

# Поєднання гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ішемічної хвороби серця: неінвазивний спосіб діагностики



**Г.Д. Фадєєнко,  
А.О. Несен,  
О.О. Крахмалова,  
О.В. Ізмайлова**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

**Мета роботи** — розробити неінвазивний спосіб діагностики ендоскопічної форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) шляхом визначення низки клініко-анамнестичних показників, вимірювання рівня метаболіту мелатоніну — 6-СОМ, проведення анкетування для визначення тяжкості ГЕРХ, інсомнії та тривожно-депресивних розладів.

**Матеріали та методи.** Обстежено 94 пацієнти з ізольованою ГЕРХ та ГЕРХ у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС). Пацієнтів було розподілено на дві групи: до першої увійшли 65 пацієнтів з поєднанням ГЕРХ та ІХС, до другої — 29 пацієнтів з ізольованою ГЕРХ. Серед обстежених першої групи було 54 чоловіки (83 %) та 11 жінок (17 %). Вік хворих першої групи коливався в межах від 32 до 89 років; середній вік становив  $(61,57 \pm 11,37)$  року. До другої групи увійшли 17 чоловіків (59 %) та 12 жінок (41 %). Вік хворих другої групи коливався в межах від 34 до 79 років; середній вік становив  $(59,52 \pm 11,18)$  року. В процесі дослідження застосовувались клініко-інструментальні, лабораторно-біохімічні та статистичні методи.

**Результати та обговорення.** Поєднання ГЕРХ та ІХС є патологічними станами, які обтяжують один одного та негативно впливають на такі показники, як сон та психоемоційний стан хворого. Інсомнічні розлади мають місце у 61,54 % пацієнтів з поєднанням ГЕРХ та ІХС і залежать від віку, стажу ІХС, індексу маси тіла (ІМТ) та тяжкості ГЕРХ. У 73,84 % хворих з коморбідною патологією має місце синдром обструктивного апное/гіпноное сну (СОАГС), тяжкість якого залежить від віку, ІМТ, тяжкості клінічних, ендоскопічних проявів ГЕРХ та давності ІХС. При поєднанні ГЕРХ та ІХС відбуваються значущі порушення доплерографічних показників кровотоку у ділянці нижнього стравохідного сфінктера: зниження швидкісних показників та підвищення індексу резистентності в артеріях, що відповідають за його кровопостачання, — черевному стовбурі та верхній брижовій артерії, що свідчить про те, що хронічна ішемія нижньої третини стравоходу, обумовлена ІХС, впливає на морфологічний стан його слизового та м'язового шарів і ендоскопічну форму ГЕРХ.

**Висновки.** Доведено, що у пацієнтів із поєднанням ГЕРХ та ІХС відбувається значуще зниження рівня мелатоніну, що негативно впливає на тяжкість морфологічних проявів ГЕРХ. Встановлено зв'язок між рівнем метаболіту мелатоніну — 6-СОМ, формою ГЕРХ (неерозивною або ерозивною) та ступенем рефлюксу-езофагіту за даними ендоскопії. Визначено зв'язок між рівнем мелатоніну й тяжкістю СОАГС.

Запропонований неінвазивний спосіб діагностики ендоскопічної форми ГЕРХ має високу діагностичну значущість та може бути використаний як альтернативний до ендоскопічного методу з метою оцінки та моніторингу тяжкості ГЕРХ у пацієнтів із супутньою ІХС.

## Ключові слова:

гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ішемічна хвороба серця, коморбідність, інсомнічні розлади, синдром обструктивного апное/гіпноное сну, мелатонін.

Для сучасного хворого характерна множинність (коморбідність, мультиморбідність) супутніх захворювань, які можуть взаємно впливати на перебіг і клінічні прояви патологій (принцип суперпози-

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Несен Андрій Олексійович**  
д. мед. н., зав. відділу  
популяційних досліджень

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2а  
Тел. (057) 373-90-58  
E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції  
3 жовтня 2017 р.

ції). З віком частота поєднання декількох хронічних неінфекційних захворювань (НІЗ) зростає, що викликає певні труднощі у своєчасній діагностиці та підборі адекватного комплексного лікування. Саме коморбідність у хворих з хронічними НІЗ виступає одним з найскладніших діагностично-лікувальних та профілактичних завдань [4–6, 8, 12–14].

Одним з найбільш частих коморбідних станів є поєднання гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та ішемічної хвороби серця (ІХС). За даними вітчизняних дослідників, до 40 % хворих на ІХС мають ураження гастроєзофагеальної зони, а в 62,7 % гастроентерологічних пацієнтів зустрічаються супутні захворювання серцево-судинної системи [7].

Значна поширеність, існуюча тенденція до зростання захворюваності в усіх країнах світу, хронічний рецидивуючий перебіг і негативний вплив на психологічний статус хворого виокремлюють даний патологічний альянс серед інших коморбідних захворювань та визначають необхідність розробки нових алгоритмів діагностики й лікування, з урахуванням сучасних даних щодо особливостей патогенезу поєднаної патології [6, 15]. У хворих на ГЕРХ та ІХС відбуваються виражені структурні зміни з боку слизової оболонки стравоходу і підвищення часу кислотної експозиції, що є наслідками суттєвих порушень функціонального стану ендотелію стравоходу та мікроциркуляції [11].

Новим поглядом на патогенез ГЕРХ у поєднанні з ІХС є вивчення частоти і тяжкості порушень сну та тривожно-депресивних розладів у даних пацієнтів. Синдром обструктивного апное/гіпопное сну, як один з варіантів інсомнії, можна розглядати як фактор несприятливого перебігу обох захворювань. Гіпоксія, що виникає на тлі синдрому обструктивного апное/гіпопное сну (СОАГС), спричиняє численні функціональні, а згодом й органічні порушення з боку багатьох систем органів [1, 16].

Величезну роль у патогенезі ГЕРХ та ІХС відіграють порушення синтезу низки нейрогормонів і, зокрема, мелатоніну. Доведено його участь в регуляції м'язової функції та проліферації клітин слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ), вплив на тонус та проникність гладеньких м'язів кровоносних судин органів травлення. Розлади в структурі сну, що виникають при СОАГС, негативно впливають на процеси нічної продукції мелатоніну. Це призводить до патологічного підвищення тонусу симпатичної нервової системи, розвитку порушень з боку моторики стравоходу та зниженню тонусу нижнього стравохідного сфінктера, що

сприяє виникненню та прогресуванню ГЕРХ [9]. При ІХС хронічні порушення синтезу мелатоніну негативно впливають на внутрішньосерцеву гемодинаміку, частоту нападів стенокардії, особливо вночі, погіршуючи прогноз захворювання. Аналогічну дію на стан пацієнтів з ІХС мають часті нічні збудження і хронічна гіпоксія на тлі СОАГС. Усе наведене вище свідчить про існування зв'язку між процесами синтезу мелатоніну, тяжкістю СОАГС та характером перебігу й ГЕРХ, й ІХС.

Сучасні стандарти діагностики та лікування пацієнтів з ГЕРХ та ІХС враховують етіологічні та низку патогенетичних факторів розвитку даних патологій, але погляд на особливості морфологічного стану нижньої третини стравоходу через призму порушень продукції мелатоніну, наявності СОАГС, особливостей його кровопостачання стравоходу є одним з нових та недостатньо вивчених наукових напрямів, і розробка терапевтичних заходів, спрямованих на корекцію вищенаведених патогенетичних ланок, позитивно впливатиме на терапевтичні стратегії ГЕРХ та ІХС у цілому.

**Мета роботи** – розробити спосіб неінвазивної діагностики ендоскопічної форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих із супутньою ішемічною хворобою серця шляхом аналізу взаємозв'язку клініко-морфологічних проявів коморбідної патології з порушеннями сну, кровопостачанням стравоходу та синтезом мелатоніну.

### Матеріали та методи

Обстежено 94 пацієнти, які перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні з приводу ізольованої ГЕРХ та ГЕРХ у поєднанні з ІХС. Критеріями включення пацієнтів до дослідження були: діагностовані в анамнезі ГЕРХ та стабільна стенокардія I–III функціонального класу за Канадською класифікацією кардіологів (1999 р.). ГЕРХ було верифіковано згідно критеріїв Монреальського консенсусу 2006 р. та Європейського (Gstaad Treatment Guidelines) керівництва щодо стратегії лікування ГЕРХ, «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу», затвердженого наказом МОЗ України № 943 від 31.10.2013. Стравохідні прояви та діагностику форми ГЕРХ – неерозивна (НЕРХ) або ерозивна (ЕРХ) ступенів А, В, С, D за Лос-Анджелеською класифікацією (1994), було визначено за результатами раніше проведених відеоендоскопії та/або добової рН-метрії.

Критерії виключення з дослідження: органічні захворювання ШКТ, які були діагностовані під

час обстеження або наявні в анамнезі (грижа стравохідного отвору діафрагми, виразки та ерозії шлунка, злаякісні та доброякісні новоутворення ШКТ); інфікованість *H. pylori*, цукровий діабет, органічні психічні захворювання та неопластичні процеси, при яких доведені зміни у метаболізмі мелатоніну, тяжкі захворювання легень з наявністю легеневої недостатності, гострий коронарний синдром, хворі на ІХС з перенесенням гострого інфаркту міокарда лівого шлуночка (ІМ ЛШ) менш ніж за 6 міс до моменту включення в дослідження, хворі на стабільну стенокардію із симптомами серцевої недостатності (СН) III–IV функціонального класу за NYHA.

Пацієнтів було розподілено на дві групи: до першої (основної) увійшли 65 пацієнтів з поєднанням ГЕРХ та ІХС, до другої (порівняння) — 29 пацієнтів з ізольованою ГЕРХ. Серед обстежених першої групи було 54 чоловіки (83 %) та 11 жінок (17 %). Вік хворих першої групи коливався в межах від 32 до 89 років; середній вік становив  $(61,57 \pm 11,37)$  року. До другої групи (порівняння) увійшли 29 пацієнтів з ізольованою ГЕРХ: 17 чоловіків (59 %) та 12 жінок (41 %). Вік хворих другої групи коливався в межах від 34 до 79 років; середній вік становив  $(59,52 \pm 11,18)$  року. Давність ГЕРХ серед пацієнтів першої групи коливалась в межах від 0,5 до 11 років; медіана — 4 роки, в середньому  $(4,12 \pm 2,25)$  року. Відповідно, стаж ГЕРХ у другій групі коливався в межах від 1 до 7 років; медіана — 3 роки, в середньому  $(3,62 \pm 1,73)$  року.

Серед хворих першої групи у 21 (32,3 %) пацієнта діагностовано неерозивну форму хвороби та у 44 хворих — ерозивну: у 21 пацієнта (32,3 %) визначено рефлюкс-езофагіт (РЕ) ступеня А, у 21 (32,3 %) — РЕ ступеня В, у 2 (3,1 %) — РЕ ступеня С. У 17 (58,6 %) хворих другої групи діагностовано НЕРХ, у 12 (41,4 %) хворих — ЕРХ, у тому числі РЕ ступеня А у 7 (24,2 %) та РЕ ступеня В у 5 (17,2 %) випадках. Давність ІХС у першій групі коливалась в межах від 1 до 21 року; Ме — 6 років, середній показник становив  $(7,07 \pm 4,61)$  року. СН I функціонального класу мала місце у 2 (3 %) хворих, II функціонального класу — у 18 (27 %) хворих й III функціонального класу — у 45 (70 %) хворих. ІМ ЛШ в анамнезі мали 13 (20 %) пацієнтів, СН I функціонального класу за NYHA — 23 (35 %) хворих, СН II функціонального класу за NYHA — 42 (65 %) хворих.

З метою проведення порівняльного аналізу особливостей перебігу ГЕРХ, ІХС та факторів, які впливають на це, хворих з основної групи було розподілено на дві підгрупи: IA та IB.

До підгрупи IA було віднесено 21 (32,3 %) хворого на ГЕРХ та ІХС, що мали ознаки НЕРХ: 9 (42,9 %) чоловіків та 12 (57,1 %) жінок, віком від 43 до 75 років; Ме — 60 роки, середній вік по групі становив  $(60,82 \pm 8,62)$  року. До підгрупи IB увійшли 44 (67,7 %) пацієнти, що мали ерозивну форму хвороби: 28 (42,9 %) чоловіків та 16 (57,1 %) жінок, віком від 32 до 89 років; Ме — 64 роки, середній вік по групі становив  $(61,93 \pm 12,54)$  року. У цій підгрупі у 21 пацієнта (32,3 %) було діагностовано РЕ ступеня А, у 21 (32,3 %) — РЕ ступеня В, у 2 (3,1 %) — РЕ ступеня С. Отже, за віковим та гендерним складами групи порівняння (перша та друга) та підгрупи (IA та IB) статистично не відрізнялись ( $p > 0,05$ ).

Усім хворим було проведено загальноклінічне обстеження, а саме: визначення скарг, анамнезу, об'єктивний огляд, антропометричні виміри — зріст, вага, обчислення індексу маси тіла (ІМТ).

Оцінку клінічних проявів ГЕРХ проводили за допомогою модифікації опитувальника GERD Screener «Алгоритму раннього виявлення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби» (авторське право-заява № 26255 від 04.07.2008). З метою дослідження порушень сну використовували загальноприйнятні валідизовані опитувальники: анкету бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну (СХС, О.М. Вейн, Я.І. Левін, 1998); Епвортську шкалу сонливості (ЕШС); шкалу опитувальник Бека (шкала депресії Бека (ШДБ)). Для діагностики синдрому нічного СОАГС, як однієї з можливих причин інсомнії, застосовували скринінгову методику інструментальної діагностики СОАГС згідно з рекомендаціями American College of Physicians, 2013. Аналізували індекс апное/гіпноное (АНІ), індекс обструктивних подій (ОАНІ), індекс фрагментації сну (ААІ), індекс кардіального ризику (СРІ). Наявність СОАГС діагностували при значенні АНІ  $\geq 5$ .

Неінвазивну оцінку гемодинаміки в судинах черевної порожнини проводили за допомогою доплерографії в триплексному режимі на ультразвуковому апараті експертного класу Philips IU22 (USA), за допомогою конвексного датчика 2,5–5,0 Мгц. Вивчали доплерографічні показники в судинах, що живлять нижню третину стравоходу: черевному стовбурі (ЧС) та верхній брижовій артерії (ВБА): максимальну, об'ємну швидкості кровотоку та індекс резистентності відповідної судини.

Дослідження рівнів мелатоніну (М) здійснювали шляхом визначення концентрації його метаболіту — 6-сульфатоксимелатоніну (6-SOM) у ранковій сечі за допомогою імуноферментного методу (ELIZA). Статистичну обробку даних проводили за допомогою інтегрованого пакета

програм загального призначення Statistica 6.0. Розподіл всіх показників, що підлягали аналізу, були відмінні від нормального, у зв'язку з чим статистична обробка даних проводилася з використанням методів непараметричної статистики: критерій Вілкоксона (для порівняння зв'язаних вибірок), критерій Манна–Уїтні (КМУ), критерій Краскела–Уолліса (ККУ), точний метод Фішера, непараметричний кореляційний аналіз (коефіцієнт кореляції Спірмена). Результати вважали статистично значущими ( $p < 0,05$ ) й представляли дані у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M(SD)$ ), а також у вигляді медіани ( $Me$ ) як характеристики центральної тенденції, та 25-го ( $LQ$ ) та 75-го ( $UQ$ ) процентилів як показників розмаху ( $Me (LQ \div UQ)$ ).

### Результати та обговорення

Розлади сну мали місце у 48 (73,84 %) хворих на ГЕРХ (перша група) та ІХС проти 7 (24,13 %) пацієнтів з ізольованою ГЕРХ (друга група). Хворі з першої групи мали більш тяжкі порушення сну й рівень депресії у порівнянні з хворими з групи II. Середній показник відповідей на анкету СХС у першій групі дорівнював 17,75 (1,98) бала проти 18,59 (1,12) бала в другій групі, 8 (13÷22),  $p = 0,044$ . У більшості випадків хворих з цієї групи турбували тривалий час засинання (55,38 %), коротка тривалість сну (47,69 %), часті нічні пробудження (75,38 %), численні та тривожні сновидіння (46,15 %). На погану й дуже погану якість сну скаржилися 73,85 % хворих. У другій групі на тривалий час засинання вказали 34,48 % хворих, коротку тривалість сну – 37,93 %, часті нічні пробудження – 31,03 %, численні та тривожні сновидіння – 27,59 %. На погану й дуже погану якість сну скаржилися лише 13,65 % хворих другої групи.

Аналіз відповідей на ЕПС продемонстрував відсутність денної сонливості у 44 (67,69 %) хворих першої групи та 24 (82,76 %) хворих другої. На денну сонливість помірного ступеня страждало вдвічі більше пацієнтів з першої групи. Так, відповіді у діапазоні від 11 до 15 балів, які вказують на наявність помірної денної сонливості, мали 21 (32,31 %) хворий першої групи й лише 5 (17,3 %) хворих другої. Загалом, достовірних відмінностей за означеним параметром не спостерігалось ( $p = 0,103550$ ).

Депресивні розлади виявлено у 38 (58,46 %) пацієнтів першої групи і лише у 8 (27,59 %) другої. У першій групі приблизно з однаковою частотою реєстрували легкий ступінь (субдепресію) у 20 (30,77 %) хворих та депресію помірного ступеня – у 16 (24,62 %) хворих, тоді як у другій групі мала місце лише помірна депресія у 8

(27,59 %) осіб. Серед хворих першої групи також зустрічалася помірна депресія у двох (3,07 %) випадках. Украй важка депресія, яка потребує лікування у фахівців відповідного профілю, була відсутня в обох групах. Загалом, у пацієнтів першої групи середній показник ШДБ дорівнював (11,89  $\pm$  4,38) бала, 11 (8÷16) проти (8,86  $\pm$  1,30) бала, 9 (7÷12) у другій групі відповідно,  $p = 0,004207$ .

У першій групі встановлено існування кореляційного зв'язку між ШДБ і СХС ( $r = -0,676$ ;  $p = 0,000$ ) та між ШДБ і ЕПС ( $r = -0,583$ ;  $p = 0,000$ ). Тяжкість інсомнії та депресії у пацієнтів першої групи безпосередньо залежала від віку ( $p < 0,05$ ), тривалості ІХС ( $p < 0,05$ ) й ІМТ ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів другої групи спостерігався взаємозв'язок лише між ЕПС та віком пацієнта ( $p < 0,05$ ). Залежність ступеня розладів сну від клініко-морфологічних проявів ГЕРХ виявлено тільки в першій групі ( $p = 0,0498$ ; (ККУ)); у другій групі такої кореляції не визначено.

СОАГС був діагностований у 48 (73,84 %) хворих першої групи проти 7 (24,13 %) хворих другої. У першій групі АНІ дорівнював: 8 (4,9÷15,2) подій на годину (п/год), мінімальне й максимальне значення показника коливалися від 0 до 74 п/год. У другій групі АНІ дорівнював: 2,9 (1,44÷4,56) п/год, коливання значень від 0,05 до 24,9 п/год,  $p < 0,001$ . ОАНІ у першій групі дорівнював: 4,1 (2,5÷8,3) п/год, при мінімальному значенні 0 п/год і максимальному 70,5 п/год. У другій групі він становив: 2,1 (0,7÷3,1) п/год і коливався в межах від 0 до 7,3 п/год;  $p < 0,001$ , ААНІ становив: 11,2 (4,6÷18,7) п/год і коливався в межах від 0 до 67,3 п/год. У другій групі ААНІ дорівнював: 2,9 (1,9÷7,1) п/год, з мінімальним значенням 0,05 п/год і максимальним 21,1 п/год ( $p < 0,001$ ). Пацієнти першої групи також мали набагато вищий СРІ: 0,12 (0,01÷0,6), розмах значень якого становив від 0 до 2,5. Хворі другої групи мали наступні значення СРІ: 0,01 (0,01÷0,04), мінімум 0 й максимум 0,89 ( $p = 0,003$ ). У першій групі було встановлено достовірну кореляцію між тяжкістю СОАГС та віком хворого ( $r = 0,256$ ;  $p = 0,039$ ), ІМТ ( $r = 0,388$ ;  $p = 0,0014$ ), тривалістю ІХС ( $r = 0,300$ ;  $p = 0,0150$ ), середнім балом опитувальника тяжкості ГЕРХ ( $r = 0,291$ ;  $p = 0,0186$ ), було визначено залежність ендоскопічної форми ГЕРХ (НЕРХ або ЕРХ) від тяжкості СОАГС ( $p = 0,0007$ ; (ККУ)).

Було визначено, що в групі коморбідної патології швидкісні доплерографічні показники кровотоку в гілках черевної аорти, що живлять нижню третину стравоходу (ЧС та ВБА), мають більш низькі значення, а індекси резистентності даних судин, навпаки, підвищуються порівняно



із хворими на ізольовану ГЕРХ ( $p < 0,01$ ). Проведено порівняльний аналіз особливостей кровотоку в двох підгрупах пацієнтів з коморбідною патологією — підгрупах ІА і ІБ. При порівнянні параметрів кровотоку в ЧС й ВБА було встановлено наступні статистичні відмінності між підгрупами. Швидкісні показники кровотоку в ЧС і ВБА були достовірно нижчими у пацієнтів з підгрупи ІБ, з більш тяжкими морфологічними ураженнями стравоходу, а індекси судинної резистентності, навпаки, зростали.

Було проведено кореляцію ультразвукових параметрів з низкою клінічних показників в підгрупах ІА і ІБ. У підгрупі ІА встановлено статистично значущу кореляцію (коефіцієнт кореляції Спірмена) між віком пацієнта і ЧСРІ ( $r = 0,442$ ;  $p < 0,01$ ), та ВБА<sub>max</sub> ( $r = 0,417$ ;  $p = 0,049$ ). ЧСРІ також достовірно корелював з ІМТ ( $r = 0,555$ ;  $p = 0,008$ ).

У підгрупі ІА також визначено достовірні зв'язки між тяжкістю клінічної симптоматики ГЕРХ та ЧСV<sub>max</sub> ( $r = -0,514$ ;  $p = 0,0042$ ), ЧСV<sub>vol</sub> ( $r = -0,530$ ;  $p = 0,0031$ ), ЧСРІ ( $r = 0,408$ ;  $p = 0,027$ ), ВБАV<sub>vol</sub> ( $r = -0,473$ ;  $p = 0,009$ ). Максимальна й об'ємна швидкості кровотоку в ВБА і ЧС залежали від наявності ІМ ЛШ в анамнезі: ЧСV<sub>vol</sub> ( $p = 0,0041$ ), ВБАV<sub>max</sub> ( $p < 0,001$ ), ВБАV<sub>vol</sub> ( $p = 0,004$ ). ЧСV<sub>vol</sub> була пов'язана з тяжкістю ІХС, а саме з функціональним класом стабільної стенокардії;  $p = 0,02$ . Статистично значущу зворотну кореляцію було виявлено між ІМТ і ЧСV<sub>vol</sub> ( $r = -0,545$ ;  $p = 0,0022$ ), та ВБАV<sub>vol</sub> ( $r = -0,436$ ;  $p = 0,0179$ ). У підгрупі ІБ встановлено достовірну кореляцію між віком пацієнта й ЧСРІ ( $r = 0,405$ ;  $p = 0,006$ ), наявністю в анамнезі ІМ ЛШ та ВБАV<sub>vol</sub> ( $r = -0,575$ ;  $p < 0,001$ ), ВБАV<sub>max</sub> ( $r = -0,700$ ;  $p < 0,001$ ), ЧСV<sub>vol</sub> ( $r = -0,463$ ;  $p < 0,001$ ). Визначено зв'язок ВБАV<sub>max</sub> із СН НУНА ( $r = -0,385$ ;  $p = 0,009$ ) та функціональним класом стабільної стенокардії ( $r = -0,424$ ;  $p = 0,004$ ). Виявлено кореляцію між ВБАV<sub>vol</sub> та ІМТ ( $r = -0,522$ ;  $p < 0,001$ ). Показник жорсткості ВБА, як наслідок її атеросклеротичного ремоделювання (ВБА RI), у підгрупі ІБ достовірно корелював з віком хворого ( $r = 0,404$ ;  $p = 0,006$ ) й тривалістю ГЕРХ ( $r = 0,360$ ;  $p = 0,016$ ).

З метою визначення взаємозв'язку між рівнем мелатоніну, тяжкістю СОАГС та різними формами перебігу ГЕРХ у пацієнтів із супутньою ІХС був проведений порівняльний аналіз рівнів 6-СОМ у сечі та основних параметрів СОАГС у підгрупах ІА і ІБ. Встановлено, що середні значення 6-СОМ достовірно різняться у пацієнтів підгрупи ІБ з різним ступенем РЕ ( $p = 0,023$ ). У хворих на РЕ ступеня А рівень 6-СОМ становив: 8,7 (5,9÷14,8) нг/мл, мінімальне й макси-

мальне значення відповідно, 2,0 та 18,1 нг/мл; у хворих на РЕ ступеня В: 3,0 (2,4÷9,0) нг/мл, мінімальне й максимальне значення — 1,7 та 16,5 нг/мл відповідно; у хворих на РЕ ступеня С середнє значення співпало з медіаною — 2,05 нг/мл, мінімальне й максимальне значення відповідно, 2,0 та 2,1 нг/мл.

Рівень 6-СОМ загалом у групі пацієнтів з ГЕРХ та ІХС достовірно корелював з віком хворого ( $r = -0,310$ ;  $p = 0,011$ ), тривалістю ІХС ( $r = -0,291$ ;  $p = 0,018$ ), СХС ( $r = 0,574$ ;  $p < 0,01$ ), ЕШС ( $r = -0,626$ ;  $p < 0,01$ ), ОДБ ( $r = -0,506$ ;  $p < 0,01$ ). Також встановлено існування зв'язку між 6-СОМ та тяжкістю інсомнії залежно від форми ГЕРХ ( $p < 0,01$ ) та ступеня РЕ ( $p = 0,023$ ).

СОАГС було діагностовано у 10 з 29 (34,5 %) пацієнтів підгрупи ІА та у 37 з 44 пацієнтів (84,1 %) підгрупи ІБ. Встановлено, що у пацієнтів з різними формами ГЕРХ спостерігаються достовірні відмінності основних діагностичних параметрів тяжкості СОАГС.

Так, АНІ, як інтегральний показник тяжкості СОАГС, дорівнював у підгрупі ІА 5 (5÷9) п/год, мінімальне й максимальне значення від 0 до 21 п/год. У хворих підгрупи ІБ АНІ дорівнював 10,0 (6÷22) п/год, коливання значень від 1 до 75 п/год. ОАНІ в підгрупі ІА становив 3 (2÷4) п/год, коливання значень від 0 до 18 п/год. У підгрупі ІБ ОАНІ дорівнював 5 (3÷17) п/год, коливання значень від 0 до 71 п/год. Індекс нічних збуджень, ААІ, у підгрупі ІА становив 5 (3÷11) п/год, коливання значень від 2 до 37 п/год. ААІ у підгрупі ІБ дорівнював 13 (6÷22) п/год, коливання значень від 0 до 68 п/год. СРІ у підгрупі ІА становив 0 (0÷0,1), мінімальне й максимальне значення від 0 до 0,52 відповідно. СРІ у підгрупі ІБ дорівнював 0,31 (0,02÷0,81), коливання значень від 0 до 2,5.

У пацієнтів з підгрупи ІА мали місце кореляції між низкою параметрів СОАГС й наступними клінічними показниками: АНІ та ІМТ ( $r = 0,693$ ;  $p < 0,01$ ), АНІ та 6-СОМ ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,01$ ), АНІ та вік ( $r = 0,516$ ;  $p = 0,016$ ), ОАНІ та ішемічний стаж ( $r = 0,475$ ;  $p = 0,029$ ) АНІ та тривалість НЕРХ ( $r = 0,473$ ;  $p = 0,030$ ). Встановлено зв'язок між АНІ й ОДБ ( $r = 0,615$ ;  $p = 0,002$ ) та між АНІ й ЕШС ( $r = 0,585$ ;  $p = 0,005$ ).

У хворих з підгрупи ІБ основні показники тяжкості СОАГС достовірно корелювали з рівнем мелатоніну: АНІ та 6-СОМ, ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,01$ ); ОАНІ та 6-СОМ ( $r = -0,419$ ;  $p = 0,004$ ), СРІ та 6-СОМ ( $r = -0,373$ ;  $p = 0,012$ ); вагою: АНІ та ІМТ ( $r = 0,322$ ;  $p = 0,032$ ), тяжкістю інсомнії: АНІ та ЕШС ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,01$ ), вираженістю депресивних розладів: АНІ та ОДБ ( $r = 0,462$ ;  $p = 0,0015$ ). Був виявлений зв'язок між тяжкістю клінічної

**Таблиця 1.** Класифікаційна таблиця моделі бінарної логістичної регресії при розрахунку в статистичному середовищі Statistica

Спостереження	Класифікація відносних шансів: 32,000; відсоток вірних: 86,15 %		
	Передбачених 0,000000	Передбачених 1,000000	% вірних
0,000000	16	5	76,19048
1,000000	4	40	90,90909

симптоматики ГЕРХ й АНІ ( $r = 0,503$ ;  $p < 0,01$ ), тривалістю ГЕРХ та СРІ ( $r = 0,297$ ;  $p = 0,049$ ), тривалістю ІХС та СРІ ( $r = 0,421$ ;  $p = 0,004$ ). Було виділено діагностичні параметри СОАГС, що корелюють із ступенем РЕ в підгрупі ІБ (ККУ): АНІ ( $p = 0,170$ ); ААІ ( $p = 0,078$ ), СРІ ( $p = 0,080$ ).

Діагностування форми ГЕРХ є важливим етапом у лікуванні цієї патології. Ефективність терапії безпосередньо залежить від точності діагнозу та потребує різних підходів до її виконання.

Індивідуалізація терапевтичних заходів підвищує їхню ефективність та ґрунтується на точній та своєчасній діагностиці стану стравоходу, що обумовлює необхідність удосконалення вже існуючих способів діагностики форми ГЕРХ та розробки нових, ефективних діагностичних заходів.

Відомо, що основним діагностичним заходом для оцінки стану стравоходу є ендоскопічне дослідження. Проте, означений метод є інвазивним, коштовним та не завжди може бути виконаний, особливо для моніторингу стану пацієнта з метою оцінки ефективності лікування. Проведення ендоскопії особливо ускладнено у пацієнтів з тяжкою соматичною патологією, при декомпенсації ІХС (високий ступінь стенокардії, великі післяінфарктні ушкодження міокарда, серцева недостатність тощо). Розроблено альтернативний спосіб діагностування форми перебігу ГЕРХ шляхом визначення методами факторного аналізу серед усіх параметрів, які були досліджені в пацієнтів, дев'яти основних, що свідчили про стан слизової оболонки стравоходу і підтверджували результати проведеної раніше відеоендоскопічної процедури.

Значення цих показників, а саме: тривалість ГЕРХ за даними анамнезу, рівень метаболіту мелатоніну – 6-СОМ у ранковій сечі, що визначали імуноферментним методом, результати анкетування з метою виявлення інсомнії за валідованими опитувальниками: СХС, ЕШС, ШДБ, тяжкість ГЕРХ за результатами анкетування (ГС), а також параметри СОАГС: АНІ, ААІ, СРІ було обчислено для кожного пацієнта в дослідженні.

Використовуючи метод бінарної логістичної регресії, розраховували коефіцієнти, одержані показники вимірів та розрахунків вводили в формулу:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

де  $z = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n + b_0$ ,  $x_1, x_2, \dots, x_n$  – значення незалежних змінних;  $b_1, b_2, \dots, b_n$  – коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії,  $b_0$  – певна константа.

Таким чином, було доведено, що при значенні  $P \geq 0,5$  слід діагностувати ерозивну ГЕРХ, а при  $P < 0,5$  діагностують неерозивну форму ГЕРХ.

Технічний ефект розробленого способу неінвазивної діагностики форми ГЕРХ у хворих на поєднану з ГЕРХ ІХС обумовлений синергізмом діагностичних заходів їхніх кількісних значень. Метою наступного етапу дослідження було вирішення завдання щодо встановлення діагнозу ерозивної ГЕРХ неінвазивним способом на підставі виміряних та розрахованих показників, що характеризують стан пацієнта. Для цієї мети був використаний метод бінарної логістичної регресії [А. Бююль та ін., 2005].

Бінарна логістична регресія розраховує ймовірність настання події залежно від значень незалежних змінних  $x_1, x_2, \dots, x_n$ . При цьому ймовірність настання цієї події  $P$  (у нашому випадку – наявність ерозивної ГЕРХ) розраховують за формулою:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

де  $z = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n + b_0$ ,  $x_1, x_2, \dots, x_n$  – значення незалежних змінних;  $b_1, b_2, \dots, b_n$  – коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії;  $b_0$  – певна константа. Якщо для  $P$  отримано значення  $< 0,5$ , то припускають, що подія (наявність ерозивної ГЕРХ) неможлива; якщо значення  $\geq 0,5$ , передбачають настання події (ерозивної ГЕРХ).

Побудова і тестування моделей проводилися в статистичному середовищі SPSS; безпосередньо модель і дані, що характеризують її якість, представлені нижче у вигляді відповідних фрагментів програмних протоколів.

У табл. 1 наведено наявні показники належності до групи (0 = неерозивна ГЕРХ, 1 = ерозивна ГЕРХ) протиставляють передбаченим на основі розрахованої моделі.

За даними табл. 1 встановлено, що серед 44 пацієнтів з ерозивною ГЕРХ тестом були визнані

Таблиця 2. Коефіцієнти моделі бінарної логістичної регресії

Показник	Коефіцієнти для розрахунку в статистичному середовищі Statistica									
	b <sub>0</sub>	Тривалість ГЕРХ	ГС	6-СОМ	СХС	ЕШС	ОДБ	АНІ	ААІ	СРІ
Величина коефіцієнта	3,67	0,21	4,12	-0,02	-0,42	-0,29	-0,12	0,08	-0,04	11,17

Таблиця 3. Значення одержаних та розрахованих вимірів пацієнтки М.

Тривалість ГЕРХ	ГС	6-СОМ	СХС	ЕШС	ОДБ	АНІ	ААІ	СРІ
8	2,03	2,4	16	11	17	16,7	18,7	2,5

такими 40 (у медичній діагностиці в таких випадках говорять про «жорстко позитивні» результати). Серед 21 пацієнта без ерозивних уражень стравоходу тестом були визнані такими 16. Чутливість тесту склала 90,9 % при специфічності 76,1 %. У табл. 2 наводяться коефіцієнти моделі.

З використанням коефіцієнтів, наведених у табл. 2, розраховують показник ступеня  $z$  у формулі розрахунку ймовірності  $P$ :

$$z = 3,67 + \text{трив. ГЕРХ} \cdot 0,21 + \text{ГС} \cdot 4,12 + 6\text{-СОМ} \cdot (-0,02) + \text{СХС} \cdot (-0,42) + \text{ЕШС} \cdot (-0,29) + \text{ОДБ} \cdot (-0,12) + \text{АНІ} \cdot 0,08 + \text{ААІ} \cdot (-0,04) + \text{СРІ} \cdot 11,17.$$

Розроблений метод ілюструє наступний приклад його клінічного використання.

Пацієнтка М., значення одержаних та розрахованих вимірів наведені в табл. 3.

Підставивши значення показників у формулу, отримали значення  $z = 5,38$  і, відповідно, зна-

чення ймовірності = 0,995. Ймовірність того, що пацієнтка з такими діагностичними вимірами хвора на ерозивну ГЕРХ, становить 0,995, тобто істотно перевищує рівень розділу 0,5.

### Висновки

1. Розроблена експертна система дозволяє на підставі оцінки сукупності неінвазивних діагностичних критеріїв з високим ступенем ймовірності прогнозувати наявність у пацієнта неерозивної або ерозивної форми ГЕРХ, що визначає тактику лікування і прогноз захворювання.

2. Запропонований спосіб діагностики форми перебігу ГЕРХ є простим у виконанні та може бути багаторазово використаний для моніторингу стану хворого. Висока діагностична цінність методу дає право рекомендувати його як складову комплексного нагляду за пацієнтом.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — Г.Д. Фадєєнко; збір матеріалу — О.О. Крахмалова, О.В. Измайлова; статистична обробка і написання статті — А.О. Несен, О.О. Крахмалова, О.В. Измайлова; редагування тексту — Г.Д. Фадєєнко.

### Список літератури

- Акарачкова Е.С., Котова О.В., Рябоконт І.В. Депрессия и инсомния у пациентов с ИБС // Мед. сонет.— 2014.— № 11.— С. 50—54.
- Кабанец Н.С., Моногарова Н.Е., Колкина В.Я. и соавт. Сосудистые заболевания пищевода // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология.— 2013.— № 473.
- Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / Под ред. В.Т. Ивашкина // М.: ГЭОТАР-медиа.— 2006.— 208 с.
- Несен А.О. Специфика основных факторов риска при хронических неинфекционных заболеваниях с учетом коморбидности // Стратегии профилактики неинфекционных заболеваний та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє: Матер. наук.-практ. конф. з міжнарод. участю, 4 листопада 2016 р., м. Харків, 2016.— С. 141.
- Опарин А.А., Лаврова Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Проблематика. Диагностика. Лечение // Східно-європейський журнал внутрішньої та сімейної медицини.— 2014.— № 1.— С. 29—36.
- Пикулев Д.В., Алексеева О.П., Долбин И.В. Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности сочетанного течения (обзор) // Мед. альманах.— 2012.— Т. 20.— № 1.— С. 43—47.
- Фадєєнко Г.Д., Кушнір І.Э., Бабак М.О. Эпидемиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Сучасна гастроентерологія.— 2008.— № 5.— С. 12—16.
- Фадєєнко Г.Д., Несен А.О. Коморбідність та інтегративна роль терапії внутрішніх хвороб // Укр. тер. журн.— 2015.— № 2.— С. 7—15.
- Фадєєнко Г.Д., Крахмалова Е.О., Измайлова Е.В. Связь эндоскопических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с уровнем мелатонина и тяжестью obstructive апноэ сна // Укр. пульмонол. журн.— 2016.— № 2.— С. 19—24.
- Fujiwara Y., Habu Y., Ashida K. et al. Sleep disturbances and refractory gastroesophageal reflux disease symptoms in patients receiving once-daily proton pump inhibitors and efficacy of twice-daily rabeprazole treatment // Digestion.— 2013.
- Kahrilas P. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology.— 2008.— Vol. 135, Iss. 4.— P. 1383—1391e5. doi: 10.1053/j.gastro.2008.08.045.
- Nesen A.O., Babenko O.V., Grunchenko M.M., Valentinova I.A. Prevention and comorbidity of chronic non-communicable disease // Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб, 2—3 червня 2016 р., м. Одеса.— 2016.— С. 87—89.
- Nesen A.O., Babenko O.V., Grunchenko M.N., Shkapo V.L. The possibilities of prediction and prevention of comorbidity of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in a population of persons with high cardiovascular risk // Укр. кардіол. журн.— 2016.— Додаток 3.— С. 262.
- Shkapo V.L., Nesen A.A., Babenko O.V. et al. The influence of

- cardiovascular complications on the quality of life of patients with comorbid pathology // Кардиология Узбекистана. — 2016. — № 2. — С. 372.
15. Wahlqvist P., Karlsson M., Johnson D. et al. Relationship between symptom load of gastro-oesophageal reflux disease and health-related quality of life, work productivity, resource utilization and concomitant diseases: survey of a US cohort // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. — 2008. — Vol. 27, Iss. 10. — P. 960—970.
16. Wolf S., Furman Y. Sleep apnea and gastroesophageal reflux disease // Ann. Intern. Med. — 2002. — N 136. — P. 490—491.

**Г.Д. Фадеенко, А.А. Несен, Е.О. Крахмалова, Е.В. Измайлова**

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

## Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца: неинвазивный способ диагностики

**Цель работы** — разработать неинвазивный способ диагностики эндоскопической формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) путем определения ряда клинико-anamnestических показателей, измерения уровня метаболита мелатонина — 6-СОМ, проведения анкетирования для определения тяжести ГЭРБ, инсомнии и тревожно-депрессивных расстройств.

**Материалы и методы.** Обследовано 94 пациента с изолированной ГЭРБ и ГЭРБ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Пациенты были распределены на две группы: в первую вошли 65 пациентов с сочетанием ГЭРБ и ИБС, во вторую — 29 пациентов с изолированной ГЭРБ. Среди обследованных первой группы было 54 мужчины (83%) и 11 женщин (17%). Возраст больных первой группы колебался в пределах от 32 до 89 лет; средний возраст составлял  $(61,57 \pm 11,37)$  лет. Во вторую группу вошли 17 мужчин (59%) и 12 женщин (41%). Возраст больных второй группы колебался в пределах от 34 до 79 лет; средний возраст составлял  $(59,52 \pm 11,18)$  лет. В процессе исследования применялись клинико-инструментальные, лабораторно-биохимические, статистические методы.

**Результаты и обсуждение.** Сочетание ГЭРБ и ИБС является взаимоотягощающими патологическими состояниями, негативно влияющими на такие показатели, как сон и психоэмоциональное состояние больного. Инсомнические расстройства встречаются у 61,54 % пациентов с сочетанием ГЭРБ и ИБС и зависят от возраста, стажа ИБС, индекса массы тела (ИМТ) и тяжести ГЭРБ. У 73,84 % больных с коморбидной патологией диагностирован синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС), тяжесть которого зависит от возраста, ИМТ, выраженности клинических, эндоскопических проявлений ГЭРБ и давности ИБС. При сочетании ГЭРБ и ИБС наблюдаются значимые нарушения доплерографических показателей кровотока в области нижнего пищеводного сфинктера: снижение скоростных показателей и повышение индексов резистентности артерий, отвечающих за его кровоснабжение, — чревный ствол и верхняя брыжеечная артерия. Полученные данные свидетельствуют о том, что хроническая ишемия нижней трети пищевода, обусловленная ИБС, влияет на морфологическое состояние его слизистой оболочки, мышечного слоя и эндоскопическую форму ГЭРБ.

**Выводы.** Доказано, что у пациентов с сочетанием ГЭРБ и ИБС происходит значительное снижение уровня мелатонина, что отрицательно влияет на тяжесть морфологических проявлений ГЭРБ. Установлена связь между уровнем метаболита мелатонина — 6-СОМ и формой ГЭРБ (неэрозивной или эрозивной) и эндоскопической стадией эрозивной ГЭРБ. Определена связь между уровнем мелатонина и тяжестью СОАГС.

Предложенный неинвазивный способ диагностики эндоскопической формы ГЭРБ обладает высокой диагностической значимостью и может быть использован в качестве альтернативы инвазивному эндоскопическому методу для оценки и мониторинга тяжести ГЭРБ у пациентов с сопутствующей ИБС.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, инсомнические расстройства, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, мелатонин.



G.D. Fadeenko, A.O. Nesen, O.O. Krakhmalova, O.V. Izmailova

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

## The combination of gastroesophageal reflux disease with coronary heart disease: a non-invasive method of diagnosis

**Objective** — to work out non-invasive method of diagnosis of the endoscopic form of gastroesophageal reflux disease (GERD) by means of measurements of a number of clinical and anamnestic indices, detections of the levels of melatonin metabolite 6-COM, and questioning to define GERD severity, insomnia and anxiety-depressive disorders of the patient.

**Materials and methods.** The examinations involved 94 patients with isolated GERD and GERD in combination with coronary heart disease (CHD). All patients were divided into two groups: the first included 65 patients with GERD and CHD combination, the second group consisted of 29 patients with isolated GERD. The first group included 54 men (83 %) and 11 women (17 %). The age of patients in the first group varied from 32 to 89 years; the mean age ( $61.57 \pm 11.37$ ) years. The second group included 17 men (59 %) and 12 women (41 %). The age of patients in the second group varied from 34 to 79 years; the mean age was ( $59.52 \pm 11.18$ ) years. In the process of research were used clinical and instrumental, laboratory and biochemical assays and statistical methods.

**Results and discussion.** The GERD and CHD combination is known to be the mutually burdening pathological conditions, affecting such indices as sleep and psycho-emotional condition of a patient. Insomnia disorders are registered in 61.54 % of patients with GERD and CHD combination and depend on the age, CHD duration, body mass index (BMI) and GERD severity. The obstructive sleep apnea (OSA) is diagnosed in 73.84 % of patients with comorbid pathology, its severity depends on the age, BMI, intensity of clinical, endoscopic GERD manifestations and CHD duration. The GERD and CHD combination results in the significant violations of dopplerographic parameters of blood flow in the area of the lower esophageal sphincter, including reduction of speed performance and increase of the resistance indices of arteries, responsible for its blood supply: the celiac trunk and the superior mesenteric artery. The received data prove that chronic ischemia of the lower third of the esophagus caused by CHD, affects the morphological state of its mucous and muscular walls and endoscopic GERD form.

**Conclusions.** It has been proved that patients with GERD and CHD combination have a significant decrease in the melatonin level, which adversely affects the severity of morphological GERD manifestations. The relationship has been established between the M metabolite 6-COM levels and GERD form (not erosive or erosive) and endoscopic stage of erosive GERD.

The designed non-invasive method for the diagnosis of endoscopic GERD form has a high diagnostic value and can be used as an alternative invasive endoscopic method to assess and monitor GERD severity in patients with concomitant CHD.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, coronary heart disease, comorbidity, sleep disorders, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, melatonin.