

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

С.В. Журавлев^{1,2}, Ю.Ю. Отставнова¹, А.А. Федорова^{1,2*}

¹ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

THE RELATIONSHIP BETWEEN THYROID DISEASES AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

S.V. Zhuravlev^{1,2}, Yu.Yu. Otstavnova¹, A.A. Fedorova^{1,2*}

¹Clinical Hospital No 1 of Department of President Administration, Moscow, Russia

²Central State Medical Academy of Department of President Administration, Moscow, Russia

*E-mail: dr.fedorova.anna@gmail.com

Аннотация

В последние годы в медицинской общественности отмечается большой интерес к проблеме синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и ассоциированных с ним причин. Диагностический поиск и анализ возможных причин развития СОАС имеют важное значение в клинической практике. Взаимосвязь между апноэ и заболеваниями щитовидной железы на сегодняшний день остается недостаточно изученной. В обзоре приведены данные многочисленных работ, однако вопрос об ассоциации дисфункции щитовидной железы и СОАС остается дискуссионным, что связано с полученными противоположными результатами некоторых исследований.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, щитовидная железа, гипотиреоз, гипертиреоз.

Abstract

Lately, the medical community has demonstrated a great interest to the problem of obstructive sleep apnea syndrome (OSA) and its associated causes. Diagnostic search and analysis of OSA possible causes are important issues in the clinical practice. The relationship between apnea and thyroid diseases remains poorly understood to date. The review presents findings from numerous studies on the discussed issue; however, the relationship between thyroid dysfunction and OSA still remains controversial because of opposite results obtained in some studies.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome, thyroid gland, hypothyroidism, hyperthyroidism.

Ссылка для цитирования: Журавлев С.В., Отставнова Ю.Ю., Федорова А.А. Взаимосвязь заболеваний щитовидной железы с синдромом обструктивного апноэ сна. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024; 2: 100–104.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – это состояние, характеризующееся спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня насыщения гемоглобина крови кислородом, грубой фрагментацией сна, храпом и избыточной дневной сонливостью. СОАС – это нарушение дыхания во сне, которое наиболее распространено среди людей среднего и старшего возраста. Согласно статистическим данным, в России СОАС страдает около 48.9% [1], в США – 26% населения в возрасте от 30 до 70 лет [2]; в Чили этот показатель достигает 49% [3]. В глобальном исследовании A.V. Benjafield и соавт., посвященном оценке распространенности СОАС во всем мире, было обозначено, что около 1 млрд взрослых людей в возрасте 30–69 лет могут страдать обструктивным апноэ сна и около 425 млн – СОАС от умеренной до тяжелой степени тяжести [4].

СОАС может быть связан со многими системными заболеваниями. Пациенты с СОАС обращаются к врачам-кардиологам, терапевтам, неврологам, урологам, эндо-

кринологам с неспецифическими жалобами на общую слабость, снижение работоспособности, периодические повышения артериального давления, головные боли, перебои в работе сердца, сонливость днем, раздражительность, храп, частые пробуждения во сне, снижение потенции, увеличение массы тела [5]. Несмотря на то что жалобы на нарушения со стороны сна не входят в число наиболее частых симптомов, которые врачи клинических специальностей связывают с заболеваниями щитовидной железы, дисфункции щитовидной железы и сна часто встречаются одновременно. В то же время врачи-сомнологи должны быть информированы о возможных причинах СОАС: кардиологических, эндокринологических и т.д. В частности, гипертиреоз и гипотиреоз клинически взаимосвязаны с такими нарушениями сна, как бессонница, синдром беспокойных ног (СБН) и обструктивное апноэ, что обуславливает важность своевременного выявления и лечения дисфункции щитовидной железы у пациентов с этими распространенными нарушениями сна [6].

Дисфункция щитовидной железы может способствовать развитию множества симптомов, которые затра-

гивают практически все системы организма, включая функцию сна. Например, при гипотиреозе частота встречаемости СОАС составляет от 1.2 до 11% [7], а распространенность субклинического гипотиреоза колеблется от 8 до 17% [8–11].

Нарушения со стороны функции щитовидной железы обычно не считаются одной из основных причин СОАС, однако могут способствовать его развитию. Данные литературы в этом отношении противоречивы. Так, в исследовании Т. Мете и соавт. указывается, что у некоторых пациентов с гипотиреозом может быть увеличен размер щитовидной железы, что является причиной или усугубляет уже имеющуюся обструкцию верхних дыхательных путей. Гипотиреоз также может изменить вентиляционную активность и функцию дыхательных мышц [12]. Предполагаемые механизмы связи СОАС и гипотиреоза включают отложение мукопротеинов в верхних дыхательных путях, вызывающее их обструкцию, нарушение регуляторного контроля мышц – расширителей глотки вследствие нейропатии и депрессии дыхательного центра [13]. При гипотиреозе причиной развития апноэ сна может стать сужение верхних дыхательных путей вследствие инфильтрации мягких тканей глотки мукополисахаридами и белком [14]. Еще одним важным аспектом может служить повышение уровня цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа, а также субклиническое воспаление, вероятно связанное с окислительным дистрессом. Нарушение оксигенации тканей вызывает снижение активности дейодиназы-1 и индукцию активности дейодиназы-3, происходит снижение выработки гормонов щитовидной железы [15–18]. Кроме того, ожирение, микседема верхних дыхательных путей, изменения экспрессии тяжелых цепей миозина в мышцах, расширяющих глотку, а также нарушение регуляции на уровне хеморецепторов и депрессия в дыхательном центре являются возможными механизмами, вызывающими СОАС у пациентов с гипотиреозом. По мнению авторов исследования, у таких пациентов отмечается уменьшение проявлений апноэ сна при назначении гормональной заместительной терапии [19].

По данным С.С. Lin и соавт., заместительная терапия T_4 улучшила симптомы СОАС у некоторых пациентов [20]. W.V. Kittle и соавт. выявили, что терапия гормонами щитовидной железы может уменьшить (в некоторых случаях полностью устранить) эпизоды апноэ и десатурации, способствуя повышению удовлетворенности и эффективности сна [21].

По результатам исследования И.В. Мисниковой и соавт. оценивали риск апноэ сна у 282 стационарных больных с различной эндокринной патологией по результатам заполнения опросников (шкалы сонливости Epworth, анкеты для скрининга синдрома «апноэ сна» и риска апноэ сна (Берлинский опросник)). Восемьдесят одному пациенту было проведено ночное кардиореспираторное мониторирование для выявления реальной распространенности нарушений дыхания во сне. В результате проведенного анализа высокий риск нарушения дыхания во сне по Берлинскому опроснику был выявлен у 59.9% (160 из 267) пациентов, по анкете для скрининга «апноэ сна» – у 53.53% (144 из 269) пациентов, избыточная дневная сонливость (≥ 11 баллов) отмечена у 21.66% (60 из 277) пациентов, обследованных по шкале сонливо-

сти Epworth. Апноэ сна было выявлено у 84% (68 из 81) пациентов, которым был выполнен кардиореспираторный мониторинг. Тяжелая степень апноэ зарегистрирована у 38.2% (26 из 68). Наиболее высокий риск апноэ сна по Берлинскому опроснику и анкете для скрининга «апноэ сна» отмечался у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, акромегалией и гиперкортицизмом. Избыточная дневная сонливость по шкале Epworth была наиболее выражена у пациентов с гиперкортицизмом и тиреотоксикозом. Авторы заключили, что высокий риск наличия апноэ сна у стационарных пациентов с различной эндокринной патологией определяет необходимость включения активного скрининга в алгоритм их стационарного обследования для исключения нарушений дыхания во сне [22].

В то же время Р. Bielicki и соавт. пришли к выводу, что, хотя гипотиреоз может быть сопутствующим, если не первопричинным, компонентом СОАС у некоторых пациентов, большинство из них имеют нормальную функцию щитовидной железы или не имеют улучшения симптомов при лечении заболеваний щитовидной железы [23]. В исследовании М. Vrugneel и соавт. было показано, что уровни тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) и тироксина (T_4) существенно не различались среди пациентов с умеренным или тяжелым СОАС. Это позволяет предположить, что уровни гормонов щитовидной железы не обязательно являются маркером тяжести СОАС [24]. Т. Мете и соавт. обследовали 150 пациентов с полисомнографически диагностированным СОАС (50 легких, 50 средних и 50 тяжелых случаев) и не выявили значимой связи между тяжестью СОАС и уровнем гормонов щитовидной железы [12].

А. Petrone и соавт. обследовали 125 пациентов с СОАС средней и тяжелой степени. Контрольная группа состояла из 60 пациентов с нормальным ночным дыханием. Авторами было показано, что у 10.4% пациентов с СОАС был синдром нетиреоидного заболевания (НТЗ), они имели нормальный уровень ТТГ и низкий уровень T_3 . У 8% пациентов в группе СОАС был выявлен субклинический гипотиреоз, у них отмечался повышенный уровень ТТГ и нормальный уровень T_4 . При этом ни у одного из пациентов контрольной группы не было выявлено НТЗ или субклинического гипотиреоза. У пациентов с НТЗ наблюдалось снижение средней ночной сатурации кислорода и увеличение времени с сатурацией кислорода ниже 90%. После лечения постоянным положительным давлением в дыхательных путях у всех пациентов с НТЗ наблюдалось повышение уровня T_3 до референсных значений, а у 75% пациентов с субклиническим гипотиреозом наблюдалось снижение уровня ТТГ [25].

S.A. Bahammam и соавт. было обследовано 270 пациентов, направленных на консультацию к сомнологу по поводу нарушений сна, которым измеряли уровни ТТГ и T_4 для определения распространенности заболеваний щитовидной железы. Среди пациентов с подтвержденным СОАС распространенность впервые выявленного клинического гипотиреоза составила 0.4%, тогда как у пациентов без СОАС она составила 1.4%. У 26 (9.6%) пациентов с СОАС ранее был диагностирован клинический гипотиреоз, по поводу которого они принимали заместительную терапию тироксином. Однако распространенность впервые выявленного субклинического

гипотиреоза составила 11.1% у пациентов с СОАС и 4% у пациентов без СОАС. Распространенность клинического гипотиреоза среди пациентов с СОАС женского и мужского пола составила 23.9 и 3.8% соответственно. Авторы исследования пытались определить распространенность заболеваний щитовидной железы среди 347 пациентов с диагностированным СОАС, а также характеристики и предикторы заболеваний щитовидной железы, связанных с СОАС. У всех пациентов, направленных в центр нарушений сна для выполнения полисомнографии (ПСГ), лабораторно определяли уровни ТТГ и T_4 в сыворотке крови. Средний возраст пациентов с СОАС (271 человек) составлял 48.7 ± 14.1 года, индекс массы тела (ИМТ) – 37.7 ± 9.6 кг/м² и индекс апноэ–гипопноэ (ИАГ) – 55.2 ± 37 в час; средний возраст пациентов без СОАС (76 человек) составлял 40.8 ± 14.9 года, ИМТ – 33.7 ± 8.9 кг/м² и ИАГ – 3.8 ± 3.1 в час. У пациентов с СОАС частота впервые выявленного клинического гипотиреоза составила 0.4%, а впервые выявленного субклинического гипотиреоза – 11.1%. При этом у пациентов без СОАС распространенность впервые диагностированного клинического гипотиреоза составила 1.4%, а впервые диагностированного субклинического гипотиреоза – 4%. Случаев выявления клинического или субклинического гипертиреоза в исследуемой группе не было [10].

A. Genger и соавт. обследовали 120 пациентов с целью определить частоту СОАС в основной группе с диагнозом «субклинический гипотиреоз» (60 человек) и в контрольной группе без диагноза «субклинический гипотиреоз» (60 человек). Обе группы сравнивали по демографическим и антропометрическим характеристикам, наличию сопутствующих хронических заболеваний и результатам ПСГ. Достоверной разницы в частоте и тяжести СОАС среди обследованных пациентов обеих групп выявлено не было. Однако была обнаружена разница в показателях индекса десатурации кислорода, ИАГ в фазе быстрого сна, ИАГ в положении сна на спине и индексе пробуждений в группе с субклиническим гипотиреозом с СОАС. A. Genger и соавт. была также изучена частота встречаемости СОАС у пациентов основной группы с диагнозом «субклинический гипотиреоз» (60 человек) и контрольной группы без диагноза «субклинический гипотиреоз» (60 человек). Это исследование показало, что у пациентов с субклиническим гипотиреозом не наблюдалось увеличения частоты СОАС, однако было продемонстрировано, что индекс десатурации кислорода и индекс пробуждения были значительно увеличены у пациентов с СОАС с диагнозом «субклинический гипотиреоз» [26].

В нескольких работах, проанализированных в процессе написания данного обзора, прослеживается взаимосвязь СОАС с наличием узлов щитовидной железы. Y. Shi и соавт. для установления связи между obstructивным апноэ сна и функцией щитовидной железы ретроспективно проанализировали данные 853 пациентов. На основании результатов ПСГ все пациенты были разделены на несколько групп: контрольную, со среднетяжелым и с тяжелым СОАС. Всем 853 пациентам выполняли лабораторные анализы для оценки функции щитовидной железы, 126 пациентам – ультразвуковое исследование щитовидной железы. По результатам проведенного исследования было выявлено, что у лиц

молодого возраста прогрессирование СОАС может способствовать повышению уровня гормонов щитовидной железы (особенно трийодтиронина – T_3), тогда как у лиц пожилого возраста подобной взаимосвязи выявлено не было, что, вероятно, связано с влиянием возраста на уровень некоторых гормонов щитовидной железы. У лиц молодого возраста (моложе 60 лет) наблюдались значительные различия в уровне свободного трийодтиронина в сыворотке крови и общий трийодтиронин между группами с легкой, средней и тяжелой степенью СОАС ($p < 0.05$). Также были обнаружены различия уровня общего тироксина в сыворотке, антитиреоидной пероксидазы и антитиреоглобулина между контрольной группой и группой с легким и умеренным СОАС ($p < 0.05$). Кроме того, уровень свободного трийодтиронина был связан с возрастом ($p < 0.05$) и ИАГ ($p < 0.05$). У пожилых людей (старше 60 лет) не наблюдалось различий в показателях уровня свободного трийодтиронина и общего трийодтиронина при легкой, умеренной и тяжелой формах СОАС. При этом у всех возрастных групп снижение средней насыщенности кислорода крови ассоциировалось с наличием узлов щитовидной железы, выявленных при проведении ультразвукового исследования [27].

Результаты исследования, в котором C. Weng и соавт. провели эксперимент на животных, также показали, что при хронической гипоксии может нарушаться ангиогенез и происходить ремоделирование сосудов, что оказывает влияние на систему фактора роста эндотелия сосудов [28]. Повышенная секреция ангиопоэтинов, опосредованное появление факторов роста фибробластов в клетках щитовидной железы, вызванных гипоксией, и нарушение баланса проангиогенных и антиангиогенных факторов могут рассматриваться как причинные факторы образования узлов в щитовидной железе [29].

T. Mete и соавт. 182 пациентам с СОАС было выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы, по результатам которого оценивали объем щитовидной железы, структуру паренхимы (гомогенная, гетерогенная (характеризующаяся неравномерным повышением эхогенности)), наличие узлов в структуре железы (единичных, множественных). Паренхима щитовидной железы была гомогенной у 70.7% пациентов с СОАС и у 71.9% пациентов в контрольной группе, статистически значимой разницы не выявлено ($p = 0.05$). При анализе подгрупп СОАС (в зависимости от степени тяжести СОАС) также не наблюдалось статистически значимой разницы ($p = 0.742$). Число пациентов с нормальной щитовидной железой было самым высоким в группе СОАС средней степени тяжести (48%), тогда как в группе тяжелого СОАС было выявлено наибольшее количество случаев эутиреоидного диффузного зоба (14%). Число выявления случаев эутиреоидного многоузлового зоба было самым высоким в группе СОАС легкой степени тяжести (24%) [12].

V. Haznedar и соавт. исследовали уровни гормонов ТТГ, T_3 , T_4 у 100 пациентов в возрасте от 24 до 77 лет (27 женщин, 73 мужчины) с диагнозом СОАС с помощью ПСГ и провели исследование по изучению корреляции между значениями ИМТ и ИАГ. Среди 100 обследованных пациентов у 33 наблюдалась легкая степень СОАС, у 19 – средняя степень и у 48 – тяжелая степень

СОАС. По данным ИАГ была определена статистически значимая разница в средних показателях ИМТ во всех случаях. Уровни ИМТ у больных с высоким индексом ИАГ были значительно выше. На основании измерения уровня гормонов щитовидной железы в сыворотке крови гипотиреоз был обнаружен у пяти пациентов (у двух с легкой и у трех с тяжелой степенью СОАС) [30].

Результаты представленных исследований указывают на взаимосвязь между гипотиреозом, наличием узлов щитовидной железы и СОАС, а также подчеркивают гетерогенность причин и факторов, которые могут влиять на симптомы пациентов с жалобами на нарушение сна. Таким образом, подтверждается гипотеза о том, что СОАС может быть связан с патологиями со стороны щитовидной железы, при этом степень дисфункции щитовидной железы, по-видимому, не предсказывает тяжесть СОАС.

Известно, что наличие дисфункции щитовидной железы, высокий уровень гормонов щитовидной железы (в частности, при беременности, болезни Грейвса) способствуют увеличению риска развития еще одного синдрома – СБН [29]. Е.К. Тап и соавт. была вынесена гипотеза о том, что повышенные уровни гормонов щитовидной железы могут быть стимулом для развития симптомов, подобных СБН (таких, как тремор, гиперкинетические состояния и бессонница), а наличие гипертиреоза и гипотиреоза может усугублять симптомы СБН, даже если они не являются основными причинами расстройства. В исследовании приняли участие 146 пациентов с биохимически подтвержденными заболеваниями щитовидной железы и 434 пациента контрольной группы без нарушений со стороны функции щитовидной железы. Двенадцать (8.2%) пациентов с подтвержденными заболеваниями щитовидной железы имели симптомы, подобные СБН, тогда как только у четырех (0.9%) пациентов из контрольной группы наблюдались аналогичные симптомы. Кроме того, из 12 пациентов с заболеваниями щитовидной железы и симптомами, подобными СБН, у четырех (33%) наблюдалось полное разрешение симптомов СБН при адекватном лечении заболевания щитовидной железы. Однако существенной разницы в распространенности СБН среди пациентов с дисфункцией щитовидной железы и без нее отмечено не было [31].

В работе N. Ahmed и соавт. сообщалось о том, что симптомы СБН значительно чаще встречались у пациентов с гипотиреозом, чем у пациентов с нормальной функцией щитовидной железы. M. Pradella-Hallinan и соавт. отметили, что у пациентов с СБН и последующей болезнью Грейвса симптомы СБН ухудшались во время гипертиреоидного состояния. У нескольких пациентов в этом исследовании впервые был выявлен СБН после развития болезни Грейвса [32, 33].

Заключение

При клиническом обследовании пациентов с нарушениями сна, СОАС и СБН с характерными жалобами следует учитывать возможную взаимосвязь с дисфункцией щитовидной железы и рассматривать возможность коррекции нарушений функции щитовидной железы, чтобы свести к минимуму симптомы и их влияние на сон. Диагностика и лечение СОАС у пациентов с ги-

потиреозом могут иметь важное значение для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, важно разработать схемы скрининга пациентов с тяжелым СОАС для ранней диагностики заболеваний щитовидной железы до развития гипотиреоза. Следует иметь в виду, что независимо от наличия гипотиреоза крупные узловые образования в структуре щитовидной железы могут вызвать окклюзию глотки, смещение трахеи и, следовательно, СОАС [34, 35]. Отсутствие осведомленности и настороженности в отношении СОАС у врачей клинических специальностей в ряде случаев может приводить к неправильно выбранной тактике лечения, назначению избыточных диагностических исследований и тестов, отсутствию эффекта от назначенного лечения.

Литература

1. Khokhrina A. et al. The prevalence of sleep-disordered breathing in Northwest Russia: The ARKHsleep study // *Chronic Respiratory Disease*. – 2020. – V. 17. – P. 1479973120928103. DOI: 10.1177/1479973120928103.
2. Schwartz M. et al. Effects of CPAP and mandibular advancement device treatment in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis // *Sleep and Breathing*. – 2018. – V. 22. – P. 555–568. DOI: 10.1007/s11325-017-1590-6.
3. Saldías Peñafiel F. et al. Estudio de prevalencia de síndrome de apneas obstructivas del sueño en la población adulta chilena. Subestudio de la Encuesta Nacional de Salud, 2016/17 // *Revista médica de Chile*. – 2020. – V. 148. – No 7. – P. 895–905. DOI: 10.4067/S0034-98872020000700895.
4. Benjafield A.V. et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2019. – V. 7. – No 8. – P. 687–698. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
5. Попова М.Д. и др. Качество жизни и тактика ведения пациентов с нарушениями ритма и проводимости сердца, ассоциированными с синдромом обструктивного апноэ сна // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2013. – Т. 8. – № 6. – С. 192–194. [Popova M.D. et al. Quality of life and management tactics for patients with cardiac rhythm and conduction disorders associated with obstructive sleep apnea syndrome // *Medical Bulletin of Bashkortostan*. – 2013. – V. 8. – No 6. – P. 192–194. In Russian].
6. Green M.E. и др. Thyroid dysfunction and sleep disorders // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – V. 12. – P. 725829. DOI: 10.3389/fendo.2021.725829.
7. Winkelman J. W. et al. Are thyroid function tests necessary in patients with suspected sleep apnea? // *Sleep*. – 1996. – V. 19. – No 10. – P. 790–793. DOI: 10.1093/sleep/19.10.790.
8. Resta O. et al. High prevalence of previously unknown subclinical hypothyroidism in obese patients referred to a sleep clinic for sleep disordered breathing // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2004. – V. 14. – No 5. – P. 248–253. DOI: 10.1016/s0939-4753(04)80051-6.

9. Kapur V.K. et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline // *Journal of clinical sleep medicine*. – 2017. – V. 13. – No 3. – P. 479–504. DOI: 10.5664/jcsm.6506.
10. Bahammam S.A. et al. Prevalence of thyroid disease in patients with obstructive sleep apnea // *Respiratory medicine*. – 2011. – V. 105. – No 11. – P. 1755–1760. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.007.
11. Ozcan K.M. et al. Incidence of hypothyroidism and its correlation with polysomnography findings in obstructive sleep apnea // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2014. – V. 271. – P. 2937–2941. DOI: 10.1007/s00405-014-2962-1.
12. Mete T. et al. Relationship between obstructive sleep apnea syndrome and thyroid diseases // *Endocrine*. – 2013. – V. 44. – P. 723–728. DOI: 10.1007/s12020-013-9927-9.
13. Attal P. et al. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J. Clin. Endocrinol Metab*. – 2010. – V. 95. – No 2. – P. 483e95. DOI: 10.1210/jc.2009-1912.
14. Devdhar M. et al. Hypothyroidism // *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. – 2007. – V. 36. – P. 595–615.
15. DeGroot L.J. et al. The non-thyroidal illness syndrome // *Endotext* [Internet]. – 2015.
16. De Vries E.M. et al. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome // *J. Endocrinol*. – 2015. – V. 225. – No 3. – P. R67–81. DOI: 10.1530/JOE-15-0133.
17. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia—revisited – the bad ugly and good: implications to the heart and brain // *Sleep medicine reviews*. – 2015. – V. 20. – P. 27–45. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.07.003.
18. Peeters R.P. et al. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2003. – V. 88. – No 7. – P. 3202–3211. DOI: 10.1210/jc.2002-022013.
19. Jha A. et al. Thyroxine replacement therapy reverses sleep-disordered breathing in patients with primary hypothyroidism // *Sleep medicine*. – 2006. – V. 7. – № 1. – P. 55–61. DOI: 10.1016/j.sleep.2005.05.003.
20. Lin C.C. et al. The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism // *Chest*. – 1992. – V. 102. – No 6. – P. 1663–1667. DOI: 10.1378/chest.102.6.1663.
21. Kittle W.M. et al. Sleep apnea and hypothyroidism // *Southern Medical Journal*. – 1988. – V. 81. – No 11. – P. 1421–1425. DOI: 10.1097/00007611-198811000-00020.
22. Мисникова И.В. и др. Риск апноэ сна у стационарных больных с различной эндокринной патологией по результатам заполнения опросников // *Альманах клинической медицины*. – 2019. – Т. 47. – № 2. – С. 126–137. [Misnikova I.V. et al. Risk of sleep apnea in inpatients with various endocrine pathologies based on the results of filling out questionnaires // *Almanac of Clinical Medicine*. – 2019. – V. 47. – No 2. – P. 126–137. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-023. In Russian].
23. Bielicki P. et al. Thyroid hormone levels and TSH activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome // *Advances in Clinical Science*. – 2016. – P. 67–71. DOI: 10.1007/5584_2015_180.
24. Bruyneel M. et al. Prevalence of newly established thyroid disorders in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome // *Sleep and Breathing*. – 2019. – V. 23. – P. 567–573. DOI: 10.1007/s11325-018-1746-z.
25. Petrone A. et al. Abnormal thyroid hormones and non-thyroidal illness syndrome in obstructive sleep apnea, and effects of CPAP treatment // *Sleep Medicine*. – 2016. – V. 23. – P. 21–25. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.07.002.
26. Gencer A. et al. Investigation of the frequency of obstructive sleep apnoea syndrome in patients with subclinical hypothyroidism // *ERJ Open Research*. – 2022. – V. 8. – No 4. DOI: 10.1183/23120541.00186-2022.
27. Shi Y. et al. Association between obstructive sleep apnea and thyroid function: A 10-year retrospective study // *Sleep Medicine*. – 2023. – V. 103. – P. 106–115. DOI: 10.1016/j.sleep.2023.01.027.
28. Weng C. et al. Gestational chronic intermittent hypoxia induces hypertension, proteinuria, and fetal growth restriction in mice // *Sleep and Breathing*. – 2022. – P. 1–9. DOI: 10.1007/s11325-021-02529-3.
29. Eggo M.C. et al. Local factors regulating growth and function of human thyroid cells in vitro and in vivo // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2003. – V. 213. – No 1. – P. 47–58. DOI: 10.1016/j.mce.2003.10.034.
30. Haznedar B. et al. Evaluation of thyroid functions and correlation of body mass index with apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea syndrome: thyroid functions and apnea-hypopnea index // *J. Eur. Int. Med. Prof*. – 2023. – V. 1. – No 3. – P. 65–71. DOI: 10.5281/zenodo.8135153.
31. Tan E.K. et al. Restless legs symptoms in thyroid disorders // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2004. – V. 10. – No 3. – P. 149–151. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2003.11.003.
32. Pradella-Hallinan M. et al. Restless legs syndrome, and symptoms of restless syndrome in patients with graves' disease: a cross-sectional survey // *Clinics*. – 2020. – V. 75. – P. e2140. DOI: 10.6061/clinics/2020/e2140.
33. Ahmed N. et al. 0795 The relationship between restless legs syndrome and hypothyroidism // *Sleep*. – 2020. – V. 43. – P. A302–A303. DOI: 10.1093/sleep/zsaa056.791.
34. Bozkurt N.C. et al. The association between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of Hashimoto's thyroiditis // *Endocrine Journal*. – 2012. – V. 59. – No 11. – P. 981–988. DOI: 10.1507/endocrj.ej12-0106.
35. Deegan P.C. et al. Goitre: a cause of obstructive sleep apnoea in euthyroid patients // *Eur. Res. J*. – 1997. – V. 10. – No 2. – P. 500–502. DOI: 10.1183/09031936.97.10020500.