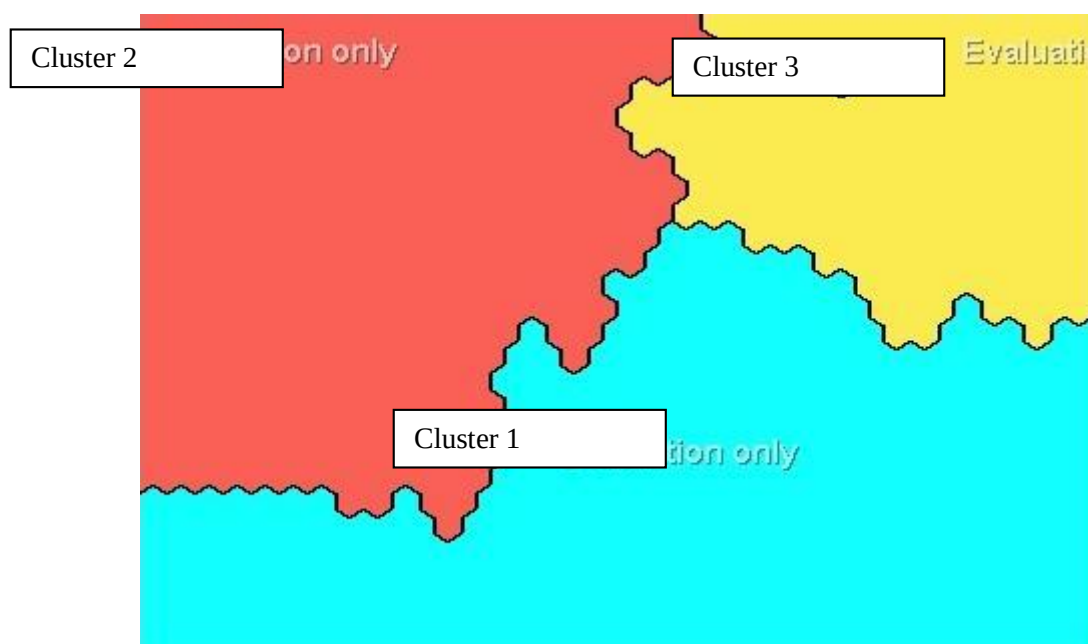
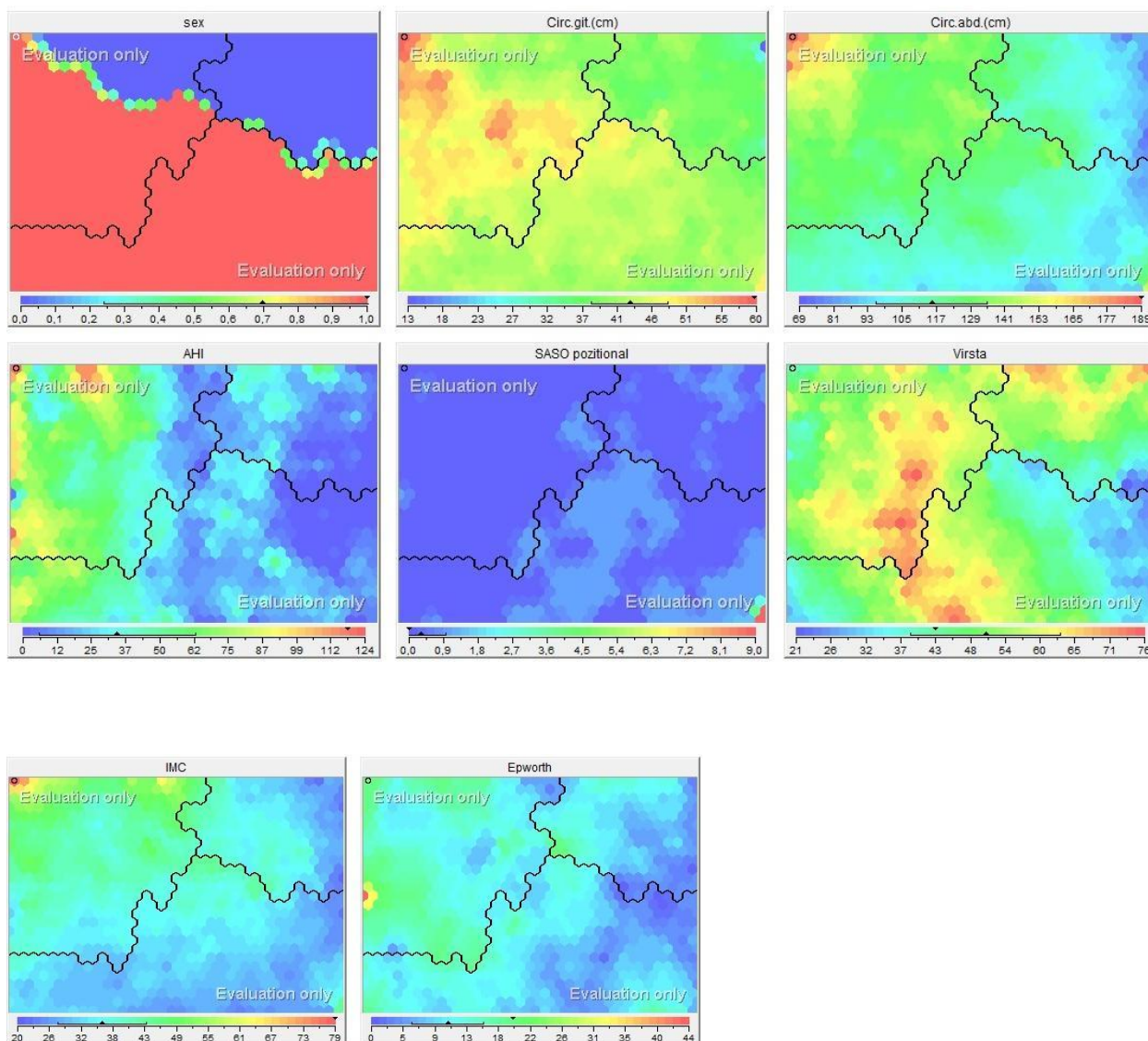


Figura 4.5. Reprezentarea grafică a analizei cluster.

Cluster	Description	Abs. Profil...	Frequency	sex	Circ.git.(cm)	Circ.abd.(cm)	IMC	Epworth	AHI	SASO pozitional	Virsta
C 1		0,4258	46,42%	1,000	42,79	106,9	30,96	9,14	26,6	0,549	45,70
C 2		0,7643	33,49%	0,697	46,96	135,3	43,63	14,39	56,1	0,057	56,50
C 3		0,6547	20,09%	0,000	37,28	101,6	32,44	8,52	15,6	0,225	53,15

Prin analiza cluster au fost identificate trei clustere:

1. Bărbați tineri cu vârsta medie 45,7 ani, cu AHI 26,6 evenimente/ oră, cu somnolența diurnă la limită, cu indicele masei corporale moderat crescut, circumferința abdomenului crescută moderat și circumferința gâtului moderat crescută.
2. Majoritatea erau bărbați cu vârsta medie 56,5 ani, cu AHI crescut până la 56,1 evenimente/ oră, cu somnolența excesivă diurnă manifestă, cu indicele masei corporale crescut, circumferința abdomenului crescută și circumferința gâtului crescută.
3. Femei cu vârsta medie 53,2 ani, cu AHI 15,6 evenimente/ oră, cu somnolența diurnă la limită, cu indicele masei corporale moderat crescut, circumferința abdomenului crescută moderat și circumferința gâtului normală.



4.3. Algoritmul de management în SASO

Analizând toate datele expuse anterior și bazându-ne pe datele contemporane din literatura de specialitate, am elaborat un algoritm al managementului SASO (Figura 4.6).

Algoritmul schematic de management al SASO include analiza detaliată a factorilor de risc, evaluarea istoricului și a datelor clinice.

Factorii de risc principali analizați sunt obezitatea ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$), insuficiența cardiacă congestivă, diabetul zaharat de tip 2, aritmii nocturne, AVC și infarct miocardic în anamneză, HTA rezistentă la tratament, preoperator pentru operație bariatrică, diverse miopatii.

Istoricul și datele clinice trebuie să fie evaluate foarte atent, în special, apnei dovedite, sforăit, sufocare în timpul somnului, somn neodihnitor, timpul total de somn, fragmentarea somnului, nicturie, cefaleea matinală, scăderea capacității de concentrare, pierderea memoriei, scăderea libidoului, iritabilitate.

Este necesar de luat în considerație: somnolența care în mod clar tulbură viața socială și profesională, somnolența la volan, episoadele severe de sufocare. Examenul clinic va include examinarea cavității nazofaringiene cu evaluarea scorului Mallampati. Investigațiile paraclinice necesare sunt spirometria la fumători, determinarea Hb glicozilate, investigații pentru refluxul gastro-esofagian.

Etapa de diagnostic diferential este una extrem de importantă și va include diferențierea cu: tulburările ritmului circadian, privarea de somn în urma muncii în ture, narcolepsia, tulburări ale somnului legate cu mișcarea, precum sindromul picioarelor neliniștite și mișcările periodice ale picioarelor, somnolența indusă de medicamente și diferite maladii neurologice.

Se propune de evaluat obligator persoanele ce au acuze cu chestionarul STOP-Bang și scorul Epworth.

Chestionarul STOP-Bang și scorul Epworth au demonstrat o performanță înaltă în screening-ul SASO. În urma analizei curbei ROC, chestionarul STOP-Bang a demonstrat o sensibilitate și specificitate mai înaltă, comparativ cu scala de evaluare a somnolenței Epworth.

Se propune efectuarea pulsoximetriei nocturne continuă ca metodă de screening al SASO pentru depistarea pacienților cu tulburări respiratorii în timpul somnului sau efectuarea poligrafiei cardio-respiratorii la toți pacienții care prezintă simptomatologia

sugestivă pentru SASO.

Polisomnografia va fi efectuată pacienților la care diagnosticul rămâne incert după efectuarea poligrafiei cardio-respiratorii.

Managementul SASO constă și în aprecierea severității afecțiunii după indicele de apnee-hipopnee (AHI) și prezența comorbidităților, cu includerea măsurilor terapeutice respective.

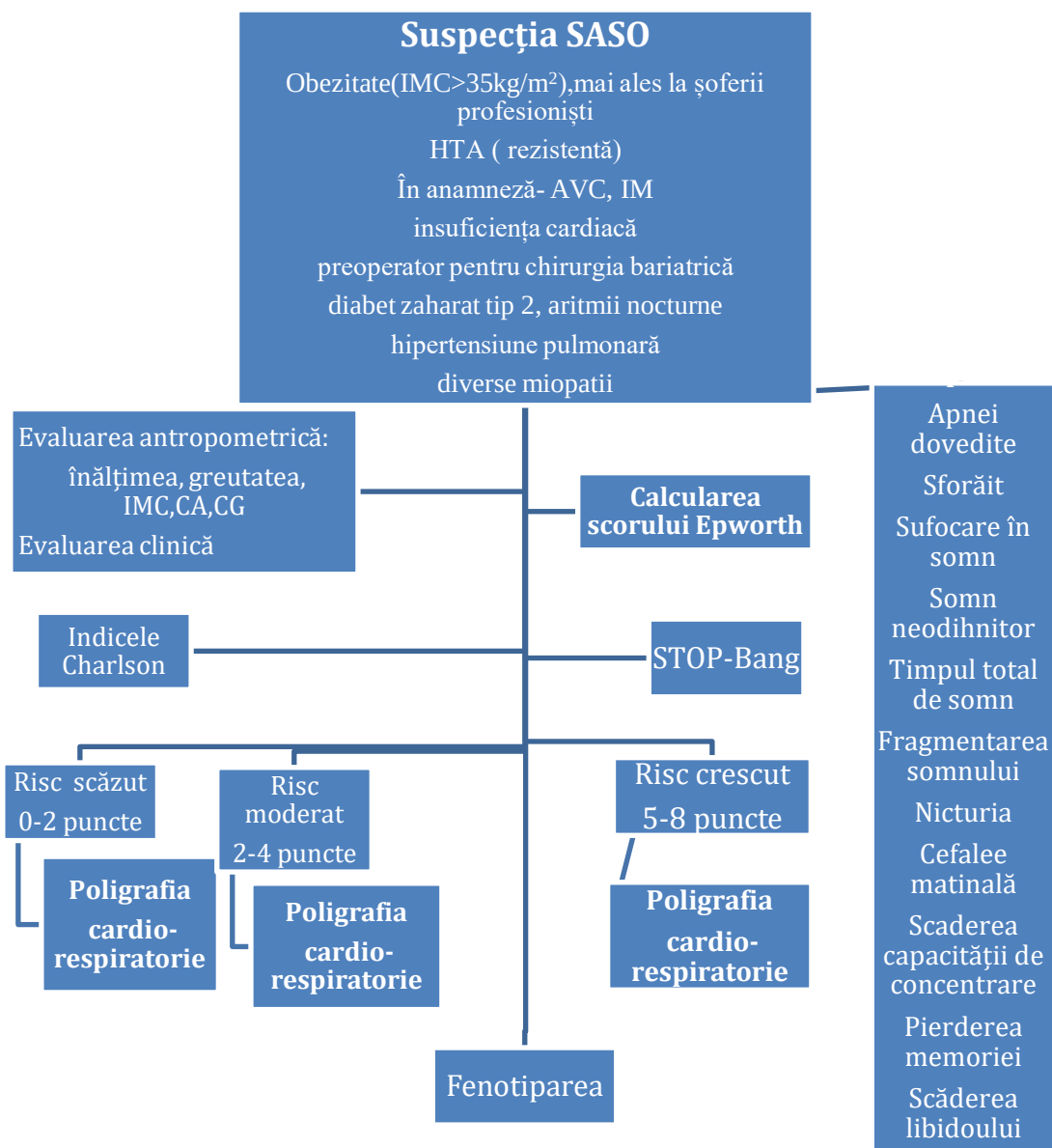


Figura 4.6. Algoritmul schematic de management al SASO

4.4. Concluzii la Capitolul 4

Comorbiditățile cardiovasculare (hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, boala coronariană) au fost cele mai frecvente, de asemenea a fost observată prevalența înaltă a comorbidităților metabolice (diabetul zaharat și obezitatea).

În lotul studiat coeficientul de determinare R^2 a fost 0,42, ceea ce înseamnă că 42% din variabilitatea severității SASO, este explicată prin variabilitatea HTA, obezității și IC. Principalii factori care au influențat severitatea SASO în lotul studiat au fost: HTA, obezitatea și IC.

Prin analiza cluster au fost identificate trei clustere:

- Bărbați tineri cu vârsta medie 45,7 ani, cu AHI 26,6 evenimente/oră, cu somnolența diurnă la limită, cu indicele masei corporale moderat crescut, circumferința abdomenului crescută moderat și circumferința gâtului moderat crescută.*
- Majoritatea erau bărbați cu vârsta medie 56,5 ani, cu AHI crescut până la 56,1 evenimente/oră, cu somnolența excesivă diurnă manifestă, cu indicele masei corporale crescut, circumferința abdomenului crescută și circumferința gâtului crescută.*
- Femei cu vârsta medie 53,2 ani, cu AHI 15,6 evenimente/oră, cu somnolența diurnă la limită, cu indicele masei corporale moderat crescut, circumferința abdomenului crescută moderat și circumferința gâtului normală*

În urma analizei datelor expuse în studiu, analiza și sinteza datelor din literatura de specialitate, am elaborat un algoritm de management al SASO, format din câteva etape care trebuie respectate în fiecare caz. Acele trei trepte care trebuie urmate sunt: identificarea pacienților, evaluarea clinică și investigarea somnului.

5. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Prevalența SASO în populația generală este de 9-38%, cu toate acestea maladia rămâne a fi frecvent nediagnosticată [3, 191]. Pentru depistarea precoce, scăderea mortalității și preîntâmpinarea cazurilor severe de boală ca metode de screening au fost implementate câteva chestionare ce permit cuantificarea anumitor parametri și identificarea pacienților cu risc crescut de SASO.

Rezultatele cercetării ne confirmă și datele din literatură despre incidența maladiei la ambele sexe, fiind întâlnită mai frecvent la bărbați, având un raport de 3:1.

Rezultatele studiului ne confirmă și datele din literatură, precum ca SASO la femei se întâlnește la vârste mai înaintate, depinde de starea menopauzei; cu IMC mai mare decât la bărbați cu același AHI.

Rezultatele studiului le adevăresc și datele din literatură, precum că tinerii cu SASO sunt mai obezi, comparativ cu vârstnicii care au SASO.

O mai bună caracterizare fenotipică a pacienților cu SASO, inclusiv comorbiditățile, asigură o îngrijire, un tratament individualizat mai bun.

În chestionarul de evaluare a somolenței Epworth, pacientul evaluează de la 0 la 3 diverse situații alese ce reprezintă diverse nivele de somnolență pe care persoanele le întâlnesc în viața cotidiană. Scorul acumulat de pacient poate fi de la 0 la 24, scorul mai mare de 10 puncte indicând o somnolență diurnă semnificativă.

Cu ajutorul chestionarului STOP-Bang, se evaluează așa criterii ca: sforăitul, oboseala, pauzele respiratorii, hipertensiunea arterială, indicele masei corporale, vârsta, circumferința gâtului, sexul. Chestionarul poate fi autoadministrat de către pacient, el răspunzând la aceste întrebări cu "da" sau "nu" acumulează un scor de 0-8 puncte în baza căruia se stabilește riscul de SASO [80].

Standardul de aur în diagnosticul SASO este polisomnografia (PSG), însă ea necesită echipament special, utilizează multe resurse și este costisitoare [192]. Dispozitivele portabile sunt utilizate ca o alternativă a PSG la pacienții cu o probabilitate pretest înaltă de un SASO moderat sau sever [193], nu ar trebui utilizate dacă este suspectată o altă tulburare de somn, sau dacă pacientul are maladii (comorbidități) care predispun la tulburări de respirație legate de somn non-SASO. Aceste condiții includ unele comorbidități, dar nu se limitează la boli pulmonare

moderate până la severe, boli neuromusculare, insuficiență cardiacă congestivă, tulburări de mișcare în timpul somnului, parasomnii, convulsii legate cu somnul etc.

Studiul nostru demonstrează valoarea predictivă înaltă a parametrilor folosiți cel mai frecvent în diagnosticul SASO [194]. Obezitatea, vârsta, valorile crescute ale circumferinței gâtului sunt factori de risc importanți în dezvoltarea SASO [1, 2]. Scorul Epworth înalt extins la pacienții cu SASO, indică prezența somnolenței diurne excesive, el fiind unul din principalele simptome ale bolii.

Hipoxia intermitentă prezentă la pacienții cu SASO joacă un rol major în fiziopatologia bolii ducând la apariția complicațiilor cardio-metabolice, precum sindromul metabolic, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, aritmiile ș.a. [9].

Analiza curbelor ROC pentru chestionarul STOP-Bang și Epworth a demonstrat o valoare a AUC mai mare de 0,9, ceea ce demonstrează ca ambele chestionare sunt eficiente pentru prognosticarea SASO, iar diferența AUC de 0,0244 indică că chestionarul STOP-Bang are o eficiență mai înaltă.

În studiul de meta-analiză, publicat de Hsiao-Yean Chiu et.al. [195] a fost determinat că sensibilitatea și specificitatea chestionarului STOP-Bang este de 90% și 36%, iar a scorului Epworth de 47% și 62%.

O metodă de screening ideală pentru SASO ar trebui să includă evaluarea simptomelor maladiei, să fie fezabilă și cu o valoare diagnostică înaltă. Chestionarul STOP-Bang evaluează atât simptomele SASO (sforăit, oboseală etc.) cât și datele clinice ale pacientului (IMC, vârstă etc.), pe când scala Epworth evaluează, doar somnolența diurnă. Din această cauză, chestionarul STOP-Bang ar demonstra un scor predictiv mai înalt.

Selectarea unei metode de screening eficiente în diagnosticul SASO ar permite reducerea morbidității, frecvenței complicațiilor, cât și a costurilor pentru îngrijirile medicale.

Studiul nostru arată dovezi pentru o corelație între SASO și IMC, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, dislipidemie, sindromul metabolic și, prin urmare, între SASO și bolile cardiovasculare. Faptul că circumferința abdominală se corelează cu gravitatea SASO poate reprezenta un indiciu al importanței obezității viscerale în patogenia și clinica SASO, cu implicații în apartenența SASO la sindromul metabolic.

Fusseti et al. au demonstrat că hipertensiunea arterială și dislipidemia sunt mai asociate cu SASO la femei decât la bărbați. În schimb, SS Epworth, diabetul zaharat și sindromul metabolic par să fie mai asociate cu SASO la bărbați decât la femei [4].

Studiul nostru susține dovezi recente pentru un impact major al SASO asupra sănătății publice. Cu toate acestea, mecanismul fiziopatologic prin care SASO contribuie în mod independent la patologii cardiovasculare și metabolice rămâne neclar.

Episoadele de obstrucție a căilor respiratorii superioare produc deteriorarea arhitecturii somnului și superficializarea lui, determinând numeroase microtreziri și apariția unor cascade de evenimente fiziopatologice: activarea sistemului nervos vegetativ simpatic (cu creșterea nivelului de catecolamine), activarea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal, creșterea secreției de cortizol.

Pacienții cu SASO sunt întotdeauna expuși hipoxemiei intermitente urmată de reoxigenare care rezultă din ciclurile apnee/microtrezire. Studii recente sugerează că episoadele repetate de hipoxie-reoxigenare reprezintă stimulul major pentru declanșarea stresului oxidativ, activarea unor mecanisme celulare și moleculare care duc la apariția unei inflamații sistemice, cu creșteri ale activității antioxidante și producerea de citokine proinflamatorii, inclusiv a factorului de necroză tumorală α și a interleukinelor, care scad după tratamentul cu CPAP [7, 8].

Astfel de modificări participă la producerea disfuncției endoteliale și pot contribui la activarea plachetelor sangvine, niveluri crescute ale fibrinogenului plasmatic și capacitatea fibrinolitică redusă, ceea ce duce la hipercoagulabilitatea sângelui, ateroscleroză, cu riscul crescut al accidentelor și bolilor cardiovasculare la pacienții cu SASO [9]. Studiile au confirmat că pacienții cu SASO prezintă un nivel ridicat al prevalenței bolilor cardiovasculare, boli respiratorii și tulburări metabolice.

Într-un studiu de cohortă pe 709 pacienți, publicat de Peppard [10], subiecții cu SASO au avut probabilitate mai mare de a dezvolta HTA în intervalul de urmărire, comparativ cu subiecții fără SASO. Severitatea SASO a fost în relație cu probabilitatea existenței respective a riscului de apariție a HTA. La pacienții cu SASO și HTA, nivelul valorilor TA se corelează cu AHI [10].

Multiple studii au demonstrat că tratamentul SASO cu CPAP determină o îmbunătățire obiectivă a simptomelor și a funcției cardiace, scade riscul cardiovascular, îmbunătățește sensibilitatea la insulină și normalizează biomarkerii.

Sindromul de apnee obstructivă în timpul somnului este o patologie foarte frecvent întâlnită în ultima perioadă, care influențează foarte mult calitatea vieții pacientului, iar impactul pe care îl are această patologie asupra calității vieții este de origine fizică prin oboseală fizică, reducerea orelor de muncă, reducerea forței musculare și de origine psihică prin apariția diferitelor tulburări anxioase, depresive.

Scala de somnolență Epworth, cu toate că este un chestionar util în depistarea somnolenței diurne, prezintă însă un chestionar subiectiv și deseori nu se corelează cu indicele de apnee-hipopnee, adică gradul de severitate al maladiei, mai ales la pacienții cu patologii cardiovasculare, care sunt foarte des asimptomatici cât privește sindromul de apnee obstructivă în timpul somnului și contrariul – somnolența excesivă diurnă poate fi prezentă la pacienții care au o igienă a somnului inadecvată.

Rezultatele cercetării au confirmat și datele din literatură, precum că sexul masculin reprezintă un factor de risc, iar incidența sindromului de apnee obstructivă în somn la ambele sexe constituie un raport de 3 la 1 în favoarea bărbaților, la fel și în cercetare au predominat bărbații cu un raport de 2,7 la 1.

A fost observată o preponderență mai mare a obezității în rândul pacienților cu SASO de sex feminin. Nu am observat o relație de dependență între severitatea sindromului de apnee obstructivă în somn și sex, de asemenea, n-am observat o relație de dependență între severitatea sindromului de apnee obstructivă în somn la persoanele tinere (vârsta până la 65 de ani) și vârstnicii (vârsta după 65 de ani).

Deși instrumentele de screening, precum chestionarul STOP-BANG, chestionarul STOP, scorul NoSAS și scala de somnolență Epworth, sunt utilizate pe scară largă pentru SASO, constatările privind exactitatea diagnosticului lor sunt controversate.

O metaanaliză bivariată a investigat și a comparat sensibilitatea sumară, specificitatea chestionarelor STOP-Bang, STOP și Scalei de somnolență Epworth în funcție de severitatea SASO și a relatat că nivelurile de performanță ale chestionarelor STOP-Bang, STOP și Scalei de somnolență Epworth în depistarea SASO cu diferite grade de severitate sunt diverse, după cum urmează: pentru SASO forma ușoară, nivelurile de sensibilitate reunite au fost de 88, 87 și 54%; nivelurile de specificitate colectate au fost 42, 42 și 65. Pentru SASO forma moderată, nivelurile de sensibilitate reunite au fost 90, 89 și 47%; nivelurile de specificitate au fost 36, 32 și 62%; Pentru SASO forma severă, nivelurile de sensibilitate reunite au fost 93, 90 și 58%; nivelurile de specificitate colectate au fost 35, 28 și 60%. Prin urmare, pentru SASO formele

ușoară, moderată și severă, sensibilitatea chestionarului STOP-Bang a fost semnificativ mai mare decât a altor instrumente de screening ($p < 0,05$); cu toate acestea, specificitatea SBQ a fost mai mică decât cea a SSE ($p < 0,05$). Mai mult, vârsta, sexul, indicele de masă corporală, dimensiunea eșantionului de studiu, populațiile de studiu, prezența comorbidităților, polisomnografia sau dispozitivele portabile de monitorizare au fost moderatorii importanți ai sensibilității și specificității ($p < 0,05$). În comparație cu STOP și ESS, chestionarul STOP-Bang este un instrument mai precis pentru detectarea SASO formele ușoară, moderată și severă. Medicii ar trebui să utilizeze chestionarul STOP-Bang la interogarea pacienților pentru diagnosticul precoce al SASO în instituțiile medicale, în special unde nu este disponibilă polisomnografia sau poligrafia.

Într-un studiu efectuat în 2018 în China pe 444 de pacienți consecutivi pentru a evalua utilitatea clinică a scorului NoSAS în screening-ul pacienților cu sindromul de apnee-hipopnee obstructivă în somn și pentru a compara performanța scorului NoSAS cu alte instrumente, inclusiv Scala de somnolență Epworth (ESS), STOP, STOP-Bang, scorul NoSAS și chestionarul SBQ au arătat o performanță moderată, scorul NoSAS având cea mai mare arie sub curba ROC (0,753, $p < 0,001$), urmată de chestionarul STOP-Bang (0,727, $p < 0,001$). Performanța SSE, Berlin și chestionarului STOP nu a fost ridicată. Utilizând SASO forma ușoară, moderată și severă NoSAS a avut cea mai mare specificitate și valori predictive pozitive (80,2 și 88%, 72 și 69,8%, 66,3 și 50,5%), iar sensibilitatea și valorile predictive negative au fost (51,5 și 36,9%, 56,5 și 59,1%, 66,3 și 74,2%). Chestionarul STOP-Bang a avut cea mai mare sensibilitate și valorile predictive negative (80,2 și 88%, 72 și 69,8%, 66,3 și 50,5%), iar valorile predictive specifice și pozitive au fost (45,7 și 81,0%, 39,1 și 61,9%, 34,8 și 44,4%). Scorul NoSAS ≥ 7 a avut o sensibilitate mai mare și o valoare predictivă negativă (75,0 și 47,1%, 78,1 și 66,5%, 82,7 și 81,9%) decât scorul NoSAS ≥ 8 . Cu un AHI ≥ 5 evenimente /oră ca diagnostic standard al SASO, scorul NoSAS și chestionarul STOP-Bang au avut o precizie mai mare decât celelalte trei chestionare ca chestionare de screening pentru diagnosticul sindromului de apnee obstructivă în somn. Scorul NoSAS și chestionarul STOP-Bang au o performanță moderată în diagnosticarea OSAHS. Scorul NoSAS este un instrument nou de screening și este similar cu chestionarul STOP-Bang, fiind de asemenea simplu și eficient. În timp ce chestionarul STOP-Bang este un instrument ușor de utilizat, care poate fi pus în aplicare ca un instrument de screening rapid și fiabil pentru pacienții cu SASO referiți la clinica de somn, este

necesară o evaluare suplimentară a valorii diagnostice a scorului NoSAS. Credem că acest instrument va ajuta medicii să identifice mai devreme cazurile cu risc de SASO.

Principalele limite ale acestei cercetari sunt:

Cu toate că SS Epworth este destul de utilă în aprecierea somnolenței diurne excesive, deseori pacientul poate să trișeze în timpul completării acestui chestionar sau din cauza imposibilității conștientizării existenței somnolenței diurne, astfel poate da rezultate fals negative, de aceea este bine-venită completarea acestui chestionar în prezența membrilor familiei pacientului, care ar putea semnala această somnolență neconstientizată deseori de către pacient.

Impactul studiului doctoral prezentat se poate exprima prin:

Impactul clinic – implimentarea algoritmului de management al sindromului de apnee obstructivă în somn, identificarea factorilor de risc, depistarea precoce a pacienților cu SASO și prevenirea complicațiilor cardio-vasculare, deoarece SASO are un impact negativ atât asupra spectrului de complicații cât și asupra costurilor de acordare a asistenței medicale.

Impactul educațional – rezultatele cercetării vin ca un suport pentru medicii-pneumologi, medici de familie, cardiologi, neurologi ș.a. Cât privește pacienții care au fost înrolați în studiu și familiile lor, toți au beneficiat de o informare amplă cu privire la complicațiile specifice ale sindromului de apnee obstructivă în somn și necesitatea inițierii la timp al tratamentului cu presiune continua pozitivă.

În concluzie, din cunoștințele noastre, cercetarea reprezintă singura evaluare sistematică descriptiv-transversală a pacienților cu apnee obstructivă în somn din Republica Moldova, în care au fost evidențiați parametrii clinici și funcționali în funcție de gradul de severitate al SASO și s-au investigat factorii care pot prezice severitatea sindromului de apnee obstructivă în somn. Identificarea acestor pacienți ar putea constitui pe viitor un element important în decizia terapeutică, în sensul personalizării acesteia, și, posibil, în evaluarea riscului cardiometabolic pe viitor la această categorie de pacienți.

CONCLUZII

1. La pacienții cu SASO, principalii predictorii ai severității au fost: vârsta, greutatea, scorul Epworth, circumferința gâtului, circumferința abdomenului, scorul Mallampati și chestionarul STOP.
2. SASO pozițional este mai frecvent întâlnit la pacienții cu vârsta mai tânără, un IMC mai mic, cu o circumferință a gâtului mai mică și un scor mai mic al scalei de somnolență Epworth, comparativ cu pacienții care au SASO nonpozițional. Frecvența SASO pozițional scade odată cu creșterea gradului de severitate al sindromului de apnee obstructivă în somn.
3. Principalii factori care au influențat severitatea SASO în lotul femeilor au fost scorul Epworth, circumferința abdomenului și scorul Mallampati. În lotul bărbaților, principalii predictorii ai severității SASO au fost scorul Epworth, circumferința gâtului, scorul Mallampati și chestionarul STOP.
4. Principalii factori care au influențat severitatea SASO în lotul vârstnicilor au fost: scorul Epworth și sexul. În lotul adulților tineri, principalii predictorii ai severității SASO sunt: scorul scalei Epworth, circumferința gâtului, circumferința abdomenului, scorul Mallampati și chestionarul STOP.
5. Prin studiul propriu am demonstrat că odată cu creșterea circumferinței gâtului și circumferinței abdomenului, greutateii și, respectiv, IMC crește și gradul de severitate al maladiei, la rândul său, creșterea scorului Epworth al scalei de somnolență a crescut odată cu creșterea severității maladiei. La fel, a fost observată tendința de creștere a numărului comorbidităților odată cu creșterea gradului de severitate al SASO.
6. În urma analizei curbei ROC, chestionarul STOP-Bang a demonstrat o sensibilitate și specificitate mai înaltă, comparativ cu scala de evaluare a somnolenței Epworth, scorul NoSAS și chestionarul STOP. Chestionarul STOP-Bang și scorul Epworth sunt instrumente utile folosite în screening-ul SASO.
7. Cele mai frecvente comorbidități au fost cardiovasculare (HTA, insuficiența cardiacă, boala coronariană), de asemenea, a fost observată prevalența înaltă a comorbidităților metabolice (DZ, obezitatea). Principalii factori care au influențat severitatea SASO în lotul studiat au fost: HTA, obezitatea și IC.
8. Au fost identificate trei fenotipuri (clustere):
 - a) Bărbați tineri cu vârsta medie 45,7 ani, cu AHI 26,6 evenimente/oră, cu somnolența diurnă la limită, cu indicele masei corporale moderat crescut, circumferința abdomenului crescută moderat și circumferința gâtului moderat crescută.

- b) Majoritatea erau bărbați cu vârsta medie 56,5 ani, cu AHI crescut până la 56,1 evenimente/ oră, cu somnolența excesivă diurnă manifestă, cu indicele masei corporale crescut, circumferința abdomenului crescută și circumferința gâtului crescută.
 - c) Femei cu vârsta medie 53,2 ani, cu AHI 15,6 evenimente/oră, cu somnolența diurnă la limită, cu indicele masei corporale moderat crescut, circumferința abdomenului crescută moderat și circumferința gâtului normală.
9. Problema științifică importantă soluționată în teză constă în fundamentarea științifică a evaluării clinice și paraclinice a SASO, ceea ce a condus la elaborarea algoritmului de evaluare complexă a SASO prin aprecierea mai multor variabile clinice, funcționale, comorbidități, fapt ce a permis o stratificare mai exactă a categoriilor de pacienți cu SASO. Datele obținute în studiu stau la baza măsurilor de ameliorare și optimizare a evaluării pacienților cu SASO.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru optimizarea conduitei și a diagnosticului pacienților cu sindrom de apnee obstructivă în somn, se recomandă folosirea „Algoritmului de management al SASO” elaborat în conformitatea cu condițiile locale.
2. Pentru evaluarea riscului SASO se recomandă aplicarea chestionarului STOP-Bang la nivelul asistenței medicale primare, care a demonstrat cea mai înaltă performanță în screening-ul sindromului de apnee obstructivă în somn și îndreptarea pacienților cu risc crescut de apnee obstructivă în somn pentru investigațiile nocturne.
3. Se recomandă evaluarea multilaterală a pacienților cu SASO, prin cuantificarea variabilelor ușor accesibile (vârsta, sex, somnolența, circumferința gâtului și abdomenului, AHI, poziția în timpul somnului), care permite depistarea pacienților cu forme severe.
4. Se recomandă o abordare multidisciplinară a pacientului cu SASO pentru evaluarea și gestionarea multitudinii de factori de risc, comorbidități în special cardiovasculare, neurovasculare și metabolice, complicațiilor, care influențează negativ evoluția naturală și prognosticul SASO.

BIBLIOGRAFIE

1. MCNICHOLAS, W.T., BONSIGNORE, M.R. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. In: *European Respiratory Journal*. 2007, vol. 29(1), pp. 156-178
2. YOUNG, T., PALTA, M., DEMPSEY, J. et al. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. In: *New England Journal of Medicine*. 1993, vol. 328(17), pp. 1230-1235
3. BENJAFIELD, A.V., AYAS, N.T., EASTWOOD, P.R. et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. In: *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019, vol. 7(8), pp. 687-698. ISBN 2213-2600.
4. SOMERS, V.K., WHITE, D.P., AMIN, R. et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). In: *Journal of the American College of Cardiology*. 2008, vol. 52(8), pp. 686-717. ISBN 0735-1097.
5. PEKER, Y., BALCAN, B. Cardiovascular outcomes of continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea. In: *Journal of Thoracic Disease*. 2018, vol. 10(Suppl 34), pp. S4262-S4279. ISBN 2072-1439.
6. BONSIGNORE, M.R., BAIAMONTE, P., MAZZUCA, E. et al. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. In: *Multidiscip Respir Med*. 2019, vol. 14(1), pp. 8. ISBN 2049-6958.
7. MARSHALL, N.S., WONG, K.K.H., LIU, P.Y. et al. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. In: *Sleep*. 2008, vol. 31(8), pp. 1079-1085. ISBN 0161-8105.
8. APPLETON, S.L., GILL, T.K., LANG, C.J. et al. Prevalence and comorbidity of sleep conditions in Australian adults: 2016 Sleep Health Foundation national survey. In: *Sleep Health*. 2018, vol. 4(1), pp. 13-19. ISBN 2352-7218.
9. KENDZERSKA, T., MOLLAYEVA, T., GERSHON, A.S. et al. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: A systematic review. In: *Sleep Medicine Reviews*. 2014, vol. 18(1), pp. 49-59. ISBN 1087-0792.
10. DRAGER, L.F., MCEVOY, R.D., BARBE, F. et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. In: *Circulation*. 2017, vol. 136(19), pp. 1840-1850. ISBN 1524-4539.
11. LEE, C.-H., SETHI, R., LI, R. et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention. In: *Circulation*. 2016, vol. 133(21), pp. 2008-2017
12. WANG, X., FAN, J.-Y., ZHANG, Y. et al. Association of obstructive sleep apnea with cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. In: *Medicine (Baltimore)*. 2018, vol. 97(17), pp. e0621-e0621. ISBN 1536-5964.
13. GAINES, J., VGONTZAS, A.N., FERNANDEZ-MENDOZA, J. et al. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. In: *Sleep Medicine Reviews*. 2018, vol. 42, pp. 211-219. ISBN 1087-0792.
14. PERES, B.U., HIRSCH ALLEN, A.J., FOX, N. et al. Circulating biomarkers to identify cardiometabolic complications in patients with Obstructive Sleep Apnea: A systematic review. In: *Sleep Medicine Reviews*. 2019, vol. 44, pp. 48-57. ISBN 1087-0792.

15. CHIANG, C.-L., CHEN, Y.-T., WANG, K.-L. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with sleep apnea. In: *Annals of Medicine*. 2017, vol. 49(5), pp. 377-383. ISBN 0785-3890.
16. RUEL, G., MARTIN, S.A., LÉVESQUE, J.F. et al. Association between multimorbidity and undiagnosed obstructive sleep apnea severity and their impact on quality of life in men over 40 years old. In: *Global Health, Epidemiology and Genomics*. 2018, vol. 3, pp. e10
17. TERÁN-SANTOS, J., JIMENEZ-GOMEZ, A., CORDERO-GUEVARA, J. The Association between Sleep Apnea and the Risk of Traffic Accidents. In: *New England Journal of Medicine*. 1999, vol. 340(11), pp. 847-851. ISBN 0028-4793.
18. MORSY NESREEN, E., FARRAG NESRINE, S., ZAKI NEVIN, F.W. et al. Obstructive sleep apnea: personal, societal, public health, and legal implications. In: *Reviews on Environmental Health*. 2019, vol. 34(2), pp. 153. ISBN 21910308.
19. DE BATLLE, J., BERTRAN, S., TURINO, C. et al. Mortality in Patients Treated with Continuous Positive Airway Pressure at the Population Level. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018, vol. 197(11), pp. 1486-1488. ISBN 1073-449X.
20. JENNUM, P., TØNNESEN, P., IBSEN, R. et al. Obstructive sleep apnea: effect of comorbidities and positive airway pressure on all-cause mortality. In: *Sleep Medicine*. 2017, vol. 36, pp. 62-66. ISBN 1389-9457.
21. Obstructive Sleep Apnoea, ed. F. Barbé and J.-L. Pépin. 2015: European Respiratory Society. 331.
22. MIHALTAN, F. *Tulburari respiratorii in timpul somnului*. Bucuresti: Ed.Stiintelor Medicale, 2001. 168 p. ISBN 973-39-0671.
23. ADULT OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA TASK FORCE OF THE AMERICAN ACADEMY OF SLEEP, M. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2009, vol. 5(3), pp. 263-276. ISBN 1550-9389.
24. Sleep Apnoea, ed. W.T. McNicholas and M.R. Bonsignore. 2010: European Respiratory Society. 429.
25. BOISTEANU, D. *Medicina Somnului*. Iasi, 2008. 348 p. ISBN 973-39-0671.
26. PEPPARD, P.E., YOUNG, T. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. In: *Sleep*. 2004, vol. 27(3), pp. 480-484. ISBN 0161-8105.
27. TAHERI, S., LIN, L., AUSTIN, D. et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. In: *PLoS medicine*. 2004, vol. 1(3), pp. e62-e62. ISBN 1549-1676.
28. ARZT, M., YOUNG, T., FINN, L. et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005, vol. 172(11), pp. 1447-1451. ISBN 1073-449X.
29. YOUNG, T., FINN, L., PEPPARD, P.E. et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. In: *Sleep*. 2008, vol. 31(8), pp. 1071-1078. ISBN 0161-8105.
30. PEPPARD, P.E., SZKLO-COXE, M., HLA, K.M. et al. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. In: *Archives of internal medicine*. 2006, vol. 166(16), pp. 1709-1715. ISBN 0003-9926.
31. KAPUR, V.K., AUCKLEY, D.H., CHOWDHURI, S. et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017, vol. 13(03), pp. 479-504

32. CHI, L., COMYN, F.-L., KEENAN, B.T. et al. Heritability of Craniofacial Structures in Normal Subjects and Patients with Sleep Apnea. In: *Sleep*. 2014, vol. 37(10), pp. 1689-1698. ISBN 0161-8105.
33. DEMPSEY, J.A., VEASEY, S.C., MORGAN, B.J. et al. Pathophysiology of sleep apnea. In: *Physiological reviews*. 2010, vol. 90(1), pp. 47-112. ISBN 1522-1210.
34. YOUNG, T., SKATRUD, J., PEPPARD, P.E. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea in Adults. In: *JAMA*. 2004, vol. 291(16), pp. 2013-2016. ISBN 0098-7484.
35. GOTTLIEB, D.J., PUNJABI, N.M. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. In: *JAMA*. 2020, vol. 323(14), pp. 1389-1400. ISBN 0098-7484.
36. FINAMORE, P., SCARLATA, S., CARDACI, V. et al. Exhaled Breath Analysis in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Review of the Literature. In: *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2019, vol. 55(9), pp. 538. ISBN 1648-9144.
37. YU, J., ZHOU, Z., MCEVOY, R.D. et al. Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *JAMA*. 2017, vol. 318(2), pp. 156-166. ISBN 0098-7484.
38. SOMERS, V.K., DYKEN, M.E., MARK, A.L. et al. Sympathetic-Nerve Activity during Sleep in Normal Subjects. In: *New England Journal of Medicine*. 1993, vol. 328(5), pp. 303-307
39. ALMENEESSIER, A.S., ALSHAHRANI, M., ALEISSI, S. et al. Comparison between blood pressure during obstructive respiratory events in REM and NREM sleep using pulse transit time. In: *Scientific Reports*. 2020, vol. 10(1), pp. 3342. ISBN 2045-2322.
40. CARTER, J.R. Microneurography and sympathetic nerve activity: a decade-by-decade journey across 50 years. In: *Journal of Neurophysiology*. 2019, vol. 121(4), pp. 1183-1194
41. SILVANI, A. Sleep disorders, nocturnal blood pressure, and cardiovascular risk: A translational perspective. In: *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2019, vol. 218, pp. 31-42. ISBN 1566-0702.
42. SAIKOV, D., COWIE, R.J., THORNTON, A.T. et al. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1994, vol. 149(2), pp. 416-422
43. VIROLAINEN, J., VENTILA, M., TURTO, H. et al. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation. In: *Journal of Applied Physiology*. 1995, vol. 79(2), pp. 455-460
44. WHITE, S.G., FLETCHER, E.C., C. C. MILLER, R. Acute systemic blood pressure elevation in obstructive and nonobstructive breath hold in primates. In: *Journal of Applied Physiology*. 1995, vol. 79(1), pp. 324-330
45. BUCHNER, S., EGLSEER, M., DEBL, K. et al. Sleep disordered breathing and enlargement of the right heart after myocardial infarction. In: *European Respiratory Journal*. 2015, vol. 45(3), pp. 680-690
46. SOMERS, V.K., DYKEN, M.E., SKINNER, J.L. Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans. In: *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1993, vol. 44(2), pp. 253-259. ISBN 0165-1838.
47. MALHOTRA, A., NOKES, B., DEYOUNG, P. et al. Why do we sometimes ignore the chief complaint in patients evaluated for obstructive sleep apnea? In: *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2020, vol. 16(4), pp. 657-659
48. COPINSCHI, G. Metabolic and endocrine effects of sleep deprivation. *Essent. Psychopharmacol.* 6, 341-347. In: *Essential psychopharmacology*. 2005, vol. 6, pp. 341-347
49. SHEARER, W.T., REUBEN, J.M., MULLINGTON, J.M. et al. Soluble TNF- α receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001, vol. 107(1), pp. 165-170. ISBN 0091-6749.

50. NARKIEWICZ, K., BORNE, P.J.H.V.D., COOLEY, R.L. et al. Sympathetic Activity in Obese Subjects With and Without Obstructive Sleep Apnea. In: *Circulation*. 1998, vol. 98(8), pp. 772-776
51. NARKIEWICZ, K., BORNE, P.J.H.V.D., PESEK, C.A. et al. Selective Potentiation of Peripheral Chemoreflex Sensitivity in Obstructive Sleep Apnea. In: *Circulation*. 1999, vol. 99(9), pp. 1183-1189
52. SINGH, J.P., LARSON, M.G., TSUJI, H. et al. Reduced Heart Rate Variability and New-Onset Hypertension. In: *Hypertension*. 1998, vol. 32(2), pp. 293-297
53. SCHULZ, R., SCHMIDT, D., BLUM, A. et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. In: *Thorax*. 2000, vol. 55(12), pp. 1046-1051
54. HARRISON, T.G., TAM-THAM, H., HEMMELGARN, B.R. et al. Change in Proteinuria or Albuminuria as a Surrogate for Cardiovascular and Other Major Clinical Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Canadian Journal of Cardiology*. 2019, vol. 35(1), pp. 77-91. ISBN 0828-282X.
55. XU, Y., HE, Z., KING, G.L. Introduction of hyperglycemia and dyslipidemia in the pathogenesis of diabetic vascular complications. In: *Current Diabetes Reports*. 2005, vol. 5(2), pp. 91-97. ISBN 1539-0829.
56. LEE, I.-K., KIM, H.-S., BAE, J.-H. Endothelial dysfunction: its relationship with acute hyperglycaemia and hyperlipidemia. In: *International journal of clinical practice. Supplement*. 2002, vol. (129), pp. 59-64. ISBN 1368-504X.
57. RAITAKARI, O.T., ADAMS, M.R., MCCREDIE, R.J. et al. Arterial Endothelial Dysfunction Related to Passive Smoking Is Potentially Reversible in Healthy Young Adults. In: *Annals of Internal Medicine*. 1999, vol. 130(7), pp. 578-581. ISBN 0003-4819.
58. VITA, J.A., KEANEY, J.F. Endothelial Function. In: *Circulation*. 2002, vol. 106(6), pp. 640-642
59. SCHULZ, R., MAHMOUDI, S., HATTAR, K. et al. Enhanced Release of Superoxide from Polymorphonuclear Neutrophils in Obstructive Sleep Apnea. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000, vol. 162(2), pp. 566-570
60. LAVIE, L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia – Revisited – The bad ugly and good: Implications to the heart and brain. In: *Sleep Medicine Reviews*. 2015, vol. 20, pp. 27-45. ISBN 1087-0792.
61. HARTMANN, G., TSCHÖP, M., FISCHER, R. et al. HIGH ALTITUDE INCREASES CIRCULATING INTERLEUKIN-6, INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST AND C-REACTIVE PROTEIN. In: *Cytokine*. 2000, vol. 12(3), pp. 246-252. ISBN 1043-4666.
62. SHAMSUZZAMAN, A.S.M., WINNICKI, M., LANFRANCHI, P. et al. Elevated C-Reactive Protein in Patients With Obstructive Sleep Apnea. In: *Circulation*. 2002, vol. 105(21), pp. 2462-2464
63. VENUGOPAL, S.K., DEVARAJ, S., YUHANNA, I. et al. Demonstration That C-Reactive Protein Decreases eNOS Expression and Bioactivity in Human Aortic Endothelial Cells. In: *Circulation*. 2002, vol. 106(12), pp. 1439-1441
64. ROSS, R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. In: *Nature*. 1993, vol. 362(6423), pp. 801-809. ISBN 1476-4687.
65. OHGA, E., NAGASE, T., TOMITA, T. et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. In: *Journal of Applied Physiology*. 1999, vol. 87(1), pp. 10-14
66. GONG, W., WANG, X., FAN, J. et al. Impact of Obstructive Sleep Apnea on Platelet Function Profiles in Patients With Acute Coronary Syndrome Taking Dual Antiplatelet Therapy. In: *Journal of the American Heart Association*. 2018, vol. 7(15), pp. e008808

67. ZHAO, Q., LIU, Z.-H., ZHAO, Z.-H. et al. Effects of obstructive sleep apnea and its treatment on cardiovascular risk in CAD patients. In: *Respiratory Medicine*. 2011, vol. 105(10), pp. 1557-1564. ISBN 0954-6111.
68. CARO, J.F., SINHA, M.K., KOLACZYNSKI, J.W. et al. Leptin: The Tale of an Obesity Gene. In: *Diabetes*. 1996, vol. 45(11), pp. 1455-1462
69. CONSIDINE, R.V., SINHA, M.K., HEIMAN, M.L. et al. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. In: *New England Journal of Medicine*. 1996, vol. 334(5), pp. 292-295
70. DAVÌ, G., GUAGNANO, M.T., CIABATTONI, G. et al. Platelet Activation in Obese Women Role of Inflammation and Oxidant Stress. In: *JAMA*. 2002, vol. 288(16), pp. 2008-2014. ISBN 0098-7484.
71. TUOMILEHTO, H., SEPPÄ, J., UUSITUPA, M. Obesity and obstructive sleep apnea – Clinical significance of weight loss. In: *Sleep Medicine Reviews*. 2013, vol. 17(5), pp. 321-329. ISBN 1087-0792.
72. PHILLIPS, B.G., KATO, M., NARKIEWICZ, K. et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. In: *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2000, vol. 279(1), pp. H234-H237
73. CHIN, K., SHIMIZU, K., NAKAMURA, T. et al. Changes in Intra-Abdominal Visceral Fat and Serum Leptin Levels in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome Following Nasal Continuous Positive Airway Pressure Therapy. In: *Circulation*. 1999, vol. 100(7), pp. 706-712
74. KRITIKOU, I., BASTA, M., VGONTZAS, A.N. et al. Sleep apnoea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middle-aged males and females. In: *European Respiratory Journal*. 2014, vol. 43(1), pp. 145-155
75. ELMASRY, A., LINDBERG, E., BERNE, C. et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. In: *Journal of Internal Medicine*. 2001, vol. 249(2), pp. 153-161. ISBN 0954-6820.
76. PUNJABI, N.M., SHAHAR, E., REDLINE, S. et al. Sleep-Disordered Breathing, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance: The Sleep Heart Health Study. In: *American Journal of Epidemiology*. 2004, vol. 160(6), pp. 521-530. ISBN 0002-9262.
77. NETZER, N.C., STOOHS, R.A., NETZER, C.M. et al. Using the Berlin Questionnaire To Identify Patients at Risk for the Sleep Apnea Syndrome. In: *Annals of Internal Medicine*. 1999, vol. 131(7), pp. 485-491. ISBN 0003-4819.
78. CHUNG, F., YEGNESWARAN, B., LIAO, P., et al. STOP Questionnaire: A Tool to Screen Patients for Obstructive Sleep Apnea. In: *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2008, vol. 108(5), pp. 812-821. ISBN 0003-3022.
79. CHUNG, F., YANG, Y., BROWN, R. et al. Alternative scoring models of STOP-bang questionnaire improve specificity to detect undiagnosed obstructive sleep apnea. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2014, vol. 10(9), pp. 951-958. ISBN 1550-9397.
80. CHUNG, F., SUBRAMANYAM, R., LIAO, P. et al. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. In: *British journal of anaesthesia*. 2012, vol. 108(5), pp. 768-775. ISBN 1471-6771.
81. JOHNS, M.W. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. In: *Sleep*. 1991, vol. 14(6), pp. 540-545. ISBN 0161-8105.
82. PEQUITO, T., PEREIRA, M., LUTAS, A.C. et al. Validation of the OSA50 questionnaire among patients referred for suspected obstructive sleep apnea. In: *European Respiratory Journal*. 2017, vol. 50(suppl 61), pp. PA329
83. JANSARI, M.R., IYER, K., KULKARNI, S.S. The role of Sleep Apnea Clinical Score (SACS) as a pretest probability in obstructive sleep apnea. In: *International Journal of Biomedical Research*. 2015, vol. 6(7), pp. 479-481

84. Practice Guidelines for the Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea. In: *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2014, vol. 120(2), pp. 268-286. ISBN 0003-3022.
85. CHI, J., CAO, W., GU, Y. Recent Progress in Sleep Quality Monitoring and Non-drug Sleep Improvement. In: *Frontiers in human neuroscience*. 2020, vol. 14, pp. 21-21. ISBN 1662-5161.
86. CORLATEANU, A., COVANTEV, S., SIRCU, V. et al. To sleep, or not to sleep - that is the question, for polysomnography. In: *Breathe*. 2017, vol. 13(2), pp. 137-140. ISBN 1810-6838.
87. FLEMONS, W.W., LITTNER, M.R., ROWLEY, J.A. et al. Home Diagnosis of Sleep Apnea: A Systematic Review of the Literature: An Evidence Review Cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. In: *CHEST*. 2003, vol. 124(4), pp. 1543-1579. ISBN 0012-3692.
88. CHESSON, A.L., JR., FERBER, R.A., FRY, J.M. et al. The Indications for Polysomnography and Related Procedures. In: *Sleep*. 1997, vol. 20(6), pp. 423-487. ISBN 0161-8105.
89. FERBER, R., MILLMAN, R., COPPOLA, M. et al. Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. ASDA standards of practice. In: *Sleep*. 1994, vol. 17(4), pp. 378-392. ISBN 0161-8105.
90. BERRY, R.B., HILL, G., THOMPSON, L. et al. Portable monitoring and autotitration versus polysomnography for the diagnosis and treatment of sleep apnea. In: *Sleep*. 2008, vol. 31(10), pp. 1423-1431. ISBN 0161-8105.
91. CORRAL-PEÑAFIEL, J., PEPIN, J.-L., BARBÉ, F. Ambulatory monitoring in the diagnosis and management of obstructive sleep apnoea syndrome. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2013, vol. 22, pp. 312-324.
92. WENZEL, S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. In: *Nature Medicine*. 2012, vol. 18(5), pp. 716-725. ISBN 1546-170X.
93. VANDERVEKEN, O.M., MAURER, J.T., HOHENHORST, W. et al. Evaluation of drug-induced sleep endoscopy as a patient selection tool for implanted upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2013, vol. 9(5), pp. 433-438. ISBN 1550-9397.
94. STROLLO, P.J., SOOSE, R.J., MAURER, J.T. et al. Upper-Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea. In: *New England Journal of Medicine*. 2014, vol. 370(2), pp. 139-149.
95. SOOSE, R.J., WOODSON, B.T., GILLESPIE, M.B. et al. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Self-Reported Outcomes at 24 Months. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2016, vol. 12(1), pp. 43-48. ISBN 1550-9397.
96. ZINCHUK, A.V., GENTRY, M.J., CONCATO, J. et al. Phenotypes in obstructive sleep apnea: A definition, examples and evolution of approaches. In: *Sleep Medicine Reviews*. 2017, vol. 35, pp. 113-123. ISBN 1532-2955.
97. TARCA, A.L., CAREY, V.J., CHEN, X.-W. et al. Machine learning and its applications to biology. In: *PLoS computational biology*. 2007, vol. 3(6), pp. e116-e116. ISBN 1553-7358.
98. LEE, R.W.W., CHAN, A.S.L., GRUNSTEIN, R.R. et al. Craniofacial phenotyping in obstructive sleep apnea--a novel quantitative photographic approach. In: *Sleep*. 2009, vol. 32(1), pp. 37-45. ISBN 0161-8105.

99. SAIGUSA, H., M.D., PH.D., SUZUKI, M., M.D., PH.D., HIGURASHI, N., D.D.S. et al. Three-dimensional Morphological Analyses of Positional Dependence in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. In: *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2009, vol. 110(4), pp. 885-890. ISBN 0003-3022.
100. BJORVATN, B., LEHMANN, S., GULATI, S. et al. Prevalence of excessive sleepiness is higher whereas insomnia is lower with greater severity of obstructive sleep apnea. In: *Sleep and Breathing*. 2015, vol. 19(4), pp. 1387-1393. ISBN 1522-1709.
101. VAESSEN, T.J.A., OVEREEM, S., SITSKOORN, M.M. Cognitive complaints in obstructive sleep apnea. In: *Sleep Medicine Reviews*. 2015, vol. 19, pp. 51-58. ISBN 1087-0792.
102. GOONERATNE, N.S., RICHARDS, K.C., JOFFE, M. et al. Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults. In: *Sleep*. 2011, vol. 34(4), pp. 435-442. ISBN 1550-9109.
103. SHARPLES, L.D., CLUTTERBUCK-JAMES, A.L., GLOVER, M.J. et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea. In: *Sleep Medicine Reviews*. 2016, vol. 27, pp. 108-124. ISBN 1532-2955.
104. WEAVER, T.E., MANCINI, C., MAISLIN, G. et al. Continuous positive airway pressure treatment of sleepy patients with milder obstructive sleep apnea: results of the CPAP Apnea Trial North American Program (CATNAP) randomized clinical trial. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012, vol. 186(7), pp. 677-683. ISBN 1535-4970.
105. WANG, Q., ZHANG, C., JIA, P. et al. The association between the phenotype of excessive daytime sleepiness and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In: *Int J Med Sci*. 2014, vol. 11(7), pp. 713-720. ISBN 1449-1907.
106. LIN, C.M., DAVIDSON, T.M., ANCOLI-ISRAEL, S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. In: *Sleep Medicine Reviews*. 2008, vol. 12(6), pp. 481-496. ISBN 1087-0792.
107. GOONERATNE, N.S., VITIELLO, M.V. Sleep in older adults: normative changes, sleep disorders, and treatment options. In: *Clinics in geriatric medicine*. 2014, vol. 30(3), pp. 591-627. ISBN 1879-8853.
108. SUH, S., KIM, H., YANG, H.-C. et al. Longitudinal course of depression scores with and without insomnia in non-depressed individuals: a 6-year follow-up longitudinal study in a Korean cohort. In: *Sleep*. 2013, vol. 36(3), pp. 369-376. ISBN 1550-9109.
109. LIN, G.-M., COLANGELO, L.A., LLOYD-JONES, D.M. et al. Association of Sleep Apnea and Snoring With Incident Atrial Fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. In: *American Journal of Epidemiology*. 2015, vol. 182(1), pp. 49-57. ISBN 1476-6256.
110. PUNJABI, N.M., CAFFO, B.S., GOODWIN, J.L. et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. In: *PLoS medicine*. 2009, vol. 6(8), pp. e1000132-e1000132. ISBN 1549-1676.
111. MARTÍNEZ-GARCÍA, M.-A., CAMPOS-RODRÍGUEZ, F., CATALÁN-SERRA, P. et al. Cardiovascular Mortality in Obstructive Sleep Apnea in the Elderly: Role of Long-Term Continuous Positive Airway Pressure Treatment. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012, vol. 186(9), pp. 909-916. ISBN 1073-449X.
112. MORRELL, M.J., FINN, L., MCMILLAN, A. et al. The impact of ageing and sex on the association between sleepiness and sleep disordered breathing. In: *European Respiratory Journal*. 2012, vol. 40(2), pp. 386-393.

113. MOHSENIN, V. Gender Differences in the Expression of Sleep-Disordered Breathing: Role of Upper Airway Dimensions. In: *CHEST*. 2001, vol. 120(5), pp. 1442-1447. ISBN 0012-3692.
114. JORDAN, A.S., WELLMAN, A., EDWARDS, J.K. et al. Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 2005, vol. 99(5), pp. 2020-2027. ISBN 8750-7587.
115. JOOSTEN, S.A., O'DONOGHUE, F.J., ROCHFORD, P.D. et al. Night-to-Night Repeatability of Supine-related Obstructive Sleep Apnea. In: *Annals of the American Thoracic Society*. 2014, vol. 11(5), pp. 761-769. ISBN 2329-6933.
116. OKSENBERG, A., SILVERBERG, D.S., ARONS, E. et al. The Sleep Supine Position Has a Major Effect on Optimal Nasal Continuous Positive Airway Pressure: Relationship With Rapid Eye Movements and Non-Rapid Eye Movements Sleep, Body Mass Index, Respiratory Disturbance Index, and Age. In: *CHEST*. 1999, vol. 116(4), pp. 1000-1006. ISBN 0012-3692.
117. MCSHARRY, D.G., SABOISKY, J.P., DEYOUNG, P. et al. Physiological Mechanisms of Upper Airway Hypotonia during REM Sleep. In: *Sleep*. 2014, vol. 37(3), pp. 561-569. ISBN 0161-8105.
118. TRINDER, J., KLEIMAN, J., CARRINGTON, M. et al. Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. In: *Journal of Sleep Research*. 2001, vol. 10(4), pp. 253-264. ISBN 0962-1105.
119. CONWELL, W., PATEL, B., DOEING, D. et al. Prevalence, clinical features, and CPAP adherence in REM-related sleep-disordered breathing: a cross-sectional analysis of a large clinical population. In: *Sleep and Breathing*. 2012, vol. 16(2), pp. 519-526. ISBN 1522-1709.
120. KHAN, A., HARRISON, S.L., KEZIRIAN, E.J. et al. Obstructive sleep apnea during rapid eye movement sleep, daytime sleepiness, and quality of life in older men in Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Sleep Study. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2013, vol. 9(3), pp. 191-198. ISBN 1550-9397.
121. SUTHERLAND, K., TAKAYA, H., QIAN, J. et al. Oral Appliance Treatment Response and Polysomnographic Phenotypes of Obstructive Sleep Apnea. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2015, vol. 11(8), pp. 861-868. ISBN 1550-9397.
122. VROEGOP, A.V., VANDERVEKEN, O.M., BOUDEWYNS, A.N. et al. Drug-induced sleep endoscopy in sleep-disordered breathing: Report on 1,249 cases. In: *The Laryngoscope*. 2014, vol. 124(3), pp. 797-802. ISBN 0023-852X.
123. OWENS, R.L., EDWARDS, B.A., ECKERT, D.J. et al. An Integrative Model of Physiological Traits Can be Used to Predict Obstructive Sleep Apnea and Response to Non Positive Airway Pressure Therapy. In: *Sleep*. 2015, vol. 38(6), pp. 961-970. ISBN 1550-9109.
124. SUTHERLAND, K., SCHWAB, R.J., MAISLIN, G. et al. Facial phenotyping by quantitative photography reflects craniofacial morphology measured on magnetic resonance imaging in Icelandic sleep apnea patients. In: *Sleep*. 2014, vol. 37(5), pp. 959-968. ISBN 1550-9109.
125. BURGEL, P.-R., PAILLASSEUR, J.-L., ROCHE, N. Identification of clinical phenotypes using cluster analyses in COPD patients with multiple comorbidities. In: *BioMed Research International*. 2014, vol. 2014, pp. 420134-420134. ISBN 2314-6141.
126. JOOSTEN, S.A., HAMZA, K., SANDS, S. et al. Phenotypes of patients with mild to moderate obstructive sleep apnoea as confirmed by cluster analysis. In: *Respirology*. 2012, vol. 17(1), pp. 99-107. ISBN 1323-7799.

127. BJÖRNSDÓTTIR, E., JANSON, C., SIGURDSSON, J.F. et al. Symptoms of insomnia among patients with obstructive sleep apnea before and after two years of positive airway pressure treatment. In: *Sleep*. 2013, vol. 36(12), pp. 1901-1909. ISBN 1550-9109.
128. KIM, S., HERAZO-MAYA, J.D., KANG, D.D. et al. Integrative phenotyping framework (iPF): integrative clustering of multiple omics data identifies novel lung disease subphenotypes. In: *BMC genomics*. 2015, vol. 16, pp. 924-924. ISBN 1471-2164.
129. MARIN-OTO, M., VICENTE, E.E., MARIN, J.M. Long term management of obstructive sleep apnea and its comorbidities. In: *Multidiscip Respir Med*. 2019, vol. 14, pp. 21-21. ISBN 1828-695X.
130. CORLATEANU, A., BOTNARU, V., SIRCU, V. et al. Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes: Dual Interaction. In: *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2015, vol. 11(4), pp. 292-298. ISBN 1573-398X/1875-6387.
131. PARATI, G., LOMBARDI, C., HEDNER, J. et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. In: *European Respiratory Journal*. 2013, vol. 41(3), pp. 523-538
132. PENG, Y.-H., LIAO, W.-C., CHUNG, W.-S. et al. Association between obstructive sleep apnea and deep vein thrombosis / pulmonary embolism: A population-based retrospective cohort study. In: *Thrombosis Research*. 2014, vol. 134(2), pp. 340-345. ISBN 0049-3848.
133. EMILEY, P. Sleep Apnea and Risk of Deep Vein Thrombosis: A Non-randomized, Pair-matched Cohort Study: Chou KT, Huang CC, Chen YM, et al. *Am J Med* 2012;125:374–80. In: *Journal of Emergency Medicine*. 2012, vol. 43(1), pp. 208. ISBN 0736-4679.
134. GOTTLIEB DANIEL, J., YENOKYAN, G., NEWMAN ANNE, B. et al. Prospective Study of Obstructive Sleep Apnea and Incident Coronary Heart Disease and Heart Failure. In: *Circulation*. 2010, vol. 122(4), pp. 352-360
135. MOKHLESI, B., FINN, L.A., HAGEN, E.W. et al. Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Hypertension. Results of the Wisconsin Sleep Cohort. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014, vol. 190(10), pp. 1158-1167. ISBN 1073-449X.
136. SHAMSUZZAMAN, A.S.M., GERSH, B.J., SOMERS, V.K. Obstructive Sleep Apnea Implications for Cardiac and Vascular Disease. In: *JAMA*. 2003, vol. 290(14), pp. 1906-1914. ISBN 0098-7484.
137. MARTÍNEZ-GARCÍA, M.-A., CAPOTE, F., CAMPOS-RODRÍGUEZ, F. et al. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: The HIPARCO Randomized Clinical Trial CPAP for Resistant Hypertension CPAP for Resistant Hypertension. In: *JAMA*. 2013, vol. 310(22), pp. 2407-2415. ISBN 0098-7484.
138. YU, J., ZHOU, Z., MCEVOY, R.D. et al. Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis Positive Airway Pressure, Cardiovascular Events, and Death in Sleep Apnea Positive Airway Pressure, Cardiovascular Events, and Death in Sleep Apnea. In: *JAMA*. 2017, vol. 318(2), pp. 156-166. ISBN 0098-7484.
139. LUPUSOR, A., DIACONU, N., VOVC, V. Correlation between obstructive sleep apnoea syndrome and cognitive impairment in atrial fibrillation patients. In: *Sleep Medicine*. 2017, vol. 40, pp. e202. ISBN 1389-9457.
140. PEPPARD, P.E., YOUNG, T., PALTA, M. et al. Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. In: *New England Journal of Medicine*. 2000, vol. 342(19), pp. 1378-1384

141. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. In: *JAMA Internal Medicine*. 1997, vol. 157(21), pp. 2413-2446. ISBN 2168-6106.
142. CHOBANIAN, A.V., BAKRIS, G.L., BLACK, H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure The JNC 7 Report. In: *JAMA*. 2003, vol. 289(19), pp. 2560-2571. ISBN 0098-7484.
143. WHELTON, P.K., WILLIAMS, B. The 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension and 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guidelines: More Similar Than Different Comparison of the 2018 ESC/ESH and 2017 ACC/AHA Hypertension Guidelines Comparison of the 2018 ESC/ESH and 2017 ACC/AHA Hypertension Guidelines. In: *JAMA*. 2018, vol. 320(17), pp. 1749-1750. ISBN 0098-7484.
144. LOGAN, A.G., TKACOVA, R., PERLIKOWSKI, S.M. et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. In: *European Respiratory Journal*. 2003, vol. 21(2), pp. 241-247
145. CASTRO-GRATTONI, A.L., TORRES, G., MARTÍNEZ-ALONSO, M. et al. Blood pressure response to CPAP treatment in subjects with obstructive sleep apnoea: the predictive value of 24-h ambulatory blood pressure monitoring. In: *European Respiratory Journal*. 2017, vol. 50(4), pp. 1700651
146. HLA, K.M., SKATRUD, J.B., FINN, L. et al. The Effect of Correction of Sleep-Disordered Breathing on BP in Untreated Hypertension. In: *CHEST*. 2002, vol. 122(4), pp. 1125-1132. ISBN 0012-3692.
147. MUXFELDT ELIZABETH, S., MARGALLO, V., COSTA LEONARDO, M.S. et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Clinic and Ambulatory Blood Pressures in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension. In: *Hypertension*. 2015, vol. 65(4), pp. 736-742
148. NARKIEWICZ, K., KATO, M., PHILLIPS BRADLEY, G. et al. Nocturnal Continuous Positive Airway Pressure Decreases Daytime Sympathetic Traffic in Obstructive Sleep Apnea. In: *Circulation*. 1999, vol. 100(23), pp. 2332-2335
149. BECKER HEINRICH, F., JERRENTROP, A., PLOCH, T. et al. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea. In: *Circulation*. 2003, vol. 107(1), pp. 68-73
150. PATIL, S.P., AYAPPA, I.A., CAPLES, S.M. et al. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2019, vol. 15(2), pp. 301-334. ISBN 1550-9397.
151. MARIN-OTO, M., VICENTE, E.E., MARIN, J.M. Long term management of obstructive sleep apnea and its comorbidities. In: *Multidiscip Respir Med*. 2019, vol. 14(1), pp. 21. ISBN 2049-6958.
152. SHAHAR, E., WHITNEY, C.W., REDLINE, S. et al. Sleep-disordered Breathing and Cardiovascular Disease. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001, vol. 163(1), pp. 19-25
153. HANLY, P., SASSON, Z., ZUBERI, N. et al. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. In: *The American Journal of Cardiology*. 1993, vol. 71(15), pp. 1341-1345. ISBN 0002-9149.
154. FRANKLIN, K.A., SAHLIN, C., NILSSON, J.B. et al. Sleep apnoea and nocturnal angina. In: *The Lancet*. 1995, vol. 345(8957), pp. 1085-1087. ISBN 0140-6736.
155. OLAFIRANYE, O., REIS, S., PATRICK J. STROLLO, J. Sleep Apnea and Subclinical Myocardial Injury: Where Do We Stand? In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013, vol. 188(12), pp. 1394-1395

156. PORTO, F., SAKAMOTO, Y.S., SALLES, C. Association between Obstructive Sleep Apnea and Myocardial Infarction: A Systematic Review. In: *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2017, vol. 108(4), pp. 361-369. ISBN 1678-4170.
157. GOTTLIEB, D.J., YENOKYAN, G., NEWMAN, A.B. et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. In: *Circulation*. 2010, vol. 122(4), pp. 352-360. ISBN 1524-4539.
158. PEKER, Y., HEDNER, J., KRAICZI, H. et al. Respiratory Disturbance Index. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000, vol. 162(1), pp. 81-86
159. GOOD, D.C., HENKLE, J.Q., GELBER, D. et al. Sleep-Disordered Breathing and Poor Functional Outcome After Stroke. In: *Stroke*. 1996, vol. 27(2), pp. 252-259
160. NETZER, N., WERNER, P., JOCHUMS, I. et al. Blood Flow of the Middle Cerebral Artery With Sleep-Disordered Breathing. In: *Stroke*. 1998, vol. 29(1), pp. 87-93
161. ROFSTAD, E.K., GAUSTAD, J.-V., EGELAND, T.A.M. et al. Tumors exposed to acute cyclic hypoxic stress show enhanced angiogenesis, perfusion and metastatic dissemination. In: *International Journal of Cancer*. 2010, vol. 127(7), pp. 1535-1546. ISBN 0020-7136.
162. GOZAL, D., ALMENDROS, I., HAKIM, F. Sleep apnea awakens cancer. In: *OncoImmunology*. 2014, vol. 3(4), pp. e28326. ISBN null.
163. KONTOGIANNI, K., MESSINI-NIKOLAKI, N., CHRISTOU, K. et al. DNA damage and repair capacity in lymphocytes from obstructive sleep apnea patients. In: *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2007, vol. 48(9), pp. 722-727. ISBN 0893-6692.
164. MCELROY, J.A., NEWCOMB, P.A., TITUS-ERNSTOFF, L. et al. Duration of sleep and breast cancer risk in a large population-based case-control study. In: *Journal of Sleep Research*. 2006, vol. 15(3), pp. 241-249. ISBN 0962-1105.
165. LUO, J., SANDS, M., WACTAWSKI-WENDE, J. et al. Sleep disturbance and incidence of thyroid cancer in postmenopausal women the Women's Health Initiative. In: *American Journal of Epidemiology*. 2013, vol. 177(1), pp. 42-49. ISBN 0002-9262.
166. DOBROSIELSKI, D.A., PAPANDREOU, C., PATIL, S.P. et al. Diet and exercise in the management of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease risk. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2017, vol. 26(144), pp. 160110. ISBN 1600-0617.
167. MEDICINE, S.O.P.C.O.T.A.A.O.S. Practice Parameters for the Medical Therapy of Obstructive Sleep Apnea. In: *Sleep*. 2006, vol. 29(8), pp. 1031-1035. ISBN 0161-8105.
168. PEVERNAGIE, D.A., STANSON, A.W., P F SHEEDY, N. et al. Effects of body position on the upper airway of patients with obstructive sleep apnea. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995, vol. 152(1), pp. 179-185
169. PATIL, S.P., AYAPPA, I.A., CAPLES, S.M. et al. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2019, vol. 15(02), pp. 335-343
170. FERGUSON, K.A., CARTWRIGHT, R., ROGERS, R. et al. Oral Appliances for Snoring and Obstructive Sleep Apnea: A Review. In: *Sleep*. 2006, vol. 29(2), pp. 244-262. ISBN 0161-8105.
171. POWELL, N., RILEY, R., GUILLEMINAULT, C. et al. A Reversible Uvulopalatal Flap for Snoring and Sleep Apnea Syndrome. In: *Sleep*. 1996, vol. 19(7), pp. 593-599. ISBN 0161-8105.
172. KUSHIDA, C.A., CHEDIAK, A., BERRY, R.B. et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2008, vol. 4(2), pp. 157-171. ISBN 1550-9389.

173. GAY, P., WEAVER, T., LOUBE, D. et al. Evaluation of Positive Airway Pressure Treatment for Sleep Related Breathing Disorders in Adults. In: *Sleep*. 2006, vol. 29(3), pp. 381-401. ISBN 0161-8105.
174. MORGENTHALER, T.I., AURORA, R.N., BROWN, T. et al. Practice Parameters for the Use of Autotitrating Continuous Positive Airway Pressure Devices for Titrating Pressures and Treating Adult Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: An Update for 2007. In: *Sleep*. 2008, vol. 31(1), pp. 141-147. ISBN 0161-8105.
175. EPSTEIN, L.J., KRISTO, D., STROLLO, P.J., JR. et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2009, vol. 5(3), pp. 263-276. ISBN 1550-9389.
176. RANDERATH, W.J., VERBRAECKEN, J., ANDREAS, S. et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. In: *European Respiratory Journal*. 2011, vol. 37(5), pp. 1000-1028
177. EASTWOOD, P.R., BARNES, M., WALSH, J.H. et al. Treating obstructive sleep apnea with hypoglossal nerve stimulation. In: *Sleep*. 2011, vol. 34(11), pp. 1479-1486. ISBN 1550-9109.
178. PRIYADARSHINI, P., SINGH, V.P., AGGARWAL, S. et al. Impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnoea-hypopnea syndrome in morbidly obese patients. In: *Journal of minimal access surgery*. 2017, vol. 13(4), pp. 291-295. ISBN 0972-9941.
179. IBER, C., The AASM manual for the scoring of sleep and associated events : rules, terminology and technical specifications. 2007, Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
180. CHARLSON ME, P.P., ALES K. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. In: *J Chronic Dis*. 1987, vol. 40, pp. 373-383
181. PUTNAM KG, B.D., FISHMAN P. Chronic disease score as a predictor of hospitalization. In: *Epidemiology*. 2002, vol. 13, pp. 340-346
182. CHUNG, F.F.R.C.P.C., YEGNESWARAN, B.M.B.B.S., LIAO, P.M.D. et al. STOP Questionnaire: A Tool to Screen Patients for Obstructive Sleep Apnea. In: *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2008, vol. 108(5), pp. 812-821. ISBN 0003-3022.
183. TOPÎRCEANU, A., UDRESCU, M., UDRESCU, L. et al. SAS score: Targeting high-specificity for efficient population-wide monitoring of obstructive sleep apnea. In: *PLoS ONE*. 2018, vol. 13(9), pp. e0202042
184. MARTI-SOLER, H., HIROTSU, C., MARQUES-VIDAL, P. et al. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. In: *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016, vol. 4(9), pp. 742-748. ISBN 2213-2600.
185. HANKINSON J., O.J., FEDAN K. Spirometric Reference Values from a Sample of the General U.S. Population. In: *Am J Respir Crit Care Med*. 1999, vol. 159, pp. 179-187
186. PELLEGRINO R., V.G., BRUSASCO V., CRAPO R. ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING: Interpretative strategies for lung function tests. In: *Eur Respir J*. 2005, vol. 26 pp. 948-968
187. MUKAKA, M.M. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. In: *Malawi medical journal : the journal of Medical Association of Malawi*. 2012, vol. 24(3), pp. 69-71. ISBN 1995-7270.
188. HUNG, M., BOUNSANGA, J., VOSS, M.W. Interpretation of correlations in clinical research. In: *Postgraduate medicine*. 2017, vol. 129(8), pp. 902-906. ISBN 1941-9260.
189. HAJIAN-TILAKI, K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. In: *Caspian journal of internal medicine*. 2013, vol. 4(2), pp. 627-635. ISBN 2008-6164.

190. DE AMORIM, R.C. Feature Relevance in Ward's Hierarchical Clustering Using the L_p Norm. In: *Journal of Classification*. 2015, vol. 32(1), pp. 46-62. ISBN 1432-1343.
191. PISARENCO, S., MOSCOVCIUC, A., PISARENCO, I. Tulburări de respirație în timpul somnului la bolnavii cu afecțiuni respiratorii. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2006, vol. 2(6), pp. 65-69
192. CHUNG, F., ABDULLAH, H.R., LIAO, P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. In: *CHEST*. 2016, vol. 149(3), pp. 631-638. ISBN 0012-3692.
193. CHUNG, F., YEGNESWARAN, B., LIAO, P. et al. Validation of the Berlin Questionnaire and American Society of Anesthesiologists Checklist as Screening Tools for Obstructive Sleep Apnea in Surgical Patients. In: *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2008, vol. 108(5), pp. 822-830. ISBN 0003-3022.
194. CORLATEANU, A., PYLCHENKO, S., SIRCU, V. et al. Predictors of daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. In: *Pneumologia (Bucharest, Romania)*. 2015, vol. 64(4), pp. 21-25. ISBN 2067-2993.
195. CHIU, H.-Y., CHEN, P.-Y., CHUANG, L.-P. et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. In: *Sleep Medicine Reviews*. 2017, vol. 36, pp. 57-70. ISBN 1087-0792.

ANEXE

Anexa 1

Calcularea scorului Epworth

Pacienții sunt rugați să dea o notă pe o scară de la 0 la 3 în legătură cu ușurința de a adormi sau a așipi în timpul zilei în anumite situații: niciodată = 0; rareori = 1; des = 2; foarte des = 3

Întrebările din scala de somnolență Epworth:

Citind în poziția sezândă
Privind televizorul
Așezat, inactiv, într-un loc public (la teatru, într-o ședință)
Ca pasager într-o mașină și mergeți fără oprire timp de o oră
Dacă vă întindeți pe un pat după amiază, când circumstanțele permit
Stând așezat și discutând cu cineva
Așezat liniștit după masa de prânz, fără consum de alcool
La volanul autovehiculului, în timp ce acesta este staționat timp de câteva clipe în ambuteiaj

După evaluarea acestui ultim grup de întrebări, vom subdivide pacienții în:

- nesemnificativ: punctaj total <8
- la limită: punctaj total între 8 și 10
- semnificativ: punctaj total mai mare de 10

Anexa 2

STOP

S: Sforăiți răsunător (mai tare decât vorbiți sau în deajuns de tare de a fi auziți cu ușa închisă)? ☐ DA ☐ NU

T: Vă simțiți obosit sau somnolent în timpul zilei? ☐ DA ☐ NU

O: A observat cineva că vă opriți în respirație în timpul somnului? ☐ DA ☐ NU

P: Vă tratați sau ați primit cândva tratament de hipertensiune arterială? ☐ DA ☐ NU

Risc ridicat de OSA: răspunde **da** la două sau mai multe întrebări.

Risc scăzut de OSA: răspunde **da** la mai puțin de două întrebări

STOP-BANG

S: Sforăitul. Obişnuiţi să Sforăiţi Zgomotos (suficient de tare pentru a putea fi auzit printr-o uşă închisă, sau în timpul nopţii sunteţi deseori trezit de partenerul Dmv din cauză că sforăiţi prea tare)? ☐ DA ☐ NU

T: Oboseala. Deseori în timpul zilei aveţi senzaţii de **oboseală, istovire sau somnolenţă** (de ex.: să adormiţi în timp ce sunteţi la volan)?

☐ DA ☐ NU

O: Observare. A observat cineva că prezentaţi **episoade de pauze respiratorii sau sufocare** în timp ce dormeaţi? ☐ DA ☐ NU

P: Tensiune arterial. Vă trataţi sau aţi primit cândva tratament de hipertensiune arterială? ☐ DA ☐ NU

B: IMC. Înălţimea _____cm , greutatea _____kg. $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ ☐ DA ☐ NU

A: Vârsta. Aveţi mai mult de 50 de ani? ☐ DA ☐ NU

N: Circumferinţa gâtului. Aveţi circumferinţa gâtului mai mare de:

-pentru bărbaţi, circumferinţa gâtului Dmv. este 17 inch/43 cm sau mai mare?

-pentru femei, circumferinţa gâtului Dmv este 16 inch/41 cm sau mai mare?

☐ DA ☐ NU

G: Sexul = masculin ? ☐ DA ☐ NU

Interpretarea scorului:

Pentru populaţia generală

Risc scăzut de apnee în somn de tip obstructiv: DA la 0-2 întrebări.

Risc mediu de apnee în somn de tip obstructiv: DA la 3-4 întrebări.

Risc înalt de apnee în somn de tip obstructiv: DA la 5-8 întrebări.

sau DA la 2 sau mai multe întrebări din întrebările 1-4 + genul masculin

sau DA la 2 sau mai multe întrebări din întrebările 1-4 + $IMC > 35$

sau DA la 2 sau mai multe întrebări din întrebările 1-4 + circumferinţa gâtului

(17"/43 cm pentru bărbaţi, 16"/41cm pentru femei)

Scorul SAS

Systolic blood pressure	Women				BMI	Men					
	No sleepiness		Sleepiness			No sleepiness		Sleepiness			
180	4,5	4,8	5	5,2	60	4,6	4,8	5,1	5,3	180	
160	4,4	4,6	4,9	5,1		4,5	4,7	4,9	5,2	160	
140	4,2	4,5	4,7	4,9		4,3	4,5	4,8	5	140	
120	4,1	4,3	4,6	4,8		4,2	4,4	4,6	4,9	120	
180	4,2	4,4	4,7	4,9	50	4,3	4,5	4,7	5	180	
160	4,1	4,3	4,5	4,8		4,1	4,4	4,6	4,8	160	
140	3,9	4,1	4,4	4,6		4	4,2	4,4	4,7	140	
120	3,8	4	4,2	4,5		3,8	4,1	4,3	4,5	120	
180	3,9	4,1	4,3	4,6	40	3,9	4,2	4,4	4,6	180	
160	3,7	4	4,2	4,4		3,8	4	4,3	4,5	160	
140	3,6	3,8	4	4,3		3,6	3,9	4,1	4,3	140	
120	3,4	3,7	3,9	4,1		3,5	3,7	4	4,2	120	
180	3,5	3,8	4	4,2	30	3,6	3,8	4,1	4,3	180	
160	3,4	3,6	3,9	4,1		3,5	3,7	3,9	4,2	160	
140	3,2	3,5	3,7	3,9		3,3	3,5	3,8	4	140	
120	3,1	3,3	3,6	3,8		3,2	3,4	3,6	3,9	120	
180	3,2	3,4	3,6	3,9	20	3,2	3,5	3,7	3,9	180	
160	3	3,3	3,5	3,7		3,1	3,3	3,6	3,8	160	
140	2,9	3,1	3,4	3,6		2,9	3,2	3,4	3,7	140	
120	2,7	2,9	3,2	3,4		2,8	3,1	3,3	3,5	120	
<30 <40 <50 >50				<30 <40 <50 >50				<33 <43 <53 >53			
Neck circumference				Neck circumference				Neck circumference			
SAS Score severity indicators											
< 3 Low risk											
3 - 3,5 Mild risk											
3,5 - 4 Moderate risk											
4 - 5 High risk											
> 5 Very high risk											



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

CERTIFICAT
DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OȘ NR. 5611
DIN 19.05.2017

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



Director General



CHIȘINĂU

Seria: OȘ (operă științifică)

Numărul de înregistrare: 5611

Data înregistrării: 13.04.2017

Numărul cererii: 353

Denumirea obiectului: „Estimarea probabilității survenirii complicațiilor
postoperatorii la pacienții cu apnee obstructivă de somn”

Autori:

Ambrosii Tatiana **IDNP:** 200

Șandru Serghei **IDNP:** 096

Corlăteanu Alexandru **IDNP:** 097

Ciocanu Mihail **IDNP:** 098

Cobîleşchi Serghei **IDNP:** 097

Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:** 095

Beli Adrian **IDNP:** 095

Sîrcu Victoria **IDNP:** 097

Titularii drepturilor patrimoniale:

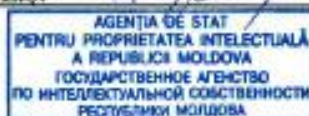
Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ
URGENTĂ" **IDNO:** 1003600152606

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "NICOLAE TESTEMIȚANU"
din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

L.S.



Șef Direcție Drept de Autor





REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab în med., prof. univ.,
M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „IMPLEMENTAREA TESTELOR SCREENING PENTRU APNEE OBSTRUCTIVĂ DE SOMN ÎN CADRUL EXAMENULUI PREOPERATOR”

2. **De cine a fost propusă:** AMBROSII T. medic, ȘANDRU S., dr. în șt. med., conf. univ., CORLĂTEANU A., dr. în șt. med., conf. univ. CIOCANU M., dr. hab. în șt. med. prof. univ., COBĂLEȚCHI S., medic, BELÎI A., dr. hab. în șt. med., conf. univ., ȘIRCU Victoria, medic.

3. **Unde a fost implementată:** Secția de Anestezie și Terapie Intensivă a IMSP IMU.

4. **Anul implementării:** 2016-2017aa.

5. **Rezultatul implementării propuse:** Prevalența reală a AOS la pacientul de profil chirurgical, precizată în funcție de tipul de chirurgie este, deocamdată necunoscută, datele de literatură raportând valori extrem de variate. Majoritatea pacienților cu apnee de somn sunt nediagnosticsați, prin urmare nu se cunoaște de prezența acestui sindrom în timpul intervenției. Acești pacienți se află în categoria de risc pentru complicații perioperatorii. Chestionarele de screening ca Berlin, STOP-BANG sau ASA checklist sunt ușor de îndeplinit preoperator și au fost demonstrate că identifică pacienții cu risc înalt de apnee obstructivă de somn.

6. **Eficacitatea implementării propuse:** Dintre toate chestionarele testate, chestionarul Berlin și STOP-BANG au prezentat performanțele cele mai bune. Utilizarea clinică, în regim screening și în cadrul consultației de anestezie a chestionarului Berlin pare a fi ceva mai dificilă și mai de lungă durată, decât a chestionarului STOP-BANG. Însă, capacitățile actuale ale tehnologiilor informaționale, precum și disponibilitatea și accesibilitatea înaltă a dispozitivelor electronice portabile (smartfoane, tablete) permit utilizarea unei versiuni informatizate a chestionarului Berlin, cu calculul automat al scorului de risc, ceea ce anulează, practic, dezavantajele formei tipărite. În caz contrar, chestionarul STOP-BANG, cu toate că prezintă o performanță ușor redusă, comparativ cu Berlin, ar fi mai simplu și mai acceptat de clinicieni în versiunea lui tipărită. Este important de identificat acești pacienți ca prin urmare de urmat o îngrijire perioperatorie corespunzătoare.

Persoana responsabilă de implementare,
Șeful secț. Anestezie și Terapie Intensivă

COBILEȚCHI Serghei



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab în med., prof. univ.,

M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „UTILIZAREA MODELULUI PROBABILISTIC PENTRU ESTIMAREA PROBABILITĂȚII SURVENIRII A COMPLICAȚIILOR POSTOPERATORII LA PACIENȚII CU APNEE OBSTRUCTIVĂ DE SOMN”

2. **De cine a fost propusă:** AMBROSII T. medic, ȘANDRU S., dr. în șt. med., conf. univ., CORLĂTEANU A., dr. în șt. med., conf. univ. CIOCANU M., dr. hab. în șt. med. prof. univ., COBĂLEȚCHI S., medic, BELII A., dr.hab în șt.med., conf.univ, ȘÎRCU Victoria, medic.

3. **Unde a fost implementată:** Secția de Anestezie și Terapie Intensivă a IMSP IMU.

4. **Anul implementării:** 2016-2017aa.

5. **Rezultatul implementării propuse:** În analiza regresiei logistice au fost incluse 11 variabile demografice și clinice, asociate cu dezvoltarea complicațiilor și evenimentelor postoperatorii la pacienții cu apnee obstructivă de somn, depistate în cadrul evaluării OR. În urma efectuării analizei regresiei logistice multiple, care a luat în considerație interacțiunea dintre factorii studiați independent au fost stabilite drept relevante următoarele variabile: vârsta mai mare de 50 de ani, prezența HTA ca comorbiditate și IMC mai mare de 35 kg/m², au fost asociate cu complicații cardiovasculare postoperatorii în populația studiată. Astfel, probabilitatea dezvoltării complicațiilor cardiovasculare la pacientul cu AOS la care sunt prezente toate variabilele nominalizate este egală cu 0,802 sau 80,2%.

6. **Eficacitatea implementării propuse:** În pofida datelor limitate privind apnea obstructivă de somn ca factor de risc independent perioperator, putem afirma că pacienții cu AOS sunt în categoria cu risc crescut de a dezvolta complicații severe perioperatorii. Prin urmare, identificarea și gestionarea optimă perioperatorie a pacienților cu apnee obstructivă de somn este obligatorie. Pentru estimarea cât mai exactă a probabilității survenirii a complicațiilor postoperatorii la pacienții cu apnee obstructivă de somn este recomandat utilizarea modelului probabilistic elaborate: $y = -2,046 + (x_1 \times 1) + (x_2 \times 1) + \dots + (x_n \times 1)$, $y = 1,401$, x - variabile de prognostic independente, $P = \frac{2,718^{1,401}}{1 + 2,718^{1,401}}$.

Persoana responsabilă de implementare,
Șeful secț. Anestezie și Terapie Intensivă

COBILEȚCHI Serghei



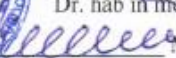
REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab în med., prof. univ.,

 M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „IDENTIFICAREA FACTORILOR DE RISC PENTRU COMPLICAȚIILE POSTOPERATORII LA PACIENȚII CU SINDROM DE APNEE OBSTRUCTIVĂ DE SOMN”

2. **De cine a fost propusă:** AMBROSII T. medic, ȘANDRU S., dr. în șt. med., conf. univ., CORLĂTEANU A., dr. în șt. med., conf. univ. CIOCANU M., dr. hab. în șt. med. prof. univ., COBĂLEȚCHI S., medic, BELÎI A., dr. hab. în șt. med., conf. univ. ȘIRCU Victoria, medic.

3. **Unde a fost implementată:** Secția de Anestezie și Terapie Intensivă a IMSP IMU.

4. **Anul implementării:** 2016-2017aa.

5. **Rezultatul implementării propuse:** Majoritatea pacienților cu AOS nu sunt diagnosticați la internare și astfel intră în categoria de risc sporit pentru complicații perioperatorii. Pentru identificarea precoce a persoanelor cu AOS, au fost cercetați o serie de factorii de risc. Au fost identificați factorii de risc pentru pacienții cu apnee obstructivă de somn beneficiari de intervenții chirurgicale precum și factorii de risc, care contribuie la apariția complicațiilor perioperatorii și a evenimentelor adverse.

6. **Eficacitatea implementării propuse:** Factorii de risc au un impact diferit față de complicațiile și evenimentele adverse postoperatorii. Factorii de risc cu cel mai înalt impact asupra apariției complicațiilor și evenimentelor adverse postoperatorii au fost: risc crescut de apnee obstructivă de somn identificat prin intermediul chestionarului Berlin, prezența hipertensiunii arteriale, vârsta > 50 ani și circumferința abdomenului > 100 cm. AOS are impact economic negativ datorită creșterii duratei de spitalizare, numărului și spectrului de complicații și evenimente postoperatorii și implicit a costurilor de acordare a asistenței medicale. Astfel, este important de identificat acești factori de risc ca prin urmare de urmat o îngrijire perioperatorie corespunzătoare.

Persoana responsabilă de implementare,
Șeful secț. Anestezie și Terapie Intensivă

 COBILEȚCHI Serghei



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab în med., prof. univ.,
M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** APLICAREA STRATEGIILOR PERIOPERATORII DE REDUCERE A RISCULUI DE COMPLICAȚII ȘI EVENIMENTE ADVERSE POSTOPERATORII LA PACIENȚII CU SINDROM DE APNEE OBSTRUCTIVĂ DE SOMN”

2. **De cine a fost propusă:** AMBROSII T. medic, ȘANDRU S., dr. în șt. med., conf. univ., CORLĂTEANU A., dr. în șt. med., conf. univ. CIOCANU M., dr. hab. în șt. med. prof. univ., COBĂLEȚCHI S., medic, BELÎI A., dr.hab în șt.med., conf.univ, SÎRCU Victoria, medic.

3. **Unde a fost implementată:** Secția de Anestezie și Terapie Intensivă a IMSP IMU.

4. **Anul implementării:** 2016-2017aa.

5. **Rezultatul implementării propuse:** Cercetarea noastră a demonstrat că pacienții cu AOS sunt în categoria cu risc crescut de a dezvolta complicații severe perioperatorii. Prin urmare, identificarea și gestionarea optimă perioperatorie a pacienților cu AOS este obligatorie. Ar trebui să existe protocoale standard pentru managementul perioperator al pacienților cu risc înalt cu scopul de a reduce rata complicațiilor. Acești pacienți cu risc înalt ar trebui să aibă o evaluare formală a somnului pentru un management pe termen lung al apneei obstructive de somn și după externare din spital.

6. **Eficacitatea implementării propuse:** Pacientul cu AOS este o provocare atât pentru anestezist, cât și pentru chirurg. Provocarea începe odată cu examenul preanestezic și se termină odată cu externarea pacientului. Este important ca acești pacienți să urmeze îngrijire perioperatorie corespunzătoare și un management perioperator evocat de către ghidul practic de management perioperator al pacienților cu apnee obstructivă de somn a Societății Americane a Anestezilogilor (publicat în 2006).

Persoana responsabilă de implementare,
Șeful secț. Anestezie și Terapie Intensivă

COBILEȚCHI Serghei



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP IMU)
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4

data 11.01.2017

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

IDENTIFICAREA FACTORILOR DE RISC PENTRU COMPLICAȚIILE
POSTOPERATORII LA PACIENȚII CU SINDROM DE APNEE OBSTRUCTIVĂ DE
SOMN

(denumirea)

AMBROSII Tatiana, ȘANDRU Serghei, CORLĂTEANU Alexandru, CIOCANU Mihail,
COBĂLEȚCHI Sergiu, BELÎI Adrian, SÎRCU Victoria
(coautori)



Director

Dr. hab. în med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP IMU)
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6

data 17.01.2017

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

„ APLICAREA STRATEGIILOR PERIOPERATORII DE REDUCERE A RISCULUI DE
COMPLICAȚII ȘI EVENIMENTE ADVERSE POSTOPERATORII LA PACIENȚII CU
SINDROM DE APNEE OBSTRUCTIVĂ DE SOMN”

(denumirea)

AMBROSII Tatiana, ȘANDRU Serghei, CORLĂTEANU Alexandru, CIOCANU Mihail,
COBĂLEȚCHI Sergiu, BELÎI Adrian, SÎRCU Victoria
(coautori)



Director

Dr. hab. în med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP IMU)
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5

data 16.01.2017

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

„UTILIZAREA MODELULUI PROBABILISTIC PENTRU ESTIMAREA
PROBABILITĂȚII SURVENIRII A COMPLICAȚIILOR POSTOPERATORII LA
PACIENTII CU APNEE OBSTRUCTIVĂ DE SOMN”

(denumirea)

AMBROSII Tatiana, ȘANDRU Serghei, CORLĂTEANU Alexandru, CIOCANU Mihail,
COBĂLEȚCHI Sergiu, BELÎI Adrian, ȘÎRCU Victoria

(coautori)



Director

Dr. hab. în med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP IMU)
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 3

data 10.01.2017

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

IMPLEMENTAREA TESTELOR SCREENING PENTRU APNEE OBSTRUCTIVĂ DE
SOMN ÎN CADRUL EXAMENULUI PREOPERATOR

(denumirea)

AMBROSII Tatiana, ȘANDRU Serghei, CORLĂTEANU Alexandru, CIOCANU Mihail,
COBĂLEȚCHI Sergiu, BELÎI Adrian, SÎRCU Victoria
(coautori)



Director

Dr. hab. în med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău



DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, Sîrcu Victoria declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Sîrcu Victoria

Semnătura

Data

CV AL AUTORULUI

Date personale:

Nume: Sîrcu Victoria

medic internist, categ.I, specialist

cu competență în somnologie



Data și locul nașterii: 06.08.1975,

r-nul Strășeni, s. Cojușna

Telefon: GSM +00(373)069365905

Email: sircu.victoria@yahoo.com

Stare civilă: căsătorită, 2 copii (1998, 2005)

Studii:

- | | |
|-----------|--|
| 1992-1998 | Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Facultatea Medicină Generală, Chișinău, Republica Moldova |
| 1999-2000 | Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
internatura în specialitatea medic generalist, Chișinău, Republica
Moldova |
| 2010 | Fizioterapie și Balneologia generală și specială- clinică, specializare
pentru competență în activitate, USMF „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova |
| 2012 | Kinetoterapie generală și de reabilitare, USMF „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova |
| 2014-2018 | Doctorat, disciplina Pneumologie/Alergologie, Departamentul
Medicina Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica
Moldova |
| 2014-2015 | Cursuri de formare continuă și obținerea competenței în Somnologie,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București,
România |
| 2019-2020 | Cursuri de pregătire teoretică la Modulul III- Managementul general,
clinic și terapeutic al tulburărilor respiratorii din timpul somnului.
Ventilație NonInvazivă, București, România |

Stagieri:

- 2008 Conduita pacienților cu patologii frecvent întâlnite (78 de ore),
Chișinău, Republica Moldova
- 2009 Medicina internă - partea generală (156 de ore), Chișinău, Republica Moldova
- 2012 Probleme actuale în cardiopatia ischemică și tulburările de ritm cardiac
(100 de ore)
- 2013 Curs de Polisomnografie al Societății Române de Pneumologie, România
- 2013 Conferință Națională de Somnologie, 13-15 iunie, Sibiu, România
- 2013 2nd Alpine Sleep Summer School, 26-30 august 2013, Ljubljana, Slovenia
- 2013 Diagnosticul și tratamentul tulburărilor respiratorii în timpul somnului, 18-29
noiembrie , Moscova
- 2014 Conferința Națională de Ventilație Non-Invazivă, 19-21 iunie 2014,
Constanța, România
- 2014 Examenul de intrare și obținerea competenței în somnologie, România
- 2014 Managementul contemporan al suportului ventilator la pacientul cu patologie
somatică cronică, Chișinău, Republica Moldova
- 2015 Prima Conferință și Workshop „Debutul Somnologiei in Moldova”
19-21 februarie, 2015, Chișinău, Moldova
- 2016 A doua Conferință de medicină a somnului și ventilație noninvazivă cu
participarea internațională și Workshop, 4-5 martie 2016, Chișinău, Republica
Moldova
- 2016 8th Central European Sleep Training Course , 21-25 november 2016,
Bucharest, Romania
- 2017 A treia Conferință de medicină a somnului și ventilația noninvazivă cu
participarea internațională, 30 iunie-1 iulie 2017, Chisinău, Moldova
- 2017 15th International Symposium Sleep and Breathing, 17-19 July, 2017,
Madison Wisconsin, USA
- 2017 A VII-a Conferință Națională de Somnologie și Ventilație Non-Invazivă,
8-11 noiembrie, 2017, Sinaia, Romania 2017
Curs pe Ventilația NonInvazivă hands-on
- 2019 Examenul de intrare pentru obținerea competenței pe Ventilație NonInvazivă

Activitatea profesională:

2002-2012	medic de familie în IMSP AMT Buiucani, Chișinău
2013-prezent	medic internist SRL Berhord Farmed, Chișinău, Republica Moldova
2014-2016	medic internist cu competență în somnologie CSF Galaxia, Chișinău, Republica Moldova
Din 2014	medic categoria I
2017-2019	medic internist cu competență în somnologie, Spitalul Internațional Medpark, Chișinău, Republica Moldova
2017-2020	medic internist cu competență în somnologie, Spitalul Polivalent Novamed, Chișinău, Republica Moldova

Domeniile de activitate științifică:

- Somnologie; Tulburările somnului legate de respirație și asocierea cu diferite comorbidități
- Speaker la conferințe internaționale, naționale, ateliere de lucru cu tematica Somnologie
- Autor și coautor a peste 30 de lucrări științifice

Domenii de interes:

Medicina internă; somnologie; pneumologie; cardiologie

Apartenența la diferite organizații/asociații:

European Sleep Research Society (ESRS)
American Academy of Sleep Medicine (AASM)
Societatea Europeană de Respirologie (ERS)
Societatea Română de Pneumologie (SRP)

Cunoștințe de operare calculator

Platforme hardware folosite și/sau cunoscute: Platforma Windows
Platforme software folosite și/sau cunoscute: Microsoft Office

Limbi cunoscute: limba română (C2), limba rusă (C2), limba engleză (C2).