

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

А. В. Маркин, Т. И. Мартыненко, И. Я. Цеймах, Я. Н. Шойхет

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава ЦНИЛ НИИ пульмонологии, Барнаул

Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) является угрожающим жизни пациента дыхательным расстройством. Сочетание СОАС и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ведет к утяжелению дыхательной недостаточности, ускоряет процесс развития легочной гипертензии и сердечной недостаточности у пациентов с сочетанием СОАС и ХОБЛ (синдромом перекреста). Доказательства системного воспаления и оксидативного стресса при ХОБЛ и СОАС свидетельствуют об их взаимосвязи и влиянии на развитие болезней системы кровообращения. Циклический характер гипоксии в ночной период при СОАС является триггером системного воспаления, оксидативного стресса и атерогенеза, что объясняет возникновение большого количества осложнений со стороны органов кровообращения, причем тяжесть этих осложнений больше при сочетании заболеваний, чем при изолированном СОАС или ХОБЛ. Интермиттирующая гипоксия у пациентов с СОАС происходит на фоне гиповентиляции в результате хронической обструкции нижних дыхательных путей при ХОБЛ, что усугубляет нарушения и требует особого подхода к выбору методов респираторной поддержки.

Ключевые слова: апноэ во сне, хроническая обструктивная болезнь легких, гипоксия, гиповентиляция, дыхательная недостаточность, синдром перекреста, системное воспаление

SLEEP OBSTRUCTIVE APNEA SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY

A.V. Markin, T.I. Martynenko, I.Ya. Tseimakh, Ya.N. Shoikhet

Altai State Medical University

Sleep obstructive apnea syndrome (SOAS) is a life-threatening respiratory disorder. Its combination with COPD further deteriorates respiratory distress and accelerates the development of pulmonary hypertension (crossover syndrome). Systemic inflammation with concomitant oxidative stress in patients with SOAS and COPD suggests their influence on the development of circulatory disorders. Night-time cyclic hypoxia in patients with SOAS triggers systemic inflammation, oxidative stress, and atherogenesis which accounts for the frequent complications more severe in combination of SOAS and COPD than in either of these diseases. Intermittent hypoxia in patients with SOAS is associated with hypoventilation resulting from COPD, deteriorates clinical conditions of the patients, and requires the choice of specific methods of respiratory support.

Key words: sleep apnea, COPD, hypoxia, hypoventilation, respiratory distress, crossover syndrome, systemic inflammation

D. Flenley [1] обозначил ассоциацию синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) термином «синдром перекреста» (overlap syndrome) [1].

СОАС — угрожающее жизни пациента дыхательное расстройство, определяемое как период асфиксии во время сна, приводящее к развитию избыточной дневной сонливости, гемодинамическим расстройствам и нестабильности сердечной деятельности [2]. 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].

СОАС и ХОБЛ представляют собой два достаточно распространенных в клинической практике заболевания, и сердечно-сосудистая коморбидность очень часто присутствует при каждом из них [4]. Развитие ХОБЛ predisposes к возникновению ночной гиповентиляции, особенно в стадии быстрого сна, и даже способствует повышению резистентности верхних дыхательных путей во время сна [5, 6]. Пациенты с сочетанием СОАС и ХОБЛ имеют худшие показатели ночной гипоксемии и гиперкапнии, ускоренное развитие легочной гипертензии и хронической дыхательной недостаточности [7, 8].

Тяжесть обструктивных нарушений дыхания коррелирует с нарушениями сна у больных с синдромом перекреста [9, 10]. Доказательства системного воспаления и оксидативного стресса при ХОБЛ и СОАС свидетельствуют о взаимосвязи между обоими заболеваниями и влиянии их на развитие болезней системы кровообращения [7]. По мнению авторов, сочетание СОАС и ХОБЛ predisposes к большей тяжести сердечно-сосудистых заболеваний у больных с синдромом перекреста.

Раннее начало лечения методом создания положительного давления в дыхательных путях (continue positive airway pressure — CPAP) повышает выживаемость больных с синдромом перекреста, редуцирует показатели гипоксемии, легочной гипертензии и частоты госпитализации [4].

В настоящем обзоре представлены данные о патофизиологических, клинических и молекулярных последствиях сочетания СОАС и ХОБЛ.

Эпидемиология. Распространенность синдрома перекреста в общей популяции взрослых людей составляет 1% [11]. Имеются данные о том, что среди пациентов с СОАС ХОБЛ встречается в 10—20% случаев [12], а в работе J. De Miguel и соавт. [13] этот показатель достиг 28,5% [14]. В исследовании A. Chaouat и соавт. [7] среди 265 пациентов с СОАС и индексом апноэ/типопноэ более 20 в час было выявлено 30 (11%) имеющих от-

ношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких до 60%. Рассматривая субклинические формы СОАС с учетом индекса апноэ/гиперпноэ более 5 в час, можно сказать, что распространенность синдрома перекреста среди больных с СОАС составляет 24% [11]. Среди больных ХОБЛ СОАС встречается не чаще, чем в общей популяции взрослых людей: у 1—5% мужчин и 0,5—2% женщин [11, 15—17].

Дыхание и сон. Физиологические механизмы во время сна способствуют развитию гиповентиляции в ночной период даже у здоровых людей [6]. Основным механизмом нарушения газового состава крови во сне является альвеолярная гиповентиляция [18]. По мнению автора, активируется тормозящее влияние коры головного мозга на двигательные мотонейроны, в том числе относящиеся к дыхательным мышцам, изменяется чувствительность хеморецепторов, уменьшается сила сокращения дыхательной мускулатуры, меняется легочная механика. Это ведет к уменьшению альвеолярной вентиляции у здоровых людей во сне вообще, а в период быстрого сна (rapid eyes movement — REM) альвеолярная вентиляция снижается до 40% от исходной [6].

Этот физиологический процесс усугубляется при ХОБЛ [6]. REM-зависимая альвеолярная гиповентиляция у больных с ХОБЛ более выражена, чем у здоровых добровольцев, в связи с частым поверхностным дыханием на фоне увеличенного физиологического «мертвого пространства» [8]. Это является причиной периодически возникающих длительных эпизодов ночной гипоксемии у больных ХОБЛ.

Повышение дыхательных усилий происходит вследствие нарастания сопротивления верхних дыхательных путей при СОАС [18]. В условиях дисфункции дыхательной мускулатуры и неэффективной при ХОБЛ работы диафрагмы, «невыгодное» положение которой усугубляется в горизонтальном положении во время сна, повышается работа дыхательных мышц, усиливаются гиповентиляция и гипоксемия, присоединяется гиперкапния, впервые возникающая у больных ХОБЛ в ночной период во время сна, что впоследствии регистрируется и днем [6, 18].

Имеются данные о нарушении центральной регуляции дыхания у больных ХОБЛ во время сна, что вносит свой вклад в развитие гиповентиляционных нарушений [8].

Итак, вентиляционно-перфузионные нарушения, позиционная гипотония дыхательных мышц, повышение сопротивления верхних дыхательных путей, центральные нарушения регуляции дыхания создают условия для фоновой гипоксемии во время сна у больных ХОБЛ [6, 18]. На фоне этой гипоксемии, по мнению авторов, при наличии СОАС (развитии синдрома перекреста) возникают эпизоды обструкции на уровне глотки, формирующие циклические «провалы» уровня кислорода (SaO₂) до критических цифр, и ресатурации гемоглобина кислородом после эпизодов апноэ уже не происходит, как у пациентов с изолированным СОАС. Это сопровождается разрушением и так измененной структуры сна у пациентов с синдромом перекреста [8].

Патофизиология взаимоотношений ХОБЛ и СОАС. Имеется несколько патофизиологических факторов, влияющих на связь между ХОБЛ и СОАС [4]. У больных ХОБЛ промотирующими обструкцию верхних дыхательных путей факторами являются смещение периферического отека мягких тканей в зону ротоглотки в период горизонтального положения во время сна, особенно у больных с легочным сердцем [19]. По мнению авторов, курение является причиной локального воспаления слизистой оболочки ротоглотки и ведет к отеку и дополнительно сужению дыхательных путей на этом

уровне. Назначение глюкокортикостероидов при ХОБЛ является причиной развития морбидного ожирения и задержки жидкости [11], а морбидное ожирение промотирует нарушения вентиляции легких, снижает комплаенс грудной клетки и силу дыхательной мускулатуры [20]. Авторы заключают, что в дальнейшем морбидное ожирение ведет к редукции функциональной остаточной емкости легких, следствием чего являются вентиляционно-перфузионные нарушения.

Вместе с тем защитными факторами, уменьшающими выраженность обструкции верхних дыхательных путей при ХОБЛ, являются низкий индекс массы тела, уменьшение продолжительности REM-сна [21] и назначение некоторых препаратов, например теофиллина, уменьшающего выраженность ночной десатурации, что становится полезным при СОАС [22]. Последние исследования доказали положительное влияние ингаляций тиотропиума [23] и сальметерола [24] на газообмен во время сна у больных ХОБЛ.

Следствия синдрома перекреста. По данным D. Fleuley [1], характерными чертами синдрома перекреста являются REM-ассоциированные «перепады» уровня SaO₂, большее, чем у пациентов с СОАС, возрастание содержания углекислоты (CO₂) в артериальной крови и утренней головная боль на фоне назначения ночной оксигенотерапии [1].

Следствием тяжелой ночной гипоксемии у больных с синдромом перекреста являются нарушения ритма сердца, раннее развитие и более тяжелое течение легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности, полицистемия, нарушения сна и ночная смерть [7, 16].

В зарубежных исследованиях показана значительная корреляция степени дневной гиперкапнии и показателей индекса дыхательных расстройств ($p = 0,01$), дневной гиперкапнии и показателей степени ночной десатурации — SaO_{2min} ($p = 0,01$). Отмечена корреляция между худшими показателями ОФВ₁ и индекса дыхательных расстройств в период REM-сна ($p = 0,01$) [12].

S. Tsai и T. Glee-Chiong [9] сообщили о корреляции степени легочной гиперинфляции, оцениваемой отношением инспираторной и общей емкости легких, скоростных показателей проходимости бронхов (ОФВ₁) и качеством сна. Исследователями была найдена связь между степенью ночной десатурации и качеством сна [9].

Больные с синдромом перекреста имеют выше риск развития легочной гипертензии даже при отсутствии выраженных нарушений функции внешнего дыхания [25, 26]. У этих пациентов чаще развиваются легочная гипертензия [27], правожелудочковая недостаточность [28] и гиперкапния [29], чем у больных с изолированным СОАС или ХОБЛ. В работе А. Chaouat и соавт. [7] показана распространенность легочной гипертензии среди больных с синдромом перекреста, равная 36%, в сравнении с изолированным СОАС (9%; $p < 0,001$). Безусловно, важнейшим фактором при этом является тяжесть ночной гипоксемии у больных с синдромом перекреста [7, 25].

Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных с синдромом перекреста включают возрастание активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, системное воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию и метаболическую дисрегуляцию с последующей инсулинорезистентностью и дислипидемией [4, 11].

ХОБЛ и СОАС ассоциированы с возрастанием активности воспалительных клеток и молекулярных механизмов воспаления, что играет ключевую роль в формировании атеросклероза, высоких показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [30, 31]. Авторы показали много сложных взаимосвязей между гипоксией и воспалительным ответом. Доказано

влияние гипоксии на развитие системного воспаления и оксидативного стресса при ХОБЛ [4]. У больных с СОАС интермиттирующая гипоксия и фрагментация сна активируют симпатическую часть вегетативной нервной системы [32]. Этот факт, главным образом интермиттирующий характер гипоксии — характерная черта СОАС, является причиной развития системного воспаления у больных с синдромом перекреста [33]. Оксидативный стресс также может иметь место, что запускается и поддерживается повторяющимися периодами реоксигенации после эпизодов апноэ [34]. Это подтверждается повышением уровня свободных кислородных радикалов, их участием в формировании эндотелиальной дисфункции [34, 35]. Интермиттирующая гипоксия может также являться пусковым фактором развития метаболических нарушений, результатом чего становятся возрастание инсулинорезистентности и дислипидемия [32].

Существует много сложных взаимодействий между гипоксией и гиперкапнией в рамках воспалительного ответа. Гипоксия запускает развитие атеросклероза стимуляцией ангиогенеза в области бляшек [35]. Эндотелиальная дисфункция является ответом на воздействие продуктов перекисного окисления липидов, воспалительных цитокинов, таких как туморнекротизирующий фактор α (TNF α), С-реактивный белок, интерлейкины (IL) 1, 6, 8 [36—38]. Воспаление в области бляшек генерирует тканевую гипоксию за счет возрастания метаболических потребностей. В эксперименте хроническая интермиттирующая гипоксия привела к развитию атеросклероза у мышей [39], а тяжелая гипоксемия у больных с синдромом перекреста может стать причиной развития атеросклероза в более ранние сроки, чем у больных с изолированной ХОБЛ или СОАС [4].

Если в отношении С-реактивного белка и IL-6 нет четких данных о независимости их реагирования при ХОБЛ и СОАС, так как эти показатели повышаются при ожирении и у курящих людей, то изменение TNF α при ХОБЛ является независимым фактором воздействия гипоксии [4]. При СОАС уровень TNF α и IL-8 повышается тоже независимо от наличия ожирения [40—43]. Именно гипоксия, ее тяжесть и интермиттирующий характер при синдроме перекреста являются причиной выраженной активности этих специфических цитокинов, большей выраженности атеросклероза, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4, 44] по сравнению с показателями у больных с изолированной ХОБЛ или СОАС.

При этом некоторые исследователи в эксперименте показали противовоспалительные эффекты гиперкапнии, особенно в отношении редукции уровня TNF α [45, 46].

Больные с синдромом перекреста в 2,5 раза чаще имеют ночные тахикардии. Имеются данные о более высокой частоте ночной смерти [26, 47]. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний независимо ассоциировано с ХОБЛ, что включает ишемическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность и аритмии [35]. СОАС независимо ассоциирован с системной артериальной гипертензией, накапливаются доказатель-

ства независимой ассоциации СОАС с ишемической болезнью сердца, застойной сердечной недостаточностью, аритмиями и инсультом [32, 48, 49].

Лечение. Ведение больных с синдромом перекреста представляет собой непростую задачу. Имеются данные о применении у больных с синдромом перекреста оксигенотерапии [6], CPAP-терапии (одноуровневой вентиляции легких) [6, 50] и ViPAP-терапии (двухуровневой вентиляции легких) [6]. Наличие хронической дыхательной недостаточности у больных с синдромом перекреста и дневная гиперкапния предполагают использование более агрессивных, чем CPAP-терапия, методов респираторной поддержки, направленных на улучшение альвеолярной вентиляции [51]. Потребность в двухуровневой вентиляции легких возникает в 27,8% случаев, а необходимость дополнительной подачи кислорода в дыхательный контур — в 8,3% [52]. Сходные данные о потребности в ViPAP-терапии у больных с синдромом перекреста были получены в другом исследовании [50].

Заключение

Хроническая обструктивная болезнь легких и синдром обструктивного апноэ во сне являются распространенными заболеваниями. Сочетание их ведет к развитию тяжелой гипоксии и гиперкапнии. Дневная гиперкапния коррелирует с большей тяжестью расстройств дыхания во время сна и худшими показателями ночной гипоксемии. Показатели легочной гиперинфляции имеют значительную корреляцию с эффективностью сна. Показатель соотношения инспираторной и общей емкости легких может являться критерием оценки состояния и динамики на фоне лечения больных с синдромом перекреста. Терапия, нацеленная на редукцию легочной гиперинфляции, может улучшить эффективность сна у пациентов с синдромом перекреста.

Патологические процессы, происходящие при хронической обструктивной болезни легких и синдроме обструктивного апноэ во сне и связывающие эти состояния с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, сложны и многообразны, в обоих случаях в основе этой связи лежат процессы системного воспаления как результата воздействия гипоксемии. Открытым и требующим дальнейших исследований остается вопрос о противовоспалительной роли гиперкапнии, что является важным в определении целесообразности коррекции уровня углекислого газа методами респираторной поддержки.

Считается, что при выборе метода респираторной поддержки у больных с синдромом перекреста необходима оценка выраженности обструкции нижних дыхательных путей, степени и формы хронической дыхательной недостаточности, наличия и выраженности клинических, функциональных и лабораторных признаков альвеолярной гиповентиляции. Двухуровневая вентиляция легких более эффективна у больных с синдромом перекреста, дневной гиперкапнией, гипоксемией, не корригируемой с помощью одноуровневой вентиляции легких, потребностью в высоком уровне лечебного давления [53].

Сведения об авторах:

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, Барнаул

НИИ пульмонологии ЦНИЛ

Маркин Алексей Вячеславович — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник; e-mail: markinal@inbox.ru

Кафедра терапии и семейной медицины факультета усовершенствования врачей с курсом клинической иммунологии и аллергологии

Мартыненко Татьяна Ивановна — д-р мед. наук, проф. кафедры; зав. пульмонологическим отделением № 1 городской больницы № 5.

Цеймах Ирина Яковлевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры.

Кафедра факультетской хирургии с курсом хирургии факультета усовершенствования врачей им. И. И. Неймарка

Шойхет Яков Наумович — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, зав. кафедрой.

1. **Flenley D. C.** Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin. Chest Med.* 1985; 6: 651—661.
2. **Guilleminault C., Dement W.** Sleep apnea syndromes and related sleep disorders. In: *Sleep disorders: Diagnosis and treatment.* New York: Wiley; 1978: 9—28.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.): Пер. с англ. под ред. А. Г. Чучалина. М.: Атмосфера; 2008.
4. **Lee R., McNicholas W. T.** Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease in patients. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2011; 17: 79—83.
5. **Collop N.** Sleep and sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010; 80: 78—86.
6. **Douglas N. J.** Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. In: *Kryger M., Roth Th., Dement W., ed. Principles and practice of sleep medicine.* 4-th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. 1122—1135.
7. **Chaouat A., Weitzenblum E., Krieger J.** et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 82—86.
8. **Бабак С. Л., Голубев Л. А., Горбунова М. В.** Дыхательные расстройства в период сна у больных с хронической обструктивной болезнью легких. В кн.: *Чучалин А. Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких.* М.: Атмосфера; 2008. 502—512.
9. **Tsai S. C., Lee-Chiong T.** Lung hyperinflation and sleep quality in the overlap syndrome. *COPD* 2009; 6: 419—420.
10. **Kwon J. S., Wolfe L. F., Lu B. S.** et al. Hyperinflation is associated with lower sleep efficiency in COPD with co-existent obstructive sleep apnea. *COPD* 2009; 6: 441—445.
11. **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; 180: 692—700.
12. **Lopez-Acevedo M., Torres-Palacios A., Ocasio-Tascon E. M.** et al. Overlap syndrome: an indication for sleep studies? *Sleep and Breath.* 2009; 13: 409—413.
13. **De Miguel J., Cabello J., Sanches-Alarcos J. V.** et al. Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on lung function in patients with overlap syndrome. *Sleep and Breath.* 2002; 6: 3—10.
14. **Kutty K.** Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10: 104—112.
15. **Parati G., Lombardi C., Narkiewicz K.** Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007; 293: 1671—1683.
16. **Shteinberg M., Weiler-Ravel D., Adir Y.** The overlap syndrome: obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease. *Harefuah* 2009; 148: 333—336.
17. **Sanders M. H., Newman A. B., Haggerty C. L.** et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 7—14.
18. **McNicholas W. T.** Impact of sleep in COPD. *Chest* 2000; 117 (2): 485—535.
19. **Redolfi S., Yumino D., Ruttanaumpawan P.** et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 241—246.
20. **Poulain M., Doucet M., Major G. C.** et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *Can. Med. Assoc. J.* 2006; 174: 1293—1299.
21. **Deegan P. C., McNicholas W. T.** Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1161—1178.
22. **Mulloy E., McNicholas W. T.** Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1030—1036.
23. **McNicholas W. T., Calverley P. M. A., Lee A.** et al. Long-acting inhaled anticholinergic therapy improves sleeping oxygen saturation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 825—831.
24. **Ryan S., Doherty L. S., Rock C.** et al. Effects of salmeterol on sleeping oxygen saturation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010; 79: 475—481.
25. **Weitzenblum E., Chaouat A., Romain K., Canuet M.** Overlap syndrome. Obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac Soc.* 2008; 5: 237—241.
26. **Ткацова Р., Dorkova Z.** Clinical presentations of OSA in adults. In: *Sleep Apnea.* *Eur. Respir. Mon.* 2010; 50: 86—103.
27. **Weitzenblum E., Krieger J., Apprill M.** et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 345—349.
28. **Bradley T., Rutherford R., Grossmann R.** Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 835—839.
29. **Bradley T., Rutherford R., Lue F.** et al. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134 (5): 920—924.
30. **Agusti A., Noguera A., Sauleda J.** et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 347—360.
31. **Fabbri L. M., Luppi F., Beghe B.** et al. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 204—212.
32. **McNicholas W. T., Bonsignore M. R.** Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 156—178.
33. **Ryan S., Taylor C. T., McNicholas W. T.** Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2660—2667.
34. **Lavie L.** Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med. Rev.* 2003; 7: 35—51.
35. **MacNee W., Maclay J., McAllister D.** Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 824—833.
36. **Wouters E.** Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 26—33.
37. **Ryan S., Taylor C. T., McNicholas W. T.** Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax* 2009; 64: 631—636.
38. **Yokoe T., Minoguchi K., Matsuo H.** et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107: 1129—1134.
39. **Savransky V., Nanayakkara A., Li J.** et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 1290—1297.
40. **Ryan S., Nolan G., Hannigan E.** et al. Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome and correlation with obesity. *Thorax* 2007; 62: 509—514.
41. **Eid A., Ionescu A., Nixon L.** et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1414—1418.
42. **Takabatake N., Nakamura H., Abe S.** et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1179—1184.
43. **Ryan S., Taylor C., McNicholas W.** Predictors of elevated nuclear factor kappa B-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 824—830.
44. **Marin J. M., DeAndres R., Alonso J.** et al. Long term mortality in the overlap syndrome. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 865.
45. **Laffey J. G., Tanaka M., Engelberts D.** et al. Therapeutic hypercapnia reduces pulmonary and systemic injury following in vivo lung reperfusion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 2287—2294.
46. **Kimura D., Totapally B. R., Raszynski A.** et al. The effects of CO2 on cytokine concentrations in endotoxin-stimulated human whole blood. *Crit. Care Med.* 2008; 36: 2823—2827.
47. **Olmetti F., La Rovere M. T., Robbi E.** et al. Nocturnal cardiac arrhythmia in patients with OSA. *Sleep Med.* 2008; 9: 475—480.
48. **Sin D. D., Man S. F. P.** Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 8—11.
49. **Young T., Finn L., Peppard P. E.** et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071—1078.
50. **Белов А. М., Захаров В. Н.** Расстройства дыхания во время сна и хроническая обструктивная болезнь легких. *Кремл. мед.* 2002; 2: 74—78.
51. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation — a consensus conference report. *Chest* 1999; 116: 521—534.
52. **Шойхет Я. Н., Маркин А. В.** Особенности респираторной поддержки пациентов с сочетанием синдрома обструктивного апноэ во сне и хронической обструктивной болезни легких (синдром перекреста). *Тер. арх.* 2010; 3: 26—28.
53. **Theerakittikul T., Ricaurte B., Abboussouan L.** Noninvasive positive pressure ventilation for stable obstructive CPAP and beyond. *Cleveland Clin. J. Med.* 2010; 77 (10): 705—714.