

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.24-008.444-06:616.24-007.271-036.12

Алексеева О.В., Демко И.В., Шнайдер Н.А., Петрова М.М.

КОМОРБИДНОСТЬ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

*ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск*

Резюме: Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) являются распространёнными заболеваниями. Сочетание синдрома обструктивного апноэ во сне и хронической обструктивной болезни лёгких ведет к утяжелению дыхательной недостаточности, ускоряет процесс развития легочной гипертензии и сердечной недостаточности у пациентов с синдромом перекреста.

Ключевые слова: сон, апноэ, гипопноэ, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, хроническая обструктивная болезнь лёгких, синдром перекреста, коморбидность, диагностика.

*Alekseeva O.V., Demko I.V., Shnayder N.A., Petrova M.M.***COMORBIDITY OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA / HYPOPNEA SYNDROME
AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Abstract: Obstructive sleep apnea / hypopnea (OSAS) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are common disease. The combination of sleep apnea syndrome and chronic obstructive pulmonary disease conducts to increasing of respiratory failure, accelerates development of pulmonary hypertension and heart failure in patients with overlap syndrome.

Keywords: sleep, apnea, hypopnea, obstructive sleep apnea/hypopnea, chronic obstructive pulmonary disease, overlap syndrome, comorbidity, diagnostics.

Введение. Сочетание синдрома обструктивного апноэ /гипопноэ сна (СОАГС) и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) является состоянием взаимного отягощения. Синдром перекреста (overlap syndrome) определяется как ассоциация обструктивного апноэ во сне (СОАС) с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) [37]. Синдром обструктивного апноэ гипопноэсна – состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [22]. Согласно Американской Академии медицины сна [11], (American Academy of Sleep Medicine Manual for Scoring Sleep, 2012.) обструктивное апноэ представляет собой эпизод остановки дыхания с уменьшением потока воздуха на 90% и более, длительностью 10 секунд и более, с последующими усилиями дыхательных мышц, направленными на восстановление дыхания. Гипопноэ представляет собой эпизод неполной остановки дыхания длительностью, по крайней мере 10 секунд, с уменьшением потока воздуха на 30% и более, с ассоциированным падением насыщения крови кислородом $\geq 3\%$ (десатурация) или реакциями активации/ пробуждения, зарегистрированными на электроэнцефалограмме, которые необходимы для повышения тонуса мышц-дилататоров глотки и открытия просвета верхних дыхательных путей для поступления в легкие воздуха.

Согласно определению GOLD («Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких» пересмотр 2014г.), хроническая обструктивная болезнь лёгких – заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с хроническим воспалительным ответом лёгких. Периодическая обструкция верхних дыхательных путей при синдроме перекреста сочетается с не полностью

обратимой, прогрессирующей обструкцией мелких бронхов в результате патологического воспалительного ответа на действие патогенных частиц или газов с развитием хронического бронхита и эмфиземы [3].

В настоящее время ХОБЛ занимает одну из лидирующих позиций среди причин смерти во всем мире. Ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,75 миллиона человек, более того, наблюдается стойкая тенденция к росту летальности. Согласно данным ВОЗ, летальность от обструктивной болезни легких занимает 4-е место. Данные эпидемиологических исследований, проведенных в течение последнего десятилетия, свидетельствуют о ее высокой распространенности: во всех возрастных группах ХОБЛ составляет около 1%, а в возрасте старше 40 лет достигает 11,8% у мужчин и 8,5% у женщин. По статистике в Российской Федерации насчитывается приблизительно 1млн. больных ХОБЛ, однако, судя по данным эпидемиологических исследований, их количество может превышать 1млн. человек. Распространённость ХОБЛ в общей популяции составляет 9,34 на 1000 населения у мужчин, и 7,33 на 1000 у женщин (данные ВОЗ). Среди больных преобладают лица старше 40 лет. Однако в связи с недостаточным проведением в России современных многоцентровых стандартизованных эпидемиологических исследований трудно судить об истинной распространенности ХОБЛ. Кроме того, значительное число случаев этого заболевания не диагностируется на ранних этапах. Больные, как правило, обращаются за помощью в поздней стадии развития болезни [5].

СОАГС и ХОБЛ представляют собой два достаточно распространенных в клинической практике заболевания и сердечно-сосудистая коморбидность очень часто присутствует при каждом из них [12]. ХОБЛ является независимым фактором риска ИБС, включая острые сердечно-сосудистые заболевания, тяжелые аритмии и внезапную коронарную смерть [25, 43]. Развитие ХОБЛ предрасполагает к возникновению ночной гиповентиляции, особенно в стадию быстрого сна, и даже способствует повышению резистентности верхних дыхательных путей во время сна [53]. Пациенты с синдромом перекрёста, в отличие от пациентов с изолированными СОАГС или ХОБЛ, имеют худшие показатели ночной гипоксемии и гиперкапнии, у них быстрее развивается легочная гипертензия (ЛГ) и хроническая дыхательная недостаточность [1, 12]. Это впечатляет, поскольку синдром перекрёста ассоциирован с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с изолированной ХОБЛ [27]. Пациенты с синдромом перекрёста в 2,5 раза чаще имеют ночные тахикардии. У них доказана более высокая частота ночной смерти [52]. Тяжесть обструктивных нарушений дыхания и гиперинфляция коррелируют с нарушениями сна у больных с синдромом перекрёста [26, 53]. Кроме того, в отличие от пациентов с ХОБЛ, указанные осложнения у пациентов с синдромом перекрёста развиваются в более ранние сроки. Ночная гипоксемия у них чаще всего является результатом комбинации двух причинных факторов, поскольку степень ее выраженности превосходит значение гипоксемии пациентов, имеющих лишь одну из указанных патологий [8].

Эпидемиология. Исследования коморбидности СОАГС и ХОБЛ стали проводиться с 1982 года. М. Franceschi (1982 г.) предположил, что пациенты, страдающие ХОБЛ, могут иметь ночные дыхательные расстройства в виде СОАГС [18]. По данным Р. Levie(1983 г.) выявлено, что две различные формы обструкции дыхательных путей встречались у одних и тех же пациентов, но распространенность СОАГС у пациентов пульмонологических клиник не превышала таковую, отмечаемую среди популяции здоровых людей [50]. По данным исследования J. R. Straddling(1991г.) выявлено, что существует незначительная (около 1%) группа пациентов ХОБЛ, гипоксемия которых является непосредственным результатом СОАГС, а не REM-зависимой гиповентиляции [8]. Согласно другим результатам исследований, распространенность синдрома перекрёста в общей популяции взрослых людей составляет 1% [33], среди больных ХОБЛ СОАГС встречается не чаще, чем в общей популяции взрослых людей: у 1-5% мужчин и 0,5-2% женщин [42, 45, 46].

Однако за последние 25 лет произошли изменения в диагностике, определении и оценке критериев степени тяжести как ХОБЛ, так и СОАГС. Накапливается всё больше данных, что СОАГС гораздо чаще регистрируется у пациентов с ХОБЛ [41]. Среди пациентов с

синдромом обструктивного апноэ во сне ХОБЛ, по данным M. Lopes-Acevedo (2009 г.), встречается в 10-20% случаев [40], а по данным J. DeMiguel (2002 г.) этот показатель достигает 28,5% [30]. По последним данным, распространённость СОАГС у пациентов с тяжёлой степенью ХОБЛ значительно выше, чем сообщалось ранее. X. Soler и соавт. (2014 г.) обнаружили у 57% лиц с тяжёлой ХОБЛ, поступивших на реабилитацию, клинически значимый СОАГС [24].

Сон и патофизиология дыхания при синдроме перекрёста. Исследования по нарушению сна у пациентов с ХОБЛ встречаются в зарубежной литературе с 80-х годов. Было проведено несколько исследований субъективной оценки качества сна у данной категории людей, которые продемонстрировали, что пациенты с ХОБЛ чаще отмечают бессонницу, вдвое чаще употребляют снотворные препараты, у них более выраженная дневная сонливость [28, 35, 36, 48, 51]. M.E. Klink и соавторы (1994 г.) показали, что значительное число пациентов ХОБЛ с клинически выраженными ночными симптомами в виде кашля и дистанционных хрипов отмечают трудности засыпания и прерывистый сон. У 39% пациентов с ночным кашлем отмечались трудности засыпания или поддержания сна. При наличии одновременно двух симптомов (кашля и дистанционных хрипов) трудности засыпания или поддержания сна регистрировались у 53 % опрошенных, а 23% пациентов сообщили о чрезмерной дневной сонливости [29]. Исследования объективной оценки качества сна у пациентов ХОБЛ с помощью полисомнографии (ПСГ) документально подтвердили нарушение сна у данной категории пациентов. По результатам ПСГ у людей с ХОБЛ регистрировались фрагментации сна с частыми пробуждениями, снижение эффективности сна, укорочение представленности дельта сна и фазы быстрого сна, в сравнении со здоровыми людьми [7]. В исследовании Sleep Heart Health Study (2003 г.) отмечено, что у пациентов с умеренной степенью ХОБЛ дневная сонливость по шкале Эпворта существенно не отличалась от таковой у пациентов без ХОБЛ [46]. Это исследование было ограничено низким процентом субъектов с тяжелой степенью ХОБЛ и диагностические критерии основывались исключительно на одной спирометрии [31]. Однако по результатам ПСГ, у пациентов с ХОБЛ, были статистически значимые нарушения в структуре сна в сравнении с пациентами без ХОБЛ [46]. У пациентов с ХОБЛ в сочетании с СОАГС при оценке сонливости по шкале Эпворта баллы были значительно выше, по результатам ПСГ регистрировались статистически значимые нарушения структуры сна: снижение общего времени сна, снижение эффективности сна, более высокий индекс микропобуждений на ЭЭГ, в сравнении с пациентами с изолированным ХОБЛ [46].

Таким образом, результаты данных исследований демонстрируют, что у пациентов с лёгкой и умеренной степенью ХОБЛ субъективно качество сна страдает несущественно, несмотря на объективное нарушение структуры сна при проведении ПСГ. Однако при более тяжёлой степени тяжести ХОБЛ увеличивается частота предъявляемых жалоб на качество сна [31]. Считается, что многие факторы могут являться причиной гипоксемии во сне у пациентов ХОБЛ. Наиболее значимыми принято считать гиповентиляцию, уменьшение жизненной емкости легких и колебания вентиляционно-перфузионных отношений в различные фазы сна [6]. При сочетании СОАГС и ХОБЛ все показатели механики дыхания и газообмена хуже, чем в отдельных группах. Ночная гипоксемия у них чаще всего является результатом комбинации двух причинных факторов, поскольку степень ее выраженности превосходит значение гипоксемии пациентов, имеющих лишь одну из указанных патологий [6]. На фоне гипоксемии у пациентов с ХОБЛ и СОАГС (синдромом перекреста) происходят эпизоды обструкции на уровне глотки, формируя циклические «провалы» уровня кислорода (SaO_2) до критических цифр и ресатурации гемоглобина кислородом после эпизодов апноэ уже не происходит, как у пациентов с изолированным СОАГС. Эпизоды апноэ и гипопноэ сопровождаются разрушением измененной структуры сна у пациентов с синдромом перекреста [1, 6, 7]. Физиологические механизмы, происходящие во время сна, способствуют развитию гиповентиляции в ночной период даже у здоровых лиц. Основным механизмом нарушений газового состава крови во сне является альвеолярная гиповентиляция. Возникает тормозящее влияние коры головного мозга на двигательные мотонейроны, что относится и к дыхательным мышцам, меняется чувствительность хеморецепторов, снижается сила сокращения ды-

хательной мускулатуры, меняется легочная механика [32]. Это ведет к уменьшению альвеолярной вентиляции у здоровых лиц во сне вообще, а в период быстрого сна (rapid eyes movement – REM) альвеолярная вентиляция снижается на 40% от исходной.

Этот физиологический процесс усугубляется при ХОБЛ [15]. REM-зависимая альвеолярная гиповентиляция у пациентов с ХОБЛ более выражена, чем у здоровых добровольцев, в связи с частым поверхностным дыханием на фоне увеличенного физиологического «мертвого пространства», что является причиной периодически возникающих длительных эпизодов ночной гипоксемии у больных с ХОБЛ [1, 8]. Во время сна повышается сопротивление верхних дыхательных путей, что усиливает гиповентиляцию, особенно в период медленного сна (nonrapid eyes movement – NREM) [32]. При тяжелой ХОБЛ насыщение крови кислородом во время ночного сна может снижаться на 20% от исходной во время NREM сна и на 40% ниже во время REM сна [13]. Авторы заключают, что возрастание сопротивления верхних дыхательных путей при СОАГС приводит к повышению дыхательных усилий, а это в условиях дисфункции дыхательной мускулатуры у больных с ХОБЛ ведет к повышению работы дыхательной мускулатуры, усугублению гиповентиляции, нарастанию гипоксемии и гиперкапнии. Гиповентиляции способствует «невыгодное» положение диафрагмы, которое усугубляется в горизонтальном положении во время сна [32].

Неоднократно проводились исследования по корреляции дневной и ночной сатурации у пациентов ХОБЛ. При выраженной дневной гипоксемии ($PaO_2 < 55$ мм рт.ст.) и гиперкапнии, регистрировались критические снижения ночного насыщения кислородом, особенно во время фазы быстрого движения глаз – (REM сна) [34]. Эпизоды десатурации по длительности превышали 15 минут и снижались до критических значений сатурации – 60% или ниже. Ночные десатурация могут возникать в фазу nonREM сна, но, как правило, они менее выражены. У пациентов с ХОБЛ с легкой дневной гипоксемией (PaO_2 от 60 до 70 мм рт.ст.), эпизоды десатурации во время ночного сна также распространены, но падение насыщения кислорода не так выражены и составляют примерно 88% [37, 49, 50, 54]. Имеются также данные о нарушении центральной регуляции дыхания у пациентов с ХОБЛ во время сна, что вносит свой вклад в развитие гиповентиляционных нарушений [15].

Отрицательное внутригрудное давление, нарастающее во время апноэ, вследствие продолжающихся попыток дыхания через закрытые дыхательные пути, также способствует изменениям внутрисердечной гемодинамики [10]. По данным J.W. Shepard (1985 г.), при сочетании СОАГС с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) резервы коронарного кровотока во время апноэ существенно напряжены, и миокард находится в условиях максимальной гипоксии, что совпадает с максимальной симпатической активностью, создавая предпосылки для нарушений ритма [44]. Следствием сочетания ХОБЛ и СОАГС является обструкция нижних дыхательных путей с ротоглоточной обструкцией – «синдром перекрёста», что приводит к тяжёлой ночной гипоксемии, которая, в свою очередь, является пусковым механизмом нарушений ритма сердца, ночной смерти [38]. В исследовании B.Sharma (2013 г.) показано, что у пациентов с синдромом перекрёста масса миокарда правого желудочка сердца больше, чем у пациентов с изолированным ХОБЛ [17]. J.M. Marin и его коллеги (2010 г.) опубликовали данные 9-летнего исследования у пациентов с нелеченным тяжелым СОАГС в сочетании с ХОБЛ. Авторы получили 4-5-ти кратное увеличение нефатальных сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт, операция коронарного шунтирования или баллонной ангиопластики) и 3-х кратное увеличение фатальных осложнений (смерть от инфаркта миокарда или инсульта) у пациентов с синдромом перекрёста. Также авторы сообщили, что СОАГС является не только предиктором заболеваемости и смертности у пациентов с ХОБЛ, но и увеличивает частоту обострений и госпитализации, в сравнении с пациентами с изолированной ХОБЛ [39]. Работы С. Mermigkis и соавторов (2007г.) показали, что в дополнение к повышенной заболеваемости и смертности у пациентов с синдромом перекрёста, они также отмечали значительно худшее качество жизни по сравнению с контрольной группой с изолированной ХОБЛ [23].

Показания для проведения полисомнографии при ХОБЛ. Полисомнографическое исследование (ПСГ) является на сегодняшний день одним из самых мощных инструментов в исследовании расстройств сна и сопровождающих сон физиологических состояний [2].

У пациентов с ХОБЛ необходимо уточнять качество сна, с особым акцентом выявлять симптомы апноэ сна, включая осложнения: дневную сонливость, утренние головные боли, храп. Если симптомы встречаются, этим пациентам показана ПСГ. Кроме того, по рекомендации GOLD необходимо проводить ПСГ при наличии правожелудочковой недостаточности, лёгочной гипертензии при ХОБЛ[19].

В целом показаниями к проведению исследования сна являются [1, 4, 14, 21]:

- ХОБЛ с PaO_2 во время бодрствования <55 мм рт.ст. ($SpO_2 < 90\%$), осложненная легочной гипертензией, правожелудочковой недостаточностью, или полицитемией; при длительной кислородотерапии;
- Вторичные рестриктивные дыхательные нарушения на фоне нейромышечных расстройств и усталости грудной мускулатуры с осложнениями в виде хронической гиповентиляции, полицитемии, легочной гипертензии, нарушений сна, утренних головных болей, дневной усталости или избыточной дневной сонливости;
- Нарушения дыхательного контроля с $PaCO_2$ во время бодрствования выше 45 ммрт.ст. и осложнения в виде легочной гипертензии, полицитемии, нарушений сна, утренних головных болей, дневной усталости или избыточной дневной сонливости;
- Выраженный синдром избыточной дневной сонливости или манифестирующие проявления ночной бессонницы (инсомнии).
- Ночная циклическая бради-тахи-аритмия, ночные нарушения атриовентрикулярной проводимости, вентрикулярная эктопия, сопровождающиеся частыми эпизодами ночных пробуждений.

В амбулаторных условиях в качестве скрининговых методов обследования может проводиться пульсоксиметрия, кардиореспираторный мониторинг. Кардиореспираторный мониторинг позволяет детально оценить функцию дыхания и сердечно-сосудистой системы во время ночного сна и требует регистрации как минимум четырех параметров: дыхательных усилий, дыхательного воздушного потока, сатурации и ЭКГ или ЧСС. Этот метод дает возможность проводить дифференциальную диагностику центрального и обструктивного апноэ сна, а также оценку различных нарушений ритма и проводимости сердца, ассоциированных с дыхательными нарушениями [9]. Скрининг синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ является простым методом диагностики и его необходимо внедрять в практическую медицину, чтобы достичь повторных госпитализаций в этой популяции пациентов [16].

Заключение. Коморбидность хронической обструктивной болезни лёгких и синдрома обструктивного апноэ сна высока и является состоянием взаимного отягощения. Сочетание ХОБЛ и СОАГС быстрее приводит к утяжелению дыхательной недостаточности, ускоряет процесс развития легочной гипертензии и сердечной недостаточности, увеличивает риск внезапной смерти. У пациентов с синдромом перекреста нарушается структура и качество сна, и жизни в целом. Это важно, так как любой специалист, участвующий в процессе диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ должен оценивать качество и гигиену сна пациентов, своевременно проводить современные методы диагностики нарушения сна и дыхания во сне. Признание важности коррекции нарушений сна и синдрома апноэ сна поможет врачам в лечении пациентов ХОБЛ и позволит улучшить качество жизни этой категории больных.

Литература:

1. Бабак С.Л. Дыхательные расстройства в период сна у больных с хронической обструктивной болезнью легких / С.Л. Бабак, Л.А. Голубев, М.В. Горбунова // Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. –М.: Атмосфера, 2008. – С. 502–512.

2. Бабак С.Л. Полисомнография в клинике внутренних болезней / С.Л. Бабак, С.В. Стеблецов, А.Г. Чучалин // Актуальные вопросы клинической медицины : материалы науч.-практ. конф. – М., 1996. – С. 90-96
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.): пер. с англ. / под ред. А.С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2015. – 92 с.
4. Пульмонология : нац. рук. / ред. А.Г.Чучалин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 782 с.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс] / Российское респираторное общество. – 2014. – Режим доступа : <http://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/COPD2014may2.pdf> (20мая 2016).
6. Хроническая обструктивная болезнь легких : клин. рекомендации / ред. А. Г.Чучалин. – М. : Атмосфера, 2003. – 168 с.
7. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких / А.Г.Чучалин. –М. : Медицина, 1998. – 223 с.
8. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких/ А.Г.Чучалин. – М.: БИНОМ, 2000. – 510 с.
9. Шнайдер Н.А. Современные подходы к диагностике апноэ-гипопноэ сна / Н.А. Шнайдер, Е.А.Кантимирова, О.В.Алексеева // Вестник клинической больницы № 51. – 2014. – №5. – С. 37-41.
10. Явелов И.С. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания / И.С. Явелов, Н.А. Грацианский // Кардиология. – 1997. – № 2. – С. 61-70.
11. AASM criteria for scoring respiratory events: interaction between apnea sensor and hypopnea definition / A.T. Thornton [et al.] // Sleep. – 2012. – Vol. 35, № 3. – P. 425–432.
12. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome /A. Chaouat [et al.]//Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 151, № 1. – P.82–86.
13. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation /H.F. Becker [et al.] //Am. J. Respir. Crit. Care Med.–1999. – Vol.159. – P.112.
14. Celli B.R. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper / B.R.Celli, W. MacNee//Eur.Respir. J.– 2004. – Vol. 23, №6. – P.932–946.
15. Douglas N.J. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease / N.J. Douglas // Principles and practice of sleep medicine /N.J. Douglas [et al.]. – 4th ed. – Philadelphia : Elsevier Saunders, 2005. – P. 1122–1135.
16. Early recognition of obstructive sleep apnea in patients hospitalized with COPD exacerbation is associated with reduced readmission / J. Konikkara [et al.] // Hosp. Pract. – 2016. – Vol. 44, № 1. – P. 41–47.
17. Evaluation of right ventricular remodeling using cardiac magnetic resonance imaging in co-existent chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea / B. Sharma [et al.] // COPD. – 2013. – Vol. 10, № 1. – P. 4–10.
18. Excessive daytime sleepiness: a 1-year study in an unselected inpatient population / M. Franceschi [et al.] // Sleep. –1982. – Vol. 5, №3. – P. 239–247.
19. Ezzie M.E. Sleep and Obstructive Lung Diseases / M.E.Ezzie, J.P. Parsons, J.G. Mastronarde // Sleep Med.Clin. – 2008. – Vol. 3, № 4. – P.505–515.
20. Flenley D.C. Sleep in chronic obstructive lung disease // Clin. Chest Med. – 1985. – Vol. 6, № 4. – P. 651–661.
21. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary / K. F. Rabe [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 176, № 6. – P. 532–555.
22. Guilleminault C. Sleep apnoea syndromes / C. Guilleminault, W.C. Dement // N. Y.: Alan R. Liss Inc., 1978. – 374 p.

23. Health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome) / C. Mermigkis [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* –2007. – Vol. 61, №2. – P. 207–211.
24. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe COPD. D 39 connecting the dots: drawing lines between COPD and comorbid conditions / X. Soler [et al.] // *Am. Thoracic Society.* – 2014. – A5844-A.
25. Huiart L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa // *Chest.* – 2005. Vol. 128. – P. 2640–2646.
26. Hyperinflation is associated with lower sleep efficiency in COPD with co-existent obstructive sleep apnea / J.S. Kwon [et al.] // *COPD.* – 2009. – Vol. 6, № 6. – P. 441–445.
27. Impact of CPAP use and age on mortality in patients with combined COPD and obstructive sleep apnoea: the overlap syndrome / M.L. Stanchina [et al.] // *J. Clin. Sleep Med.* – 2013. – Vol. 9, № 8. – P.767–772.
28. Klink M.E. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases / M.E. Klink, S.F. Quan // *Chest.* – 1987. – Vol. 91, № 4. – P. 540–546.
29. Klink M.E. The relation of sleep complaints to respiratory symptoms in a general population/ M.E. Klink, R. Dodge, S.F. Quan // *Chest.*– 1994. – Vol. 105, №1. – P. 151–154.
30. Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on lung function in patients with overlap syndrome /J. De Miguel [et al.] // *Sleep Breath.* – 2002. – Vol. 6, № 1. – P. 3–10.
31. Malhotra A. On the cutting edge of obstructive sleep apnoea: where next? / A. Malhotra, J. E. Orr, R.L. Owens // *Lancet Respir. Med.* – 2015. –Vol. 3, № 5. – P. 397–402.
32. McNicholas W. T. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180, № 8. – P. 692–700.
33. McNicholas W. T. Impact of sleep in COPD // *Chest.* – 2000. – Vol. 117, № 2. – P. 485–535.
34. Mulloy E. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD / E. Mulloy, W.T. McNicholas // *Chest.*– 1996. – Vol. 109, №2. – P. 387–394.
35. Night sleep of patients with chronic ventilatory failure and age matched controls: number and duration of the EEG episodes of intervening wakefulness and drowsiness / V. Brezinova [et al.] // *Sleep.* – 1982. – №5. – P.123.
36. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease / W.Cormick [et al.] // *Thorax.* – 1986. – Vol. 41, № 11. – P. 46–854.
37. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mm Hg / E.C. Fletcher [et al.] // *Chest.* – 1987. – Vol. 92, № 4. – P. 604–608.
38. Obstructive sleep apnea and recurrence of atrial fibrillation / R. Kanagala [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 20. – P. 2589–2594.
39. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome / J.M. Marin [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2010. – Vol. 182, № 3. – P. 325–331.
40. Overlap syndrome: an indication for sleep studies? : A pilot study / M.N. Lopez-Acevedo [et al.] // *Sleep Breath.* – 2009. – Vol. 13, № 4. – P. 409–413.
41. Owens R.L. Sleep-disordered Breathing and COPD: the overlap syndrome / L. R. Owens, A. Malhotra // *Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 55, № 10. – P. 1333-1346.
42. Parati G. Sleep apnea: eidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk / G. Parati, C. Lombardi, K. Narkiewicz // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2007. – Vol. 293, № 4. – P. 1671–1683.
43. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care/ J.R.Feary [et al.] // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65, № 11. – P.956–962

44. Relationship of ventricular ectopy to oxygemoglobin desaturation in patients with sleep apnea / J.W. Shepard [et al.] // *Chest*. – 1985. – Vol. 88, № 3. – P. 335-340.
45. Shteinberg M. The overlap syndrome: obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease / M. Shteinberg, D. Weiler-Ravel, Y. Adir // *Harefuah*. – 2009. – Vol. 148, № 5. – P. 333–338.
46. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease / M.H. Sanders [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2003. – Vol. 167, № 1. – P. 7-14.
47. Sleep quality, carbon dioxide responsiveness and hypoxaemic patterns in nocturnal hypoxaemia due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without daytime hypoxaemia / K. Sandek [et al.] // *Respir Med*. – 1999. – Vol. 93, №2. – P. 79-87.
48. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy / J. Fleetham [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis*. – 1982. – Vol. 126, № 3. – P. 429–433.
49. Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia / A. Chaouat [et al.] // *Eur. Respir. J*. – 1997. – Vol. 10, № 8. – P. 1730–1735.
50. Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients / P. Levi-Valensi [et al.] // *Eur. Respir. J*. – 1992. – Vol. 5, №3. – P. 301–308.
51. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema / P.M. Calverley [et al.] // *Am Rev Respir Dis*. – 1982. – Vol. 126, №2. – P. 206–210.
52. Tkacova R. Clinical presentations of OSA in adults. In *Sleep Apnea* // *Eur. Respir. Mon*. – 2010. – № 50. – P. 86–103.
53. Tsai S.C. Lung hyperinflation and sleep quality in the overlap syndrome / S. C. Tsai, T. Lee-Chiong // *COPD*. – 2009. – Vol. 6, № 6. – P. 419–420.
54. Vos P.J. Predictors for nocturnal hypoxaemia (mean SaO₂ < 90%) in normoxic and mildly hypoxic patients with COPD / P.J. Vos, H.T. Folgering, C.L. van Herwaarden // *Eur. Respir. J*. – 1995. – Vol. 8, №1. – P. 74–77.