

Е. О. Крахмалова, Г. Д. Фадеенко, Е. В. Измайлова

СВЯЗЬ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ С УРОВНЕМ МЕЛАТОНИНА И ТЯЖЕСТЬЮ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины»

ЗВ'ЯЗОК ЕНДОСКОПІЧНИХ ПРОЯВІВ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ З РІВНЕМ МЕЛАТОНІНУ Й ТЯЖКІСТЮ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ

О. О. Крахмалова, Г. Д. Фадеенко, Е. В. Измайлова

Резюме

Мета дослідження — вивчити взаємозв'язок між рівнями мелатоніну, тяжкістю синдрому обструктивного апноє/гіпноє сну (СОАГС) та різними формами перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали і методи. Основні параметри, що відображують тяжкість СОАГС, результати анкетування з використанням опитувальника суб'єктивних характеристик сну (СХС), епвортської шкали сонливості (ЕШС), опитувальника депресії Бека (ОДБ) й рівень метаболіту мелатоніну, 6-сульфатоксимелатоніну (6-COM) порівняно в двох підгрупах пацієнтів з ГЕРХ та супутньою ІХС. В групу ІА увійшов 21 хворий на неерозивну ГЕРХ (НЕРХ) і в групу ІБ увійшли 44 пацієнти з ерозивною формою ГЕРХ з різними ендоскопічними ступенями рефлюкс-езофагіту

Результати. Встановлено, що у хворих на ГЕРХ та ІХС рівень 6-COM корелює із віком ($p = 0,011$), тривалістю ІХС ($p = 0,018$), тяжкістю інсомнії й депресивних розладів: СХС ($p < 0,01$), ЕШС ($p < 0,01$), ОДБ ($p < 0,01$). У пацієнтів з ерозивною ГЕРХ рівень 6-COM вірогідно нижчий у порівнянні з хворими на НЕРХ ($p < 0,01$). Середні значення 6-COM вірогідно різняться у пацієнтів із різними ендоскопічними стадіями ерозивної ГЕРХ ($p = 0,023$). Визначено зв'язок між ендоскопічною картиною ГЕРХ та рівнем 6-COM ($p = 0,0011$). СОАГС зустрічається у 72,3% пацієнтів з ГЭРБ у поєднанні з ІХС. Виявлено кореляцію між індексом апноє/гіпноє (АНІ) й тривалістю ІХС ($p = 0,015$), індексом кардіального ризику (СРІ) й тривалістю ІХС ($p < 0,01$), АНІ й індексом маси тілу (ІМТ), ($p = 0,0014$), індексом обструктивних подій (ОАНІ) та ІМТ ($p = 0,006$), СРІ та віком ($p = 0,039$). В групі НЕРХ СОАГС діагностовано у 34,5% хворих; в групі ерозивної ГЕРХ — у 84,1% хворих. Тяжкість СОАГС є більшою в групах хворих з ерозивною ГЕРХ ($p < 0,01$). У пацієнтів обох груп тяжкість СОАГС зворотно корелювала з 6-COM й прямо корелювала з ІМТ, віком, давністю ІХС та ГЕРХ. Встановлено зв'язок між тяжкістю депресії та розладів сну й тяжкістю СОАГС. Не було визначено вірогідного зв'язку між тяжкістю СОАГС та функціональними класами стенокардії, серцевої недостатності по NYHA та статтю пацієнта. З ендоскопічною стадією езофагіту при ерозивній ГЕРХ корелювали: АНІ ($p = 0,170$), ААІ ($p = 0,078$), СРІ ($p = 0,080$).

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ендоскопічні форми, ішемічна хвороба серця, синдром обструктивного гіпноє/апноє сну, мелатонін, порушення сну, депресивні розлади.

Укр. пульмонол. журнал. 2016, № 2, С. 29–32.

Крахмалова Елена Олеговна

ГУ «Институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины»

Заведующая отделом кардиопульмонологии

Доктор медицинских наук

2-А, пр. Постышева, 61039; Харьков

Тел./факс: 380573739017, womanl@bigmir.net

RELATIONSHIP BETWEEN ENDOSCOPIC MANIFESTATIONS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, LEVEL OF MELATONIN AND SEVERITY OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

E. O. Krakhmalova, G. D. Fadieienko, E. V. Izmailova

Abstract

The aim of the study: to examine the relationship between level of melatonin, the severity of obstructive sleep apnea / hypopnea syndrome (OSAH) and various forms of gastro-esophageal reflux disease (GERD) in patients with concomitant coronary heart disease (CHD).

Materials and methods. The major parameters, reflecting a severity of OSAH, patient reported questionnaire data of subjective characteristics of sleep (SCS), Epworth sleepiness scale (ESS), Beck Depression Inventory (BDI) and the level of melatonin metabolite, 6-sulfatoxymelatonin (6-COM), were compared in two subgroups of patients with GERD and concomitant CHD. The IA group included 21 patients with non-erosive GERD (NERD). IB group consisted of 44 patients with erosive GERD and different degrees of endoscopic reflux esophagitis.

Results. It was established that in patients with GERD and CHD the level of 6 COM correlated with age ($p = 0,011$), CHD duration ($p = 0,018$), the severity of insomnia and depressive disorders: CXC ($p < 0,01$), ESW ($p < 0,01$), CAE ($p < 0,01$). In patients with erosive GERD the level of 6 COM was significantly lower than in patients with NERD ($p < 0,01$). The average values of 6 COM significantly varied between patients with different stages of endoscopic erosive GERD, ($p = 0,023$). The relationship between GERD and the level of 6 COM ($p = 0,0011$) was revealed. OSAH syndrome was diagnosed in 72,3% of patients with GERD and concomitant CHD. The correlation between apnea/hypopnea index (AHI) and the duration of coronary artery disease ($p = 0,015$), cardiac risk index (CRI) and coronary artery disease duration ($p < 0,01$), AHI, and body mass index (BMI), ($p = 0,0014$), the index of obstructive events (OAH) and BMI ($p = 0,006$), SRI and age ($p = 0,039$) were revealed. In the group of NERD, OSAH was diagnosed in 34,5%, while in the group of erosive GERD — in 84,1% of study patients. OSAH syndrome was more severe in patients with erosive form of the disease ($p < 0,01$). In patients from both groups a severity of OSAH inversely correlated with 6-COM and directly correlated with BMI, age, duration of CHD and GERD. The relationship between the severity of depression and sleep disorders, and the severity of OSAH was revealed. There was found significant correlation between the OSAH and functional classes of angina pectoris, NYHA heart failure, and sex of the patient. There was a correlation between a stage of endoscopic esophagitis in GERD patients and AHI ($p = 0,170$), AAI ($p = 0,078$), CRI ($p = 0,080$).

Key words: gastro-esophageal reflux disease, endoscopic forms, coronary heart disease, a syndrome of obstructive hypopnea/sleep apnea, melatonin, sleep disorders, depressive disorders.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 2:29–32.

Olena O. Krakhmalova

Institute of Therapy named after L.T. Malaya,

National Academy of Medical Science of Ukraine

Head of Cardiopulmonology department

MD, Professor

2-A, Postysheva Av., Kharkiv, 61039, Ukraine

Tel./fax: 380573739017, womanl@bigmir.net

Синдром обструктивного апноэ сна (obstructive sleep apnoea), или синдром обструктивного гиппноэ/апноэ сна (СОАГС) — состояние, характеризующееся развитием эпизодов частичной или полной остановки дыхания во время сна. О патологии говорят тогда, когда длительность гиппноэ или апноэ длится более 10 секунд и превышает 5 эпизодов за ночь. Возникающая

при этом гипоксия вызывает многочисленные функциональные, а впоследствии и органические нарушения со стороны целого ряда органов и систем [10]. Наиболее часто СОАГС диагностируют у пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [5, 8]. По данным литературы, синтез мелатонина в течение суток тесно взаимосвязан с вегетативными ритмами человеческого организма. Развивающиеся структурные нарушения сна

при СОАГС влияют на процессы ночного синтеза мелатонина, вызывая патологическое повышение тонуса симпатической нервной системы с развитием двигательных нарушений со стороны пищевода и снижением тонуса нижнего пищеводного сфинктера, а, следовательно, к прогрессированию ГЭРБ [6].

Мелатонин, выступая в роли универсального синхронизатора биоритмов, существенно влияет и на течение ИБС за счет своих антиоксидантных, иммуномодулирующих и антистрессорных эффектов [11]. Хронические нарушения синтеза мелатонина при ИБС отрицательно влияют на внутрисердечную гемодинамику, вызывают учащение приступов стенокардии, особенно в ночные часы, ухудшают прогноз заболевания. Аналогичным действием на статус пациента с ИБС обладают частые ночные пробуждения и хроническая гипоксия на фоне СОАГС. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что существует связь между процессами синтеза мелатонина, тяжестью СОАГС и характером течения как ГЭРБ, так и ИБС.

Недостаточно изученными остаются вопросы влияния уровня мелатонина и тяжести нарушений сна на характер морфологических изменений пищевода (неэрозивные и эрозивные) и тяжесть клинических проявлений ГЭРБ. Решению данного вопроса посвящена данная исследовательская работа.

Цель исследования — изучить взаимосвязь между уровнями мелатонина, тяжестью СОАГС и различными формами течения ГЭРБ у пациентов с сопутствующей ИБС.

Материалы и методы

Обследовано 65 пациентов с сочетанием ГЭРБ и ИБС — 54 мужчины (83 %) и 11 женщин (17 %), возраст обследованных пациентов варьировал в пределах 32–89 лет (медиана — 63 года). Давность ГЭРБ варьировала в пределах от 0,5 до 11 лет; медиана — 4 года.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: диагностированная в анамнезе ИБС II–III функционального класса по Канадской классификации кардиологов (1999 г.); наличие признаков гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). Верификацию ГЭРБ проводили согласно критериев Монреальского консенсуса 2006 г., Европейского (Gstaad Treatment Guidelines) и Американского (American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of GERD) руководств по стратегии лечения ГЭРБ. Для выявления пищеводных проявлений и диагностики формы ГЭРБ — неэрозивная (НЭРБ) или эрозивная (ЭРБ) степеней I–IV — использовали классификацию рефлюкс-эзофагита Savary–Miller в модификации Carisson и соавт., 1996. Проводили видеогастроскопию с использованием видеогастроскопа фирмы «Olimpus» GIF-V-70 и «Fuginon» WG-88FP. Выраженность клинических симптомов ГЭРБ оценивали с помощью оригинального опросника по скринингу ГЭРБ [1].

На основании результатов эндоскопического исследования пациенты были разделены на две подгруппы: подгруппа IA — 21 больной НЭРБ, подгруппа IB — 44 пациента с эрозивной формой ГЭРБ (у 21 пациента (32,3 %) была диагностирована I степень рефлюкс-эзофагита (РЭ), у 21 (32,3 %) — II степень, у 2 (3,1 %) — III степень РЭ).

Количественное определение уровня мелатонина в группах сравнения осуществляли путем изучения концентрации метаболита данного гормона 6-сульфатоксимелатонина (6-COM) в утренней моче методом иммуноферментного анализа (ELIZA). Учитывали особенности сбора утренней мочи (исключение использования осветительных приборов в момент сбора мочи для предупреждения разрушения данного вещества под действием света). Использовали стандартный лабораторный набор — 6-Sulfatoxymelatonin ELIZA (BUHLMANN LABORATORIES AG, Switzerland).

С целью исследования нарушений сна использовали общепринятые опросники: анкету балльной оценки субъективных характеристик сна (СХС, Вейн А. М., Левин Я. И., 1998), эпвортскую шкалу сонливости (ЭШС). Тяжесть депрессивных расстройств, тесно связанных с синдромом инсомнии, оценивали по шкале-опроснику Бека [7]. Пациентов просили самостоятельно заполнить каждый из предлагаемых опросников.

Наличие и тяжесть СОАГС в исследуемых подгруппах определяли по методике скрининговой диагностики СОАГС методом Somnocheck-micro (Weinmann, Germany). Анализировали следующие параметры сна: индекс апноэ/гипопноэ — АНІ, индекс обструктивных событий (ОАНІ), индекс фрагментации сна (ААІ), индекс кардиального риска (СRI).

Статистический анализ производился с помощью интегрированного пакета программ общего назначения «STATISTICA 6.0». Распределения всех анализируемых показателей отличались от нормального (критерий χ^2), в связи с чем статистическая обработка данных проводилась с использованием методов непараметрической статистики: критерий Вилкоксона (для сравнения связанных выборок), критерий Манна-Уитни (КМУ), критерий Краскела-Уоллиса (ККУ), точный метод Фишера ТМФ), непараметрический корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена). Результаты считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Данные по тексту представлялись в виде медианы (Me) как характеристики центральной тенденции и 25-го (LQ) и 75-го (UQ) процентилей как показателей разброса: Me (LQ÷UQ), а также в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Результаты исследования

Результаты сравнительного анализа клинико-анамнестических и функциональных показателей пациентов ГЭРБ и ИБС в зависимости от формы ГЭРБ представлена в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что в обеих группах среди пациентов доминировали мужчины, но по возрастному составу и по трофологическому статусу группы были сопоставимы ($p > 0,05$). Однако по всем остальным показателям между группами были выявлены статистически значимые различия, выраженные в большей или меньшей степени. Согласно некоторым данным, НЭРБ чаще диагностируют у молодых женщин, в нашем исследовании такой зависимости выявлено не было [9].

В группе пациентов с эрозивными формами заболевания тяжесть клинической симптоматики ГЭРБ, оцени-

Таблиця 1

Характеристика основных клинических, анамнестических и функциональных показателей в группах сравнения (M ± SD)

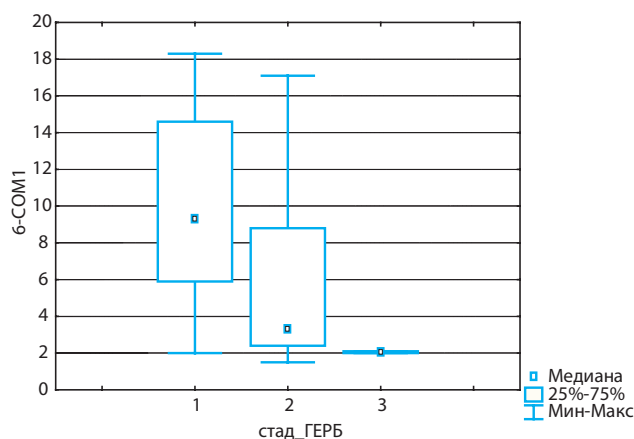
Показатель	Подгруппа IA (НЭРБ), n = 21	Подгруппа IB (ЭРБ), n = 44	p
Муж/жен (%)	12/9 (57,14/42,86 %)	28/16 (63,64/36,36 %)	
Возраст (годы)	60,81 (8,62)	61,93 (12,54)	p > 0,05
ИМТ (кг/м ²)	27,36 (2,09)	27,77 (3,18)	p > 0,05
Давность ГЭРБ (годы)	3,14 (1,17)	4,58 (2,49)	p=0,025
Тяжесть ГЭРБ ср. (баллы)	1,67 (0,22)	1,97 (0,28)	p < 0,01
Давность ИБС (годы)	5,26 (2,61)	7,93 (5,1)	p=0,015
Анкета СХС, ср. балл	18,6 (2,03)	17,3 (1,82)	p=0,008
ЭШС, ср. балл	9,00 (1,64)	10,11 (1,45)	p=0,022
ШДБ, ср. балл	10,61 (5,03)	12,50 (3,95)	p=0,004
6-СОМ, нг/мл	11,46 (6,54)	7,44 (5,20)	p=0,015
АНИ, событий/час	6,55 (4,81)	18,03 (19,19)	p < 0,01
ОАНИ, событий/час	3,52 (3,34)	13,47 (18,34)	p=0,006
ААИ	9,82 (8,13)	17,30 (15,71)	p=0,039
СRI	0,11 (0,17)	0,53 (0,66)	p < 0,01

ваемая по опроснику скрининга ГЭРБ, была более выраженной ($p < 0,001$). Пациенты с эрозивной формой ГЭРБ имели более давний анамнез, как ГЭРБ, так и ИБС ($p = 0,025$). Пациенты с эрозивной формой заболевания также имели более длительный ишемический анамнез ($p = 0,015$). Статистический анализ, с использованием критерия χ^2 продемонстрировал достоверные различия в группах НЭРБ и ЭРБ по таким параметрам, как количество перенесенных инфарктов миокарда ($p = 0,034$) и средний функциональный класс сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации, ($p = 0,040$).

Таким образом, пациентов с эрозивной формой ГЭРБ можно считать более «тяжелыми» как с точки зрения клинического течения основного заболевания, так и ИБС, а также по давности и ГЭРБ, и сопутствующей ИБС. Примечательно, что давность ИБС в обеих группах была большей, чем давность ГЭРБ, что позволило нам, в целом, рассматривать синдром стенокардии как маркер самостоятельной кардиоваскулярной патологии (ИБС), а не как следствие экстрапищеводных проявлений ГЭРБ. Данный факт подтверждает правильность остальных выводов относительно особенностей течения ГЭРБ у больных с ИБС в анамнезе [4].

Статистический анализ с использованием критерия Манна-Уитни показал, что тяжелая (эрозивная) форма ГЭРБ сочеталась с более низкими уровнями мелатонина в организме больного, ($p = 0,015$).

Было также установлено, что средние значения 6-СОМ достоверно различаются у пациентов из подгруппы IB с различной степенью РЭ ($p = 0,023$): в группе РЭ степени I (РЭА) уровень 6-СОМ составлял 8,7 (5,9÷14,8) нг/мл, минимальное и максимальное значения соответственно — 2,0 нг/мл и 18,1 нг/мл, в группе РЭ — II ст. —

**Рис. 1. Показатели уровней 6-СОМ у пациентов с различными стадиями эрозивной ГЭРБ.**

3,0 (2,4÷9,0) нг/мл, минимальное значение 1,7 нг/мл и максимальное значение 16,5 нг/мл, в группе РЭ — III ст. — среднее значение совпало с медианой — 2,05, минимальное значение 2,0 нг/мл и максимальное значение 2,1 нг/мл. Такие значения 6-СОМ у пациентов с РЭ III ст. можно объяснить небольшим количеством таких больных в нашем исследовании — всего 2 человека (рис.1).

Известно, что мелатонин играет важную роль в процессах жизнедеятельности человеческого организма. В зависимости от того, насколько выражены нарушения синтеза данного гормона, мы можем иметь дело с широким диапазоном патологий: от процессов диссинхронии основных биологических ритмов человека, до грубых структурно-функциональных нарушений, приводящих к развитию органической патологии. В аспекте ГЭРБ роль мелатонина заключается в его способности стимулировать сокращения нижнего пищеводного сфинктера, регулировать сокращения гладкой мускулатуры желудка и кишечника [10].

Антиоксидантные свойства мелатонина заключаются в его способности предохранять слизистую оболочку органов желудочно-кишечного тракта от воздействия агрессивного содержимого желудочного рефлюксата различных агрессивных факторов. Хорошо изучена роль данного нейrogормона в регуляции процессов сна и бодрствования. Препараты мелатонина нашли широкое применение для лечения инсомнии и нарушений депрессивных расстройств за счет имеющихся у них противотревожной и анксиолитической активности [2]. Есть сообщения о выраженном снижении уровня метаболита мелатонина в моче у пациентов с ИБС. Препараты мелатонина успешно используют в комплексном лечении данной патологии. Основанием этому является положительный эффект мелатонина на процессы перекисного окисления липидов, активизация которых лежит в основе атеросклеротического процесса, а также его мощные антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства [3].

В нашем исследовании уровень 6-СОМ коррелировал с возрастом больного ($r = -0,310$; $p = 0,011$), длительностью ИБС ($r = -0,291$; $p = 0,018$). Кроме того, значения 6-СОМ достоверно коррелировали с нарушениями сна у

пациентов с ГЭРБ и ИБС, которые были диагностированы при помощи общепринятых анкет-опросников: СХС ($r = 0,574$; $p < 0,01$), ЭШС ($r = -0,626$; $p < 0,01$), ОДБ ($r = -0,506$; $p < 0,01$).

Нами была предпринята попытка выяснить, существует ли связь между уровнем метаболита мелатонина 6-СОМ и тяжестью инсомнии у пациентов в зависимости от формы ГЭРБ (НЭРБ или эрозивной ГЭР). Количественные данные корреляционного анализа Спирмена представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Корреляция уровня 6-СОМ у пациентов группы IA (НЭРБ+ИБС) с результатами анкет-опросников для оценки нарушений сна

Параметры	Число набл.	Коэффициент корреляции Спирмена R	t (N-2)	p-уров.
6-СОМ & СХС	21	0,396525	1,88275	0,075138
6-СОМ & ЭШС	21	-0,672009	-3,95550	0,000848
6-СОМ & ШДБ	21	-0,488179	-2,43820	0,024753

Таблица 3

Корреляция уровня 6-СОМ у пациентов группы IB (эрозивная ГЭРБ+ ИБС) с результатами анкет-опросников для оценки нарушений сна

Параметры	Число набл.	Коэффициент корреляции Спирмена R	t (N-2)	p-уров.
6-СОМ & СХС	44	0,572631	4,52673	0,000049
6-СОМ & ЭШС	44	-0,546532	-4,22948	0,000124
6-СОМ & ОДБ	44	-0,444081	-3,21207	0,002530

Как видно из таблиц, у больных из подгрупп IA и IB выраженность инсомнии, определяемая по анкетам-опросникам, статистически достоверно коррелировала с уровнем метаболита мелатонина в моче (6-СОМ), что указывает на роль данного гормона как в процессах регуляции сна, что является хорошо известным фактом, так и в патогенезе ГЭРБ, а именно, в развитии той или иной формы заболевания, что, несомненно, следует из полученных нами статистических данных. Исключение составляет связь между уровнем 6-СОМ и результатами анкетирования по опроснику СХС у пациентов с неязвенной ГЭРБ (подгруппа IA), однако полученный результат можно использовать с практической целью, а именно, рекомендовать данный опросник, наряду с другими, у пациентов с эрозивными стадиями заболевания для оценки предполагаемого уровня мелатонина у пациента и принятия решения о необходимости проведения медикаментозной коррекции уровня данного гормона.

СОАГС был диагностирован у 47 из 65 обследованных пациентов с ГЭРБ и ИБС, что составило 72,3% от общего количества включенных в исследование, в том числе у 10 из 29 пациентов с НЭРБ (подгруппа IA) и у 37 из 44 пациентов (84,1%) с эрозивным эзофагитом (подгруппа IB).

В целом у пациентов с ГЭРБ и ИБС с возрастом пациента коррелировал CRI ($r = 0,255$; $p = 0,039$), с ИМТ коррелировали АНИ ($r = 0,387$; $p = 0,0014$) и ОАНИ ($r = 0,334$; $p = 0,006$). С длительностью ИБС коррелировали АНИ ($r =$

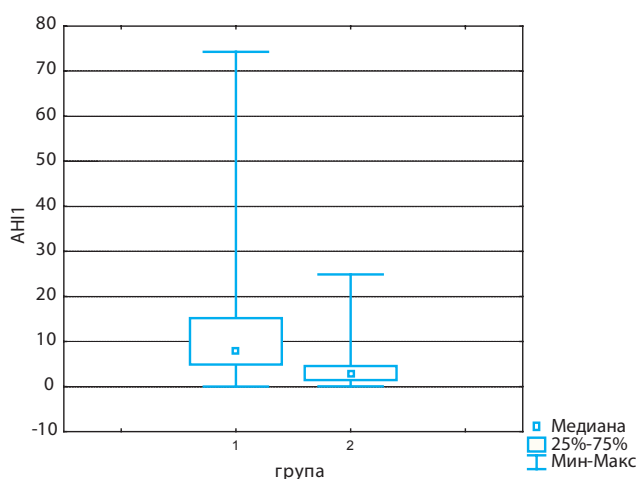


Рис. 2. Значения индексов апноэ/гипопноэ (АНИ) в подгруппе IA (на рис. — подгруппа а) и в подгруппе IB (на рис. — подгруппа б).

0,300; $p = 0,015$) и CRI ($r = 0,478$; $p < 0,01$).

Как показали результаты собственных исследований, у пациентов с различными формами ГЭРБ наблюдаются достоверные различия основных диагностических параметров тяжести СОАГС, определяемых методом скрининг-диагностики Somnocheck-micro. Так, значения индекса гипопноэ/апноэ (АНИ), как интегрального показателя тяжести СОАГС, составил в подгруппе IA 5 (5÷9) событий/час, минимальное и максимальное значения — от 0 до 21 события/час. Данные значения существенно отличались у больных с эрозивной формой заболевания: 10,0 (6÷22) событий/час, медиана — 10,0 событий/час, колебания значений от 1 до 75 событий/час (рис. 2).

Тяжесть СОАГС была более выраженной у больных эрозивной ГЭРБ, что подтверждали и остальные параметры использованного в работе диагностического метода (ОАНИ, ААИ, CRI).

Так, индекс обструктивных нарушений во время сна (ОАНИ) в подгруппе IA составил 3 (2÷4) событий/час, колебания значений от 0 до 18 событий/час. В подгруппе IB, в среднем, показатель был равен 5 (3÷17) событий/час, колебания значений от 0 до 71 события/час. Индекс ночных пробуждений, или фрагментации сна, (ААИ) в подгруппе IA составил 5 (3÷11) событий/час, колебания значений от 2 до 37 событий/час. ААИ в подгруппе IB был равен 13(6÷22) событий/час, колебания значений от 0 до 68 события/час. Индекс кардиального риска (CRI) у пациентов с неязвенной ГЭРБ и сопутствующей ИБС (подгруппа IA) составил 0 (0÷0,1), минимальное и максимальное значения от 0 до 0,52 соответственно. CRI в подгруппе IB был равен 0,31 (0,02÷0,81), колебания значений от 0 до 2,5.

У пациентов с НЭРБ и ИБС была выявлена корреляция между рядом параметров СОАГС и следующими клиническими показателями: АНИ и ИМТ ($r = 0,693$; $p < 0,01$), АНИ и 6-СОМ ($r = -0,68$; $p < 0,01$), АНИ и возраст ($r = 0,516$; $p = 0,016$), ОАНИ и ишемический стаж ($r = 0,475$; $p = 0,029$) АНИ и давность НЭРБ ($r = 0,473$; $p = 0,30$). Установлена связь между АНИ и выраженностью депрессии ($r = 0,615$; $p = 0,002$) и между АНИ и ЭШС ($r = 0,585$; $p = 0,005$).

У больных эрозивной формой ГЭРБ и ИБС основные показатели, отражающие тяжесть СОАГС, достоверно обратно коррелировали с уровнем мелатонина: АНИ & 6-СОМ, ($r = -0,62$; $p < 0,01$); ОАНИ & 6-СОМ ($r = -0,419$; $p = 0,004$), СРИ & 6-СОМ ($r = -0,373$; $p = 0,012$), тяжестью инсомнии: АНИ & ЭШС ($r = 0,60$; $p < 0,01$); ОАНИ & ЭШС ($r = 0,488$; $p < 0,01$); СРИ & ЭШС ($r = 0,578$; $p < 0,01$), выраженностью депрессивных расстройств: АНИ & ОДБ ($r = 0,462$; $p = 0,0015$), АНИ & ИМТ ($r = 0,322$; $p = 0,032$). Установлена связь между тяжестью клинической симптоматики ГЭРБ и АНИ ($r = 0,503$; $p < 0,01$); ОАНИ ($r = 0,340$; $p = 0,023$), давностью ГЭРБ и СРИ ($r = 0,297$; $p = 0,049$) давностью ИБС и СРИ ($r = 0,421$; $p = 0,004$). Не было установлено достоверной связи между тяжестью СОАГС и функциональными классами стенокардии, сердечной недостаточности по NYHA и полом пациента. Кроме того, была выявлена связь между тяжестью СОАГС и выраженностью морфологических изменений пищевода при ГЭРБ — эндоскопической стадией заболевания. Ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллисса позволил выделить диагностические параметры СОАГС, коррелирующие со степенью эрозивного гастрита в подгруппе ИБ. Ими оказались: индекс гипопноэ/апноэ (АНИ), $p = 0,170$; индекс фрагментации сна (ААИ), $p = 0,078$, а также индекс кардиального риска (СРИ), $p = 0,080$.

Несмотря на отсутствие доказанного прямого влияния мелатонина на развитие СОАГС, результаты работы продемонстрировали связь между тяжестью ГЭРБ и СОАГС, а также между ГЭРБ и уровнем мелатонина. Таким образом, снижение продукции мелатонина приводит к утяжелению клинической симптоматики ГЭРБ и способствует развитию морфологических нарушений в слизистой пищевода. В свою очередь, это усугубляет течение СОАГС, и таким образом еще более ухудшает течение ГЭРБ. Формируется своеобразный порочный круг: дефицит мелатонина — прогрессирование ГЭРБ — утяжеление СОАГС — еще более выраженный дисбаланс в синтезе мелатонина за счет фрагментации сна и дальнейшее прогрессирование ГЭРБ.

Выводы

У больных ГЭРБ и сопутствующей ИБС уровень метаболита мелатонина, 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМ), определяемого в утренней моче, обратно коррелирует с возрастом пациента ($p = 0,011$), длительностью ИБС ($p = 0,018$), тяжестью инсомнии и депрессивных рас-

стройств: СХС ($p < 0,01$), ЭШС ($p < 0,01$), ОДБ ($p < 0,01$).

У пациентов с эрозивной ГЭРБ уровень 6-СОМ достоверно ниже по сравнению с больными НЭРБ ($p < 0,01$). Средние значения 6-СОМ достоверно различаются у пациентов с различными эндоскопическими стадиями эрозивной ГЭРБ, ($p = 0,023$). Установлена связь между эндоскопической картиной ГЭРБ и уровнем 6-СОМ ($p = 0,0011$).

СОАГС встречается у 72,3 % пациентов с ГЭРБ и сопутствующей ИБС. Выявлена корреляция между основными параметрами, характеризующих тяжесть СОАГС, а именно АНИ и длительностью ИБС ($p = 0,015$), (СРИ) и длительностью ИБС ($p < 0,01$), АНИ и ИМТ ($p = 0,0014$), ОАНИ и ИМТ ($p = 0,006$), СРИ и возрастом пациента ($p = 0,039$). Установлена связь между тяжестью клинической симптоматики ГЭРБ и АНИ ($r = 0,503$; $p < 0,01$), ГЭРБ и ОАНИ ($r = 0,340$; $p = 0,023$).

СОАГС диагностирован у 34,5 % больных НЭРБ и 84,1 % больных с эрозивной ГЭРБ. У пациентов с различными формами заболевания наблюдаются достоверные различия основных диагностических параметров тяжести СОАГС, определяемых методом скрининг-диагностики Somnocheck-micro. Тяжесть СОАГС более выражена у больных эрозивной формой заболевания ($p < 0,01$).

У пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ тяжесть СОАГС прямо коррелирует с ИМТ, на нее влияют: уровень мелатонина в организме пациента, возраст, а также ишемический стаж и давность основного заболевания (НЭРБ). Установлена связь между выраженностью депрессии и расстройств сна и тяжестью СОАГ в данной группе пациентов.

У больных с эрозивной формой ГЭРБ и сопутствующей ИБС все основные показатели, отражающие тяжесть СОАГС, достоверно коррелируют с уровнем мелатонина, тяжестью инсомнии, определяемой по результатам анкетирования (ЭШС, СХС), выраженностью депрессивных расстройств (ОДБ), ИМТ, тяжестью клинической симптоматики ГЭРБ, давностью ГЭРБ и давностью ИБС.

Выявлены диагностические параметры СОАГС, коррелирующие с эндоскопической стадией эзофагита у пациентов с эрозивной ГЭРБ. Ими являются: АНИ ($p = 0,170$), ААИ ($p = 0,078$), СРИ ($p = 0,080$).

У пациентов с неэрозивной и эрозивной формами ГЭРБ не установлено достоверной связи между тяжестью СОАГС и функциональными классами стенокардии, сердечной недостаточности по NYHA и полом пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритм раннего выявления гастроэзофагеальной рефлюксной хвороби: Свідство № 26148/Г. Д. Фадєєнко, І. Е. Кушнір, В. М. Чернова та співавт. — Заявка № 26255; заявлено 03.07.2008, зареєстровано 17.10.2008.
2. Арушанян, Э. Б. Мелатонин как лечебное средство: состояние вопроса и грядущие перспективы [Текст] / Э. Б. Арушанян // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2014. — Т. 77, № 6. — С. 56–60.
3. Михайлова, З. Д. Возможности и перспективы применения мелатонина при ишемической болезни сердца (обзор литературы) [Текст] / З. Д. Михайлова, М. А. Шаленкова // Архив внутренней медицины. — 2014. — Т. 15, № 1. — С. 55–58.
4. Пикuleв, Д. В. Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности сочетанного течения (обзор) [Текст] / Д. В. Пикuleв, О. П. Алексеева, И. В. Долбин // Медицинский альманах. — 2012. — Т. 20, № 1. — С. 43–47.
5. Свиричев, Ю. В. Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во сне: промежуточные результаты пятилетнего проспективного наблюдения [Текст] / Ю. В. Свиричев, Л. С. Коростовцева, Н. Э. Звартау и др. // Артериальная гипертензия. — 2011. — Т. 12, № 1. — С. 10–16.

REFERENCES

1. Fadyenko GD, Kushnir IYe, Chernova VM, et al. *Algoritm rannyyogo vyyavleniya gastroezofagalnoy refluksnoy khvoroby: Svidotstvo № 26148/G. Zayava № 26255; zayavleno 03.07.2008, zareyestrovano 17.10.2008* (The algorithm for early detection of gastroesophageal reflux disease: Certificate number 26148 / G. The application number 26255; stated 03.07.2008, registered 17.10.2008).
2. Arushanyan EB. *Melatonin kak lechebnoye sredstvo: sostoyaniye voprosa i gryadushchiye perspektivy* (Melatonin as a remedy: a state issue and future prospects). *Eksperymental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2014;No 6(77):56–60.
3. Mikhailova ZD, Shalenkova MA. *Vozmozhnosti i perspektivy primeneniya melatonina pri ishemicheskoy bolezni serdtsa (obzor literatury)* (Opportunities and prospects of melatonin in patients with coronary heart disease (review)). *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2014;No 1(15):55–58.
4. Pikulev DV, Alekseyeva OP, Dolbin IV. *Ishemicheskaya bolezni serdtsa i gastroezofagalnaya refluksnaya bolezni: osobennosti sochetannogo techeniya (obzor)* (Coronary heart disease and gastroesophageal reflux disease: characteristics combined flow (review)). *Meditsinskiy almanakh*. 2012;No 1(20):43–47.

6. Фадєєнко, Г. Д. Роль мелатоніну у патогенезі функціональних розладів травного каналу [Текст] / Г. Д. Фадєєнко, О. Г. Гапонова // Ліки України. — 2006. — № 8. — С. 31–33.
7. Фадєєнко, Г. Д. Особенности нарушений сна и депрессивные расстройства у пациентов с изолированной ГЭРБ и в сочетании с ишемической болезнью сердца [Текст] / Г. Д. Фадєєнко, Е. В. Измайлова, Е. О. Крахмалова // Scientific Journal «ScienceRise». — 2015. — Т.15, №10/3. — С. 145–153.
8. Demeter, P. The relationship between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea [Text] / P. Demeter, A. Pap // J. Gastroenterol. — 2004. — № 39. — P. 815–820.
9. Eamonn, M. M. Факторы, определяющие успех терапии симптоматической гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Text] / M. M. Eamonn // The American Journal of Gastroenterology. — 2003. — Vol 98, № 3. — P. 24–30.
10. Konturek, S. J. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract [Text] / S. J. Konturek // Journal of physiology and pharmacology. — 2007. — Vol. 58, №. 6. — P. 23–52.
11. Olson, E. J. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [Text] / E. J. Olson, W. R. Moore, T. I. Morgenthaler et. al. // Mayo Clin. Proc. — 2003. — Vol. 78. — P. 1545–1552.
12. Zaslavskaya, R. M. Melatonin, refractory hypertension, myocardial ischemia and other challenges in nightly blood pressure lowering [Text] / R. M. Zaslavskaya, G. V. Lilita, G. S. Dilmagambetova et al. // Biomedicine & Pharmacotherapy. — 2004. — № 58. — P.129–134.
5. Sviriyayev YuV, Korostovtseva LS, Zvartau NE, et al. *Prognosticheskoye znacheniyе syndroma obstruktivnogo apnoe vo sne: promezhutochnyye rezultaty pyatiletnego prospektivnogo nablyudeniya* (Prognostic significance of obstructive sleep apnea: interim results of a five-year prospective study). *Arterialnaya gipertenziya*. 2011;No 1(12):10–16.
6. Fadeyenko GD, Gaponova OG. *Rol melatoninu u patogenezi funktsionalnykh rozladiv travnogo kanalu* (The role of melatonin in the pathogenesis of functional disorders of the digestive tract). *Liky Ukrainy*. 2006;No 8:31–33.
7. Fadeyenko GD, Izmaylova EV, Krakhmalova YeO. *Osobennosti narusheniy sna i depressivnyye rastroystva u patsiyentov s izolirovannoy GERB i v sochetanii s ishemicheskoy boleznью serdtsa* (Features and depressive disorders Sleep disorders in patients with GERD and isolated in conjunction with coronary artery disease). *Scientific Journal «ScienceRise»*. 2015; No 10/3(15):145–153.
8. Demeter P, Pap A. The relationship between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea. *J. Gastroenterol*. 2004;39:815–820.
9. Eamonn MM. *Faktory, opredelyayushchiye uspekhi terapii simptomaticheskoy gastroezofagalnoy refluksnoy boleznii* (Factors determining the success of treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease). *The American Journal of Gastroenterology*. 2003;98(3):24–30.
10. Konturek SJ. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *Journal of physiology and pharmacology*. 2007;58(6):23–52.
11. Olson EJ, Moore WR, Morgenthaler TI, et. al.. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Mayo Clin. Proc*. 2003;78:1545–1552.
12. Zaslavskaya RM, Lilita GV, Dilmagambetova GS, et al. Melatonin, refractory hypertension, myocardial ischemia and other challenges in nightly blood pressure lowering. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2004;58:129–134.