

СЪННИ НАРУШЕНИЯ И КОМОРБИДИТЕТ ПРИ СМЕНЕН РЕЖИМ НА ТРУД (ОБЗОР)

Александра Янкова, Димитринка Димитрова, Влада Димитрова-Кирилова,
Веселинка Несторова

*Катедра „Оптометрия и професионални болести“,
Медицински университет – Варна*

SLEEP DISORDERS AND COMORBIDITIES IN SHIFT WORK: AN OVERVIEW

Aleksandra Yankova, Dimitrinka Dimitrova, Vladina Dimitrova-Kirilova,
Veselinka Nestorova

Department of Optometry and Occupational Diseases, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Работата на сменен режим включва работа извън типичните работни часове и редуване на дванадесетчасови смени през деня и нощта. Според скорошни европейски проучвания между 15 и 30% от работниците са на сменен режим. Почти половината от служителите в сектора на защита на обществото (полицаи, пожарникари) и здравеопазването са основно с такъв режим на труд. По данни на International Classification of Sleep Disorders 2-5% от работниците страдат от сънно нарушение при сменен режим. Страдащите от Shift work disorder могат да заспят неволно по време на работа или докато карат кола. Това има важно социално-икономическо значение, тъй като може да доведе до повишен риск от трудови злополуки, пътнотранспортни произшествия, инвалидизация на работниците и опасност за обществото.

Работата на сменен режим е свързана с определени хронични заболявания. Дългогодишната работа на нощни смени е свързана с увеличаване на риска от развиване на определени злокачествени заболявания (на простатата при мъжете, на млечните жлези при жените), сърдечносъдови и гастроинтестинални заболявания, метаболитни нарушения и затлъстяване.

Ключови думи: работа на смени, нарушения на съня, съпътстващи заболявания, безсъние, прекомерна сънливост, нарушения на съня, породени от работа на смени

ABSTRACT

Shift work is conducted outside of the typical working hours in alternating twelve-hour day or night shifts. According to recent European studies, between 15 and 30% of workers have a shift work schedule. Almost half of the employees in protective services (police officers as well as firefighters) and healthcare have to work under such conditions. According to the International Classification of Sleep Disorders, 2–5% of all shift workers develop some kind of sleep disorder related to their variable working schedule. The employees with shift work disorder may fall asleep at work or while driving. This disorder has a socioeconomic importance since it can lead to an increased risk of occupational accidents, traffic accidents, workers' disability, and can endanger the society in general.

Shift work is associated with certain chronic illnesses. As the number of years spent on a shifting work schedule increases, so does the risk of developing certain oncological (prostate cancer, breast cancer), cardiovascular, and gastrointestinal diseases, metabolic disorders, and obesity.

Keywords: shift work, sleep disorders, comorbidities, insomnia, excessive sleepiness, shift work sleep disorder

ВЪВЕДЕНИЕ

В съвременния индустриализиран свят 24-часовото обслужване се е наложило като необходимо за обществената безопасност, здравеопазването и редица други услуги. В резултат на това един на всеки пет работници работи на смени извън типичните от 9 до 17 ч. Част от работниците на сменен режим развиват shift work disorder (SWD) - състояние, което е предизвикано от нарушение в циркадния ритъм и води до инсомния и/или ексцесивна сънливост. Тези сънни нарушения водят до значими здравословни проблеми, нарушено качество на живот и затрудняват упражняването на професията.

Работата на сменен режим включва работа извън типичните работни часове и редуване на дванадесетчасови смени през деня и нощта. Според скорошни европейски проучвания между 15 и 30% от работниците са на сменен режим. Почти половината от служителите в сектора на защита на обществото (полицаи, пожарникари) и в здравеопазването са основно с такъв режим на труд (1). Британският Trades Union Congress (TUC) публикува данни 2018 г., че от 2013 г. работещите на смени са се увеличили с 5%, като 2/3 от тях са жени. По данни на International Classification of Sleep Disorders 2-5% от работниците страдат от сънно нарушение при сменен режим. Страдащите от SWD могат да заспят неволно по време на работа или докато карат кола. Това има важно социално-икономическо значение, тъй като може да доведе до повишен риск от пътнотранспортни произшествия, инвалидизация на работниците и опасност за обществото.

Работата на сменен режим е свързана с определени хронични заболявания. Дългогодишната работа на нощни смени е свързана с увеличаване на риска от развиване на определени злокачествени заболявания (на простатата при мъжете, на млечните жлези при жените), сърдечносъдови и гастроинтестинални заболявания, метаболитни нарушения и затлъстяване. Тези работници често страдат от депресия (42% от работещите на сменен режим) (2) или имат проблеми в социалния си живот поради работата в извънредни и нетипични часове, водещо до загуба на връзка с членовете на семейството и приятелите им. По време на нощна смяна повечето работници имат понижена продуктивност и повишен риск от трудови злополуки поради намаленото внимание и забавената реактивност.

Физиология на съня

Началото на съня се контролира от nucleus preopticus lateralis на хипоталамуса, като той

се активира и отделя инхибиторни невротрансмитери - ГАМК и галанин, потискащи участъците от мозъка, отговорни за бодърстването - nucleus tuberomammillaris, латералния хипоталамус, locus coeruleus, nucleus dorsalis raphe, nucleus laterodorsalis tegmenti. Инхибицията на tractus tuberoinfundibularis, пращаш аферентации към nuclei interlaminaris на таламуса и кората, е важна стъпка към заспиването, тъй като се прекъсва връзката между мозъчния ствол и таламуса и кората.

Има два процеса, които регулират съня и бодърстването - „хомеостазата сън-бодърстване“ (процес S) и циркадният ритъм (процес C). Процес S зависи от натрупването на хипногени субстанции в мозъка, които генерират подтик към заспиване, увеличаващ се с изминалото време в будно състояние и намаля с изминалото време в заспало състояние. Докато подтиктът за сън се увеличава, през деня на него му противодейства циркадният ритъм за бодърстване до настъпване на вечерта, когато настъпва производството на мелатонин (3).

Циркадният ритъм е настроен към 24 часов ден-нощ цикъл. Циркадният пейсмейкър е локализиран в nucleus suprachiasmaticus на хипоталамуса. По време на деня аксони на ретиналните ганглионни клетки изпращат сигнали към nucleus suprachiasmaticus чрез оптичния нерв. Nucleus suprachiasmaticus от своя страна изпраща сигнал чрез ГАМК - отделящи неврони, които инхибират nucleus paraventricularis, както и епифизата, съответно мелатонин не се секретира. С настъпването на нощта и намаляването на светлината ретиналните ганглийни клетки изпращат сигнали към nucleus suprachiasmaticus, като настъпва обратният процес и епифизата секретира мелатонин.

Процесите, осъществявани под контрола на циркадният ритъм, могат да протекат и без наличието на светлинни сигнали. Биологичният часовник има способността да създаде самоподдържащи се ритми, които са въз основата на т. нар. clock genes. Те отговарят за синтеза на два транскрипционни активатора - CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) и BMAL (Brain and Muscle ARNT-Like protein), чиито концентрации в клетките се увеличават през нощта, а през деня се разграждат, като ролята им е да поддържат цикличността на циркадният ритъм (4,5,67).

Сънят се разделя на два вида - non rapid eye movement (NREM) и rapid eye movement (REM). NREM от своя страна се състои от N1, N2 и N3 фази. Всяка фаза има различна характери-

ка според ЕЕГ характеристиката, движенията на очите и мускулния тонус.

Сънят започва от N1, последван от N2 и N3, като накрая преминава в REM, като този процес се редува многократно. В рамките на нощта сънят протича в 4-5 цикъла от по 90 – 110 мин. NREM е 75-80% от цялата продължителност на съня, а REM - 20-25%. Средната продължителност на първия NREM-REM епизод е 70 до 100 минути. Вторият и по-късните са по-продължителни - 90 до 120 мин. REM сънят се удължава в по-късните часове на нощта и е най-дълъг през последната една трета от съня. С напредването му N2 фазата заема основната част от NREM, като към края N3 може напълно да изчезне.

N1 има преходна роля между бодърстване-сън. Продължава от 1 до 7 минути, представлява 2 до 5% от целия сън и може лесно да бъде прекъсната от шум. ЕЕГ промените показват преминаване от ритмични алфа вълни (маркер за будно състояние) към ниско волтажни вълни със смесена честота. ЕОГ показва бавни движения на очите с продължителност няколко секунди. На ЕМГ се регистрира висока тонична мускулна активност, еднаква или малко по-ниска от тази по време на бодърстване. Този стадий е най-повърхностен и прагът на пробуждане е най-нисък.

N2 продължава 10 до 25 минути в първия NREM-REM цикъл и се удължава при всеки следващ цикъл, като заема 45-55% от целия сън. ЕЕГ промените се представят от вълни с нисък волтаж, смесена честота, както и присъствие на „сънни вретена“ и К-комплекси. „Сънните вретена“ се генерират от хиперполяризиране на ГАМК-ергични неврони в nucleus reticularis на таламуса, като по този начин се инхибира връзката таламус-кортекс. На ЕОГ могат да се регистрират бавни движения на очите в началото на стадия. ЕМГ показва по-ниска активност от тази при бодърстване. Прагът на събуждане е по-висок в този стадий.

N3 фазата (дълбокият сън) присъства предимно през първата трета на съня. Продължава 20 до 40 минути и заема 10-15% от целия сън. ЕЕГ промените показват високоволтажни (над 75 μV), бавни вълни, за това е известен и като бавновълнов сън. На ЕОГ не се регистрират движения на очите. ЕМГ показва персистираща, но снижена мускулна активност. Прагът на пробуждане в този стадий е много висок. Функцията на NREM съня е възстановяването на гликогенните резерви.

REM сънят се генерира от REM-on холинергични неврони, разположени в мезенцефалона и понса (nucleus tegmenti pedunculopontis и tegmentum dorsolateralis), като водят до кортикална десинхронизация. REM-off невроните, разположени в locus coeruleus и nuclei raphe, са съответно норадренергични и серотонинергични и водят до преустановяване на REM съня.

REM сънят продължава от 1 до 5 минути през първия цикъл, като постепенно се удължава при следващите цикли. Представлява 20-25% от целия сън. Характеризира се със „зъбчати“ вълни, тета-активност и бавновълнова алфа-активност на ЕЕГ. На ЕОГ се регистрират епизодични бързи движения на очите, които могат да бъдат единични или на серии. ЕМГ се характеризира с пълно или почти пълно отсъствие на тонична активност на мускулите и епизодична поява на контракции на отделни мускулни снопчета, най-често съвпадащи по време с бързите движения на очите. Прагът на събуждане е висок през този стадий. Сънуването протича по време на REM съня. Ниският мускулен тонус е свързан с предотвратяване на изпълнение на сънищата. Единствено при събуждане по време на REM съня съществува спомен за сънищата. При протичането на тази фаза също така се затвърждават спомените от изминалия ден (1,2).

Сън при кърмачета: При тях цялостното време за сън е най-дълго в сравнение с всяка друга възрастова група. При новородените то може да е от 16 до 18 часа, като се редуват NREM-REM на всеки 45-60 минути, като REM заема 50% от съня. До 3-месечна възраст преминават от будно състояние директно в REM. В 5-6-месечна възраст цялостното време за сън намалява. ЕЕГ записът е с данни за предимно високоволтажна активност подобна на тази в будно състояние. Сънните вретена започват да се появяват във втория месец, като са по-чести от тези при възрастните. След първата година намаляват и се приближават до нормалното количество. К-комплексите започват да се появяват след шестия месец.

При по-възрастните N3 стадият намалява и N2 компенсаторно се удължава. Времето за заспиване и броят на нощните събуждания се увеличават, като сънната фрагментация се задълбочава и от различни придружаващи заболявания като сънна апнея, сърдечносъдови и дихателни заболявания. По-възрастните са по-чувствителни към различни шумове, които увеличават броя на събужданията им (1).

По време на съня настъпват ред физиологични промени в следните системи:

- **Сърдечносъдовата система:** Сърдечната честота и артериалното налягане намаляват по време на NREM съня, феномен известен като *dipping*. Причина за това е промяната в активността на автономната нервна система - активиране на парасимпатикуса и потискането на симпатикуса, както и от промяната на позицията на тялото, като артериалното налягане спада с 10%. При прехода от NREM в REM се наблюдава увеличение на артериалното налягане и пулса, което е причина за увеличаване риска от миокарден инфаркт рано сутрин (1).
- **Дихателна система:** При преминаването от будно състояние в NREM настъпва забавяне на дишането и намаляване на дихателния поток. PaCO_2 се увеличава с 3-7 mmHg. По време на REM съня се участва дишането и се усилява дихателният поток. Хиповентиляцията по време на NREM съня се дължи на снижени мускулен тонус на фарингеалната мускулатура. Кашличният рефлекс е потиснат по време на NREM и REM съня (1).
- **Церебрално кръвообращение:** NREM сънят е свързан със снижаване на кръвотока и метаболизма в мозъка, докато при REM съня те са почти същите както при будно състояние. По време на REM съня се наблюдава повишени метаболизъм и кръвоток към определени мозъчни региони като лимбичната система и зрително асоциативната зона, свързано с тясната връзка между сънищата и емоциите. Проучване (Maquet P, Peters J, Aerts J, et al: Functional neuroanatomy of human rapid eye movement sleep and dreaming. *Nature* 1996; 383:163–166), използващо данни PET/CT, показва кои структури от лимбичната система са активни по време на REM съня. Проследен е сънят на 30 здрави мъже в продължение на 3 нощи и е наблюдавано, че хипокампът е сравнително неактивен, докато *gyrus cingula* и амигдалата са с увеличен кръвоток и ЕЕГ активност. Поради активността на амигдалата по време на ситуации, свързани с агресия и страх, се смята, че от лимбичните структури тя е най-активна по време на кошмари (1).
- **Ренална:** По време на съня се понижава екскрецията на натрий, калий, хлор и калций, както и концентриране и снижено образуване на урината.

- **Ендокринна:** Плазмените концентрации на повечето хормони варират в денонощието, като някои не се влияят толкова от съня, колкото от циркадния ритъм (кортизол, мелатонин). Други са тясно свързани с цикъла сън-бодърстване. Заспиването, независимо от часа в денонощието, е свързано със стимулация на секрецията на пролактин. Растежният хормон се секретира през първите часове на съня и обикновено настъпва по време на бавновълновия сън. N3 стадият инхибира секрецията на TSH, докато събуждането го стимулира. Мелатонинът, който индуцира съня, се влияе от цикъла светло-тъмно и се потиска от светлина (1,2).

Сънни нарушения при сменен режим на работа

Работата на сменен режим води до конфликт с естествения ендогенен ритъм на сън и бодърстване. При тези работници двата процеса, регулиращи съня, започват да работят разединено, като по този начин се нарушават и сънят, и бодърстването. След нощна смяна сънят е през деня, точно когато циркадните сигнали са най-силни. В резултат на това дневният сън е кратък и фрагментиран, водещ до хомеостатичен сънен недостиг и нарушено бодърстване от циркадния ритъм през нощта. Нощната работа се извършва в часовете, когато събуждащите циркадни сигнали, както и екзогенните стимули (по-слаба осветеност, по-тиха обстановка) са най-ниски. В тези случаи работниците имат ексцесивна сънливост по време на работа. При тези болни няма правилна хигиена на съня поради винаги различните часове, в които се случва. Това води до хронична инсомния независимо от часа на заспиване. Дори и да настъпи оптимизиране на времето за сън, оплакванията от инсомния и ексцесивна сънливост персистират и през почивните дни. Тъй като тези хора спят предимно през деня и бодърстват през нощта, секрецията на мелатонин е снижена поради работата на изкуствена светлина нощно време (1,2,3). По време на нощни смени 7% от работниците заспиват няколко пъти месечно по време на работа, водещо до риск за безопасността на тях и околните им.

Работниците на сменен режим имат различна степен на адаптация към различните часове за сън. Наблюдава се индивидуалност в степента на сънливостта през нощта, на способността да се спи в сутрешните часове и нарушението в работната способност. Предполага се, че тази ва-

риабилност се дължи на генетичната предразположеност към определени часове на деня, когато са по-активни - ранните часове на деня или късния следобед и вечерните часове. Това е частично свързано с полиморфизъм в PER3 „clock” гъна, отговарящ за регулацията на съня и бодърстването (1). Предполага се, че циркадната склонност към определени часове на деня за активност играе роля в адаптацията към работа на смени, като активните в сутрешните часове имат снижена толерантност. Някои индивидуални (възраст, пол, социални и семейни задължения, професионален маршрут, придружаващи сънни нарушения, соматични и/или психиатрични заболявания, прием на различни медикаменти) и фактори от работната среда (часовете на деня, в който е смяната, продължителността ѝ и графика на смените) (1).

Диагностични критерии за Shift work sleep disorder (1,2):

1. Наличие на постоянно или рекурентно сънно нарушение поради несъответствие с екзогенните фактори, влияещи върху съня, и ендогенния циркаден ритъм;
2. Наличие на инсомния и/или ексцесивна сънливост;
3. Нарушение в социалните, професионалните и/или други функции;
4. Инсомния и/или ексцесивната сънливост са свързани с работния график, който се припокрива с нормалното време за сън;
5. Симптомите са свързани с работния график за $\geq$ един месец;
6. Симптомите не са в резултат на друго сънно, неврологично или психиатрично заболяване, злоупотреба с лекарства или други наркотични вещества (1).

При shift work sleep disorder се наблюдава инсомния по време на деня, преди започване на нощна смяна. Проявява се при 10% от работниците. Те се оплакват от затруднение в заспиването и поддържането на съня, тъй като се опитват да заспят по време, когато циркадните сигнали са най-силни. Много от тях заспиват лесно, но след неколкочасов сън през деня се събуждат поради наличните събуждащи сигнали. Инсомнията персистира няколко дни след последната нощна смяна и по време на почивни дни дори, когато е възстановен нормалният сънен режим. Това затруднение е поради частична нагласа на циркадния ритъм към сменния режим. Успешното адаптиране към него зависи от броя на последователни нощни смени и честотата на смяна на дежурствата. Повечето от работниците се

опитват да се нагодят към нормалния режим на сън-бодърстване през почивните си дни, за да могат да прекарат време със семейството и приятелите си. Поради това те са с непрекъснато променящ се режим, влошаващ съня и сънливостта.

Вследствие на инсомнията се наблюдава хронична частична сънна депривация с от 1 до 4 часа сън за денонощие (1,2).

Ексцесивната сънливост се характеризира със затруднение в поддържане на будно състояние, водещо до неволево заспиване. Сънните атаки се описват като внезапна, непреодолима необходимост от сън. Ексцесивната сънливост често води до заспиване по време на работа или шофиране, като носи риск за трудови злополуки или пътно-транспортни произшествия. Стандарт за измерване на обективната сънливост е multiple sleep latency test (MSLT). При този тест се предоставя на изследвания 4-5 възможности да заспи на всеки два часа от нормалното време за бодърстване, като се изследва колко бързо ще заспи пациентът (сънна латенция) и колко бързо ще настъпи REM. Тестът е положителен при сънна латенция <8 минути. От пациентите със SWD средната сънна латенция е от 2 до 3,6 минути. Поради ограничените възможности за използване на MSLT сънливостта се оценява по-често чрез скалата за сънливост на Epworth, която дава информация за общата сънливост. 44% от нощните работници и 24-33% от дневните съобщават за патологични нива на сънливост. За оценяването на сънливостта при определени дейности може да се използва скалата за сънливост на Karolinska (1).

Неработните дни са важни за възстановителния сън на работниците на сменен режим, като те обикновено спят по-продължително през тези дни отколкото тези, работещи при нормално работно време. Ексцесивната сънливост може да е налична и при неработните дни.

Работниците със shift work sleep disorder заспиват по-трудно, качеството и продължителността на съня им са по-ниски от тези без shift work sleep disorder, като продължителността на съня им може да е от 15 минути до два часа по-кратка (1,2).

Точната честота на Shift work disorder не е установена напълно, но проучванията показват, че един от пет работници на смени страда от SWD. При провеждането на рандомизирано анкетиране на служители, работещи дневни, нощни и редуващи се смени, се открива, че 14,1% до 32% от нощните работници и 8,1% до 26% от тези с редуващи се смени покриват диагностичните крите-

рии за Shift work disorder (1). Изследването на работници на нефтени платформи в Северно море установява подобна честота на SWD-23% (1).

Възрастта играе голяма роля при адаптацията към промяната в циркадния ритъм при работата на сменен режим, което води до по-голяма сънна загуба при по-възрастните работници. Те съобщават за по-изразена експресивна сънливост и нарушен сън. Тъй като инсомнията зачестява с нарастването на възрастта, тя също оказва влияние върху тежестта на Shift work disorder при по-възрастното население (1). Накамура Т. и сие са проследили *in vivo* мултиневронната активност при по-възрастни мишки. Невронната активност на nucleus suprachiasmaticus при тях се поддържала висока през деня и ниска през нощта, но се наблюдава снижение на цялостната му активност в сравнение при по-младите мишки. Тези резултати демонстрират нарушаване на циркадния ритъм с нарастването на възрастта, както и една невродегенерация на nucleus suprachiasmaticus (1). Предполага се, че тя е съизмерима с тази при хората и води до един скъсен циркаден ритъм и предпочитание на ранните часове на деня към продуктивност.

Повечето проучвания са проведени на мъжки кохорти, така че точни данни за влиянието на пола върху наличието и тежестта на Shift work disorder не може да се получат. Въпреки това жените работници съобщават за по-изразени сънна загуба, дневна сънливост и психологичен дистрес.

Болните със SWD страдат по-често от сърдечносъдови, мозъчносъдови заболявания, наднормено тегло, метаболитен синдром, гастроинтестинални заболявания, снижено полово здраве (намалена фертилност и проблеми по време на бременност) и различни видове злокачествени заболявания. Психичното здраве също е засегнато - по-често наличие на депресия, тревожност, злоупотреба с алкохол, снижено качество на живот.

Сменен режим и коморбидитет

При SWD страдат някои от когнитивните функции, основно паметта и концентрацията (1). В. Гуменюк и сие провеждат изследване на 10 здрави работници на сменен режим, 8 на нощни смени, отговарящи на критериите за SWD, и 10 здрави, работещи редовни смени. На всичките са проведени слухови евокирани потенциали едновременно с електроенцефалография, като резултатите показали удължено време за реакция на тези със Shift work disorder - наличие на нарушена концентрация при тях (1). При 24-часова сън-

на депривация се наблюдава снижение на екзекутивните функции съизмеримо с това при концентрация на алкохол в кръвта 1,5‰, увеличаващо многократно опасността от настъпване на злополуки или грешки (1,2). Повечето от работниците на сменен режим пътуват от и до дома си в часове, когато циркадните събуждащи сигнали са най-ниски, което е причина за увеличаване на честота на пътнотранспортните произшествия при тях.

Нарушението в циркадния ритъм води до повишаване на психосоциалния стрес и промяна в хранителните навици (прием на висококалорийна храна през нощта). То води до промяна в автономно нервната система с доминиране на симпатикуса. Вследствие на това настъпва повишаване на телесното тегло, повишаване на артериалното налягане, увеличаване на кръвната захар и развитие на метаболитен синдром и сърдечносъдови заболявания (1).

Ескпресирането на някои сърдечни гени са тясно свързани с циркадния ритъм. CLOCK гените в сърцето и съдовете са променени при патологични условия, като това може да наруши способността на сърцето да се адаптира към външни стимули и да доведе до тъканна увреда.

BMAL2 (CLOCK ген в съдовите ендотелни клетки) е установен при изследване на животни, като той активира PAI-1 промотора и индуцира PAI-1 mRNA експресията, а се потиска от други продукти на гени, свързани с циркадния ритъм - *per* 1,2 и *cry* 1,2. Повишената експресия на PAI-1 е свързана с нарастване на риска от остър миокарден инфаркт.

Тромбомодулинът, който е основен ко-фактор за активацията на протеин С, също се контролира от циркадни сигнали в съдовия ендотел, като осцилациите му могат да допринасят за циркадните вариации в сърдечносъдовите инциденти.

CLOCK гените играят важна роля и в липидния метаболизъм, като контролират транскрипцията на пероксизомния пролифераторно активиран рецептор α в мишки, свързан с активацията на механизми в метаболизма на мазнините.

Работата на сменен режим води до промяна в 24-часовата вариация в стойностите на артериалното налягане, като пациентите поддържат еднакви стойности през деня, като се повишава рискът от развитие на хипертонична болест.

Плазмената концентрация на липидите също има циркаден ритъм, като вечерните стойности са по-ниски при здравите индивиди. Храненето през нощта, често наблюдавано при работещи

нощни смени, води до повишаване на нивата на триглицеридите и снижаване на тези на HDL.

Между юни и декември на 2014 г. Р. Фарха и сие провеждат проучване на 140 здравни работници без известни сърдечносъдови заболявания, като са разделени на две групи - работещи редовни и нощни смени. Проследили са теглото, обиколката на талията, кръвното налягане, нивата на кръвна захар, общия холестерол, HDL, LDL, триглицериди на гладно. Данните им показват, че при работниците, даващи нощни смени, изследваните показатели са по-високи (1).

При сменния режим на работа честотата на коронарната атеросклероза е повишена с 40%, както и рискът от развитие на исхемична болест на сърцето (1). Те са по-податливи и на развитие на метаболитен синдром, като проучване, обхващащо повече от 27000 доброволци в Швеция, установява значително повишаване на честотата на обезитетата, по-високите нива на триглицеридите и по-ниски на HDL при тези, работещи на смени (1,2).

Глюкозният толеранс също има 24-часова вариация, частично свързана с променливите нива на кортизола през денонощието, като намалява с напредването на деня. Вследствие на това приемът на храна през нощта води до увеличаване на телесното тегло. К. Паркс изследва връзката между дневните и нощните смени и връзката им с възрастта и продължителността в години на сменния режим на работа като предиктори за body mass index (BMI). Тя установява, че при тези работещи през деня възрастта е основният предиктор за увеличаване на BMI, докато при тези с нощния труд - продължителността на сменния режим (1,2).

По-високата честота на обезитет, хипертонична болест, хиперхолестеролемия, нарушен глюкозен толеранс е при работниците със Shift work sleep disorder е предпоставка за развитие на обструктивна сънна апнея, като честотата при тях е до 35%. При пациентите с обструктивна сънна апнея след нощна смяна се наблюдава значително увеличение на АНІ - с $\approx 50\%$, следователно и снижаване на качеството на съня. Поради ексцесивната сънливост те са по-податливи на заспиване по време на работа и техният циркаден пейсмейкър се адаптира по-трудно към променливото работно време от тези работници, които нямат обструктивна сънна апнея (1,2).

Между 35 и 66% от пациентите с хронична сърдечна недостатъчност страдат от централна сънна апнея, като често тя е комбинирана и с обструктивна сънна апнея (1,2,3). Както при

обструктивната сънна апнея, така и при централната, работата на сменен режим води до значително увеличение на АНІ (1).

При пациентите със сърдечна недостатъчност честотата на желязния дефицит е с 50% по-висока, като механизмите са комбинирани - интраклетъчната му абсорбция за ко-фактор в цикъла на произвеждане на клетъчната енергия, пренасочването му към миоглобина в сърдечни мускули, честота на наличие на различни сърдечни пороци, свързани с по-бърз разпад на еритроцитите, приемът на антикоагуланти, съпроводен с интермитентно кървене, конгестията на стомаха при тежките форми на сърдечна недостатъчност, водещ до нарушената абсорбция, намаленият апетит (1).

При пациентите със Синдром на неспокойните крака ликворът е с по-ниска концентрация на феритин, като той се среща 30% по-често при пациенти с желязен дефицит. Причина за това е активизирането на гени, предразполагащи към развитие на синдрома, при ниски нива на желязо (1).

Честотата на Синдрома на периодичните движения на долните крайници нараства с 10-20% при наличие на повишена сърдечна честота, а покачването на диастолното с 10-15 mmHg и систолното с 25-30 mmHg води до повишаването ѝ с до 30% (1).

Около 33% от болните с хронична сърдечна недостатъчност страдат от инсомния, като се наблюдава затруднение в заспиването и поддържането на съня, често събуждане и снижено качество на съня. Причина могат да са психологическият стрес от заболяването, необходимостта от заспиване в по-висока позиция или дори в седнало положение в тежките форми, използването на диуретици, водещи до никтурия (1). Приемът на бета-блокери и диуретици може да наруши REM съня и да доведе до бързо събуждане или кошмари.

Поради повишената симпатикова активност със съответното зачестяване на метаболитния синдром, хипертоничната болест, хиперхолестеролемията и инсулиновата резистентност при работниците на сменен режим настъпват по-често различни видове инсулти. За периода от 1998 до 2004 г. 2226 медицински сестри от 121 701 регистрирани в Американското дружество за здравето на медицинските сестри са съобщили за наличие на инсулт от които 1845 с исхемичен, а останалите 381 с хеморагичен инсулт. Анализът на данните им показва нарастване на честотата на инсултите с 4% за всеки 5 години работа на сменен режим (1).

При болните с инсулт се наблюдават редица сънни нарушения, като най-честа е инсомния - до 50% от пациентите. Тя може да се дължи на придружаващата депресия, но може и да се дължи единствено на мозъчната увреда. Понто-мезенцефалните инсулти могат да доведат до почти пълна липса на сън (1), докато таламичните водят до липса на мозъчни вълни по време на сън. Левохемисферните инсулти намаляват NREM, а деснохемисферните - REM съня. Някои от лекарствата, използвани за лечението на болните с инсулти, повлияват продължителността или качеството на съня. Хиперсомния се наблюдава предимно при субкортикални и понто-мезенцефални инсулти. Засягането на парамедианната част на таламуса води до увреда на понто-тегменаталната ретикуларна формация. Пациентите са с прояви на тежка хиперсомния, като сънят им е продължителен и трудно могат да бъдат събудени (1). При инсулти, засягащи базалните ганглии, се появяват Синдром на неспокойните крака и периодични движения на долните крайници поради нарушената структура на nucleus caudatus и повишената допаминергична активност (1).

Туорогър и сие провеждат 2-годишно изследване на 1844 жени на възраст ≥ 70 , показващо, че тези с ≤ 5 часа сън имат по-слаби когнитивни способности (1). Подобни резултати представя испанско изследване на 3212-ма души на възраст ≥ 60 (1).

Циркадният ритъм потиска оксидативния стрес и невронната увреда, като понижените нива на BMAL1 са свързани с невродегенерация, наблюдавана при опитни мишки със снижени нива на същия регулаторен фактор. Сънната депривация, наблюдавана при тези със Shift work sleep disorder, води до увеличаване на протеинни прекурсори на β -амилоида и плакообразуването, свързано с него. Връзка в патогенезата на болестта на Алцхаймер имат също и невроинфламацията, изменената невропластичност на хипокампа и намалените нива на мелатонина, свързани с нарушения циркаден ритъм (1).

Уумс и сие провеждат проучване на 26 мъже от 40 до 60-годишна възраст, като на едната половина не им е позволен сън за една нощ, а другата половина имат неограничена продължителност на съня. И при двете групи е изследвана концентрацията на β -амилоида от ликвора вечерта и сутринта. При тези, които са спали през нощта, има снижение на β -амилоида с 6% сутринта в сравнение със стойността от вечерта. При тези със сън-

ната депривация това снижение на концентрацията липсва (1).

При болестта на Алцхаймер сънните нарушения се появяват сравнително рано. Чести са затрудненото заспиване, многократни събуждания през нощта, събуждане преди желания час сутрин, сънливост и често задрямване през деня. Сънните нарушения прогресират с напредването на болестта. Поради наличните когнитивни нарушения в повечето случаи пациентите не съобщават за наличието на проблеми със съня или не може да се оцени достоверността на оплакванията им.

Полисомнографията при болест на Алцхаймер дава данни за удължена сънна латентност, както и увеличен брой събуждания и удължено време на будното състояние, водещи до снижаване на качеството на съня. Продължителността на REM и N3 съня е снижена, като броят на сънните цикли не е променен. По време на REM се наблюдава повишено количество на делта и тета-вълни и намалено на алфа и бета-вълните.

Патогенезата на болестта на Алцхаймер е частично свързана с наличието на обезитет. Високият BMI на средна възраст е свързан с повишен риск от развитие на болест на Алцхаймер. При проучване, проследяващо 1394-ма души, които на 50-годишна възраст са нямали когнитивни нарушения, в продължение на 14 години 142-ма от тях са развили болест на Алцхаймер. Поради честотата на обезитет при болните често придружаващо заболяване е и обструктивната сънна апнея. С прогресирането на болестта нараства и броят на апнеите и хипоапнеите. Роуз и сие провеждат полисомнографско изследване на 59 пациенти с болест на Алцхаймер и установяват обструктивна сънна апнея при повече от половината от тях (1).

В около 37% от пациентите с болест на Алцхаймер се наблюдава Синдромът на периодичното движение на долните крайници. Поради когнитивния дефицит пациентите имат затруднения в описването на оплакванията си, така че е трудно да се оцени честотата на Синдрома на неспокойните крака, но тъй като той често придружава Синдрома на периодичните движения на долните крайници, може да се предположи, че минимум 4-5-5% от болните го имат като придружаващо заболяване (1).

При пациентите с Паркинсонова болест се наблюдават снижени нива на мелатонин, като той допринася до развитието на заболяването, тъй като намалява невротоксичността на 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрахидопиридина и по

този начин потиска синтеза на α -синуклеина. Ниските нива на хормона при работниците на сменен режим ги прави по-податливи на развитието на болестта. При Паркинсоновата болест също се наблюдава и снижение на експресията на CLOCK гените, предполагащо връзка на развитието на заболяването с циркадния ритъм (1).

Сънят и бодърстването се контролират от множество мозъчни центрове и невротрансмитери, които също са засегнати при болните с Паркинсонова болест, което е причина за повишената честота на сънни нарушения при нея. Нарушеният сън при болните е свързан и с приема на допаминергични медикаменти, които влияят на съня и бодърстването, както и наличието на нощна акинезия, затрудняваща съня. При пациентите е засегната макроструктурата (наличието на фрагментиране на съня, повишаване на повърхностния сън) и на микроструктурата на съня (нарушени сънни вретена и К-комплекси, снижена мускулна атония по време на REM съня).

Пациентите с Паркинсонова болест често страдат от инсомния, предимно изявяваща се в затруднение в поддържането на съня, и в по-малка степен на затруднение в заспиването и ранното събуждане. Поставянето на диагноза инсомния е свързано с предимно субективни оплаквания, като за разлика от здравите хора, при които има несъответствие между субективните оплаквания от инсомния и минималните изменения в сънната архитектура, при болните с Паркинсонова болест се наблюдават тежки изменения в целостта на съня.

Герстад и сие проследяват 89 болни с болест на Паркинсон в период на 8 години, като установяват, че инсомнията при тях е свързана с женския пол, продължителността на заболяването и наличието на придружаваща депресия (1).

В Дания е проведено 5-годишно изследване, проследяващо 421 пациенти с Паркинсонова болест за появата на оплаквания от инсомния. 27% още в началото имат оплаквания от трудно заспиване, чести събуждания, снижено качество на съня. В първата година на изследването още 33% от изследваните се оплакват от симптоми, свързани с инсомния.

При болните от Паркинсонова болест ексцесивната дневна сънливост е с 43,2% по-честа, като множество от тях съобщават за заспиване по време на различни всекидневни дейности, като превалира по време на гледане на телевизия и шофиране.

При 50% от пациентите с ПБ се налични субклинични дихателни нарушения по време на сън, като те не се нормализират със СРАР. Голяма роля в развитието им има фактът, че тези пациенти прекарват по-голямата част от нощта легнали по гръб поради наличната ригидност.

Дийдрих и сие докладват за 43% превалиране на сънна апнея при болните с Паркинсонова болест, като обикновено са с лека или умерено тежка форма с минимална или умерена десатурация (1).

Синдромът на неспокойните крака се среща с до 52,3% по-често при болните с Паркинсонова болест, като трябва да се имат предвид и припокриващите се оплаквания от нужда за движение на долните крайници със сутрешната дистония, болезнена невропатия, нощната хипокинезия (свързана с нужда да се раздвижат краката) и нощните крампи, които могат да се сбъркат за оплаквания, свързани със синдрома. Развитие на Синдрома на неспокойните крака при пациентите с ПБ е свързано с допаминергичните медикаменти.

Басети и сие провеждат видео полисомнография на 30 пациенти с Паркинсонова болест, от които 20 имат прояви на сомнамбулизъм. Предполага се, че това е свързано с нарушения моторен контрол по време на сън при болните.

При 47% от пациентите с ПБ се наблюдават REM свързани парасомнии, представлящи се с липсваща атония по време на REM съня, агресивни сънища и кошмари (1).

Сънната депривация при работата на сменен режим е свързана с нарушение във функцията на Т клетките и основно на CD4+ Т клетките. Тя довежда и до нарастване на цитокините и тумор некротизиращия фактор алфа. По този начин се повишава рискът от развитие на различни аутоимунни заболявания (множествена склероза, ревматоиден артрит, системен лупус еритематозус, тиреоидит на Хашимото и т.н.), алергии и неоплазми (1).

Около 40% от пациентите с МС страдат от инсомния. Наличието при тях на хронична болка, никтурия, спастичитет, затрудняващ движенията по време на сън, тревожност и депресия, води до нарушение в заспиването, поддържането и дълбочината на съня. Честотата на дихателните нарушения по време на сън при болните с МС е между 4 и 21%, като преобладава обструктивната сънна апнея. Тя е свързана с нарушения тонус в горните дихателни пътища и може да е свързана с лезии, засягащи IX и X ЧМН. Централната сънна апнея е по-рядко срещана и се дължи

на лезии в мозъчния ствол. Синдромът на неспокойните крака е често срещан при пациентите с лезии в миелона, като това е свързано с нарушената моторна възбудимост от увредения пирамиден път. Медикаменти като антидепресанти, антипсихотици и антиеметици, често използвани при болните с множествена склероза, също могат да доведат до развитието на Синдрома на неспокойните крака. При наличието на лезии в понса може да бъдат засегнати REM генераторите и да се развият различни REM парасомнии - липса на атония по време на REM, сънна парализа, наличие на кошмари. При наличието на лезии в хипоталамуса болните може да развият вторична нарколепсия (1).

Пациентите с ревматоиден артрит често се оплакват от снижено качество на съня, затруднено заспиване, често будене през нощта и умора след събуждане. Това е свързано с хроничния болков синдром, тревожността и депресията, които съпровождат заболяването. Увреждането на темпоромандибуларната и крикоаритенодната става от заболяването може да доведат до развитие на обструктивна сънна апнея (1).

Болните от системен лупус еритематозус страдат от инсомния, която е свързана със ставните болки, придружаващата депресия, никтурията при тези с бъбречна форма. Редовният прием на кортикостероиди за поддържане на заболяването в ремисия води до централно затлъстяване и увеличава риска от развитие на обструктивна сънна апнея (1).

Хипертиреоидизмът, наблюдаван в началните фази на тиреоидита на Хашимото, води до нарушения в съня при 66,4% от болните. Промени в апетита, чревната хиперфункция и промяната в настроението водят до значително удължена сънна латенция. Треморът води до затруднено поддържане на съня. Повишените щитовидни хормони водят до тревожност и депресия, които също затрудняват заспиването и поддържането на съня и влошават качеството му. При хиперфункцията на щитовидната жлеза е 33% по-често наличието на оплаквания по типа на Синдрома на неспокойните крака, което може да е свързано с промененото настроение на пациента.

Хипотиреоидизмът, наблюдаван в по-късните фази на тиреоидита на Хашимото, също води до удължена сънна латенция, по-кратка продължителност на съня и недостатъчна задоволеност от него. Обструктивната сънна апнея при тези пациенти е свързана с понижената функция на дихателните мускули, придружаващия обезитет, както и възможността щитовидната жлеза да е

увеличена и да притиска горните дихателни пътища (1).

Сънната депривация при работата на сменен режим води до намаляване на физическата активност, увеличаване на апетита и съответно на телесното тегло, водещи до развитието на инсулинова резистентност, нарушени глюкозен толеранс и функция на β -клетки на панкреаса (1).

Ан Пан и сие провеждат проучване на 177 000 медицински сестри на възраст от 25 до 67 години. В сравнение с жени, които не са работили на смени, участниците с 1-2 години работа на сменен режим имат 5% по-висок риск да развият захарен диабет тип 2, 20% по-висок риск при 3-9 години, 40% при 10-19 и 60% при ≥ 20 години работа на сменен режим (1).

Голяма част от ГАМК се синтезира в панкреаса, като при болните със захарен диабет концентрацията ѝ е снижена. Тя играе важна роля в качеството и дълбочината на съня. Синтезът на орексин, който е свързан с потискането на събужданията, е инхибиран от обезитета и инсулиновата резистентност при тези пациенти.

Болните със захарен диабет страдат от никтурия, свързана с полиурията, която придружава заболяването. Тя е клинично значима, ако събужданията за уриниране са две или повече. По този начин сънят се фрагментира, затруднява се повторното заспиване и продължителността на стадията са значително по-кратки от при здравите индивиди. Друга причина за влошаване на качеството на съня са нощните хипогликемии, свързани с некоректна инсулинова доза или хранителен режим и водещи до събуждане за прием храна и корекция на глюкозата.

Придружаващата диабетна полиневропатия води до удължена сънна латенция, често събуждане поради придружаващия болков синдром. Тя води до развитието на вторичен Синдром на неспокойните крака, който допълнително затруднява заспиването и намалява качеството на съня (1).

Наднорменото тегло, наблюдавано при повечето от пациентите със захарен диабет тип 2, е рисков фактор и за развитието на обструктивна сънна апнея, което е причината едното да е придружаващо заболяване на другото. Фостер и сие провеждат проучване на пациенти със захарен диабет тип 2 и обезитет, от които само 13,4% нямат никаква форма на обструктивна сънна апнея. Половината от изследваните имат умерено тежка или тежка форма на заболяването (1).

Гастроинтестиналният мотилитет и секрецията на стомашен сок имат свой циркаден ритъм.

При работата на сменен режим часовете, честотата и количеството на храненето са променени, като преобладава приемът на „бърза храна“, богата на мазнини, сол, подправки и консерванти. В комбинация с повишения синтез на кортизол от стреса от сънната депривация работниците на сменен режим са по-податливи на развитие на гастроезофагеална рефлуксна болест, гастрит или язвена болест.

Дебелото черво също си има биологичен часовник, като при събуждане се увеличава мотилитетът и се появява нужда за дефекация. Работата на сменен режим нарушава тези биологични ритми, което води до хронична констипация или редуване на констипация с диария. Нойков и сие откриват, че при 48% от работещите на сменен режим се наблюдава Синдром на дразнимия колон (1,2).

63% от болните с гастроезофагеална рефлуксна болест имат затруднения в съня. През нощта са потиснати преглъщането, слюнчената секреция и езофагеалната перисталтика, което води до увеличаване на киселинния рефлукс. Той води до удължаване на сънната латенция. 52,7% от пациентите със Синдром на дразнимия колон имат снижено качество на съня. То е свързано с появата на коремна болка през нощта, която води до събуждане (1).

Променените сънни патерни при работата на сменен режим водят до раздразнителност, депресия, тревожност. Спането в нетипични часове на деня води до затруднение в поддържането на баланс между работата и личния живот поради ограничаване на времето за семейството, социализирането и хобитата. Това може да доведе до социална изолация и влошава психичното здраве (11).

Пациентите с депресия в 83% от случаите страдат от някаква форма на инсомния - проблеми със заспиването и поддържането на съня, ранно събуждане. Сънните нарушения при тях са един от основните рискови фактори за суицидни мисли и опити. Освен субективните оплаквания се наблюдават и промени в сънната архитектура при провеждане на полисомнография. Откриват се множество събуждания, снижено качество на съня, сънната латенция е удължена значително, а цялостната продължителност на съня е намалена. REM латенцията е съкратена и продължителността на първия REM цикъл е удължена. Броят на очните движения е увеличен. Бавно вълновият сън е с намалена продължителност, което е свързано със снижени крѳ-

воток в орбито-фронталния и предния цингуларен кортекс (1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сънните нарушения при работата на сменен режим са заболявания на съвременния индустриализиран свят, налагащ 24-часово обслужване. 30% от работниците са на сменен режим на труд, 2-5% от тях развиват Shift work sleep disorder - приблизително 100 милиона в целия свят.

Различните здравословни проблеми, придружаващи сменния режим на труд, влияят не само върху индивидуалното здраве на пациента, но и върху общественото здраве. Сънната депривация при този начин на работа увеличава риска от настъпване на трудови и пътнотранспортни злополуки, които могат да засегнат не само работника, но и околните. По-честите отсъствия от работа увеличават отговорностите и задълженията на другите работници, водещи до преумора и стрес на работното място.

Работниците със сменен режим на труд са с по-голяма вероятност да развият различни социалнозначими заболявания - хипертонична болест, исхемична болест на сърцето, захарен диабет, мозъчносъдови заболявания и т.н. Поради това те са с по-чести хоспитализации, изискват множество скѳпи и високоспециализирани изследвания, скѳпи медикаменти и имат по-голям риск от инвалидизация. Това оказва влияние върху здравната икономика, като се пренасочват пари от бюджета на здравната каса за обслужването на тези пациенти. По-честото наличие на трудови злополуки при тези работници влияе върху продукцията на предприятието и по този начин и на националната икономика, като водят до загуби във вътрешния брутен продукт.

Сменният режим на труд затруднява социалния живот на работниците поради нетипичните часове за работа, недостатъчното време и сили за семейство, приятели и хобита, като може да доведе до социална изолация. Това намалява в значителна степен качеството на живот на служителите. То е повлияно и от затруднения и некачествен сън, снижаването на физическата активност и множеството здравословни усложнения, свързани с нарушения циркаден ритъм.

ЛИТЕРАТУРА

1. McMenamin T, Holden R, Bahl D. A time to work: recent trends in shift work and flexible schedules. Monthly Labor Review. 2007;130:3-14

2. Angerer, P; Schmook, R; Elfantel, I; Li, J; Night Work and the Risk of Depression A Systematic Review *Dtsch Arztebl Int* 2017 Jul 16;114(24):404-411
3. Emerson M. Wickwire, PhD, Jeanne Geiger-Brown, PhD, Steven M. Scharf, MD, PhD, and Christopher L. Drake, PhD; Shift Work and Shift Work Sleep Disorder Clinical and Organizational Perspectives; *Chest*. 2017 May;151(5):1156-1172
4. Alfredo Copertaro; Massimo Bracci; Working against the biological clock: a review for the Occupational Physician; *Ind Health* 2019 Sep 26;57(5):557-569
5. Robert L Sack, MD, Dennis Auckley, MD, R. Robert Auger, MD, Mary A. Carskadon, PhD, Kenneth P. Wright, Jr, PhD, Michael V. Vitiello, PhD, and Irina V. Zhdanova, MD; Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part I, Basic Principles, Shift Work and Jet Lag Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Review; *Sleep*. 2007 Nov 1; 30(11): 1460-1483
6. Amelia Seifalian; Ashley Hart; Circadian Rhythms: Will It Revolutionise the Management of Diseases? *J Lifestyle Med*. 2019 Jan; 9(1): 1-11
7. Colten HR, Altevogt BM; Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem. National Academies Press (US); 2006
8. Michael Leung, Joan Tranmer, Eleanor Hung, Jill Korsiak, Andrew G., Day and Kristan J. Aronson; Shift Work, Chronotype, and Melatonin Patterns among Female Hospital Employees on Day and Night Shifts; *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016 May;25(5):830-8.
9. Pradeep C Bollu, MD; Selim R Benbadis, MD Normal Sleep in Adults, Infants, and the Elderly; *Medscape.com*; Nov 05, 2019
10. H. Schwimmer, H. M. Stauss, F. Abboud, S. Nishino, E. Mignot, J. M. Zeitzer; Effects of sleep on the cardiovascular and thermoregulatory systems: a possible role for hypocretins; *J Appl Physiol* (1985). 2010 Oct; 109(4): 1053-1063
11. Sumer S. Choudhary, Sanjiw R. Choudhary; Sleep effects on breathing and respiratory diseases; *Lung India*. 2009 Oct-Dec; 26(4): 117-122
12. Nichol D.J. Peterson, B.A. (Hon.Psych.) Peter G. Henke, Ph.D. Zoe Hayes, Ph.D; Limbic System Function and Dream Content in University Students; *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2002; 14:283-288
13. Michel Jouvet, Barbara E. Jones; The mysteries of sleep and waking unveiled; *Sleep Med*. 2018 Sep; 49: 14-19.
14. David W. Carley and Sarah S. Farabi ; Physiology of Sleep; *Diabetes Spectr*. 2016 Feb; 29(1): 5-9
15. Claudia M. Hunter, PhD; Mariana G. Figueiro, PhD. Measuring Light at Night and Melatonin Levels in Shift Workers: A Review of the Literature. *Biol Res Nurs* . 2017 Jul;19(4):365-374.
16. Pedram Razavi, Elizabeth E Devore, Archana Bajaj, Steven W Lockley, Mariana G Figueiro, Vincent Ricchiuti, W James Gauderman, Susan E Hankinson, Walter C Willett, Eva S Schernhammer. Shift Work, Chronotype, and Melatonin Rhythm in Nurses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019 Jul;28(7):1177-1186
17. Taniyama Y., Yamauchi T., Takeuchi S., Kuroda Y. PER1 polymorphism associated with shift work disorder. *Sleep Biol Rhythms*. 2015;13(4):342-347
18. Drake C.L., Roehrs T., Richardson G., Walsh J.K., Roth T. Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep*. 2004;27(8):1453-1462.
19. Arlington, VA. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition.: American Psychiatric Association; 2013
20. Darien, IL. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 3rd Edition: American Academy of Sleep Medicine; 2014
21. Claudio Bassetti, Zoran Dogas. Philippe Peigneux. Shift work sleep disorder. *Sleep medicine- European Sleep Research Society*. 2021 Jun; 06-441-449
22. Kaushik Chatterjee, Prakash Ambekar. Study of insomnia in rotating shift-workers *Ind Psychiatry J*. 2017 Jan-Jun; 26(1): 82-85.
23. Zohreh Yazdi, Khosro Sadeghniaat-Haghighi, Ziba Loukazadeh, Khadijeh Elmizadeh, Mahnaz Abbasi. Prevalence of Sleep Disorders and Their Impacts on Occupational Performance: A Comparison between Shift Workers and Nonshift Workers. *Sleep Disord*. 2014; 2014: 870320.
24. Gumenyuk V., Roth T., Drake C.L. Circadian phase, sleepiness, and light exposure assessment in night workers with and without shift work disorder. *Chronobiol Int*. 2012;29(7):928-936
25. Päivi Vanttola, Sampsa Puttonen, Kati Karhula, Tuula Oksanen, Mikko Härmä. Employees with shift work disorder experience excessive sleepiness also on non-work days: a cross-sectional survey linked to working hours register in Finnish hospitals. *Ind Health*. 2020 Jul; 58(4): 366-374
26. Lee Di Milia, Siri Waage, Ståle Pallesen, Bjørn Bjorvatn. Shift Work Disorder in a Random Population Sample – Prevalence and Comorbidities. *PLoS One* 2013; 8(1): e55306
27. Drake C.L., Roehrs T., Richardson G., Walsh J.K., Roth T. Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep*. 2004;27(8):1453-1462
28. Waage S., Moen B., Pallesen S. Shift work disorder among oil rig workers in the North Sea. *Sleep*. 2009;32(4):558-565

29. Duffy J.F., Zeitzer J.M., Czeisler C.A. Decreased sensitivity to phase-delaying effects of moderate intensity light in older subjects. *Neurobiol Aging*. 2007;28(5):799–807
30. Nakamura T.J., Takasu N.N., Nakamura W. The suprachiasmatic nucleus: age-related decline in biological rhythms. *J Physiol Sci*. 2016;66(5):367–374
31. Scheer F.A., Shea T.J., Hilton M.F., Shea S.A. An endogenous circadian rhythm in sleep inertia results in greatest cognitive impairment upon awakening during the biological night. *J Biol Rhythms*. 2008;23(4):353–361
32. Gumenyuk V., Roth T., Korzyukov O. Shift work sleep disorder is associated with an attenuated brain response of sensory memory and an increased brain response to novelty: an ERP study. *Sleep*. 2010;33(5):703–713
33. Barger L.K., Cade B.E., Ayas N.T. Extended work shifts and the risk of motor vehicle crashes among interns. *N Engl J Med*. 2005;352(2):125–134.
34. Ftouni S., Sletten T.L., Howard M. Objective and subjective measures of sleepiness, and their associations with on-road driving events in shift workers. *J Sleep Res*. 2013;22(1):58–69.
35. Wang F, Zhang L, Zhang Y, Zhang B, He Y, Xie S, Li M, Miao X, Chan EY, Tang JL, Wong MC, Li Z, Yu IT, Tse LA. Meta-analysis on night shift work and risk of metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2014 Sep; 15(9):709-2
36. Rana Abu Farha. Eman Alefishat. Shift Work and the Risk of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome Among Jordanian Employees. *Oman Med J*. 2018 May; 33(3): 235–242.
37. Vyas MV, Garg AX, Iansavichus AV, Costella J, Donner A, Laugsand LE, Janszky I, Mrkobrada M, Parraga G, Hackam DG. Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Jul 26; 345():e4800.
38. Esquirol Y, Perret B, Ruidavets JB, Marquie JC, Dienne E, Niezborala M, Ferrieres J. Shift work and cardiovascular risk factors: new knowledge from the past decade. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011 Dec; 104(12):636–68.
39. Alefishat E, Abu Farha R. Is Shift Work Associated with Lipid Disturbances and Increased Insulin Resistance? *Metab Syndr Relat Disord* 2015. Nov;13(9):400–405.
40. Parkes KR. Shift work and age as interactive predictors of body mass index among offshore workers. *Scand J Work Environ Health*. 2002 Feb; 28(1):64–71
41. Thabo Mosendane, Reproductive Health and HIV Research Unit, Johannesburg;Tshinakaho Mosendane, Reproductive Health and HIV Research Unit, Johannesburg;Frederick J Raal. Endocrinology Unit, Department of Medicine, Johannesburg Hospital, Johannesburg;Shift work and its effects on the cardiovascular system. *Cardiovasc J Afr*. 2008 Jul-Aug; 19(4): 210–215
42. A. Laudenska J.J. Klawe M. Tafil-Klawe L. Zlomanczuk. Does night-shift work induce apnea events in obstructive sleep apnea patients? *J Physiol Pharmacol* 2007 Nov; 58 Suppl 5(Pt 1):345-7
43. Jennifer M. Cori, PhD, Melinda L. Jackson, PhD, Maree Barnes, MBBS, Justine Westlake, BA/ BAppSci (Hons), Paul Emerson, BSocSc, Jacen Lee, DPsych, Rosa Galante, DPsych, Amie Hayley, PhD, Nicholas Wilshire, MBBS (Hons), Gerard A. Kennedy, PhD, Mark Howard, MBBS, PhD. The Differential Effects of Regular Shift Work and Obstructive Sleep Apnea on Sleepiness, Mood and Neurocognitive Function. *J Clin Sleep Med*. 2018 Jun 15; 14(6): 941–951
44. Luciana Torquati , Gregore I Mielke, Wendy J Brown, Tracy Kolbe-Alexander. Shift Work and the Risk of Cardiovascular Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis Including Dose-Response Relationship. *Scand J Work Environ Health*. 2018 May ;44(3):229-238
45. Rana Abu Farha. Eman Alefishat. Shift Work and the Risk of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome Among Jordanian Employees. *Oman Med J*. 2018 May; 33(3): 235–242.
46. Marcin Paciorek I, Piotr Korczyński, Piotr Bielicki, Krzysztof Byśkiniewicz, Jan Zieliński, Ryszarda Chazan Obstructive Sleep Apnea in Shift Workers. *Sleep Med* 2011 Mar;12(3):274-7.
47. Lucia Spicuzza, Daniela Caruso, and Giuseppe Di Maria. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management *Ther Adv Chronic Dis*. 2015
48. Nicole Ebnerd.Stephany von Haehling. Why is Iron Deficiency Recognised as an Important Comorbidity in Heart Failure? *Card Fail Rev*. 2019 Nov; 5(3): 173–175.
49. James R. Connor, Stephanie Patton, Konrad Oexle, Richard Allen. Iron and restless legs syndrome: Treatment, genetics and pathophysiology. *Sleep Med*. 2017 Mar; 31: 61–70.
50. Daniel J. Gottlieb, Virend Somers, Naresh Punjabi, John W. Winkelman. Restless legs syndrome and cardiovascular disease: A research roadmap. *Sleep Med*. 2017 Mar; 31: 10–17.
51. Jessica A. Jiménez, Barry H. Greenberg. Paul J. Mills. Effects of Heart Failure and its Pharmacological Management on Sleep. *Drug Discov Today Dis Models*. 2011 Winter; 8(4): 161–166.
52. Devin L. Brown, Diane Feskanich, Brisa N. Sánchez, Kathryn M. Rexrode, Eva S. Schernhammer, Lynda D. Lisabeth. Rotating Night Shift Work and the Risk of Ischemic Stroke. *Am J Epidemiol*. 2009 Jun 1; 169(11): 1370–1377
53. Baylan S, Griffiths S, Grant N, Broomfield NM, Evans JJ, Gardani M. Incidence and prevalence

- of post-stroke insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2020 Feb; 49():101222.
54. Mims KN, Kirsch D. Sleep and Stroke. *Sleep Med Clin.* 2016 Mar; 11(1):39-51.
55. Hongxia Cai, Xiao-Ping Wang, Guo-Yuan Yang. Sleep Disorders in Stroke: An Update on Management. *Aging Dis.* 2021 Apr; 12(2): 570–585.
56. Tworoger SS, Lee S, Schernhammer ES, Grodstein F. The association of self-reported sleep duration, difficulty sleeping, and snoring with cognitive function in older women. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006 Jan-Mar; 20(1):41-8
57. Faubel R, López-García E, Guallar-Castillón P, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Usual sleep duration and cognitive function in older adults in Spain. *J Sleep Res.* 2009 Dec; 18(4):427-35.
58. Tobias Weinmann, Céline Vetter, Susanne Karch, Dennis Nowak, 1,2 and Katja Radon 1,2 Shift work and cognitive impairment in later life – results of a cross-sectional pilot study testing the feasibility of a large-scale epidemiologic investigation. *BMC Public Health.* 2018; 18: 1256.
59. Ooms S, Overeem S, Besse K, Rikkert MO, Verbeek M, Claassen JA. Effect of 1 night of total sleep deprivation on cerebrospinal fluid β -amyloid 42 in healthy middle-aged men: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2014 Aug; 71(8):971-7.
60. Rose KM, Beck C, Tsai PF, Liem PH, Davila DG, Kleban M, Gooneratne NS, Kalra G, Richards KC. Sleep disturbances and nocturnal agitation behaviors in older adults with dementia. *Sleep.* 2011 Jun 1; 34(6):779-86.
61. Anna Brzecka, Jerzy Leszek, Ghulam Md Ashraf, Maria Ejma, Marco F. Ávila-Rodríguez, Nagendra S. Yarla, Vadim V. Tarasov, Vladimir N. Chubarev, Anna N. Samsonova, George E. Barreto, Gjurmakch Aliev. Sleep Disorders Associated With Alzheimer's Disease: A Perspective. *Front Neurosci.* 2018; 12: 330.
62. Yunho Jin, Tai-young Hur, Yonggeun Hong. Circadian Rhythm Disruption and Subsequent Neurological Disorders in Night-Shift Workers. *J Lifestyle Med.* 2017 Jul; 7(2): 45–50
63. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 May; 78(5):476-9.
64. Diederich NJ, Vaillant M, Leischen M, Mancuso G, Golinval S, Nati R, Schlessner M. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Mov Disord.* 2005 Nov; 20(11):1413-8
65. Ambra Stefani. Birgit Högl. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology.* 2020 Jan; 45(1): 121–128
66. Anna Karin Hedström, Torbjörn Åkerstedt, Lars Klareskog, Lars Alfredsson. Relationship between shift work and the onset of rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2017 Aug 29
67. Tiffany J. Braley. Ronald D. Chervin. A practical approach to the diagnosis and management of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015 Nov; 8(6): 294–310
68. Igor Grabovac, Sandra Haider, Carolin Berner, Thomas Lamprecht, Karl-Heinrich Fenzl, Ludwig Erlacher, Michael Quittan, Thomas E. Dorner. Sleep Quality in Patients with Rheumatoid Arthritis and Associations with Pain, Disability, Disease Duration, and Activity. *J Clin Med.* 2018 Oct; 7(10): 336.
69. Marta Ditmer, Agata Gabryelska, Szymon Turkiewicz, Piotr Białasiewicz, Ewa Małacka-Wojcieszko, Marcin Sochal. Sleep Problems in Chronic Inflammatory Diseases: Prevalence, Treatment, and New Perspectives: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2022 Jan; 11(1): 67.
70. Max E. Green, Victor Bernet, Joseph Cheung. Thyroid Dysfunction and Sleep Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Aug 24; 12:
71. Mika Kivimäki, G. David Batty, Christer Hublin. Shift Work as a Risk Factor for Future Type 2 Diabetes: Evidence, Mechanisms, Implications, and Future Research Directions. *PLoS Med.* 2011 Dec; 8(12)
72. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med.* 2011 Dec; 8(12):e1001141.
73. Salim Surani, Veronica Brito, Asif Surani, Shekhar Ghamande. Effect of diabetes mellitus on sleep quality. *World J Diabetes.* 2015 Jun 25; 6(6): 868–873.
74. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, Wadden TA, Kelley D, Wing RR, Sunyer FX, Darcey V, Kuna ST, Sleep AHEAD Research Group. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Jun; 32(6):1017-9.
75. Nojkov B, Rubenstein JH, Chey WD, Hoogerwerf WA. The impact of rotating shift work on the prevalence of irritable bowel syndrome in nurses. *Am J Gastroenterol.* 2010 Apr; 105(4):842-7.
76. Wen-Pei CHANG, Yu-Xuan PENG. Differences between fixed day shift workers and rotating shift workers in gastrointestinal problems: a systematic review and meta-analysis. *Ind Health.* 2021 Mar; 59(2): 66–77.
77. Vikesh Khanijow, MD, Pia Prakash, MD, Helene A. Emsellem, MD, Marie L. Borum, MD, and David B. Doman, MD. Sleep Dysfunction and Gastrointestinal Diseases. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2015 Dec; 11(12): 817–825.
78. Luciana Torquati, PhD, Gregore I. Mielke, PhD, Wendy J. Brown, PhD, Nicola W. Burton, PhD,

- Tracy L. Kolbe-Alexander, PhD. Shift Work and Poor Mental Health: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Am J Public Health*. 2019 November; 109(11).
79. Chang-Myung Oh, Ha Yan Kim, Han Kyu Na, Kyoo Ho Cho, Min Kyung Chu. The Effect of Anxiety and Depression on Sleep Quality of Individuals With High Risk for Insomnia: A Population-Based Study. *Front Neurol*. 2019; 10: 849.

Адрес за кореспонденция:
Александра Янкова
Катедра „Оптометрия и професионални
болести“
ул. “Проф. Марин Дринов” 55
Варна, 9000
e-mail: aleksandra.yankova@abv.bg