

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ВЗАИМОСВЯЗИ СИНДРОМА НОЧНОГО АПНОЭ И РЕФЛЮКСНОЙ ПАТОЛОГИИ

Шихнебиев Д.А., Ахмедова А.Р., Шихнабиева Э.Д., Абуков Р.М.

*ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, Махачкала, e-mail: dair1954@mail.ru*

В данном научном обзоре обсуждается современное состояние проблемы сочетания синдрома ночного апноэ и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Синдром ночного апноэ (синдром апноэ во сне; синдром обструктивного апноэ сна) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в настоящее время относятся к числу наиболее распространенных патологий, негативно влияющих на качество жизни пациентов. Исследований, посвященных взаимосвязи этих заболеваний, в литературе в настоящее время не так уж много. Большинство этих исследований опираются на небольшие группы пациентов, результаты, приведенные в них, неоднозначны (в одних исследованиях подчеркивается взаимоотягощающая связь этих синдромов, в других – такого рода влияние не обнаружено), что в целом не позволяет достоверно оценить полученные им результаты. Противоречат друг другу и результаты оценки эффективности СИПАП-терапии и противорефлюксной терапии. Нерешенность ряда аспектов (оптимизации диагностики и повышения эффективности лечения) сочетанных случаев синдрома ночного апноэ и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни является основанием для проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: синдром ночного апноэ, остановка дыхания во сне, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюксная болезнь, рефлюкс-гастрит, полисомнография, СИПАП-терапия.

## MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF INTERRELATION OF NIGHT APNEA SYNDROME AND REFLUX PATHOLOGY

Shikhnebiev D.A., Akhmedova A.R., Shikhnabieva E.D., Abukov R.M.

*FGBOU VO «Dagestan state medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation, Makhachkala, e-mail: dair1954@mail.ru*

This scientific review discusses the current state of the problem of combination of Night apnea syndrome and gastroesophageal reflux disease. Night apnea syndrome (Sleep apnea syndrome), characterized by episodes of respiratory stop during sleep, and gastroesophageal reflux disease, which is manifested by frequent episodes of the gastric content in the esophagus, in the Nowadays are among the most common pathologies that negatively affect the quality of life of patients. There are currently not many studies on the relationship of these diseases in the literature. Most of these studies are based on small groups of patients, the results shown in them are ambiguous (some studies emphasize the interburdening of these syndromes, in others-this kind of influence is not found), which is generally not Can reliably assess the results obtained. Contradict each other and the results of evaluation of the effectiveness of SIPAP-therapy and the controversial therapy. Failure of several aspects (optimization of diagnostics and improvement of treatment efficiency) of combined cases of night apnea syndrome and gastroesophageal reflux disease is the basis for further research in this direction.

Keywords: sleep apnea syndrome, sleep apnea, gastroesophageal reflux disease, reflux disease, reflux gastritis, polysomnography, CPAP-therapy.

В научной литературе последних лет появились работы, посвященные изучению проблемы взаимосвязи синдрома ночного апноэ и рефлюксной патологии, хотя на сегодняшний день таких исследований не так уж много.

Цель настоящей обзорной статьи: анализ и обсуждение имеющейся научной информации по проблеме взаимосвязи синдрома ночного апноэ и рефлюксной патологии для определения направления дальнейших исследований по данной коморбидной патологии.

Синдром ночного апноэ (синонимы: синдром сонного апноэ; синдром обструктивного

апноэ во сне), характеризующийся эпизодическими остановками дыхания во время сна (продолжительностью более 10 секунд и с частотой более 15 в час), относится к тревожным состояниям, угрожающим жизни больного. Кратковременные эпизоды дыхания обусловлены периодическим спадением и/или закрытием воздухоносных путей на уровне глотки с прекращением вентиляции легких при сохранении регуляции дыхания со стороны центральной нервной системы и движений дыхательных мышц [1-3].

Клинически сонное апноэ характеризуется наличием храпа, остановкой дыхания во сне, гиперсонливостью и вялостью в течение дня. Некоторые из пациентов просыпаются ночью, вскрикивают от ощущения удушья, им не хватает кислорода. Фактически каждый эпизод нарушения дыхания сна сопровождается активацией коры головного мозга, из-за чего человек постоянно пробуждается, практически не спит. Кроме того, у пациентов могут отмечаться учащенное ночное мочеиспускание, затрудненное дыхание, ночная потливость, изжога, сухость во рту, изменения частоты и характера ритма сердца, головные боли, утомляемость, разбитость и подавленное настроение по утрам, раздражительность, снижение работоспособности, памяти, внимания, а также потенции [4]. Следовательно, синдром ночного апноэ негативно влияет как на психическое, так и на физическое состояние человека. Однако характерные жалобы предъявляют лишь 20% страдающих сонным апноэ.

Тяжесть синдрома оценивается по частоте эпизодов остановки дыхания в течение одного часа: при легкой форме количество их составляет 5-15, при средней тяжести – 15-30 и при тяжелой форме – более 30 [4]. При тяжелом синдроме апноэ частота дыхательных пауз за ночь может составить до 500 с общей продолжительностью 3-4 часа. В конечном итоге это приводит к кислородному голоданию, от которого в первую очередь страдают головной мозг и сердечно-сосудистая система, и гемодинамическим расстройствам. Тяжело протекающее сонное апноэ приводит к падению насыщения крови кислородом – десатурации, равной или меньшей 85% (в норме уровень насыщения крови кислородом составляет 95-98%).

Известно, что храпом во сне страдают 25-44% населения, с возрастом количество лиц, страдающих храпом, растёт. Так, в возрасте 30-35 лет храп наблюдается у 5% женщин и 20% мужчин, а в возрасте свыше 60 лет – у 40% и 60% соответственно [1; 2]. Следовательно, храп, сопровождающий дыхание человека во сне и характеризующийся выраженным отчетливым, низкочастотным, дрожащим звуком и вибрацией, может быть, с одной стороны, безобидным, а с другой - входить в один из компонентов синдрома ночного апноэ.

Что касается распространенности синдрома ночного апноэ, то среди населения 30 лет он встречается у 5-7%, причем у каждого третьего заболевание имеет тяжелую степень. С возрастом его частота увеличивается и достигает 60% у лиц старше 65 лет [2]. Вместе с тем у большого количества больных (около 80%) синдром остается недиагностированным [1].

Факторами риска обструктивного апноэ сна считаются избыточный вес, мужской пол, употребление алкоголя, курение, наследственность, применение ряда препаратов (миорелаксантов, транквилизаторов, снотворных) и др. [5].

Следует отметить, что возросший интерес исследователей к синдрому ночного апноэ связан не только с весьма широкой его распространенностью, но и нередким развитием таких угрожающих жизни осложнений, как инсульт, артериальная гипертензия, легочная гипертензия, различные аритмии, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, внезапная смерть во сне, а также негативным влиянием на качество жизни [6; 7]. Следовательно, синдром ночного апноэ представляет собой угрожающую жизни патологию, требующую своевременной диагностики и лечения. Однако следует подчеркнуть, что лечением его занимаются врачи разных специальностей и не всегда на должном уровне.

Еще одной проблемой, требующей внимания в настоящее время, стала гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – рефлюксная патология, представляющая собою клинический симптомокомплекс, имеющий хроническое, склонное к рецидивированию течение и проявляющийся частыми эпизодами заброса содержимого желудка в пищевод.

Следствием ГЭРБ, как правило, является рефлюкс-эзофагит – воспаление слизистой оболочки пищевода (поскольку слизистая пищевода не имеет защитного барьера от агрессивного желудочного содержимого, то при длительном раздражении кислым содержимым формируются воспалительные изменения в ней) [8; 9]. Основными клиническими проявлениями рефлюкс-эзофагита являются изжога, привкус кислого во рту, дискомфорт при приеме пищи, икота, отрыжка, боль за грудиной и в верхней части живота. Эти симптомы могут отмечаться и в дневное время. При эндоскопическом осмотре пищевода больных эзофагитом порой видны глубокие поражения слизистой и рубцовые изменения. Рефлюкс-эзофагит может осложняться язвой пищевода и рубцовым сужением – стриктурой пищевода, а со временем может развиваться и рак пищевода [10].

Важнейшими факторами риска ГЭРБ являются грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, курение, избыточный вес, нарушение моторной функции желудка и др. [11]. Однако рефлюкс может развиваться не только из-за органических причин, но из-за нарушений сна у пациента, в частности синдрома ночного апноэ [12-17]. Развитие рефлюкса при синдроме апноэ во сне объясняют следующим механизмом: в периоды остановки дыхания во сне, возникающей из-за смыкания верхних дыхательных путей, все остальные структуры, осуществляющие вдох и выдох (дыхательный центр, легкие, мышцы грудной клетки) продолжают свою работу. Усиленные дыхательные движения приводят к тому, что межреберные мышцы, диафрагма и брюшной пресс активно сокращаются. Это вызывает

выраженные колебания как внутригрудного, так и внутрибрюшного давления, сдавливание желудка и, как следствие, появление обратного заброса желудочного содержимого в пищевод – рефлюкса [2]. Рефлюкс может проявляться особенно сильно у больного, находящегося в горизонтальном положении, когда совпадает во времени с апноэ.

Важно также отметить, что при синдроме ночного апноэ рефлюкс желудочного содержимого может завершиться не только развитием рефлюкс-эзофагита. Заброс желудочного содержимого может произойти и в глотку, трахею, бронхи, легкие [3; 18-20]. При обычной отрыжке функция дыхательного центра подавляется, чтобы предотвратить попадание пищи в дыхательные пути, а если же рефлюкс происходит после минутной остановки дыхания с тяжелой гипоксией, т.е. после сонного апноэ, то мозг, просыпаясь, вместо того чтобы подавить дыхательный центр, дает команду на вдох. При этом содержимое желудка может попасть в гортань и трахею и вызвать раздражение и спазм голосовых связок (ларингоспазм) [21]. Развитие ларингоспазма после длительного апноэ может вызвать потерю сознания от удушья. Частое проявление ларингофарингеального рефлюкса способствует хронизации воспалительного процесса в глотке, развитию гипертрофии боковых стенок глотки и задней части неба, которые суживают просвет воздухоносных путей. Обструкция дыхательных путей вызывает остановку дыхания во время сна. Периодическое попадание даже небольших количеств желудочного содержимого в трахею, бронхи и легкие может обусловить развитие тяжелого рецидивирующего бронхита или аспирационной пневмонии [9]. У пациентов с синдромом ночного апноэ, злоупотребляющих большими дозами алкоголя, нередко в дыхательные пути попадает большое количество желудочного содержимого, которое может блокировать их и привести к летальному исходу от удушья.

Следует отметить, что в последние два-три десятилетия в литературе появились публикации как иностранных, так и отечественных авторов, посвященные исследованию взаимосвязи синдрома ночного апноэ и ГЭРБ, хотя их не так много. В исследовании Мельника С.М., Лопатина А.С. [10] отмечено, что распространенность рефлюксных болезней среди пациентов, страдающих синдромом ночного апноэ, составляет 51%; при этом фаринголарингорефлюксная болезнь встречается у них более часто (38,5%), чем ГЭРБ (25%). Чаще сочетание этих синдромов отмечается в позднем взрослом возрасте.

В исследовании, проведенном австралийскими учеными [22] с целью выявления частоты ГЭРБ у пациентов с синдромом ночного апноэ, было установлено, что у больных ГЭРБ (63 пациента), при наличии сонного апноэ, кислотный рефлюкс встречается значительно чаще (частота эпизодов около 110 за ночь), чем у пациентов без синдрома ночного апноэ (в среднем около 20 эпизодов за ночь). У больных синдромом ночного апноэ

в течение большего времени сна регистрируется повышенная кислотность в пищеводе, у них же длительность эпизодов рефлюкса выше, чем у пациентов без синдрома ночного апноэ. В другом исследовании отмечено, что у пациентов с более тяжелой формой ГЭРБ выше не только частота пробуждений в ночное время, но и степень ночной гипоксемии [23]. В то же время исследователи не выявили зависимости между тяжестью синдрома ночного апноэ и ГЭРБ [24].

Еще в одном исследовании [25] (исследовано 29 человек с помощью методик полисомнографии и рН-метрии) было показано, что у пациентов с синдромом сонного апноэ, по сравнению со здоровыми лицами, отмечаются более частые и более длительные кислотные рефлюксы, в то же время по частоте щелочных рефлюксов группы не различались. Наличие более частых и длительных кислотных регургитаций у пациентов с синдромом ночного апноэ, чем у здоровых лиц, отмечено и другими авторами [26]. Причем рефлюксы могут повторяться несколько раз за ночь.

Имеются также работы, в которых показано, что у пациентов с синдромом ночного апноэ вероятность развития рефлюкс-эзофагита составляет более 70%, что в 4 раза выше, чем у здоровых лиц [13]. В других работах, проведенных в этом же направлении, выявлен ряд предрасполагающих факторов развития синдрома ночного апноэ на фоне сопутствующего рефлюкса (возраст, мужской пол, ожирение) [27]. В отдельных работах указывается возможность развития синдрома Барретта при наличии сопутствующего синдрома ночного апноэ [28].

Важно также отметить, что частое воздействие рефлюктата рефлекторно увеличивает продолжительность эпизодов апноэ, и тем самым повышает степень тяжести синдрома ночного апноэ [13]. В исследовании, проведенном японскими учеными [21], у пациентов мужского пола при ассоциации синдрома ночного апноэ и ГЭРБ выявлена корреляция между течением грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и степенью тяжести течения ГЭРБ. Этот факт указывает на важность своевременной диагностики ГЭРБ при ее сочетании с синдромом ночного апноэ с целью предотвращения осложнений диафрагмальной грыжи.

В то же время имеются и такие работы, в которых не отмечена отягощающая роль этих синдромов в отношении друг друга. Так, в исследовании С.А. Morse et al. [29] не выявлена корреляция между выраженностью симптомов ГЭРБ и степенью тяжести синдрома ночного апноэ. Однако установлена тесная связь тяжести синдрома ночного апноэ с курением и употреблением алкоголя у мужчин, с величиной массы тела и возрастом у женщин. Проведение анкетного опроса обнаружило тесное взаимодействие качества сна и тяжести ГЭРБ. Авторы пришли к заключению, что синдром ночного апноэ и ГЭРБ могут иметь идентичные причинные факторы, но прямой связи между патологиями нет.

В работе Shepherd K., Orr W. [30] (исследовано 96 пациентов) было показано, что у пациентов с синдромом ночного апноэ при ассоциации с ГЭРБ сильнее выражены проявления храпа, утренней головной боли, сонливости в течение дня, а также суточные колебания артериального давления. Значительно чаще у больных развивались гипертрофия небных миндалин и хронический фарингит. Однако у обследованных пациентов не зарегистрированы данные, характерные для сравнительно более тяжелых форм синдрома ночного апноэ.

Необходимо отметить, что основным диагностическим методом синдрома ночного апноэ в настоящее время является полисомнография – исследование сна пациента с использованием специализированных компьютерных комплексов [2]. Дополнительными методами исследования могут быть кардиореспираторный мониторинг, позволяющий оценить особенности анатомического строения верхних дыхательных путей, предрасположенных к спадению на конкретном участке, а также компьютерная томография придаточных пазух, эндоскопический осмотр верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. Тем не менее зачастую больные синдромом ночного апноэ остаются не исследованными.

Что касается лечения больных, страдающих синдромом ночного апноэ и храпом, то на сегодняшний день самым популярным и действенным методом лечения людей является СИПАП-терапия (в англоязычной литературе этот метод носит название CPAP – аббревиатура, состоящая из четырех английских слов Continuous Positive Airway Pressure) [5; 6]. При этом методе лечения при помощи СИПАП-аппарата создается постоянное положительное давление воздуха в верхних дыхательных путях, что позволяет поддерживать просвет их в нормальном работоспособном состоянии. Применение аппарата у пациентов с тяжелыми формами синдрома позволяет также устранить периодический заброс желудочного содержимого в пищевод и избавить пациента от симптомов рефлюкс-эзофагита и ларингоспазма. С целью лечения ГЭРБ назначают антисекреторные препараты (ингибиторы протонного насоса, блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов) [7; 10; 31]. При отсутствии эффекта от консервативных методов лечения используются хирургические методы.

Следует отметить, что работ, посвященных оценке эффективности методов лечения при сочетании двух этих клинических синдромов (апноэ и рефлюкс), в литературе также мало. В исследовании A. Ing et al. [22] было установлено, что у больных ГЭРБ при наличии синдрома ночного апноэ проведение СИПАП-терапии приводит к значительному уменьшению проявлений ночного апноэ. Положительный эффект СИПАП-терапии авторы связывают не только с устранением апноэ, но и нормализацией или уменьшением внутрибрюшного давления. Однако проведение пациентам с синдромом ночного апноэ и

ГЭРБ месячного курса лечения блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов ни в одной группе не изменило выраженность ночного апноэ. В другой работе [32] показано, что у пациентов с синдромом ночного апноэ (исследовано 37 человек) после проведенной противорефлюксной терапии длительностью от 2 до 12 мес. существенно улучшилось качество жизни, снизилась дневная сонливость, однако объективное улучшение степени тяжести синдрома ночного апноэ было достигнуто лишь у 7% больных.

Имеются также работы, в которых не отмечена эффективность проводимой терапии при ассоциации этих двух синдромов. В частности, показано, что проведение трехмесячного курса противорефлюксной терапии 10 пациентам с синдромом ночного апноэ и ларингофарингеальным рефлюксом по показателям полисомнографии не оказало заметного влияния на выраженность сонного апноэ, хотя дневная сонливость у пациентов уменьшилась субъективно [33]. Однако и терапия с использованием СИПАП-аппарата не оказала заметного влияния на частоту развития рефлюкса. В другой работе [30] у пациентов с сочетанной патологией – синдромом апноэ и сопутствующим рефлюксом – после проведенной противорефлюксной терапии не было выявлено существенного положительного эффекта как со стороны субъективных проявлений, так и по данным функционального исследования сна. Не выявлена эффективность противорефлюксной терапии в зависимости от выраженности клинических проявлений синдрома ночного апноэ и в исследовании A. Erylmaz et al. [33]. В то же время выявлена тенденция к уменьшению тяжести клинических проявлений ГЭРБ после эффективно выполненного хирургического лечения синдрома ночного апноэ – функциональной многоуровневой хирургии с включением увулопалатоластики [13].

### **Заключение**

Таким образом, из вышеизложенного становится ясным, что ряд аспектов проблемы ассоциации синдрома ночного апноэ и ГЭРБ в настоящее время остается нерешенным. В частности, без четкого ответа остаются вопросы: имеют ли эти патологии общие механизмы развития, могут ли они утяжелять течение друг друга. Расходятся также результаты исследований по оценке эффективности СИПАП-терапии и противорефлюксной терапии при сочетании этих синдромов. Нерешенность ряда аспектов взаимосвязи синдрома ночного апноэ и ГЭРБ служит основанием для проведения дальнейших исследований в этом направлении на стыке таких смежных медицинских специальностей, как терапия, ЛОР-болезни и стоматология.

## Список литературы

1. Бузунов Р.В., Легейда И.В., Царева Е.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей. М., 2013. 124 с.
2. Шамшева Д.С. Синдром обструктивного апноэ сна: современное состояние проблемы // Лечебное дело. 2014. № 1. С. 4-13.
3. Шихнабиева М.Д., Шихнабиева Э.Д. Стоматологические и отоларингологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Актуальные проблемы кардиологии и ревматологии в терапевтической практике: материалы Республиканской научно-практической конференции Махачкала. 2017. С. 163-165.
4. Алексеева О.В., Шнайдер Н.А., Демко И.В., Петрова М.М. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна: критерии степени тяжести, патогенез, клинические проявления и методы диагностики // Сибирский медицинский журнал. 2016. Т. 140. № 1. С. 91-97.
5. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Меликулов А.Х., Глушко Л.А. Обструктивное апноэ сна и внезапная смерть // Анналы аритмологии. 2010. № 2. С. 15-25.
6. Голоков В.А., Шнайдер Н.А., Николаева Т.Я., Долинская Э.А., Соловьева С.Ф., Голокова Е.А., Алексеева О.В., Павлов Е.М., Ефремова А.И. Этнос и синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (анализ зарубежной литературы) // Вестник современной клинической медицины. 2017. Т. 10. Вып. 4. С. 74-80.
7. Мельник С.М., Лопатин А.С. Расстройства дыхания во сне и гастроэзофагеальная фаринголарингеальная рефлюксная болезнь: есть ли связь между этими заболеваниями? // Российская ринология. 2014. № 3. С. 41-46.
8. Шихнабиева М.Д., Батаев Х.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как клиническая проблема // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18945> (дата обращения: 18.05.2015).
9. Мастыкова Е.К., Конорев М.Р., Матвеевко М.Е. Пищевод Барретта в структуре гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современные представления // Вестник ВГМУ. 2010. Т. 9. № 4. С. 65-74.
10. Спасова Т.Е., Хитрихеев В.Е., Батудаева Т.И., Соктоева Б.В. Факторы риска развития внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Actabiomedica scientifica. 2017. Т. 2. № 6. С. 17-20.
11. Кошель В.И., Пасечников В.Д., Кучерявый В.С. Дифференциальная диагностика и лечение синдрома обструктивного ночного апноэ во время сна, ассоциированного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Современные проблемы науки и образования.



2012. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=8018> (дата обращения: 16.05.2019).

12. Федорова С.О., Козлова Н.М., Лаврик С.Ю. Синдром обструктивного апноэ сна, ассоциированный с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Сибирский медицинский журнал. 2016. № 3. С. 5-8.

13. Шихнебиев Д.А., Джамалутдинов Ю.А., Шихнабиева Э.Д. Современное состояние проблемы взаимосвязи синдрома ночного апноэ и рефлюксной патологии // Современные технологии в отоларингологии: материалы IV Республиканской научно-практической конференции с Всероссийским участием. Махачкала. 2017. С. 115-123.

14. Basoglu O.K., Vardar R.; Tasbakan M.S., Ucar Z.Z., Ayik S., Kose T., Bor S. Obstructive sleep apnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: the importance of obesity and gender. *Sleep Breath*. 2015. Vol. 19. no 2. P. 585-592.

15. Shepherd K., Hillman D., Holloway R., Eastwood P. Mechanisms of nocturnal gastroesophageal reflux events in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2011. Vol. 15. no 3. P. 561-570.

16. Shepherd K., Orr W. Mechanism of Gastroesophageal Reflux in Obstructive Sleep Apnea: Airway Obstruction or Obesity? *J. Clin. Sleep Med*. 2016. Vol. 12. no 1. P. 87-94.

17. Шихнебиев Д.А., Батаев Х.М., Шихнабиева М.Д. Бронхообструктивный синдром в практике терапевта. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как одна из причин обструкции бронхов // Вестник Медицинского института. Грозный. 2015. № 3 (3). С. 20-30.

18. Provinci F. Sleep-related laryngospasm. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.medlink.com/medlinkcontent.asp> (дата обращения: 16.05.2019).

19. Samuels T.L., Handler E., Syring M.L., Pajewski N.M., Blumin J.H., Kerschner J.E., Johnston N. Samuels Mucin gene expression in human laryngeal epithelia: effect of laryngopharyngeal reflux. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 2008. Vol. 117 (9). P. 688-695.

20. Rodrigues M.M., Dibbern R.S., Santos V.J., Passeri L.A. Influence of obesity on the correlation between laryngopharyngeal reflux and obstructive sleep apnea. *Braz J. Otorhinolaryngol*. 2014. Vol. 80. no 1. P. 5-10.

21. Badr-El Din A. Gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea. *Egyptian Journal of Chest*. 2010. Vol. 59 (3). P. 244-252.

22. Xiao L., Liu F.Q., Li J., Lv J.T. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux profiles in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome as determined by combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring. *Neurogastroenterol. Motil*. 2012. Vol. 24 (6). P. 258-265.

23. Мельник С.М. Особенности течения синдрома обструктивного апноэ сна при его сочетании с рефлюксной патологией желудочно-кишечного тракта // Хирург. 2015. № 9. С. 28-36.
24. Ing A.J., Ngu M.C., Breslin A.B. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *American Journal of Medicine*. 2000. Vol. 108 (Suppl 4a). S.120-125.
25. Шкадова М.Г., Кляритская И.Л., Григоренко Е.И. Факторы развития синдрома обструктивного апноэ сна и ГЭРБ // Сборник научных по итогам трудов по МНПК «Научные исследования в области медицины и фармакологии». 2017. Вып. II. С. 19-21.
26. Leggett C.L., Gorospe E.C., Calvin A.D., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Caples S. Obstructive sleep apnea is a risk factor for Barrett's esophagus. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2014. Vol. 12. no 4. P. 583-891.
27. Zenda T., Hamazaki K., Oka R., Hagishita T., Miyamoto S., Shimizu J., Inadera H. Endoscopic assessment of reflux esophagitis concurrent with hiatal hernia in male Japanese patients with obstructive sleep apnea. *Scand J. Gastroenterol*. 2014. Vol. 49 (9). P. 1035-1043.
28. Morse C.A., Quan S.F., Mays M.Z. Is there a relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease? *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2004. Vol. 9 (2). P. 761-768.
29. Shepherd K.L., James A.L., Musk A.W., Michael L Hunter M.L., Hillman D.R., Eastwood P.R. Gastroesophageal reflux symptoms are related to the presence and severity of obstructive sleep apnoea. *J. Sleep Res*. 2011. Vol. 20. no 1. Pt 2. P. 241-249.
30. Калягин А.Н., Аснер Т.В. Гевискон в ведении больных с внепищеводными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Приложение *Consilium Medicum*. Гастроэнтерология. 2013. № 1. С. 14-17.
31. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Холин С.И. Возможности оптимизации терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ингибиторами протонной помпы // *Медицинский совет*. 2015. № 17. С. 85-87.
32. Friedman M., Gurpinar B., Lin H.C., Schalch P., Joseph N.J. Impact of treatment of gastroesophageal reflux on obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2007. Vol. 116 (11). P. 805-811.
33. Eryilmaz A., Erişen L., Demir U.L., Kasapoglu F., Ozmen O.A., Ursavas A., Kiyici M., Hızalan I. Management of patients with coexisting obstructive sleep apnea and laryngopharyngeal reflux disease. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. Vol. 269 (12). P. 2575-2580.