

## Проблема синдрома обструктивного апноэ во сне у пациентов с бронхиальной астмой

Е.Г. ШЕЛУДЬКО, Д.Е. НАУМОВ, Ю.М. ПЕРЕЛЬМАН, В.П. КОЛОСОВ

ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», Благовещенск, Россия

### Аннотация

Бронхиальная астма (БА) и синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) — одни из самых распространенных хронических заболеваний дыхательной системы. Они имеют общие факторы риска, к которым относятся ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и нарушение носового дыхания (аллергические риниты, синуситы). При этом экспериментальные данные показывают общие патофизиологические звенья этих заболеваний: вовлечение в процесс дыхательных путей, системный воспалительный ответ, а также реализация нейромеханических рефлексов. Таким образом, очевиден синергизм этих заболеваний, который влияет на симптомы у пациентов, ответ на терапию и прогноз. Имеющиеся данные позволяют обсуждать необходимость выявления и лечения СОАС у пациентов с БА. Учитывая высокую распространенность СОАС у пациентов с тяжелой БА, можно предположить, что лечение СОАС может снизить количество обострений, улучшить качество жизни и уменьшить число случаев трудно контролируемой БА. Для врачей практического здравоохранения очень важно оценивать факторы риска, такие как масса тела, заложенность носа, наличие ГЭРБ, а также применять инструменты скрининга для более эффективного использования ресурсов здравоохранения. Учитывая известные положительные эффекты от CPAP-терапии в непродолжительных исследованиях, будущие работы должны быть направлены на изучение воздействия CPAP-терапии на симптомы БА в долгосрочной перспективе, а также активнее исследовать влияние препаратов для лечения БА на течение СОАС.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, синдром обструктивного апноэ во сне, патогенез, лечение, CPAP-терапия.

## The problem of obstructive sleep apnea syndrome in asthmatic patients

E.G. SHELUDKO, D.E. NAUMOV, Yu.M. PERELMAN, V.P. KOLOSOV

Far Eastern Research Center for Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk, Russia

Asthma and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) are one of the most common chronic respiratory diseases. These have common risk factors that include obesity, gastroesophageal reflux disease (GERD) and impaired nasal breathing (allergic rhinitis, sinusitis). At the same time, experimental evidence demonstrates common pathophysiological mechanisms of these diseases, such as involvement in the process of the respiratory tract, a systemic inflammatory response, and implementation of neuromechanical reflexes. Thus, there is an obvious synergism between these conditions, which affects symptoms, response to therapy, and prognosis. The available data allow discussion on whether there is a need to identify and treat OSAS in asthmatic patients. By keeping in mind the high incidence of OSAS in patients with severe asthma, it may be suggested that treatment for OSAS can reduce the number of exacerbations, improve the quality of life, and decline the number of obstinate asthma cases. It is very important for general practitioners to assess risk factors, such as body weight, nasal stuffiness, and GERD, and to utilize screening tools for more efficient use of healthcare resources. Considering the known positive effects of CPAP therapy in short-term studies, future investigations should focus on the impact of CPAP therapy on asthma symptoms in the long-term, as well as on the effects of asthma drugs on the course of OSAS.

*Keywords:* asthma, obstructive sleep apnea syndrome, pathogenesis, treatment, CPAP therapy.

БА — бронхиальная астма  
БАЛЖ — бронхоальвеолярная лаважная жидкость  
ГКС — глюкокортикостероиды  
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ДДМА — длительно действующие антагонисты мускариновых рецепторов  
ДИ — доверительный интервал  
ИАГ — индекс апноэ/типопноэ  
ИМТ — индекс массы тела  
КЖ — качество жизни  
ЛТ — лейкотриены

ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
ОШ — отношение шансов  
СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне  
СРБ — С-реактивный белок  
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких  
CPAP-терапия (continuous positive airway pressure) — создание непрерывного положительного давления в дыхательных путях  
P<sub>cm</sub> — пассивное критическое давление закрытия верхних дыхательных путей

По всему миру страдают бронхиальной астмой (БА) приблизительно 100–150 млн человек, что эквивалентно населению Российской Федерации, и это число постоянно растет. Во всем мире смертность от БА достигла более 180 тыс. случаев в год [1]. В России распространенность БА среди взрослого населения колеблется от 5,6 до 7,3% [2]. Долгосрочной целью лечения больных

БА является достижение контроля над симптомами и уменьшение риска обострений [3]. Однако, несмотря на огромные успехи в этом направлении, проблема контроля остается по-прежнему нерешенной.

Свой вклад в нестабильное течение БА вносят сопутствующие заболевания, влияние которых на симптомы БА неоспори-

мо, а их специфическое воздействие на патогенез продолжает активно изучаться [4]. В настоящее время среди наиболее известных сочетанных состояний выделяют аллергический ринит, синусит, гастроэзофагальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), ожирение, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), депрессии, никотиновую зависимость и др. [5]. В отличие от перечисленных патологий, синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) при БА, несмотря на существенную распространенность, долгое время оставался за пределами научного и клинического интереса.

СОАС как синдром, характеризующийся эпизодами коллапса верхних дыхательных путей во время сна и сопровождающийся развитием переходящих апноэ, гипоксемией, гиперкапнией, колебаниями внутригрудного и системного артериального давления, а также пробуждениями и фрагментацией сна, описан более 30 лет назад [6–8].

Распространенность СОАС варьирует в различных исследованиях и часто может быть оценена лишь косвенно. Внимание к СОАС вне медицины сна стало увеличиваться после публикации результатов нескольких эпидемиологических исследований, показавших связь между храпом — одним из основных симптомов СОАС, артериальной гипертонией и другими ССЗ [9–13]. А когда через несколько лет популяционные исследования показали неожиданно высокую распространенность СОАС, ситуация кардинально изменилась и СОАС перестал игнорироваться системой здравоохранения [14]. Так, одно из первых эпидемиологических исследований показало, что распространенность СОАС в США достигает 2–4% у женщин и 3–7% у мужчин [15], что сравнимо с распространенностью БА, а в отдельных исследованиях и превышает ее, достигая 4–17% у женщин и 9–50% у мужчин в США [16]. В других странах наблюдается сходная картина. Например, в Австралии распространенность СОАС достигает 19% среди мужчин и 15% у женщин [17], а в Корее — 27 и 16% соответственно [18]. В нашей стране крупные эпидемиологические исследования по оценке распространенности СОАС не проводились.

В последнее время выполнен ряд исследований в области изучения взаимосвязи СОАС и БА. Так, в работе М. Fitzpatrick и соавт. [19] 11% больных БА сообщили о частом храпе и частом засыпании при вождении автомобиля. В другом исследовании у больных БА храп отмечался у 54% (в контрольной группе у 41,4%), а апноэ — у 16,7% (в контрольной группе у 7%) [20]. М. Teodorescu и соавт. [21] обследованы 244 пациента с БА, среди которых 37% страдали храпом, а 44% продемонстрировали высокий риск наличия СОАС. Риск развития СОАС возрастал с увеличением степени тяжести БА, при наличии ГЭРБ и использовании стероидных препаратов. В сходном исследовании 472 пациента с БА проходили анкетирование для выявления нарушений сна и оценки контроля над течением БА. Анализируя полученные данные, исследователи обнаружили, что пациенты с неконтролируемым течением БА имеют высокий риск развития СОАС (отношение шансов — ОШ — 3,60 при 95% доверительном интервале — ДИ от 2,16 до 5,98;  $p=0,0001$ ). С учетом коррекции на ожирение и ГЭРБ ОШ составляло 2,87 (при 95% ДИ от 1,54 до 5,32) [22]. J. Julien и соавт. [23] проверили гипотезу, предполагающую, что распространенность и тяжесть СОАС выше у пациентов с тяжелой БА, сравнивая 26 пациентов с тяжелой, 26 со среднетяжелой БА и 26 без БА того же возраста и аналогичным индексом массы тела (ИМТ). Исследование показало, что у 88% пациентов в группе с тяжелой БА, у 58% со среднетяжелой БА и у 31% без БА имелось более 15 ночных эпизодов апноэ/гипопноэ в час, что является критерием СОАС средней степени тяжести. В одном из последних проспективных исследований продемонстрировано, что, помимо более высокой распространенности, риск развития СОАС в популяции больных БА увеличивается в 1,39 раза по

сравнению со здоровой группой [24]. Отмечено, что пациенты с БА в 2 раза чаще, чем в общей популяции, предъявляют жалобы на дневную сонливость и плохой сон, частые пробуждения, чувство нехватки воздуха, ночной кашель, ночные приступы удушья, давление в груди [25]. Не остается без внимания и обратная ситуация. Так, изучена распространенность БА у пациентов с СОАС — из 606 пациентов (средний возраст  $40 \pm 14,5$  года) БА имела у 213 (35,1%) [26].

Приведенные данные позволяют говорить о необходимости выявлять СОАС и проводить лечение больных как минимум с тяжелой, трудно контролируемой БА. Именно такие пациенты обращаются за неотложной помощью в 15 раз чаще и госпитализируются в 20 раз чаще [27, 28], чем пациенты со среднетяжелой БА, являясь существенным бременем для современного здравоохранения. Учитывая высокую распространенность СОАС у пациентов с тяжелой БА, можно предположить, что лечение СОАС поможет снизить количество обострений, улучшить качество жизни (КЖ) и уменьшить число случаев трудно контролируемой БА.

В настоящее время терапия, направленная на создание непрерывного положительного давления в дыхательных путях — CPAP-терапия (continuous positive airway pressure) наиболее эффективный метод лечения СОАС [29]. В проведенных исследованиях показано, что у пациентов с БА, получавших CPAP-терапию, средний объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) до и после бронходилатационной пробы выше, чем у тех же больных в период без CPAP-терапии [30]. Положительное влияние CPAP-терапии включает механические и нейромеханические эффекты, подавление гастроэзофагеального рефлюкса, локальные и системные противовоспалительные эффекты (в том числе снижение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов, хемокинов и фактора роста эндотелия сосудов), улучшение функции сердца, снижение уровня лептина, уменьшение массы тела, восстановление сна [31].

Механический эффект CPAP-терапии проявляется в увеличении функциональной остаточной емкости легких, что может способствовать уменьшению сократимости гладкой мускулатуры дыхательных путей [32, 33]. Кроме того, во время лечения повышается эффективность сна, купируются эпизоды снижения внутригрудного давления, уменьшается число пробуждений и связанных с этим движений, способствующих забросу содержимого желудка в пищевод, в результате частота эпизодов ГЭРБ значительно снижается вплоть до полного прекращения рефлюкса [34].

Как известно, эпизоды гипоксии и реоксигенации, характерные для СОАС, подавляют активность эндотелиального оксида азота и активируют экспрессию различных вазоактивных веществ, таких как эндотелин-1 и ангиотензин II [35], а также способствуют увеличению уровня провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка (СРБ) [36]. Недавно опубликованы данные о потенциально полезном влиянии CPAP-терапии на функцию эндотелия уже после 3 мес лечения [29]. Что касается воспаления, то в большинстве проведенных исследований, на фоне CPAP-терапии отмечается снижение уровня системных воспалительных маркеров (например, СРБ,  $\alpha$ -фактора некроза опухоли, интерлейкина-6) [29, 36]. Таким образом, CPAP-терапия играет значительную роль в снижении системного воспаления и риска развития ССЗ у больных СОАС и БА.

Важно отметить, что не только лечение СОАС влияет на течение БА, но и наоборот. Препаратами выбора при лечении больных БА являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС). Как известно, они вызывают зависимый от дозы эффект, проявляющийся дисфонией, ввиду миопатических изменений аддукторов голосовых связок [37]. Таким образом, вполне возможно, что терапия ингаляционными ГКС негативно влияет на верхние дыхательные пути, во-первых, вызывая миопатию расширителей гортани, а также *m. genioglossus*, аналогично миопатии аддукторов голосовых связок, и, во-вторых, вызывая перераспределение жи-

*Сведения об авторах:*

Наумов Денис Евгеньевич — к.м.н., с.н.с.

Перельман Юлий Михайлович — д.м.н., проф., зав. лаб. функциональных методов исследования дыхательной системы

Калосов Виктор Павлович — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, директор

*Контактная информация:*

Шелудько Елизавета Григорьевна — аспирант; 675000 Амурская обл., г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

ра в области шеи вследствие системной абсорбции препарата [38]. В свою очередь дисфункция мышц расширителей верхних дыхательных путей, в условиях сужения их просвета за счет повышенного давления из-за отложения жира, предрасполагает к окклюзии верхних дыхательных путей во время сна, т.е. к развитию эпизодов апноэ. Тем не менее исследования в этой области пока малочисленны и, как правило, краткосрочны, а их результаты противоречивы. Так, одно из исследований показало значительное снижение индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) как основного критерия тяжести СОАС, и индекса десатурации в ночное время с одновременным увеличением ОФВ<sub>1</sub> и суточного рСО<sub>2</sub> ( $p < 0,05$ ) при приеме ингаляционных ГКС у больных с синдромом перекреста ХОБЛ и СОАС. Между тем ИМТ, окружность шеи и талии после 3-месячного курса ингаляционных ГКС значительно не изменились [39]. По другим данным, у больных БА, получавших ингаляционные ГКС постоянно, по сравнению с пациентами, принимавшими ингаляционные ГКС курсами на протяжении 2 лет и более, индекс респираторных нарушений (ИРН) оказался выше ( $21,4 \pm 3,4$  и  $11,1 \pm 1,6$  соответственно;  $p < 0,04$ ), а минимальное насыщение крови кислородом в течение ночи — ниже ( $89,2 \pm 1,4$  и  $94,6 \pm 0,6\%$  соответственно;  $p < 0,001$ ) [40]. В исследовании М. Teodorescu и соавт. [41] пациенты со среднетяжелой БА получали лечение максимальными дозировками флутиказона пропионата в течение 16 нед, после чего у них оценивали пассивное критическое давление закрытия верхних дыхательных путей ( $P_{\text{св}}$ , мм вод.ст.), силу передней и задней части языка ( $P_{\text{мг}}$ , кПа) и выносливость передней и задней части языка ( $T_{\text{мг}}$ , с), трем пациентам выполнена магнитно-резонансная томография для оценки объема жировой ткани вокруг верхних дыхательных путей. В результате у 2 пациентов отмечалось увеличение объема жировой ткани на 20,6 и 15,4% соответственно. Несмотря на это, показатель  $P_{\text{св}}$  в целом улучшился, т.е. стал отрицательным ( $-8,2 \pm 1,1$  и  $-12,2 \pm 2,2$  см вод.ст.;  $p = 0,04$ ), сила языка увеличилась (передняя часть языка  $p = 0,02$ ; задняя часть языка  $p = 0,002$ ), но выносливость ухудшилась (передняя часть языка  $p = 0,0007$ ; задняя часть языка  $p = 0,06$ ). Помимо этого, улучшился контроль над течением БА. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии ингаляционных ГКС на СОАС, проявляющемся противовоспалительным действием на верхние и нижние дыхательные пути, уменьшением сопротивления при носовом дыхании, уржением ночных приступов удушья, гипертрофией мышечных волокон, участвующих в поддержании тонуса верхних дыхательных путей. Однако у ряда пациентов Perit не изменилось или, наоборот, увеличилось, одновременно со снижением выносливости языка. Следовательно, можно предположить, что достигнутые положительные эффекты ингаляционных ГКС актуальны лишь в краткосрочной перспективе. При этом более длительный курс ингаляционных ГКС может быть сопряжен с атрофией мышц, снижением тонуса тканей и накоплением жира вокруг верхних дыхательных путей, что приведет к их ремоделированию, и в результате к неспособности поддержания открытого состояния верхних дыхательных путей во время сна. Кроме того, описанные изменения могут влиять на жевание и глотание [41]. Неоспоримо, что благодаря применению ингаляционных ГКС миллионам людей, страдающих БА, получили эффективное средство лечения, однако, возможно, стоит быть более консервативными при назначении препаратов данной группы, ограничиваясь минимальными дозировками с учетом возможных побочных эффектов у лиц с признаками СОАС.

Еще одной общей точкой приложения в лечении СОАС и БА могут являться мускариновые рецепторы. Известно, что у пациентов с СОАС повышен тонус блуждающего нерва во время сна, и это вызывает ночные приступы БА. Механика стимуляции блуждающего нерва при СОАС схожа с маневром Мюллера (попыткой после глубокого выдоха произвести вдох с закрытыми ноздрями и голосовой щелью), что приводит к снижению внутригрудного давления и стимуляции блуждающего нерва [42, 43]. Это приводит к раздражению мускариновых рецепторов, расположенных в дыхательных путях, и вызывает обструкцию бронхов [44, 45]. Таким образом, подавление повышенного тонуса блуждающего нерва ингаляционными антихолинэргическими препаратами у больных БА и СОАС, возможно, позволит уменьшить

число ночных приступов удушья и дозы ингаляционных ГКС. Исследования показали, что использование ингаляционных антихолинэргических препаратов приводит к увеличению ОФВ<sub>1</sub> и уменьшению пиковой скорости выдоха в утренние часы [46]. В последнее время возобновились исследования по применению длительно действующих антагонистов мускариновых рецепторов (ДДМА), продемонстрировавших потенциально положительные эффекты препаратов данной группы на течение БА. Отмечено, что частота обострений, требующая применения пероральных ГКС, ниже у пациентов, получавших ДДМА, по сравнению с теми, кто получал ту же дозу ингаляционных ГКС в виде монотерапии. Клинически значимые побочные эффекты, обусловившие необходимость госпитализации, были редкими, и, кроме того, недостоверно определена их причина, поскольку возникшие побочные эффекты могли быть также связаны с приемом ингаляционных ГКС. Дополнительная терапия ДДМА не продемонстрировала очевидных преимуществ в улучшении КЖ и контроля над течением БА, однако сопровождалась улучшением вентиляционной функции легких по сравнению с таковой на фоне монотерапии ингаляционными ГКС [47]. Несмотря на положительный эффект от применения ДДМА, окончательных выводов о пользе препаратов данной группы нет, также как нет информации о том, на какой степени следует применять ДДМА, для какого фенотипа БА и при каких сопутствующих заболеваниях. Вероятно, наличие СОАС у пациентов с ночными приступами удушья может стать одним из показаний к дополнительному назначению ДДМА в составе комбинированной терапии.

Как указано ранее, общим в патогенезе заболеваний является воспаление. Воспалительный процесс при БА поддерживается многими провоспалительными медиаторами, однако ключевую роль при этом играют цистеиновые лейкотриены (ЛТ). Они являются мощными бронхоконстрикторами, а также участвуют в повышении проницаемости сосудов и гиперсекреции слизи, высвобождении нейротоксинов, ухудшают мукоцилиарный клиренс, влияют на активацию эозинофилов и вызывают гипертрофию гладкой мускулатуры бронхов. Бронхопровокация у пациентов с БА приводит к увеличению в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) концентрации ЛТС<sub>4</sub>, которая коррелирует с увеличением количества эозинофилов в дыхательных путях [48]. Поэтому использование антилейкотриеновых препаратов при лечении БА закономерно и давно закрепилось в клинической практике.

У больных СОАС роль эйкозаноидов остается неясной, несмотря на то что в исследованиях отмечено повышение их уровня в периферической крови, моче, БАЛЖ и т.д. Так, при анализе конденсата выдыхаемого воздуха получены следующие результаты: у пациентов с легкими нарушениями дыхания во сне отмечался более высокий уровень ЛТВ<sub>4</sub> ( $66,4 \pm 19,1$  пг/мл;  $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой ( $27,8 \pm 3,7$  пг/мл;  $p < 0,01$ ). Уровни ЛТС<sub>4</sub>, ЛТД<sub>4</sub>, ЛТЕ<sub>4</sub> также повышены у пациентов с признаками СОАС легкой степени [49].

Исследования по использованию антилейкотриеновых препаратов у пациентов с СОАС немногочисленны и чаще проведены на детской популяции. Так, обследован 3071 ребенок в возрасте 2–16 лет. У 836 детей диагностирован СОАС легкой степени тяжести, 752 получали противовоспалительную терапию (монтелукаст внутрь + интраназальный ГКС) в течение 12 мес. Из 445 пациентов, которые явились на повторную полисомнографию и не нарушали протокола исследования, более чем у 80% отмечалось улучшение, ИАГ снизился с  $4,4 \pm 2,0$  до  $1,4 \pm 0,09$  ( $p < 0,1$ ). Из них у 62% отмечено снижение ИАГ  $< 1$ , что соответствует норме. Лишь у 76 (17,1%) детей не получено улучшение либо ухудшение. Таким образом, участие ЛТ в патогенезе обоих заболеваний неоспоримо, а применение препаратов, блокирующих биосинтез ЛТ, или антагонистов лейкотриеновых рецепторов у больных БА с СОАС обосновано и позволит улучшить контроль над течением заболевания у пациентов данной категории [50].

Исследования в области лечения СОАС и БА активно продолжаются. Еще предстоит узнать влияние других групп препаратов, например метилксантинов, на течение СОАС и БА, что в конечном итоге позволит разработать единую схему ведения таких пациентов, а возможно и выделить отдельный фенотип БА.

БА и СОАС все чаще становятся объектом внимания общественного здравоохранения в силу высокой распространенности и смертности. Последствия этих заболеваний тяжелым бременем ложатся на бюджет здравоохранения и служат причиной серьезных социально-экономических последствий для общества. Изложенные данные демонстрируют, что СОАС является фактором риска обострений и утраты контроля при БА а БА в свою очередь способствует развитию СОАС, что обуславливает взаимное отягощение двух заболеваний. Обилие литературы, описывающей неблагоприятные последствия для здоровья при СОАС, подчеркивает необходимость его ранней диагностики и лечения. Ввиду малой доступности и высокой стоимости ночной полисомнографии, которая считается «золотым стандартом» диагностики СОАС [51], клиницистам важно знать предрасполагающие факторы для развития СОАС, объективные данные в пользу этого заболевания,

уметь пользоваться шкалами и опросниками, что в итоге позволит более эффективно использовать ресурсы здравоохранения.

Остается много спорных вопросов: что же первично — БА или СОАС, какую тактику ведения пациентов выбирать при сочетании этих заболеваний, до конца не раскрыта патофизиология, обуславливающая сочетанность заболеваний. Однако, несмотря на постоянный рост заболеваемости и очевидные положительные эффекты одновременной терапии БА и СОАС, крупные проспективные рандомизированные и контролируемые исследования не проводились. Еще предстоит приложить усилия, которые в конечном итоге позволят ответить на перечисленные вопросы, а самое главное — разработать «золотые стандарты» в диагностике и лечении больных БА с СОАС.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs206/en/>
2. Хаитова Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2014\\_Aug12.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf). Date last accessed: May 18, 2014.
4. Boulet LP, Boulay MÈ. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5(3):377-393.
5. Prosser R, Carleton B, Smith A. The comorbidity burden of the treated asthma patient population in British Columbia. *Chronic Dis Can.* 2010;30(2):46-55.
6. Crummy F, Piper AJ, Naughton MT. Obesity and the lung: Obesity and sleep disordered breathing. *Thorax.* 2008;63(8):738-746.
7. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long term cardiovascular outcome in men with OSAS with or without treatment with CPAP: An observational study. *Lancet.* 2005;365(9464):1046-1053.
8. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med.* 1976;27:465-484.
9. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep.* 1980;3(3-4):221-224.
10. Koskenvuo M, Partinen M, Sarna S, Langinvainio H, Sarna S, Heikkilä K. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet.* 1985;1(8434):893-896.
11. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet.* 1985;2(8468):1325-1326.
12. Gislason T, Aberg H, Taube A. Snoring and systemic hypertension — an epidemiological study. *Acta Med Scand.* 1987;222(5):415-421.
13. Koskenvuo M, Kaprio J, Telekivi T, Partinen M, Heikkilä K, Sarna S. Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *BMJ.* 1987;294:16-19.
14. Lindberg E. Epidemiology of OSA. In: McNichoalas WT, Bon-signore MR. *European respiratory monograph «Sleep apnoea»*. Plymouth: Latimer Trend & Co. Ltd; 2010.
15. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *Med.* 1993;328(17):1230-1235.
16. Gislason T, Benediktsdóttir B, Björnsson JK, Kjartansson G, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome. An epidemiologic survey of middle-aged women. *Chest.* 1993;103(4):1147-1151.
17. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sam-  
ple of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):685-689.
18. Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, Lee S, Lee J, Lee S, Park C, Shin C. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(10):1108-1113.
19. Fitzpatrick MF, Martin K, Fossey E, Shapiro CM, Elton RA, Douglas NJ. Snoring, asthma and sleep disturbance in Britain: a community-based survey. *Eur Respir J.* 1993;6(4):531-535.
20. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, Keles H, Kara T, Tunçkol M, Kocyigit P. Association of asthma-related symptoms with snoring and apnea and effect on health-related quality of life. *Chest.* 2005;128(5):3358-3363.
21. Teodorescu M, Consens FB, Bria WF, Coffey MJ, McMorris MS, Weatherwax KJ, Palmisano J, Senger CM, Ye Y, Kalbfleisch JD, Chervin RD. Predictors of habitual snoring and obstructive sleep apnea risk in patients with asthma. *Chest.* 2009;135(5):1125-1132.
22. Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, Xie A, Sorkness CA, Jarjour NN. Association of Obstructive Sleep Apnea Risk With Asthma. *Chest.* 2010;138(3):543-550.
23. Julien JY, Martin JG, Ernst P, Olivenstein R, Hamid Q, Lemire C, Pepe C, Naor N, Olha A, Kimoff RJ. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):371-376.
24. Teodorescu M, Barnett JH, Hagen EW, Palta M, Young TB, Pappard PE. Association between asthma and risk of developing obstructive sleep apnea. *JAMA.* 2015;313(2):156-164.
25. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(5 Pt 1):1527-1532.
26. Alharbi M, Almutairi A, Alotaibi D, Alotaibi A, Shaikh S, Bahammam AS. The prevalence of asthma in patients with obstructive sleep apnoea. *Prim Care Respir J.* 2009;18(4):328-330.
27. Jardim JR. Pharmacological economics and asthma treatment. *J Bras Pneumol.* 2007;33(1):iv-vi.
28. Ponte E, Franco RA, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Cruz AA. Impact that a program to control severe asthma has on the use of Unified Health System resources in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(1):9-15.
29. Panoutsopoulos A, Kallianos A, Kostopoulos K, Seretis C, Koufogiorga E, Protogerou A, Trakada G, Kostopoulos C, Zakopou-

- los N, Nikolopoulos I. Effect of CPAP treatment on endothelial function and plasma CRP levels in patients with sleep apnea. *Med Sci Monit.* 2012;18(12):CR747-751.
30. Chan CS, Woolcock AJ, Sullivan CE. Nocturnal asthma: role of snoring and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137(6):1502-1504.
  31. Alkhalil M, Schulman ES, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: the role of continuous positive airway pressure treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(4):350-357.
  32. Yim S, Fredberg JJ, Malhotra A. Continuous positive airway pressure for asthma: not a big stretch? *Eur Respir J.* 2007;29(2):226-228.
  33. Pellegrino R, Pellegrino GM, Brusasco V. CPAP as a novel treatment for bronchial asthma? *J Appl Physiol.* 2011;111(2):343-344.
  34. Shepherd KL, James AL, Musk AW, Hunter ML, Hillman DR, Eastwood PR. Gastroesophageal reflux symptoms are related to the presence and severity of obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res.* 2011;(1 Pt 2):241-289.  
doi:10.1111/j.1365-2869.2010.00843.x
  35. Shirai M, Pearson JT, Shimouchi A, Nagaya N, Tsuchimochi H, Ninomiya I, Mori H. Changes in functional and histological distributions of nitric oxide synthase caused by chronic hypoxia in rat small pulmonary arteries. *Br J Pharmacol.* 2003;139(5):899-910.
  36. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, Naseem J, Loomba R. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(10):1003-1012.
  37. Williams AJ, Baghat MS, Stableforth DE, Cayton RM, Sheno PM, Skinner C. Dysphonia caused by inhaled steroids: recognition of a characteristic laryngeal abnormality. *Thorax.* 1983;38(11):813-821.
  38. Martin RJ, Szeffler SJ, Chinchilli VM, Kraft M, Dolovich M, Boushey HA, Cherniack RM, Craig TJ, Drazen JM, Fagan JK, Fahy JV, Fish JE, Ford JG, Israel E, Kunselman SJ, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Peters SP, Sorkness CA. Systemic effect comparisons of six inhaled corticosteroid preparations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(10):1377-1383.
  39. Rezaeetalab F, Rezaeetalab F, Dehestani V. Inhaled steroids reduce apnea-hypopnea index in overlap syndrome. *Pneumologia.* 2013;62(4):212-214.
  40. Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin AH, Harlev D. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma.* 2003;40(8):865-871.
  41. Teodorescu M, Xie A, Sorkness CA, Robbins J, Reeder S, Gong Y, Fedie JE, Sexton A, Miller B, Huard T, Hind J, Bioty N, Peterson E, Kunselman SJ, Chinchilli VM, Soler X, Ramsdell J, Loredo J, Israel E, Eckert DJ, Malhotra A. Effects of inhaled fluticasone on upper airway during sleep and wakefulness in asthma: a pilot study. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(2):183-193.
  42. Guilleminault C, Lehrman AT, Forno L, Dement WC. Sleep apnea syndrome: state of sleep and autonomic dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1977;40(7):718-725.
  43. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnea syndromes: mechanisms and usefulness of 24-hour electrocardiography as a screening technique. *Lancet.* 1984;1(8369):126-136.
  44. Morrison JF, Pearson SB, Dean HG. Parasympathetic nervous system in nocturnal asthma. *BMJ.* 1988;296(6634):1427-1429.
  45. Morrison JF, Pearson SB. The parasympathetic nervous system and the diurnal variation of lung mechanics in asthma. *Respir Med.* 1991;85(4):285-289.
  46. Coe CI, Barnes PJ. Reduction of nocturnal asthma by an inhaled anticholinergic drug. *Chest.* 1986;90(4):485-488.
  47. Anderson DE, Kew KM, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus the same dose of ICS alone for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;8:CD011397.
  48. Barnes NC. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 2):S73-76.
  49. Goldbart AD, Krishna J, Li RC, Serpero LD, Gozal D. Inflammatory mediators in exhaled breath condensate of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 2006;130(1):143-148.
  50. Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Bandla HP, Gozal D. Antiinflammatory therapy outcomes for mild OSA in children. *Chest.* 2014;146(1):88-95.
  51. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patel SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):263-276.

Поступила 01.12.2015