

Особливості клінічного перебігу та кардіо-респіраторного моніторингу хворих на обструктивне апное сну та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу

В. І. Кривенко^{ID A,E,F}, О. А. Світлицька^{ID *B,C,D}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

обструктивне апное сну, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, кардіо-респіраторні порушення.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 2(119). С. 174-180

*E-mail: svitytska.ok@gmail.com

Мета роботи – вивчити особливості поєданого перебігу обструктивного апное сну (ОАС) і гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) на підставі клінічних досліджень і кардіо-респіраторного моніторингу.

Матеріали та методи. Обстежили 125 пацієнтів: I група – 31 пацієнт із ГЕРХ, II група – 32 хворих з ОАС, III група – 62 особи з поєднаним перебігом ОАС і ГЕРХ. Здійснили кардіо-респіраторне дослідження, езофагогастроуденоскопію. Виразність скарг оцінювали за шкалою Лайкерта, симптоми ГЕРХ – за шкалою F.S.S.G., емоційний статус – за шкалою реактивної (РТ) та особистісної (ОТ) тривожності Спілберґера–Ханіна. Виконували тестування на наявність інфікування *H. pylori* каловим методом.

Результати. У пацієнтів III групи порівняно з хворими I групи виявили вірогідне збільшення скарг на почуття рефлюксу (на 64,4 %), кашель (на 41,3 %), серцебиття та відчуття порушень у роботі серця (на 71,6 %), дисфагію (на 16,3 %) ($p < 0,05$). У III групі величина компоненту «симптоми рефлюксу» за F.S.S.G. була більшою у 1,5 раза, а компонента «симптоми дисфагії» – в 1,7 раза, ніж у I групі ($p < 0,05$). У III групі середній або тяжкий ступінь апное мали 71 % пацієнтів, а у II групі таких хворих було 53 %. У III групі показник ОТ перевищував аналогічний параметр хворих I групи на 35,7 % ($p < 0,05$), II групи – на 80,9 % ($p < 0,05$). Хворі III групи мали тяжчий перебіг ГЕРХ (за ендоскопічними ознаками) ($\chi^2 = 5,125$, $df = 2$, $p < 0,05$). Встановили вірогідний взаємозв'язок тяжкості перебігу ОАС зі ступенем ураження стравоходу та інфікованістю *H. pylori* (відповідно $\gamma = +0,46$ та $\gamma = +0,30$, $p < 0,05$).

Висновки. У пацієнтів із поєднаним перебігом ОАС і ГЕРХ наявний синдром взаємного обтяження, який погіршує перебіг обох нозологій.

Key words:

obstructive sleep apnea, gastroesophageal reflux disease, cardio-respiratory disorders.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (2), 174-180

Clinical course and cardio-respiratory monitoring of patients with obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease

V. I. Kryvenko, O. A. Svitlytska

Purpose. To study the obstructive sleep apnea (OSA) and gastroesophageal reflux disease (GERD) combined course characteristics based on clinical studies and cardio-respiratory monitoring.

Materials and methods. 125 patients were examined: group I – 31 patients with GERD, group II – 32 patients with OSA, group III – 62 patients with combined OSA and GERD. A cardio-respiratory study, esophagogastroduodenoscopy were performed. The severity of complaints was assessed on the Likert scale, GERD symptoms evaluation – on the F.S.S.G. Patients were questioned on a scale of reactive (RA) and personal (PA) anxiety by Spielberger–Khanin scale. Patients were tested for *H. pylori* infection by the stool-test.

Results. Patients of group III, compared with patients of group I, showed a significant increase in complaints of reflux feeling (+64.4 %), cough (+41.3 %), heartbeat and feeling of interruptions in the heart (+71.6 %), dysphagia (+16.3 %) ($P < 0.05$). In group III, the magnitude of the component "reflux symptoms" according to F.S.S.G. was byn 1.5 times, and the component "symptoms of dysphagia" was by 1.7 times more than in group I ($P < 0.05$). In group III, moderate and severe degree of apnea was observed in patients (71 %), while in group II there were 17 patients (53 %). In patients of group III, the value of the PA indicator exceeded the analogous parameter in patients of group I by +35.7 % ($P < 0.05$), Group II – by +80.9 % ($P < 0.05$). Patients of group III had more severe course of GERD (according to endoscopic signs) ($\chi^2 = 5.125$, $df = 2$, $P < 0.05$). A significant interaction was determined between the degree of esophagus damage and *H. pylori* infection, the severity of OSA (respectively, $\gamma = +0.46$ and $\gamma = +0.30$, $P < 0.05$). Significant relationships were found between the severity of OSA and the severity of GERD symptoms, the duration of GERD, and *H. pylori* infection.

Conclusions. Patients with a combined course of OSA and GERD have a mutual burdening syndrome, which worsens the course of two diseases.

Особенности клинического течения и кардио-респираторного мониторингования больных обструктивным апноэ сна и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

В. И. Кривенко, О. А. Светлицкая

Цель работы – изучить особенности сочетанного течения обструктивного апноэ сна (ОАС) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) на основании клинического исследования и кардио-респираторного мониторинга.

Матеріали і методи. Обстежували 125 пацієнтів: I група – 31 пацієнт з ГЗРБ, II група – 32 больних з ОАС, III група – 62 больних з сочетаним теченням ОАС і ГЗРБ. Проводили кардіо-респіраторне дослідження, езофагогастродуоденоскопію. Виразеність жалоб оцінювали по шкалі Лайкерта, симптоми ГЗРБ – по шкалі F.S.S.G., емоціональний статус – по шкалі реактивної (РТ) і личностної (ЛТ) тривожності Спілберґера–Ханіна. Проведено тестування на наявність інфікування *H. pylori* каловим методом.

Результати. У пацієнтів III групи по порівнянню з больними I групи відмічено достовірне збільшення жалоб на чувство рефлюкса (на 64,4 %), на кашель (на 41,3 %), серцебиення і ощущение перебоїв в роботі серця (на 71,6 %), дисфагію (на 16,3 %) ($p < 0,05$). В III групі величина компонента «симптоми рефлюкса» по F.S.S.G. була більше в 1,5 рази, а компонента «симптоми дисфагії» – в 1,7 рази, чим в I групі ($p < 0,05$). В III групі середня або тяжела ступінь апноє відмічена у 71 % пацієнтів, а в II групі таких больних було 53 %. В III групі показателі ЛТ перевищали аналогічний параметр у больних I групи на 35,7 % ($p < 0,05$), II групи – на 80,9 % ($p < 0,05$). Больні III групи мали більше тяжеле течення ГЗРБ (по ендоскопічним признакам) ($\chi^2 = 5,125$, $df = 2$, $p < 0,05$). Установлено достовірну зв'язь тяжести течення ОАС со ступеню поразення пищевода і інфікованістю *H. pylori* (соответственно $\gamma = +0,46$ і $\gamma = +0,30$, $p < 0,05$).

Висновки. У пацієнтів з сочетаним теченням ОАС і ГЗРБ має місце синдром взаємного отягощення, котрий ухудшає течення обох нозологій.

Ключеві слова: обструктивне апноє сна, гастроэзофагеальна рефлюксная болезнь, кардіо-респіраторні порушення.

Запорозький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 2(119). С. 174-180

За даними ВООЗ, обструктивне апноє сну (ОАС) є одним із найпоширеніших хронічних захворювань, що викликає істотні зміни в перебігу багатьох захворювань внутрішніх органів внаслідок формування критичних епізодів порушення дихання уві сні [1]. Відомо, що на тлі апноє частота розвитку артеріальної гіпертензії збільшується вдвічі, ішемічної хвороби серця – утричі, а ризик розвитку інфаркту міокарда та ішемічного інсульту збільшується у 2–3 рази [2]. У практичній діяльності лікарів наявність ОАС діагностують тільки в одного з десяти хворих, а лікування отримує тільки кожний четвертий із них [3].

Схожа ситуація – із поширенням і діагностикою гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Як свідчать дослідження М. А. Бичкова та М. М. Яхницької [4], до 30–40 % дорослого населення мають прояви гастроэзофагеального рефлюксу. За даними вітчизняних науковців, ураження гастроэзофагеальної зони мають до 40 % хворих на ішемічну хворобу серця, а у 62,7 % пацієнтів із ГЕРХ виявляють супутні захворювання серцево-судинної системи [5]. На практиці лікарі нерідко недооцінюють прояви печії, дисфагії, одинофагії, що призводить до гіподіагностики ГЕРХ, неправильної тактики ведення пацієнтів.

Більшість дослідників позастравохідної ускладненія ГЕРХ асоціюють із розвитком оториноларингологічної, бронхолегеневої, кардіальної та стоматологічної патології [6]. Але за даними фахової літератури відомо, що прояви рефлюкс-езофагіту мають до 70 % пацієнтів із нічним апноє сну [7].

Мета роботи

Вивчити особливості поєданого перебігу гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби та обструктивного апноє сну на підставі клінічних досліджень і кардіо-респіраторного моніторингу.

Матеріали і методи дослідження

На базі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорозького державного медичного університету обстежили 125 пацієнтів, яких поділили на 3 групи: I – 31 пацієнт із ГЕРХ (середній вік – 48,50 ± 2,78 року); II – 32 особи, які хворі на ОАС (середній вік – 48,90 ± 2,55 року); III – 62 хворих із поєднаним перебігом ОАС і ГЕРХ (середній вік – 47,5 ± 1,6 року). Групи обстежених зіставні

за віком, статтю хворих, показниками функції зовнішнього дихання, індексом маси тіла ($p > 0,05$). Середня тривалість перебігу ГЕРХ у пацієнтів I та III груп становила відповідно 9,30 ± 0,58 і 10,60 ± 0,55 року ($p > 0,05$). Критерії залучення в дослідження: наявність обструктивного апноє та/або гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби, письмова згода пацієнта на участь. Критерії виключення із дослідження: соматична патологія, що може викликати вторинне ураження верхніх дихальних шляхів і провокувати обструктивне апноє сну, гострі хронічні інфекційні процеси або їх загострення, злякисні утворення, печінкова та ниркова недостатність, хронічні обструктивні захворювання легень, ревматичні захворювання, вагітність; із дослідження виключили хворих, які приймали β-адреноблокатори, адреноміметичні засоби, снодійні препарати, курили на момент обстеження; відсутність згоди на дослідження.

Для діагностики ОАС пацієнтам виконали кардіо-респіраторне дослідження на апараті «SOMNOcheck micro cardio» (Weinmann, ФРН). Вивчали такі респіраторні параметри: індекс апноє-гіпноє (АНІ), індекс обструктивного апноє (оАНІ), індекс центрального апноє (цАНІ), тривалість найдовшого апноє (ТНА), тривалість середнього апноє (ТСА), індекс десатурації (ІД), середню та мінімальну сатурацію крові (відповідно Sa med і Sa min), індекс пробуджень, що пов'язані з респіраторними подіями (AAI resp.). Діагноз ОАС визначали при індексі АНІ ≥ 5 подій за 1 годину (под./год). Ступінь тяжкості ОАС визначали як легкий при АНІ 5,0–14,9 под./год, середній – 15,0–29,9 под./год, важкий – 30 і більше под./год [8]. За допомогою спірографічного комплексу «Спироком» (ХАІ МЕДІКА, Україна) проаналізували дихальні об'єми і швидкісні показники для виключення бронхообструктивних захворювань легень [9]. Діагноз ГЕРХ встановлювали на підставі клінічних ознак та езофагогастродуоденоскопії за критеріями Монреальського консенсусу [10]. Виразність стравохідних і позастравохідних скарг оцінювали за шкалою Лайкерта в межах від 0 до 5 [11]. У дослідження залучали пацієнтів зі скаргами на печію не менш ніж двічі на тиждень протягом 5 та більше років. Виразність симптомів ГЕРХ оцінювали за шкалою F.S.S.G. (Frequency Scale of Symptoms of GERD) [11]. Психосоматичний стан пацієнтів вивчали за допомогою експериментально-психологічного дослідження з визначенням балів за шкалою реактивної (РТ) та особистісної (ОТ) тривожності Спілберґера–Ханіна [11]. Для ендоскопічного оцінювання стану слизової

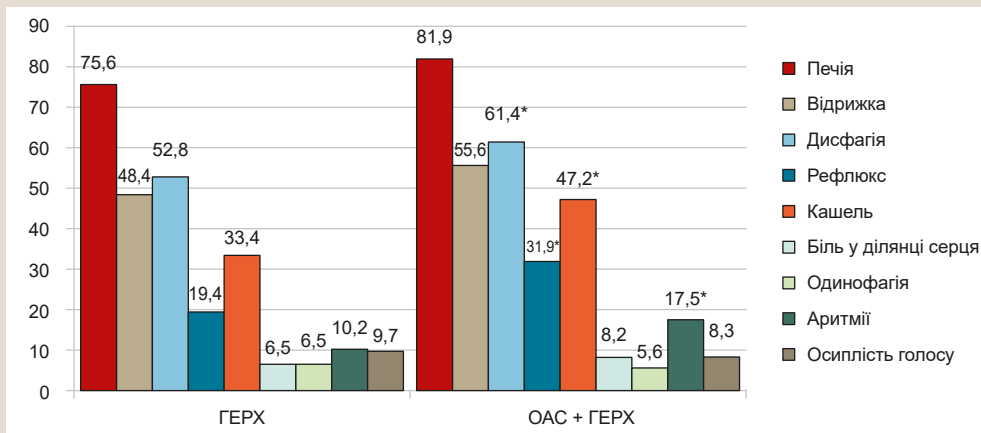


Рис. 1. Основні клінічні прояви перебігу ГЕРХ у I і III групах пацієнтів у % до загальної кількості обстежених.

*: різниця достовірна (p < 0,05).

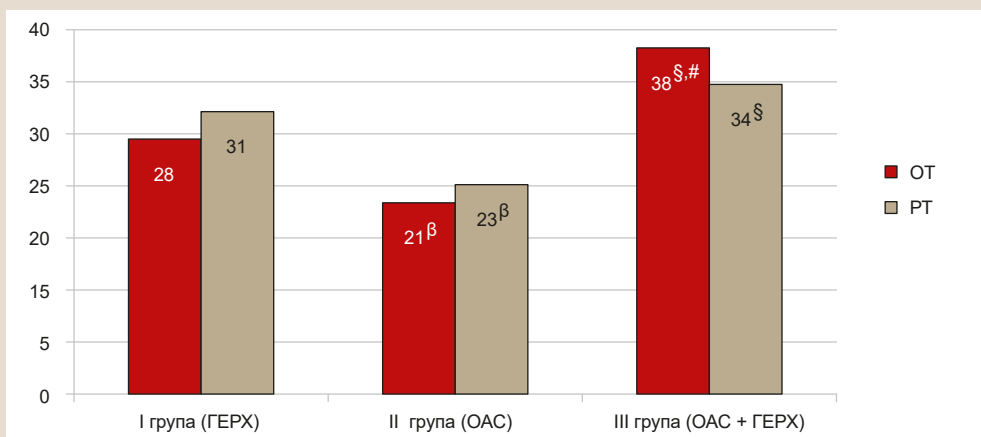


Рис. 2. Оцінювання психосоматичного стану обстежених пацієнтів за опитувальником Спілбергера–Ханіна (у балах).

β: різниця достовірна між I та II групами; #: різниця достовірна між I та III групами; §: різниця вірогідна між II та III групами.

оболонки стравоходу при ГЕРХ використовували Лос-Анджелеську класифікацію (1996 р.). Пацієнтів тестували на інфікування *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) каловим методом за стандартною методикою [12].

Статистичне опрацювання даних здійснили за програмою Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Гіпотезу про нормальність розподілу показників перевіряли з використанням критерію Шапіро–Уїлка. Оскільки більшість ознак мали ненормальний розподіл, описова статистика наведена як медіана та міжквартильний розмах. Кількісні ознаки наведені як Me (25 %; 75 %), де Me – медіана, (25 %; 75 %) – міжквартильний інтервал. Порівняння якісних показників виконали за допомогою критерію χ^2 . Для якісних ознак застосовували критерій Краскела–Уоліса та χ^2 . Для оцінювання взаємозв'язку між ознаками використовували кореляційний аналіз, розраховуючи коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r), коефіцієнт γ . Статистично значущими відмінностями вважали при p < 0,05.

Результати

Поєднаний перебіг ГЕРХ та ОАС характеризується істотними змінами у клінічному перебігу захворювання. Так, у пацієнтів III групи порівняно з хворими I групи виявили вірогідне збільшення скарг на почуття шлуноково-стравохідного рефлюксу (на 64,4 %, p < 0,05), кашель (на 41,3 %, p < 0,05), серцебиття та відчуття порушень у роботі серця (на 71,6 %, p < 0,05), дисфагію

(на 16,3 %, p < 0,05) (рис. 1). Наявність синдрому взаємного обтяжування підтверджується також аналізом результатів опитувальника F.S.S.G. Встановили, що у групі з поєднаним перебігом ГЕРХ та ОАС величина компонента «симптоми рефлюксу» в 1,5 раза, а компонента «симптоми дисфагії» в 1,7 раза була більшою, ніж у групі пацієнтів з ізольованим перебігом ГЕРХ (p < 0,05).

Поєднання ГЕРХ та ОАС супроводжується також ускладненням перебігу обструктивного апное сну. У III групі середній або важкий ступінь апное мали 51 (71 %) пацієнт, а в II групі таких пацієнтів було 17 (53 %) осіб. Зафіксували позитивний взаємозв'язок між ступенем тяжкості ОАС і виразністю дисфагії ($\gamma = +0,53$, p < 0,05), рефлюксу ($\gamma = +0,51$, p < 0,05), кашлю ($\gamma = +0,55$, p < 0,05), компонентів опитувальника F.S.S.G. «симптоми рефлюксу» ($\gamma = +0,48$, p < 0,05) та «симптоми диспепсії» ($\gamma = +0,58$, p < 0,05).

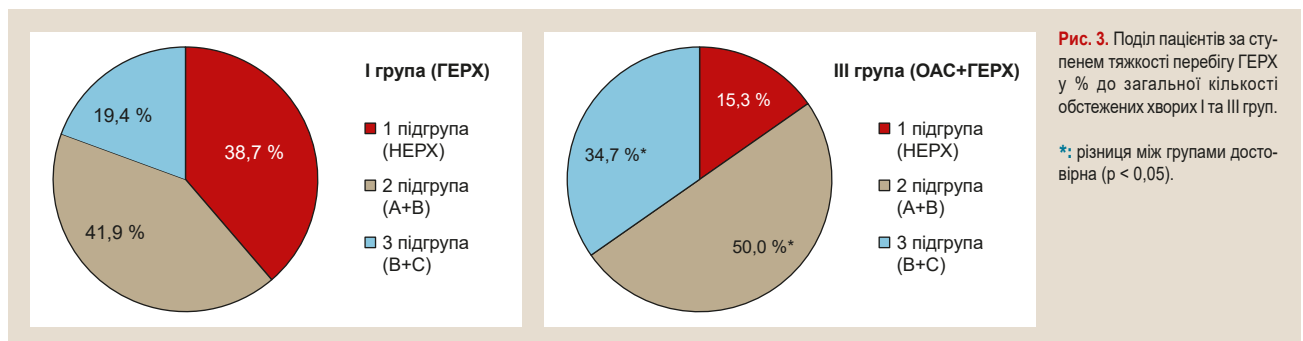
За даними фахової літератури, перебіг ГЕРХ патогенетично пов'язаний із дисфункцією нервової системи, формуванням психосоматичних розладів [5]. Це стало підґрунтям для дослідження в пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, психосоматичного статусу на підставі оцінювання реактивної та особистісної тривожності. Встановили, що найвищий рівень тривожності мали хворі III групи.

Так, показник OT у цих пацієнтів перевищував аналогічний параметр у хворих I групи на 35,7 % (p < 0,05), II групи – на 80,9 % (p < 0,05). Показник PT також вірогідно збільшився у I та III групах відносно пацієнтів II групи за опитувальником Спілбергера–Ханіна (рис. 2).

Таблиця 1. Результати кардіо-респіраторного моніторингу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, обструктивне апное сну та при їхньому поєднаному перебігу

Показник, одиниці вимірювання	ГЕРХ (I група), n = 31	ОАС (II група), n = 32	ОАС + ГЕРХ (III група), n = 62
АНІ, под./год	3,2 (2,3; 4,4)	15,5 (9,0; 25,4)*	21,3 (13,6; 35,1)* ^β
оАНІ, под./год	1,7 (1,0; 2,7)	11,1 (4,4; 22,2)*	15,8 (9,4; 28,3)* ^β
цАНІ, под./год	1,2 (0,8; 1,6)	3,5 (2,4; 5,3)*	4,7 (2,8; 8,7)* ^β
ТНА, с	19,0 (15,0; 25,0)	29,5 (20,0; 44,5)*	35,0 (26,5; 48,0)* ^β
ТСА, с	14,0 (10,0; 25,0)	16,0 (14,0; 19,5)*	17,0 (14,0; 21,0)* ^β
ІД, под./год	2,0 (0,8; 3,6)	4,6 (2,5; 8,7)*	8,6 (3,2; 21,2)* ^β
Sa min, %	88 (83; 90)	83 (79; 86)*	80 (74; 85)* ^β
Sa med., %	95 (95; 96)	95 (93; 96)	94 (93; 95)
AAI resp., под./год	2,9 (1,5; 3,9)	7,6 (4,1; 11,8)*	9,6 (4,0; 20,3)* ^β

*: різниця вірогідна порівняно з I групою; ^β: різниця вірогідна між II та III групами.



Кореляційний аналіз указав, що ОТ має позитивний взаємозв'язок із тривалістю та тяжкістю перебігу ГЕРХ (відповідно $\gamma = +0,33$, $p < 0,05$ та $\gamma = +0,54$, $p < 0,05$), величиною компонентів опитувальника F.S.S.G. «симптоми рефлюксу» та «симптоми диспепсії» (відповідно $\gamma = +0,38$, $p < 0,05$ та $\gamma = +0,28$, $p < 0,05$), ступенем виразності ОАС ($\gamma = +0,36$, $p < 0,05$), величиною АНІ ($r = +0,44$, $p < 0,05$), оАНІ ($r = +0,42$, $p < 0,05$) та ІД ($r = +0,40$, $p < 0,05$). Реактивна тривожність вірогідно корелювала з важкістю та тривалістю ГЕРХ (відповідно $\gamma = +0,49$, $p < 0,05$ та $\gamma = +0,24$, $p < 0,05$), величиною компонентів «симптоми рефлюксу» та «симптоми диспепсії» за опитувальником F.S.S.G. (відповідно $\gamma = +0,27$, $p < 0,05$ та $\gamma = +0,21$, $p < 0,05$), ступенем важкості ОАС ($\gamma = +0,22$, $p < 0,05$), величиною АНІ ($r = +0,41$, $p < 0,05$), оАНІ ($r = +0,39$, $p < 0,05$), ІД ($r = +0,31$, $p < 0,05$).

За ендоскопічними симптомами хворих на ГЕРХ відповідно до Лос-Анджелеської класифікації залежно від наявності та експресії ушкоджень слизової оболонки стравоходу поділили на три підгрупи: 1 – пацієнти з неерозивною рефлюксною хворобою (НЕРХ), 2 – пацієнти з помірними пошкодженнями слизової оболонки стравоходу (ступінь А + В), 3 – хворі зі значущими морфологічними ураженнями слизової оболонки стравоходу (ступінь С + D).

За даними, що наведені на рис. 3, у III групі вірогідно збільшилася кількість хворих, які мали ступінь А + В і С + D ураження слизової оболонки стравоходу ($\chi^2 = 5,125$, $df = 2$, $p = 0,034$). Прогресування ушкодження слизової оболонки стравоходу супроводжувалося збільшенням тяжкості ОАС ($\chi^2 = 15,99$; $df = 6$; $p = 0,014$). Це підтверджується наявністю вірогідного взаємозв'язку між ступенем ураження стравоходу та інфікованістю *H. pylori*, важкістю перебігу ОАС (відповідно $\gamma = +0,46$, $p < 0,05$ та $\gamma = +0,30$, $p < 0,05$). Виявили також статис-

тично значущий зв'язок між інфікованістю *H. pylori* та ступенем тяжкості ОАС ($\chi^2 = 19,20$; $df = 3$; $p = 0,0002$).

Вірогідно виразнішими у хворих із поєднаним перебігом ГЕРХ і ОАС були зміни показників кардіо-респіраторного моніторингу порівняно з іншими групами дослідження (табл. 1).

Так, на тлі гастроєзофагеального рефлюксу порівняно з хворими II групи на 37,4 % ($p = 0,008$) збільшилася середня кількість епізодів апное та гіпноное за одну годину сну. Зросла кількість випадків оАНІ (+42,3 %, $p = 0,032$), і цАНІ (+34,3 %, $p < 0,05$). Вірогідно збільшилася й кількість нічних пробуджень, що пов'язані з респіраторними подіями (+26,3 %, $p < 0,05$) (табл. 1). Істотних змін зазнали якісні параметри кардіо-респіраторного моніторингу. При одночасному перебігу ГЕРХ та ОАС порівняно з хворими II групи зросла тривалість середнього та найдовшого апное (відповідно на 6,3 %, $p < 0,05$ та 18,6 %, $p < 0,05$), суттєво погіршилось насичення киснем крові – ІД збільшився на 86,9 %, $p < 0,05$, а величина Sa min зменшилася на 3,6 % ($p < 0,05$).

Підсумовуючи результати кардіо-респіраторного моніторингу, відзначимо, що у хворих із поєднаним перебігом ГЕРХ та ОАС порівняно з групою пацієнтів, які не мали гастроєзофагеальних проявів, істотно ($p < 0,05$) збільшилася кількість випадків середнього та важкого ступеня обструктивного апное сну (відповідно на 25,9 %, $p < 0,05$ та 45,5 %, $p < 0,05$). Виявили позитивний зв'язок між тривалістю ГЕРХ та АНІ ($r = +0,49$, $p < 0,05$), оАНІ ($r = +0,46$, $p < 0,05$), ІД ($r = +0,31$, $p < 0,05$), Sa min ($r = -0,23$, $p < 0,05$).

Обговорення

Отже, за результатами дослідження, поєднання ГЕРХ та ОАС супроводжується істотним погіршенням пере-

бігу патологічних станів. Нині немає єдиного погляду на чинники, що зумовлюють формування синдрому взаємного обтяження. Так, декотрі дослідники вірогідно ускладнення перебігу ГЕРХ і ОАС аргументують:

– дією підвищеної кислотності на слизову оболонку глотки, що провокує розвиток гіпертрофії м'якого піднебіння, бокових відділів глотки, а отже звуження просвіту дихальних шляхів і припинення дихання під час сну [6];

– збільшенням епізодів обструкції верхніх відділів дихальних шляхів, які при ОАС супроводжуються підвищенням внутрішньочеревного тиску, що може викликати патологічні закидання шлункового вмісту у стравохід і гортань, викликаючи фаринголарингеальну рефлюксну хворобу [13];

– потраплянням кислого шлункового вмісту в гортань, що викликає рефлексорний ларингоспазм і, як наслідок, апное [14].

Результати показують: патогенез клінічних проявів поєднаного перебігу ОАС і ГЕРХ, а отже і тактика лікування потребують продовження дослідження.

Протягом останніх років публікують усе більше досліджень, в яких наявність взаємного обтяження перебігу ОАС і ГЕРХ обґрунтовується прогресуванням дисфункції ланок патогенезу, що притаманні обом патологічним станам. Науковці визначають істотні порушення як при ОАС, так і при ГЕРХ, функціонування симпатико-адреналової системи [15], формування системного запалення [16], ендотеліальної дисфункції [17]. Останнім часом у джерелах фахової літератури з'являються повідомлення про те, що оксидативний стрес може викликати погіршення перебігу й ОАС, і ГЕРХ. Це зумовлено наявністю як при апное, так і при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі виразного порушення антиоксидантної системи захисту та окисно-відновних реакцій. Відомо, що золотим стандартом для дефініції активності оксидативного стресу є рівень 8-iso-PGF₂α (8-isoprostane) [18]. У хворих на ОАС, за даними G. L. Milne et al., у конденсаті видихуваного повітря зареєстровано істотне підвищення концентрації 8-ізопростану [19]. Зростання проявів оксидативного стресу в цих пацієнтів також підтверджується збільшенням продукції нейтрофілами супероксиду, активацією процесів перекисного окиснення ліпідів в умовах нестачі кисню [17]. За даними дослідників, інтенсифікація вільнорадикального окиснення не тільки притаманна хворим на ГЕРХ, але є однією з провідних ланок його патогенезу та визначає персистенцію запалення та пошкодження тканин стравоходу. Активність оксидативного стресу при ГЕРХ зростає пропорційно тяжкості перебігу захворювання [20]. На думку Л. А. Пономаренко та співавт, використання традиційної базової терапії в пацієнтів із кислотозалежними захворюваннями не усуває прояви оксидативного стресу, про що свідчить відсутність вірогідних змін показників ліпопероксидації та антиоксидантного захисту. Додавання глутаргіну до базового лікування пацієнтів із ГЕРХ дає можливість нівелювати в них депресію ферментативної антиоксидантної ланки, збільшити рівень відновленого глутатіону та нормалізувати показники перекисного окиснення ліпідів [16].

Отже, беручи до уваги різноманітність механізмів, шляхів і ланок патогенезу взаємообтяжливого перебігу

ОАС і ГЕРХ, отримані дані щодо істотного погіршення клінічних, інструментальних показників стану хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з апное, потребують продовження досліджень, що спрямовані на розкриття етіопатогенетичних механізмів формування діагностованих порушень для визначення нових підходів для терапевтичних втручань.

Висновки

1. Поєднаний перебіг ГЕРХ та ОАС характеризується істотним погіршенням клінічного перебігу обох захворювань. Так, у групі з поєднаним перебігом ГЕРХ та ОАС порівняно з групою пацієнтів з ізольованим перебігом ГЕРХ збільшилася кількість хворих, які мали ступінь А+В і С+D ушкодження слизової оболонки стравоходу ($\chi^2 = 5,125$, $df = 2$, $p = 0,034$), зросла величина компонентів «симптоми рефлюксу» та «симптоми дисфагії» відповідно в 1,5 раза та в 1,7 раза ($p < 0,05$). Середній або важкий ступінь апное мали 51 пацієнт, а в групі хворих, які не мали ГЕРХ, таких осіб було 17 ($p < 0,05$). Виявили позитивний взаємозв'язок між ступенем важкості ОАС і величиною компонентів «симптоми рефлюксу» ($\gamma = +0,48$, $p < 0,05$) та «симптоми диспепсії» ($\gamma = +0,58$, $p < 0,05$).

2. У хворих на ОАС і ГЕРХ прогресування ушкодження слизової оболонки стравоходу супроводжується збільшенням тяжкості ОАС ($\chi^2 = 15,99$; $df = 6$; $p = 0,014$). Виявили вірогідний взаємозв'язок між ступенем ураження стравоходу, інфікованістю *H. pylori* та тяжкістю перебігу апное (відповідно $\gamma = +0,46$, $\gamma = +0,30$, $p < 0,05$).

3. Серед пацієнтів із поєднаним перебігом ГЕРХ та ОАС порівняно з групою хворих, які мали апное без гастроєзофагеальних проявів, істотно збільшилася кількість випадків середнього та важкого ступеня обструктивного апное сну (відповідно на 25,9 %, $p < 0,05$ та 45,5 %, $p < 0,05$), зросла середня кількість епізодів апное-гіпноное за одну годину сну (на 37,4 %, $p < 0,05$) та кількість нічних пробуджень, що пов'язані з респіраторними подіями (на 26,3 %, $p < 0,05$). Вірогідно збільшилися індекси обструктивного та центрального апное сну (відповідно на 42,3 %, $p < 0,05$ та 34,3 %, $p < 0,05$).

4. Поєднаний перебіг ОАС і ГЕРХ супроводжується вірогідним збільшенням рівня тривожності хворих. Так, величина особистісної тривожності перевищувала аналогічний параметр у хворих, які мали тільки ГЕРХ або лише апное на 35,7 % ($p < 0,05$) та 80,9 % ($p < 0,05$) відповідно, реактивної тривожності щодо групи пацієнтів з апное – на 47,8 % ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень: планується оцінити взаємозв'язок виразності оксидативного стресу та клінічних, інструментальних проявів перебігу обструктивного апное сну та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interests: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 14.08.2019

Після доопрацювання / Revised: 05.09.2019

Прийнято до друку / Accepted: 16.09.2019

Відомості про авторів:

Кривенко В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2050-3954

Світлицька О. А., аспірант каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4987-8458

Information about authors:

Kryvenko V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Svitlytska O. A., MD, Postgraduate Student of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Кривенко В. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии факультета последипломного образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Светлицкая О. А., аспирант каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии факультета последипломного образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review / C. V. Senaratna et al. *Sleep Medicine Reviews*. 2017. Vol. 34. P. 70-81. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>
- Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea / J. F. Garvey, M. F. Pengo, P. Drakatos, B. D. Kent. *Journal of Thoracic Disease*. 2015. Vol. 7. Issue 5. P. 920-929. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52>
- Obstructive Sleep Apnea: Epidemiology and Portuguese patients profile / A. P. Rodrigues, P. Pinto, B. Nunes, C. Bárbara. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*. 2017. Vol. 23. Issue 2. P. 5761. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.01.002>
- Бичков М. А., Яхничька М. М. Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби за даними ендоскопічних досліджень. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2017. № 2. С. 3843. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7701>
- Chen C.-H., Lin C.-L., Kao C.-H. Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide population-based analysis. *Medicine*. 2016. Vol. 95. Issue 27. P. e4089. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000004089>
- Diagnosis and Treatment of the Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease / F. Sidhwa, A. Moore, E. Allgood, P. M. Fisichella. *Annals of Surgery*. 2017. Vol. 265. Issue 1. P. 6367. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001907>
- Association Between Non-erosive Reflux Disease and High Risk of Obstructive Sleep Apnea in Korean Population / C. R. You et al. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2014. Vol. 20. Issue 2. P. 197-204. <https://doi.org/10.5056/jnm.2014.20.2.197>
- Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline / V. K. Kapur et al. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017. Vol. 13. Issue 3. P. 479-504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
- Spirometry and Bronchodilator Test / Y. S. Sim et al. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. Vol. 80. Issue 2. P. 105-112. <https://doi.org/10.4046/trd.2017.80.2.105>
- Hungin A. P. S., Molloy-Bland M., Scarpignato C. Revisiting Montreal. *The American Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 114. Issue 3. P. 414-421. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0287-1>
- Формалізована оцінка стану хворого за допомогою шкал при основних внутрішніх хворобах: посібник. / В. І. Кривенко та ін. Запоріжжя, 2015. 97 с.
- Sandhu D. S., Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut and Liver*. 2018. Vol. 12. Issue 1. P. 7-16. <https://doi.org/10.5009/gnl16615>
- Shepherd K., Orr W. Mechanism of Gastroesophageal Reflux in Obstructive Sleep Apnea: Airway Obstruction or Obesity? *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2016. Vol. 12. Issue 1. P. 87-94. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5402>

- Association between obstructive sleep apnea severity and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes / V. Bironneau et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2017. Vol. 16. Issue 1. P. 39. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0521-y>
- Comorbidities Associated with Obstructive Sleep Apnea: a Retrospective Study / J. A. Pinto et al. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 2016. Vol. 20. Issue 2. P. 145-150. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579546>
- Pro-Oxidant and Antioxidant Balance, Anthropometric Parameters, and Nutrient Intakes in Gastro-Esophageal Reflux Disease Patients / M. Karajibani et al. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. 2018. Vol. 20. Issue 4. P. e58553. <https://doi.org/10.5812/zjrms.58553>
- Characterizing the phenotypes of obstructive sleep apnea: Clinical, sleep, and autonomic features of obstructive sleep apnea with and without hypoxia / J.-A. Palma et al. *Clinical Neurophysiology*. 2014. Vol. 125. Issue 9. P. 1783-1791. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.01.029>
- Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature / C. M. Hoyos et al. *Sleep Medicine Reviews*. 2015. Vol. 20. P. 15-26. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.06.003>
- Herasymchuk N. M. 8-isoprostane as the main marker of oxidative stress. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20. № 6. С. 853-859. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.6.146780>
- Пономаренко Л. А., Лихолот О. А. Зміни показників окисного гомеостазу у хворих на кислото залежні захворювання при лікуванні / *Медична та клінічна хімія*. 2018. Т. 20. № 3. С. 84-89. <https://doi.org/10.11603/mch.2410-681X.2018.v0.i3.9570>

References

- Senaratna, C. V., Perret, J. L., Lodge, C. J., Lowe, A. J., Campbell, B. E., Matheson, M. C., Hamilton, G. S., & Dharmage, S. C. (2017). Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 34, 70-81. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>
- Garvey, J. F., Pengo, M. F., Drakatos, P., & Kent, B. D. (2015). Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *Journal of Thoracic Disease*, 7(5), 920-929. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52>
- Rodrigues, A. P., Pinto, P., Nunes, B., & Bárbara, C. (2017). Obstructive Sleep Apnea: Epidemiology and Portuguese patients profile. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*, 23(2), 57-61. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.01.002>
- Bychkov, M. A., & Yakhnytska, M. M. (2017). Poshyrenist' gastroezofagealnoi refluksnoi khvoroby za danyymi endoskopichnykh doslidzhen [Prevalence of gastroesophageal reflux disease according to the results of endoscopic examinations]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, (2), 3843. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7701> [in Ukrainian].
- Chen, C.-H., Lin, C.-L., & Kao, C.-H. (2016). Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide population-based analysis. *Medicine*, 95(27), Article e4089. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000004089>
- Sidhwa, F., Moore, A., Allgood, E., & Fisichella, P. M. (2017). Diagnosis and Treatment of the Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *Annals of Surgery*, 265(1), 63-67. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001907>
- You, C. R., Oh, J. H., Seo, M., Lee, H. Y., Joo, H., Jung, S. H., Lee, S. H., & Choi, M. -G. (2014). Association Between Non-erosive Reflux Disease and High Risk of Obstructive Sleep Apnea in Korean Population. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 20(2), 197-204. <https://doi.org/10.5056/jnm.2014.20.2.197>
- Kapur, V. K., Auckley, D. H., Chowdhuri, S., Kuhlmann, D. C., Mehra, R., Ramar, K., & Harrod, C. G. (2017). 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*, 13(03), 479-504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
- Sim, Y. S., Lee, J. -H., Lee, W. -Y., Suh, D. I., Oh, Y. -M., Yoon, J. -S., Lee, J. H., Cho, J. H., Kwon, C. S., & Chang, J. H. (2017). Spirometry and Bronchodilator Test. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 80(2), 105-112. <https://doi.org/10.4046/trd.2017.80.2.105>
- Hungin, A. P. S., Molloy-Bland, M., & Scarpignato, C. (2019). Revisiting Montreal. *The American Journal of Gastroenterology*, 114(3), 414-421. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0287-1>
- Kryvenko, V. I., Pakhomova, S. P., Fedorova, O. P., Kolesnyk, M. Yu., Kachan, I. S., Nepriadkina, I. V., Hrinenko, T. Yu., & Demchenko, A. V. (2015). *Formalizovana otsinka stanu khvoroho za dopomohoiu shkal pry osnovnykh vnutrishnikh khvorobakh [Formalized assessment of the patient's condition using scales for major internal diseases]*. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- Sandhu, D. S., & Fass, R. (2018). Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut and Liver*, 12(1), 7-16. <https://doi.org/10.5009/gnl16615>

- [13] Shepherd, K., & Orr, W. (2016). Mechanism of Gastroesophageal Reflux in Obstructive Sleep Apnea: Airway Obstruction or Obesity? *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 12(01), 87-94. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5402>
- [14] Bironneau, V., Goupil, F., Ducluzeau, P. H., Le Vaillant, M., Abraham, P., Henni, S., Dubois, S., Paris, A., Priou, P., Meslier, N., Sanguin, C., Trzépizur, W., Andriantsitohaina, R., Martinez, M. C., & Gagnadoux, F. (2017). Association between obstructive sleep apnea severity and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1), Article 39. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0521-y>
- [15] Pinto, J. A., Ribeiro, D. K., Cavallini, A. F., Duarte, C., & Freitas, G. S. (2016). Comorbidities Associated with Obstructive Sleep Apnea: a Retrospective Study. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 20(2), 145-150. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579546>
- [16] Karajibani, M., Bakhshipour, A. R., Montazerifar, F., Dashipour, A., Rouhi, S., & Moradpor, M. (2018). Pro-Oxidant and Antioxidant Balance, Anthropometric Parameters, and Nutrient Intakes in Gastro-Esophageal Reflux Disease Patients. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 20(4), Article e58553. <https://doi.org/10.5812/zjrms.58553>
- [17] Palma, J. -A., Iriarte, J., Fernandez, S., Valencia, M., Alegre, M., Artieda, J., & Urrestarazu, E. (2014). Characterizing the phenotypes of obstructive sleep apnea: Clinical, sleep, and autonomic features of obstructive sleep apnea with and without hypoxia. *Clinical Neurophysiology*, 125(9), 1783-1791. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.01.029>
- [18] Hoyos, C. M., Melehan, K. L., Liu, P. Y., Grunstein, R. R., & Phillips, C. L. (2015). Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature. *Sleep Medicine Reviews*, 20, 15-26. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.06.003>
- [19] Herasymchuk, N. M. (2018). 8-isoprostane as the main marker of oxidative stress. *Zaporozhye Medical Journal*, 20(6). <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.6.146780>
- [20] Ponomarenko, L. A., Lykholat, O. A., & Ponomarenko, O. A. (2018). Zminy pokaznykiv oksysoho homeostazu u khvorykh na kyslotozalezhni zakhvoriuvannia pry likuvanni [Changes of indicators of oxidative stress in patients with acid-dependable diseases in treatment]. *Medychna ta klinichna khimiia*, 20(3), 84-89. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i3.9570> [in Ukrainian].