

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІЗМАЙЛОВА ОЛЕНА ВЯЧЕСЛАВІВНА

УДК: 616.329-002-085:616-005.4:612.826.33.018.2:616.8-009.836.14

УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ
РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ ТА СУПУТНЮ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ:
КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ СИНТЕЗУ МЕЛАТОНІНУ ТА ІНСОМНІЧНИХ
РОЗЛАДІВ

14.01.02- внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2017 р.

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України», м. Харків.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
ФАДЄЄНКО ГАЛИНА ДМИТРІВНА,
ДУ «Національний Інститут терапії
ім. Л.Т. Малої НАМН України», завідувач
відділу вивчення захворювань
органів травлення та їх коморбідності
з неінфекційними захворюваннями.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
ПАСІЄШВІЛІ ЛЮДМИЛА МИХАЙЛІВНА,
Харківський національний медичний
Університет МОЗ України,
завідувач кафедри загальної практики –
сімейної медицини та внутрішніх хвороб;

доктор медичних наук, професор
ОПАРІН ОЛЕКСІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ,
Харківська медична академія
післядипломної освіти МОЗ України
завідувач кафедри терапії, ревматології та
клінічної фармакології.

Захист відбудеться «_____» 201__ року о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України (61022, м. Харків, пр. Науки, 4).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету МОЗ України (61022, м. Харків, пр. Науки, 4).

Автореферат розісланий «_____» _____ 201__ р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04
доктор медичних наук, професор

Т.В. Фролова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТКА РОБОТИ

Актуальність теми. Для сучасного хворого характерна множинність супутніх захворювань, які можуть взаємно впливати на перебіг і клінічні прояви патологій (принцип суперпозиції). З віком частота поєднання декількох хронічних хвороб збільшується, що викликає певні труднощі у своєчасній діагностиці та підборі адекватного комплексного лікування.

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 (Приходько В.Ю. та співав., 2015).

Висока поширеність, існуюча тенденція до зростання захворюваності у всіх країнах світу, хронічний рецидивний перебіг і негативний вплив на психологічний стан хворого виділяють даний патологічний альянс серед інших коморбідних захворювань та визначають необхідність розробки нових алгоритмів діагностики й лікування, з урахуванням сучасних даних про особливості патогенезу поєднаної патології.

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 з боку функціонального стану ендотелію стравоходу та мікроциркуляції (Пікулев Д.В. та співав., 2012). На даний час є недостатньо вивченим взаємозв'язок між клінічною симптоматикою ГЕРХ, ступенем морфологічних уражень кардіального сфінктеру та функціональним станом кровотоку в гілках черевного відділу аорти, що живлять м'язи й слизову оболонку нижньої третини стравоходу, особливо на тлі атеросклеротичного процесу при ІХС (Кабанець Н.С., та співав., 2013).

Новим поглядом на патогенез ГЕРХ у поєднанні з ІХС є дослідження частоти й тяжкості порушень сну та тривожно-депресивних розладів у даних пацієнтів. Синдром обструктивного апное/гіпопное сну (СОАГС), як один з варіантів інсомнії, можна розглядати як фактор несприятливого перебігу обох захворювань (Shekelle P., 2015, Lee W., 2015). Гіпоксія, що виникає на тлі СОАГС, спричиняє численні функціональні, а згодом, й органічні порушення з боку серцево-судинної системи та органів травлення (Свіряєв Ю.В. та співав., 2012). На даний час сомнологія залишається досить новим напрямком в медицині, тому існують лише поодинокі дослідження про поєднання СОАГС із ГЕРХ або ІХС. Проте вже існують перші докази позитивного ефекту від лікування СОАГС у кардіологічних хворих та пацієнтів із ГЕРХ (Martinez D., 2011).

Величезну роль в патогенезі ГЕРХ та ІХС відіграють порушення синтезу ряду нейрогормонів, і, зокрема, мелатоніну. Доведено його участь в регуляції м'язової функції та проліферації клітин слизової оболонки ШКТ, вплив на тонус та проникність гладеньких м'язів кровоносних судин органів травлення (Сиресіна О.В. та співав., 2012, Mittal R., 2013). Розлади в структурі сну, що виникають при СОАГС, негативно впливають на процеси нічної продукції мелатоніну. Це

призводить до патологічного підвищення тонуусу симпатичної нервової системи, розвитку порушень з боку моторики стравоходу та зниженню тонуусу нижнього стравохідного сфінктеру, що сприяє виникненню та прогресуванню ГЕРХ (Qubty W., et al., 2014).

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 (Song Y., 2015). Все наведене вище свідчить про існування зв'язку між процесами синтезу мелатоніну, тяжкістю СОАГС та характером перебігу ГЕРХ та ІХС (Старостін Б.Д. та співав, 2011, Qaseem A. et al., 2015). Сучасні стандарти лікування пацієнтів з ГЕРХ та ІХС впливають на етіологічні та ряд патогенетичних факторів даних патологій, але погляд на особливості клінічних проявів коморбідної патології – ГЕРХ та ІХС через призму порушень продукції мелатоніну, наявності СОАГС, особливостей кровопостачання стравоходу є одним з нових та недостатньо вивчених наукових напрямків, й розробка терапевтичних заходів, спрямованих на корекцію вищенаведених патогенетичних ланок, позитивно впливатиме на терапевтичні стратегії ГЕРХ та ІХС, в цілому. Вирішенню означеної проблеми присвячено дослідницьку роботу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» на тему «Вивчити роль ендотеліальної дисфункції та запально-деструктивних процесів в стравоході в розвитку та прогресуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в поєднанні з ішемічною хворобою серця та розробити підходи до патогенетичного лікування цієї категорії хворих» (державний реєстраційний № 0113U001139). Здобувач приймала участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретуванні отриманих результатів дослідження, написанні наукових праць, впровадженні результатів дослідження у заклади практичної охорони здоров'я.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих на ГЕРХ та супутню ІХС на підставі аналізу взаємозв'язку клініко-морфологічних проявів коморбідної патології з порушеннями сну, кровопостачанням стравоходу та синтезом мелатоніну.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні **задачі**:

1. Вивчити особливості порушень сну та супутні з ними тривожно-депресивні розлади у пацієнтів з ізольованою гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та при поєднанні з ішемічною хворобою серця
2. Визначити частоту й тяжкість синдрому обструктивного апное/гіпопное сну у пацієнтів з ізольованою гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та при поєднанні з ішемічною хворобою серця
3. Порівняти особливості кровопостачання нижньої третини стравоходу в групах ізольованої гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та коморбідної патології

4. Дослідити взаємозв'язок ендоскопічних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з рівнем мелатоніну й тяжкістю обструктивного апное сну у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та супутню ішемічну хворобу серця
5. Розробити спосіб неінвазивної діагностики ендоскопічної форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих із супутньою ішемічною хворобою серця
6. Оцінити ефективність різних схем лікування пацієнтів із поєднанням гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ішемічної хвороби серця.

Об'єкт дослідження: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба в поєднанні з ішемічною хворобою серця.

Предмет дослідження: показники тяжкості клінічної симптоматики ГЕРХ, інсомнічних порушень, тривожно-депресивних розладів, параметри вираженості синдрому обструктивного апное сну, доплерографічні показники кровотоку у черевному стовбурі та верхній брижовій артерії, рівень метаболіту мелатоніну - 6-сульфатоксимелатоніну в ранковій сечі, комплекс заходів по корекції способу життя (дієтотерапія, лікувальна гімнастика), препарат мелатоніну - N-ацетіл-5-метокситриптамін в дозі 3 мг/добу на тлі патогенетичного медикаментозного лікування ГЕРХ у поєднанні з ІХС.

Методи дослідження: загальноклінічні, анкетування, лабораторні, інструментальні та аналітико-статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Доведено, що при однаковій давнині ГЕРХ пацієнти з коморбідною патологією мають більш тяжкі прояви інсомнії, тривожно-депресивних порушень, більш виражену симптоматику СОАГС, клінічні прояви ГЕРХ та нижчий рівень мелатоніну у порівнянні з хворими на ізольовану ГЕРХ.

Визначено зв'язок між рівнем мелатоніну, тяжкістю СОАГС та морфологічним станом слизової оболонки стравоходу – а саме – з ендоскопічною формою ГЕРХ та ступенем рефлюкс-езофагіту в групі хворих із супутньою ІХС.

Доведено, що у хворих на ГЕРХ та ІХС має місце хронічна ішемія нижньої третини стравоходу, що негативно впливає на морфо-функціональний стан означеної ділянки та клінічні прояви ГЕРХ.

Визначено вагомі анамнестичні, клінічні та антропометричні фактори ризику більш «агресивних» проявів СОАГС та депресивних розладів у хворих із поєднаною патологією.

Вважаючи наявність у пацієнтів із ГЕРХ та ІХС вірогідного зниження рівня мелатоніну, що негативно впливає на клінічний перебіг ГЕРХ, вираженість інсомнічних розладів, тривожно-депресивних зрушень та тяжкість СОАГС, було доведено клінічну ефективність додавання до стандартних схем терапії ГЕРХ та ІХС, затверджених вітчизняними рекомендаціями та настановами, препаратів мелатоніну та заходів щодо корекції способу життя хворого, які включають раціональне харчування, дозоване фізичне навантаження та вправи для тренування м'язів глотки й нижньої щелепи. Наукову новизну роботи підтверджено патентом України на корисну модель № 111984, UA, МПК (2016.01). G01N 33/48 (2006.01), A61B 10/00. Спосіб діагностування ерозивної або неерозивної гастроєзофагеальної

рефлюксної хвороби у хворих на ішемічну хворобу серця / Винахідник: О.В. Ізмайлова, Г.Д. Фадєєнко, О.О. Крахмалова, Є.Б. Радзішевська; Власник: О.В. Ізмайлова, Г.Д. Фадєєнко, О.О. Крахмалова, Є.Б. Радзішевська. – № у 2016 06483; заявл. 13.06.2016; опубл. 25.11.2016, Бюл. № 22.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблений спосіб діагностики тяжкості уражень слизової оболонки стравоходу дозволяє сімейним лікарям, терапевтам та гастроентерологам покращити якість діагностики форми ГЕРХ (неерозивної або ерозивної) у пацієнтів із супутньою ІХС та проводити моніторинг ефективності лікувальних заходів. Неінвазивність та висока діагностична цінність методу (чутливість - 90,9% при специфічності 76,1%) дозволяє застосовувати його в якості альтернативи інвазивному ендоскопічному методу.

Запропоновано шість інтегральних розрахункових показників кровотоку в гілках черевної аорти, які дозволяють лікарям закладів практичної ланки охорони здоров'я підвищити ефективність діагностики кровоплину у нижній третині стравоходу, морфологічного стану його слизової оболонки й функціональної спроможності кардіального сфінктеру та можуть бути використані в загальному діагностичному алгоритмі у хворих із поєднанням ГЕРХ та ІХС.

Виявлені у роботі висока частота наявності СОАГС у хворих на ГЕРХ та ІХС й залежність тяжкості клінічних проявів ГЕРХ від тяжкості СОАГС обумовлюють необхідність проведення скринінгової діагностики СОАГС в означеній когорті пацієнтів з метою більш чіткого розуміння подальшої терапевтичної тактики.

Розроблені в дисертаційній роботі схеми терапії, які ґрунтуються на поєднанні існуючих стандартів лікування ГЕРХ та ІХС із додаванням 4-тижневого курсу терапії препаратом мелатоніну, раціональної дієтотерапії, регулярного виконання вправ для відновлення тону м'язів глотки дозволяють лікарю суттєво поліпшити психоемоційний стан хворого вже наприкінці першого місяця лікування й зменшити тяжкість клінічної симптоматики ГЕРХ, проявів СОАГС та покращити кровопостачання нижньої третини стравоходу наприкінці 24-х тижневого періоду лікування.

Результати дослідження впроваджено в роботу ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» (м. Харків), ДУ «НІТ ім. Л.Т. Малої НАМН України», відділення гастроентерології (м. Харків), Близнюківської центральної районної лікарні (м. Близнюки), Черкаської обласної лікарні (м. Черкаси), Житомирської обласної лікарні (м. Житомир), Чернівецької обласної клінічної лікарні (м. Чернівці), гастроентерологічного та терапевтичного відділень міської клінічної лікарні №1 (м. Вінниця), Загальнотерапевтичної та Гастроентерологічної клінік Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону (м. Вінниця), Рівненської обласної лікарні (м. Рівне).

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно визначила мету та завдання дослідження, розробила дизайн дослідження, карту обстеження пацієнтів, провела відбір тематичних хворих згідно критеріїв включення та забезпечила їх обстеження, оформила первинну медичну документацію, сформувала електронну базу даних. Здобувач провела повний аналіз результатів дослідження, оцінювала показники у динаміці лікування, забезпечила статистичну обробку даних, особисто

сформулювала висновки та практичні рекомендації, забезпечила впровадження результатів дослідження до практичної діяльності лікувальних закладів.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень, що викладені в дисертації, доповідалися та обговорювалися на V міжнародній науково-практичній конференції молодих учених: «Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини», яка присвячена Міжнародному дню науки (Вінниця, 15-16 травня 2014 р.); 25-the European Students Conference «Rethinking Medical Research (Berlin, 17-20 September 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів» (Харків, 6 листопада 2014 р.); науково-практичній конференції «Современные лечебно-диагностические технологии и стандарты при заболеваниях внутренних органов» (Ташкент, 26-27 листопада 2014 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Роль та місце медицини у забезпеченні здоров'я людини у сучасному суспільстві» (Одеса, 21–22 листопада 2014 р.); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття» (Харків, 23-24 квітня 2015 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення» (Київ, 6-7 листопада 2015 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук», присвяченій пам'яті академіка Л. Т. Малої (Харків, 21 квітня 2016 р.); конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю В.Ю. Ахундова (Азербайджан, Баку, 12–13 травня, 2016 р.); the European Respiratory Society International Congress (London, 3-7 september 2016); XVII Національному Конгресі кардіологів України (Київ, 21-23 вересня 2016 р.)

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових робіт, у тому числі, – 7 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (2 – одноосібно); 1 державний патент України на корисну модель; 12 тез у матеріалах наукових конгресів, з'їздів і конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 139 сторінках принтерного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу клінічної характеристики хворих і методів дослідження, розділу із викладенням отриманих результатів та їхнього обговорення, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатків, списку використаних джерел літератури, що містить 144 найменування, із них 71 – кирилицею, 73 – латиницею. Робота ілюстрована 14 таблицями та 40 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Відповідно до мети та задач дослідження було обстежено 94 пацієнти, які знаходились на стаціонарному та амбулаторному лікуванні в Державній Установі «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України» з приводу ізольованої ГЕРХ та ГЕРХ у поєднанні з ІХС.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: діагностовані в анамнезі ГЕРХ та стабільна стенокардія I-III ф.кл. за Канадською класифікацією кардіологів (1999 р). ГЕРХ було верифіковано згідно критеріїв Монреальського консенсусу 2006 р. та Європейського (Gstaad Treatment Guidelines) керівництв 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 р. Стравохідні прояви та діагностику форми ГЕРХ - неерозивна (НЕРХ) або ерозивна (ЕРХ) ступенів А,В,С,Д 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, злоякісні та доброякісні новоутворення ШКТ); інфікованість на Н.рулогі, цукровий діабет, органічні психічні захворювання та неопластичні процеси, при яких доведені зміни у метаболізмі мелатоніну, тяжкі захворювання легенів із наявністю легеневої недостатності, хворі на гострий коронарний синдром, хворі на ІХС, що перенесли гострий інфаркт міокарда лівого шлуночка (ІМ ЛШ) менш ніж за 6 місяців до моменту включення в дослідження, та хворі на стабільну стенокардію із симптомами серцевої недостатності (СН) III- IV ф кл. за NYHA.

Пацієнтів було розподілено на дві групи: в групу I (основну) увійшло 65 пацієнтів із поєднанням ГЕРХ та ІХС, в групу II (порівняння) – 29 пацієнтів з ізольованою ГЕРХ. Серед обстежених групи I було 54 чоловіки (83 %) та 11 жінок (17%). Вік хворих I групи коливався в межах 32-89 років; медіана (Me) 63 роки, середній вік – $61,57 \pm 11,37$ рр. В групу II (порівняння) увійшли 29 пацієнтів з ізольованою ГЕРХ: 17 чоловіків (59%) та 12 жінок (41%). Вік хворих другої групи коливався в межах 34-79 років; медіана 61 рік, середній вік становив – $59,52 \pm 11,18$ рр. Давність ГЕРХ серед пацієнтів групи I коливалась в межах від 0,5 до 11 років; медіана - 4 роки, в середньому, $4,12 \pm 2,25$ років. Відповідно стаж ГЕРХ в групі II коливався в межах від 1 до 7 років; медіана 3 роки, в середньому, $3,62 \pm 1,73$ роки.

Серед хворих групи I у 21 (32,3 %) пацієнтів діагностовано НЕРХ та у 44 хворих діагностовано ерозивну форму хвороби: 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. В групі II у 17 (58,6 %) хворих діагностовано НЕРХ, ерозивну ГЕРХ – у 12 (41,4 %) хворих: в тому числі - РЕ ступеня А - у 7(24,2%) та РЕ ступеня В - у 5 (17,2 %) випадках. Давність ІХС в групі I коливалась в межах від 1 до 21 року; Me – 6 років, середній показник - $7,07 \pm 4,61$ рр. СС I ф.кл. мала місце у 2 (3%) хворих, II ф. кл. - у 18 (27%) хворих й III ф кл. у 45 (70%) хворих. ІМ ЛШ в анамнезі мали 13 (20%) пацієнтів, СН I ф.кл. за NYHA - 23 (35%) хворих, СН II ф кл. за NYHA – 42 (65%) хворих.

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

До підгрупи IA було віднесено 21 (32,3%) хворих на ГЕРХ та ІХС, що мали

ознаки НЕРХ: 9 (42,9%) чоловіків та 12 (57,1%) жінок, віком 43-75 років; Me - 60 р., середній вік по групі становив – $60,82 \pm 8,62$ рр. До підгрупи ІБ увійшли 44 (67,7%) пацієнтів, що мали ерозивну форму хвороби: 28 (42,9%) чоловіків та 16 (57,1%) жінок, віком 32-89 років; Me - 64 р., середній вік по групі становив – $61,93 \pm 12,54$ рр. 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 (I та II) та підгрупи (ІА та ІБ) статистично не відрізнялись ($p > 0,05$).

Усім хворим було проведено загальноклінічне обстеження, яке включало: збір 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 р.).

З метою дослідження порушень сну використовували загальноприйняті валідизовані опитувальники: анкету бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну (СХС, Вейн О. М., Левін Я. І., 1998); епвортську шкалу сонливості (ЕШС); шкалу-опитувальник Бека (шкала депресії Бека (ШДБ)).

Для діагностики синдрому нічного обструктивного апное/гіпопное сну (СОАГС), як однієї з можливих причин інсомнії, застосовували скринінгову методику інструментальної діагностики СОАГС згідно з рекомендаціями American College of Physicians, 2013. Аналізували: індекс апное/гіпопное (АІІ), індекс обструктивних подій (ОАІІ), індекс фрагментації сну (ААІ), індекс кардіального ризику (СРІ). Наявність СОАГС діагностували при значенні АІІ ≥ 5 .

Неінвазивну оцінку гемодинаміки в судинах черевної порожнини проводили за допомогою доплерографії в триплексному режимі на ультразвуковому апараті експертного класу «Philips IU 22» (USA), за допомогою конвексного датчику 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-СОМ) в ранковій сечі з допомогою імуноферментного методу (ELIZA).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою інтегрованого пакету 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 якщо рівень їхньої значущості був $p < 0,05$. Дані у тексті представляли у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M(SD)), а

також у вигляді медіани (Me) як характеристики центральної тенденції, й 25-го (LQ) та 75-го (UQ) процентилів як показників розкиду, (Me (LQ÷ UQ)).

Результати дослідження. Розлади сну мали місце у 48 (73,84%) хворих на ГЕРХ (група I) та ІХС проти 7(24,13 %) пацієнтів з ізольованою ГЕРХ (група II). Хворі з групи I мали більш тяжкі порушення сну й рівень депресії у порівнянні з хворими з групи II. Середній показник відповідей на анкету СХС в групі I дорівнював 17,75(1,98) балів проти 18,59(1,12) балів в групі II, 8(13÷22), $p=0,044$. В 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.

В групі II на тривалий час засинання вказали 34,48 % хворих, коротку тривалість сну – 37,93 %, часті нічні пробудження - 31,03 %, численні та тривожні сновидіння – 27,59 % осіб. На погану й дуже погану якість сну скаржилися лише 13,65 % хворих з групи II.

Аналіз відповідей на ЕШС продемонстрував відсутність денної сонливості у 44 (67,69 %) хворих з групи I та у 24 (82,76 %) хворих з групи II. На денну сонливість помірного ступеня страждало вдвічі більше пацієнтів з групи I. Так, відповіді у діапазоні 11–15 балів, які вказують на наявність помірно денної сонливості, мали 21 (32,31 %) хворих з групи I й лише 5 (17,3 %) хворих з групи II. В цілому ж, вірогідних відмінностей за означеним параметром не відбувалося ($p=0,103550$).

Депресивні розлади виявлено у 38 (58,46 %) пацієнтів I групи і лише у 8 (27,59 %) пацієнтів з групи II. В групі I приблизно з однаковою частотою реєстрували легкий ступінь (субдепресію) - у 20 (30,77 %) хворих та депресію помірного ступеня – у 16 (24,62 %) хворих, тоді як в групі II мала місце лише помірна депресія - у 8 (27,59 %) осіб. Серед хворих групи I також зустрічалася помірна депресія – у 2-х (3,07%) випадках. Україн-важка депресія, яка потребує лікування у фахівців належного профілю, була відсутня в обох групах. В цілому, у пацієнтів з групи I середній показник ШДБ дорівнював $11,89\pm 4,38$ балам, 11 (8÷16) проти $8,86\pm 1,30$ балів, 9 (7÷12) в групі II відповідно, $p= 0,004207$.

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

СОАГС був діагностований у 48 (73,84%) хворих з групи I проти 7(24,13%) хворих з групи II. В групі I АНІ дорівнював: 8 (4,9÷15,2) п/год, мінімальне й максимальне значення показника коливалося - від 0 до 74 п/год. В групі II АНІ дорівнював: 2,9 (1,44÷4,56) п/год, коливання значень від 0,05 до 24,9 п/год, $p<0,001$. ОАНІ в групі I дорівнював: 4,1 (2,5÷8,3) п/год, при мінімальному значенні 0 п/год й максимальному – 70,5 п/год. В групі II він становив: 2,1 (0,7÷3,1) п/год й колювався в межах від 0 до 7,3 п/год, $p<0,001$, ААІ становив: 11,2 (4,6÷18,7) п/год й

коливався в межах від 0 до 67,3 п/год. В групі II ААІ дорівнював: 2,9 (1,9÷7,1) п/год, з мінімальним значенням – 0,05 п/год й максимальним – 21,1 п/год ($p < 0,001$). Пацієнти з групи I також мали набагато вищий СRI: 0,12 (0,01÷0,6), розмах значень якого становив від 0 до 2,5. Хворі з групи II мали наступні значення СRI: 0,01 (0,01÷0,04), мінімум – 0 й максимум – 0,89 ($p = 0,003$). В групі I було встановлено вірогідну 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, навпроти, підвищуються у порівнянні із хворими на ізольовану ГЕРХ ($p < 0,01$).

Був проведений порівняльний аналіз особливостей кровотоку в двох підгрупах пацієнтів з коморбідною патологією - підгрупах IA і IB. При співставленні параметрів кровотоку в ЧС й ВБА було встановлено наступні статистичні відмінності між підгрупами.

Таблиця 1.

Доплерографічні параметри кровотоку в ЧС і ВБА в підгрупах IA і IB

Параметр	Підгрупа IA n=21	Підгрупа IB n=44	p
ЧС Vmax (см/с)	55(54÷59)	50,5(49,0÷54,5)	$p < 0,05$
ЧС Vvol (мл/хв)	455 (419÷ 481)	418,0(382,5÷ 432,5)	$p < 0,05$
ЧС RI	0,67(0,62÷ 0,71)	0,78(0,69÷ 0,85)	$p < 0,01$
ВБА Vmax (см/с)	73(69÷ 79)	65,0(62,5÷ 72,5)	$p < 0,05$
ВБА Vvol (мл/хв)	452(412÷ 499)	437,0(346,5÷ 442,5)	$p < 0,05$
ВБА RI	0,60(0,56÷ 0,70)	0,70(0,67÷ 0,71)	$p < 0,05$

Швидкісні показники кровотоку в ЧС і ВБА були вірогідно нижчими у пацієнтів з підгрупи IB, з більш тяжкими морфологічними ураженнями стравоходу, а індекси судинної резистентності, навпаки, зростали.

Було проведено кореляцію ультразвукових параметрів з рядом клінічних показників в підгрупах IA і IB. В підгрупі IA встановлено статистично значущу кореляцію (коефіцієнт кореляції Спірмена) між віком пацієнта і ЧCRI ($r = 0,442$; $p < 0,01$), та ВБАmax ($r = 0,417$; $p = 0,049$). ЧCRI також вірогідно корелював з ІМТ ($r = 0,555$; $p = 0,008$).

В підгрупі IA також визначено вірогідні зв'язки між тяжкістю клінічної симптоматики ГЕРХ та: ЧСVmax ($r = - 0,514$; $p = 0,0042$), ЧСVvol ($r = - 0,530$; $p = 0,0031$), ЧCRI ($r = 0,408$; $p = 0,027$), ВБАVvol ($r = - 0,473$; $p = 0,009$). Максимальна і об'ємна швидкості кровотоку в ВБА і ЧС залежали від наявності ІМ ЛШ в анамнезі: ЧСVvol ($p = 0,0041$), ВБАVmax ($p < 0,001$), ВБАVvol ($p = 0,004$). ЧСVvol 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 ЧСVvol ($r=-0,545$; $p=0,0022$) та ВБАVvol ($r=-0,436$; $p=0,0179$). В підгрупі ІБ встановлено вірогідну кореляцію між віком пацієнта й ЧСRI ($r=0,405$; $p=0,006$), наявністю в анамнезі ІМ ЛШ та: ВБАVvol ($r=-0,575$; $p<0,001$), ВБАVmax ($r=-0,700$; $p<0,001$), ЧСVvol ($r=-0,463$; $p<0,001$). Визначено зв'язок ВБАVmax з СН НУНА ($r=-0,385$; $p=0,009$) та ф. кл. стабільної стенокардії ($r=-0,424$; $p=0,004$). Виявлено кореляцію між ВБАVvol та ІМТ ($r=-0,522$; $p<0,001$). Показник жорсткості ВБА, як наслідок її атеросклеротичного ремоделювання (ВБА RI), в підгрупі ІБ вірогідно 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 рівням мелатоніну, тяжкістю СОАГС та різними формами перебігу ГЕРХ у пацієнтів із супутньою ІХС був проведений порівняльний аналіз рівнів 6-SOM в сечі та основних параметрів СОАГС в підгрупах ІА і ІБ.

Було встановлено, що середні значення 6-SOM вірогідно різняться у пацієнтів з підгрупи ІБ із різним ступенем РЕ ($p=0,023$): у хворих на РЕ ступеня А рівень 6-SOM становив: 8,7 (5,9÷14,8) нг/мл, мінімальне й максимальне значення відповідно - 2,0 нг/мл и 18,1 нг/мл, у хворих на РЕ ступеня В: 3,0 (2,4÷9,0) нг/мл, мінімальне та максимальне значення - 1,7 нг/мл та 16,5 нг/мл відповідно, у хворих на РЕ ступеня С - середнє значення співпало з медіаною - 2,05 нг/мл, мінімальне значення й максимальне значення - 2,0 нг/мл й 2,1 нг/мл відповідно.

Рівень 6-SOM, в цілому, в групі пацієнтів з ГЕРХ та ІХС вірогідно 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-SOM й тяжкістю інсомнії в залежності від форми ГЕРХ ($p<0,01$) та ступеня РЕ ($p=0,023$).

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

Так, АНІ, як інтегральний показник тяжкості СОАГС, дорівнював в підгрупі ІА 5 (5÷9) п/год, мінімальне й максимальне значення - від 0 до 21 п/год. У хворих з 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. В підгрупі ІБ ОАНІ дорівнював 5(3÷17) п/год, коливання значень від 0 до 71 п/год. Індекс нічних збуджень, ААІ, в підгрупі ІА становив 5 (3÷11) п/год, коливання значень від 2 до 37 п/год. ААІ в підгрупі ІБ дорівнював 13(6÷22) п/год, коливання значень від 0 до 68 п/год. СRI в підгрупі ІА становив 0 (0÷0,1), мінімальне й максимальне значення від 0 до 0,52 відповідно. СRI в 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 рядом параметрів СОАГС й наступними клінічними показниками: АНІ та ІМТ ($r=0,693$; $p<0,01$), АНІ та 6-SOM ($r=-0,68$; $p<0,01$), АНІ та вік ($r=0,516$; $p=0,016$), ОАНІ ті ішемічний стаж ($r=0,475$; $p=0,029$) АНІ й тривалість ГЕРХ ($r=0,473$; $p=0,030$). 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, вірогідно корелювали з рівнем мелатоніну: АНІ та 6-COM, ($r=-0,62$; $p<0,01$); ОАНІ та 6-COM ($r=-0,419$; $p=0,004$), СRI та 6-COM ($r=-0,373$; $p=0,012$); 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 симптоматики ГЕРХ й АНІ ($r=0,503$; $p<0,01$), тривалістю ГЕРХ та СRI ($r=0,297$; $p=0,049$) тривалістю ІХС та СRI ($r=0,421$; $p=0,004$). Було виділено діагностичні параметри СОАГС, що корелюють із ступенем РЕ в підгрупі ІБ (ККУ). Ними були: АНІ ($p=0,170$); АAI ($p=0,078$), СRI ($p=0,080$).

Відомо, що основним діагностичним методом оцінки стану стравоходу є ендоскопічне дослідження, проте означений метод є інвазивним, коштовним та не завжди може бути виконаний, особливо в якості моніторингу стану пацієнта з метою оцінки ефективності лікування. Проведення ендоскопії утруднено у пацієнтів з тяжкою соматичною патологією, при декомпенсації ІХС, тощо.

В дисертаційній роботі було розроблено альтернативний спосіб діагностування форми перебігу ГЕРХ шляхом визначення методами факторного аналізу серед усіх параметрів, які були досліджені у 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, рівень 6-COM, результати анкетування за опитувальниками: СХС, ЕШС, ШДБ, тяжкість симптомів ГЕРХ (ГС), а також параметри СОАГС: АНІ, АAI, СRI було обчислено для кожного пацієнта у дослідженні.

Використовуючи метод бінарної логістичної регресії, розраховували коефіцієнти. Показники вимірів та розрахунків, що були отримані, вводили в формулу:

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

де $z = b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_n \times x_n + b_0$, 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 — деяка константа. В результаті було доведено, якщо значення $P \geq 0,5$, слід діагностувати ерозивну ГЕРХ, а якщо $P < 0,5$, діагностують НЕРХ. Побудова і тестування моделей проводилися в статистичному середовищі SPSS; з 21 пацієнта без ерозивних уражень стравоходу тестом були визнані такими 16 пацієнтів. Чутливість тесту склала 90,9% при специфічності 76,1%.

З використанням отриманих коефіцієнтів моделі бінарної логістичної регресії, розраховували показник ступеня z у формулі розрахунку ймовірності P :

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

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

Присутність деяких факторів, які здатні впливати на патогенез коморбідної

патології – ГЕРХ та ІХС, а саме – інсомнія, в тому числі й СОАГС, порушення синтезу мелатоніну, трофічні ураження стравоходу, обумовлені зниженням його кровопостачання, обумовили необхідність дослідження комплексу лікувальних заходів, які доповнюють вже існуючі стандарти лікування ГЕРХ та ІХС.

Патогенетичне лікування ГЕРХ проводили згідно з рекомендаціями «Уніфікованого клінічного протоколу... медичної допомоги хворим на ГЕРХ», затвердженого Наказом МОЗ України № 943 від 31.10.2013р. Лікування ІХС проводили згідно рекомендаціям Європейського товариства кардіологів щодо менеджменту хворих стабільною ІХС та заснованих на цьому документі рекомендаціях Українського наукового товариства кардіологів, 2014.

Враховуючи доведений негативний вплив деяких груп антиішемічних препаратів на перебіг ГЕРХ (нітратів та блокаторів повільних кальцієвих каналів), в якості антиішемічної терапії пацієнтам призначали β-адреноблокатор бісопролол, який є оптимальним з точки зору ймовірності виникнення патологічних шлунково-стравохідних рефлюксів. Добову дозу препарату призначали в залежності від цільової частоти серцевих скорочень. В середньому, по групі, добова доза бісопрололу становила 5 мг на один прийом.

Хворим рекомендували приймати препарат мелатоніну - N-ацетіл-5-метокситриптамін в дозі 3 мг/добу за 30-40 хвилин перед сном, протягом 4-х тижнів, а також вживати комплекс заходів щодо корекції способу життя, що включав призначення дієтичного харчування й комплексу фізичних вправ, що рекомендовані для пацієнтів із СОАГС та спрямовані на зміцнення м'язів глотки.

З урахуванням того, що всі пацієнти, що були включені у дослідження, мали надлишкову масу тіла, їм рекомендували зменшити енергетичну цінність раціону на 300-500 ккал на добу, що призводить до зменшення маси тіла на 0,25-0,5 кг за тиждень. Метою було зниження ваги пацієнта на 10% протягом 6 місяців спостереження. Пацієнтам рекомендували щоденну дозовану ходу й ранкову гігієнічну гімнастику, згідно існуючих рекомендацій по корекції способу життя для хворих із ГЕРХ та ІХС.

З метою оцінки прихильності до рекомендованого лікування пацієнтам пропонували відмічати ті пункти лікування, які вони постійно виконували, а саме: перехід на рекомендований β-адреноблокатор (бісопролол) в добовій дозі 5 мг, (під час обробки результатів означена складова терапії була відмічена як буква Б); прийом мелатоніну, (М); дієтотерапія, (Д), комплекс гімнастики, (Г). Виконання пункту рекомендацій пацієнтом характеризували як 1, невиконання - як 0. Загалом було проведено 4 візити пацієнтів (візит включення, на 4, 8, 12 та 24 тижнях дослідження), на яких оцінювали комплайнс хворого до обраного лікувального алгоритму.

Походячи з цього, всіх пацієнтів було розподілено на 9 груп, в залежності від їхньої прихильності до тих або інших складових комплексу лікувальних заходів. Було виділено ряд діагностичних параметрів, які статистично значуще змінювались протягом комплексного підходу до лікування. Ступінь динаміки показників зони інтересу оцінювали за відносною шкалою, за формулою:

$$\%d\P = (\Pi_{\text{до}} - \Pi_{\text{після}}) / \Pi_{\text{до}} \cdot 100\%,$$

де $\Pi_{\text{до}}$ – значення показника до лікування, $\Pi_{\text{після}}$ – значення показника

наприкінці лікування. Таким чином оцінювали відсоток відносної динаміки для всіх параметрів, які реєстрували під час проведення планових візитів.

Через 4 тижні (на візиті 2) було встановлено вірогідну динаміку результатів анкетування за шкалою-опитувальником депресії Бека. % d ОДБ₁₋₂ сягав 17%, а верхня межа інтерквартильного розмаху становила 33%. Статистичний рівень значущості дорівнював $p=0,0760$. Найбільш впливала на показник % d ОДБ₁₋₂ схема лікування Б0М1Г0Д0, тобто саме 4-х-тижневий курс лікування препаратом мелатоніну - N-ацетіл-5-метокситриптаміном - довів свою ефективність щодо поліпшення психоемоційного стану хворих на ГЕРХ та ІХС.

Через 24 тижні було встановлено статистично значущу динаміку показників, що характеризували тяжкість СОАГС: % d АНІ₁₋₄ дорівнював 38%, а верхня межа інтерквартильного розмаху становила 62%. Для % d ОАНІ₁₋₄ - аналогічні показники становили, відповідно, 28% й 68%, для % d ААІ₁₋₄ – 38% і 90%, для % d СRІ₁₋₄ – 60% і 100%. В цілому, статистичний рівень значущості становив: для % d АНІ₁₋₄ ($p=0,0136$); для % d ОАНІ₁₋₄ ($p=0,0005$); для % d ААІ₁₋₄ ($p=0,0137$); для % d СRІ₁₋₄ ($p < 0,001$) відповідно. Виявлено погіршення показників тяжкості СОАГС (% d АНІ₁₋₄ та % d ОАНІ₁₋₄), в групі Б0М0Д0Г0 наприкінці спостереження. В групах Б0М0Д0Г0 і Б1М0Д0Г0 зареєстровано також негативну динаміку % d СRІ₁₋₄, що доказує ефективність додавання до базисної терапії ГЕРХ й ІХС препаратів мелатоніну та заходів щодо покращення стану життя хворого.

Наприкінці дослідження було також отримано вірогідно кращі результати відповідей пацієнтів під час анкетування на предмет скринінгу ГЕРХ (%d ГС₂₋₄) та за шкалою суб'єктивних характеристик сну (%d СХС₂₋₄) у порівнянні з результатами візиту 2. Так, відносний відсоток динаміки показника %d ГС₂₋₄ сягав на візиті 4 – 28%, а верхня межа інтерквартильного розмаху становила 21%. Покращення клінічної симптоматики ГЕРХ було найбільшим в групі Б1М1Д1Г1. Статистичний рівень значущості для %d ГС₂₋₄ становив $p < 0,05$. Трохи менш, але теж достатньо ефективними, були схеми терапії - Б0М1Д1Г0, Б0М1Д1Г1 і Б0М1Д0Г0.

Погіршення клінічних симптомів ГЕРХ спостерігали наприкінці дослідження у пацієнтів, яких було віднесено до схеми терапії Б0М0Д0Г0. Зменшення проявів інсомнії наприкінці спостереження, яке відображала статистично значуща позитивна динаміка показника %d СХС₂₋₄ (між другим та четвертим візитами пацієнта), також спостерігали в групі Б1М1Д1Г1. На означеній схемі лікування відносний відсоток динаміки показника %d СХС₂₋₄ дорівнював 19%, а верхня межа інтерквартильного розмаху – 11,8% ($p < 0,05$). Досить ефективними виявилися також схеми лікування Б0М1Д1Г1 і Б0М1Д1Г0.

Крім цього, наприкінці періоду спостереження за хворими було виявлено вірогідно позитивну динаміку характеристик кровотоку у гілках черевної аорти (ЧС й ВБА), які є відповідальними за живлення нижньої третини стравоходу ($p < 0,05$).

Таким чином комплексний підхід до терапії пацієнтів з ГЕРХ та ІХС із додаванням до базисної терапії 4-х-тижневого курсу лікування препаратом мелатоніну - N-ацетіл-5-метокситриптаміном у дозі 3 мг/добу, регулярних фізичних навантажень, рекомендованих для пацієнтів з ІХС, дієтичного харчування й комплексу вправ для тренування м'язів глотки (схема Б1М1Д1Г1), а також корекція β -адреноблокатору із призначенням біспрололу можна рекомендувати в якості

оптимального лікування, що позитивно впливає на ряд патогенетичних ланок означених коморбідних захворювань.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі вирішено актуальне питання внутрішньої медицини, а саме – удосконалено підходи до лікування хворих на ГЕРХ та супутню ІХС, що дозволяє позитивно впливати на прояви інсомнії і, зокрема, синдром обструктивного апное сну, нормалізувати обумовлені інсомнією тривожно-депресивні розлади, рівень мелатоніну, покращити кровопостачання стравоходу та клінічну симптоматику ГЕРХ, в цілому.
2. Поєднання ГЕРХ та ІХС негативно впливає на такі показники, як сон та психоемоційний стан хворого. Розлади сну мають місце у 61,54 % пацієнтів із коморбідною патологією у порівнянні із 44,83 % хворих на ізольовану ГЕРХ. В групі поєднаної патології тяжкість інсомнії та депресії більш виражена, залежить від віку, стажу ІХС, індексу маси тіла хворого й тяжкістю клінічної симптоматики ГЕРХ.
3. СОАГС має місце у 73,84% хворих на ГЕРХ та ІХС у порівнянні з 24,13% пацієнтів з ізольованою ГЕРХ. Тяжкість СОАГС більш виражена в групі поєднаної патології. В обох групах виявлено взаємозв'язок між основними показниками СОАГС й віком, індексом маси тіла та клінічною симптоматикою ГЕРХ. У хворих на ГЕРХ та ІХС тяжкість СОАГС також пов'язана із ендоскопічною формою ГЕРХ та ішемічним стажем хворого.
4. У пацієнтів з ГЕРХ та ІХС відбувається вірогідне зниження швидкісних параметрів кровотоку в черевному стовбурі та верхній брижовій артерії, а також підвищення індексів резистентності означених судин у порівнянні з хворими на ізольовану ГЕРХ. Значущі порушення кровотоку у зазначених артеріях мають місце у коморбідних хворих з ерозивною формою ГЕРХ. Виявлені зниження швидкісних параметрів кровотоку й підвищення судинної жорсткості артерій, із басейну яких відбувається кровопостачання нижньої третини стравоходу, надають підставу стверджувати, що при поєднанні ГЕРХ та ІХС має місце хронічна ішемія означеної ділянки травного тракту, яка суттєво впливає на стан слизової оболонки стравоходу.
5. У хворих на ГЕРХ та супутню ІХС рівень метаболіту мелатоніну – 6 СОМ вірогідно нижчий ніж у хворих на ізольовану ГЕРХ. У пацієнтів з коморбідною патологією, що мають ерозивну форму ГЕРХ, рівень метаболіту мелатоніну - 6-СОМ вірогідно нижчий ніж у «коморбідних» хворих з неерозивною формою ГЕРХ. Середні значення 6-СОМ вірогідно різняться у пацієнтів із супутньою ІХС та різними ендоскопічними стадіями ерозивного езофагіту. СОАГС діагностовано у 34,5% хворих на ГЕРХ та ІХС та у 84,1% хворих з ерозивною ГЕРХ та ІХС. Хворі на ерозивну ГЕРХ та ІХС мають більш тяжкі прояви СОАГС. У «коморбідних» пацієнтів незалежно від ендоскопічної форми ГЕРХ тяжкість СОАГС залежить від рівня 6-СОМ.

6. Запропонований неінвазивний спосіб діагностики ендоскопічної форми ГЕРХ шляхом визначення ряду клініко-анамнестичних показників, вимірювання рівня метаболіту мелатоніну – 6-СОН, проведення анкетування для визначення тяжкості ГЕРХ, інсомнії та тривожно-депресивних розладів, а також скринінг-діагностики СОАГС має високу діагностичну цінність щодо оцінки тяжкості ГЕРХ та моніторингу ефективності лікування у пацієнтів із поєднаною патологією. Чутливість тесту складає 90,9% при специфічності 76,1%.
7. Додавання до патогенетичного лікування ГЕРХ та ІХС препарату мелатоніну та регулярні фізичні навантаження вірогідно поліпшують психоемоційний стан хворих вже наприкінці першого місяця лікування. Найбільш ефективно впливає на клінічну симптоматику ГЕРХ й тяжкість СОАГС та кровоплин в нижній третині стравоходу у віддаленому періоді (24 тижні) схема лікування БІМІДІГ1, що включає корекцію бета-адреноблокатору з призначенням бісопрололу, 4-тижневе лікування препаратом мелатоніну - N-ацетіл-5-метокситриптаміном, раціональну дієтотерапію, регулярне виконання вправ для відновлення тону м'язів глотки.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Алгоритм обстеження хворого на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця рекомендується доповнити анкетуванням з метою виявлення ознак порушень сну та супутніх їм депресивно-тривожних розладів, що негативно впливають на перебіг означених коморбідних захворювань. При виявленні ознак інсомнії, по результатах анкетування, пацієнтам слід провести скринінг-діагностику СОАГС.
2. Пацієнтам з ГЕРХ та супутньою ІХС з метою оцінки ефективності патогенетичного лікування ГЕРХ рекомендується проводити моніторинг кровотоку в гілках черевної аорти, які живлять слизову оболонку й м'язи нижнього стравохідного сфінктеру (черевному стовбурі та верхній брижовій артерії) методом доплерографії.
3. З метою більш ефективного моніторингу стану слизової оболонки стравоходу на тлі лікувальних заходів у пацієнтів із коморбідною патологією діагностичний алгоритм ГЕРХ рекомендується доповнити розробленим в дисертаційній роботі способом неінвазивної діагностики ендоскопічної форми ГЕРХ, який має невисоку собівартість, можливість багаторазового виконання та високу діагностичну цінність.
4. Терапевтичні підходи у пацієнтів з ГЕРХ та ІХС, окрім етіопатогенетичного лікування, що передбачене сучасними стандартами, рекомендується доповнити заходами, спрямованими на корекцію проявів інсомнії та тривожно-депресивних розладів.
5. У хворих на коморбідну патологію, які мають наведені вище несприятливі фактори, оптимальним є додавання до стандартної етіопатогенетичної терапії

ГЕРХ та ІХС курсу лікування препаратом мелатоніну - N-ацетіл-5-метокситриптаміном в добовій дозі 3 мг протягом 4-х тижнів, а також заходи щодо модифікації способу життя (корекція ваги та спеціальні тренування м'язів глотки).

СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Измайлова О.В. Рівень мелатоніну у хворих на ізольовану ГЕРХ та хворих на ГЕРХ у поєднанні з ішемічною хворобою серця та його зв'язок з клініко-морфологічними особливостями патології / Г.Д. Фадеєнко, О.В.Измайлова // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – Т. 80. – № 6. – С. 25–31. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)*.
2. Измайлова О.В. Гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба та ішемічна хвороба серця: сучасні погляди та невирішені питання коморбідності/ Г.Д. Фадеєнко, О.В. Измайлова // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 4. – С. 109–117. *(Здобувачем проведено огляд сучасної літератури з проблеми, набір матеріалу, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовку матеріалів до друку)*.
3. Измайлова Е.В. Особенности нарушений сна и депрессивные расстройства у пациентов с изолированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и в сочетании с ишемической болезнью сердца / Г.Д. Фадеєнко, Е.В. Измайлова, Е.О. Крахмалова // Scientific Journal «ScienceRise». – 2015. – Vol. 10. – № 3(15). – С. 145-153. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, клінічне обстеження хворих, обробку та аналіз отриманих результатів)*.
4. Измайлова Е.В. Связь между параметрами кровотока в ветвях брюшной аорты и особенностями течения коморбидной патологии – гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца / Г.Д.Фадеєнко, Е.О. Крахмалова, Е.В.Измайлова // Серце і судини. – 2016. – № 2. – С. 38-43. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, обробку та аналіз отриманих результатів, підготовку статті до друку)*.
5. Измайлова Е.В. Связь эндоскопических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с уровнем мелатонина и тяжестью обструктивного апноэ сна / Е.О.Крахмалова, Г.Д.Фадеєнко, Е.В.Измайлова // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – № 2. – С. 19–24. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, обстеження хворих, обробку та аналіз отриманих результатів, підготовку статті до друку)*.
6. Измайлова Е.В. Новые патогенетические подходы в лечении пациентов с сочетанием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца / Е.В. Измайлова // Український терапевтичний журнал. – 2016. – № 3. – С. 56–66.
7. Измайлова Е.В. Частота и тяжесть синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с изолированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и при

- сопутствующей ишемической болезни сердца / Е.В.Измайлова // Сучасна гастроентерологія. – 2016. – № 5. – С. 24–29.
8. Патент на корисну модель № 111984, UA, МПК (2016.01). G01N 33/48 (2006.01), A61B 10/00. Спосіб діагностування ерозивної або неерозивної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на ішемічну хворобу серця / Винахідник: О.В. Измайлова, Г.Д. Фадєєнко, О.О. Крахмалова, Є.Б. Радзішевська; Власник: О.В. Измайлова, Г.Д. Фадєєнко, О.О. Крахмалова, Є.Б. Радзішевська. – № у 2016 06483; заявл. 13.06.2016; опубл. 25.11.2016, Бюл. № 22. *(Здобувачем запроповано ідею, розроблено та оформлено заявку, здійснено підготовку матеріалів заявки до друку).*
 9. Измайлова О.В. Рівень мелатоніну в сечі у хворих на ГЕРХ та супутню ІХС/ О.В.Измайлова // «Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики»: Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки, 15 травня 2014 р. – Харків. – 2014. – С. 95.
 10. Измайлова О.В., Каменір В.М. Особливості больового синдрому в грудній клітині у хворих на ішемічну хворобу серця та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу/ О.В.Измайлова, В.М.Каменір // Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених, 15-16 травня 2014 р. - Вінниця. 2014. - С. 49. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, клінічне обстеження хворих, обробку та аналіз отриманих результатів).*
 11. Izmailova O.V. Melatonin levels in the urine of patients with Gastroesophageal reflux disease (GERD) and concomitant coronary artery disease (CAD) / G.D. Fadeenko, E.O.Krakhmalova, I.E.Kushnir, V.M.Chernova, O.V.Izmailova // «Rethinking medical research»: 25th European student's conference, 17–20 september 2014. – Berlin. 2014 – P. 112. *(Здобувачем здійснено обстеження хворих, обробку та аналіз отриманих результатів, підготовку тез до друку).*
 12. Измайлова Е.В. Динамика клиничко-функциональных параметров у пациентов с ГЭРБ и сопутствующей ИБС на фоне терапии мелатонином/ Е.В.Измайлова // Роль та місце медицини у забезпеченні здоров'я людини у сучасному суспільстві: Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, 21–22 листопада 2014 р. – Одеса. 2014. – С. 42-44.
 13. Измайлова Е.В. Сравнительный анализ тяжести синдрома ночного апноэ у пациентов с ГЭРБ и ГЭРБ в сочетании с ИБС / Е.В.Измайлова, И.В.Антонова, Е.О.Крахмалова // «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття, присвячені пам'яті Л.Т. Малої»: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 23–24 квітня 2015 р. – Харків. 2015. – С. 115. *(Здобувачем проведено огляд сучасної літератури з проблеми, набір матеріалу, обробку даних, узагальнення отриманих результатів, підготовку матеріалів до друку).*

14. Измайлова О.В. Рівні мелатоніну у хворих на ГЕРХ та ІХС. Зв'язок з клінічним перебігом коморбідної патології / О.В.Измайлова // «Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи»: Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки, 15 травня 2015 р. – Харків. – 2015. – С. 42–43.
15. Измайлова Е.В. Нарушение сна и выраженность депрессии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца / Г.Д.Фадеевко, Е.В.Измайлова // «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями»: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 5 листопада 2015 р. – Харків. – 2015. – С. 294. *(Здобувачем проведено науковий аналіз, оформлено та підготовлено текст до друку).*
16. Измайлова Е. В. Частота синдрома обструктивного апноэ сна (СОАГС) у пациентов с изолированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) / Е.В.Измайлова // «Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення»: Міжнародна науково-практична конференція, 6-7 листопада 2015 р. - Київ. - 2015. - С. 44–46.
17. Измайлова Е.В. Уровни мелатонина у пациентов с неэрозивной и эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и сопутствующей ишемической болезнью сердца / Е.В.Измайлова, Г.Д.Фадеевко, Е.О.Крахмалова // Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi, Respublika Dövlət Elmi Tibb Kitabxanası: «VƏLİ YUSİF OĞLU AXUNDOVUN – 100 illik yubileyinə həsr həsr edilmiş» elmi-praktik konfransın tezislər, ВАКІ, May 2016. – S. 123. *(Здобувачем проведено науковий аналіз, набір матеріалу, узагальнення результатів, оформлено та підготовлено текст до друку).*
18. Измайлова Е. В. Сравнительная оценка кровотока в висцеральных ветвях брюшной аорты у пациентов с изолированной ГЭРБ и в сочетании с ИБС / Е.В. Измайлова, Г.Д.Фадеевко // «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук»: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті академіка Л.Т. Малої, 21 квітня 2016 р. – Харків. – 2016. – С. 123. *(Здобувачем проведено огляд сучасної літератури з проблеми, набір матеріалу, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовку матеріалів до друку).*
19. Izmailova O. The effect of the developed complexes of physical rehabilitation (PR) on the severity of symptoms of OSAS in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and obstructive sleep apnea syndrome (OSA) / O.Krakhmalova, O.Izmailova, Yu. Kharchenko // RJ. – 2016. – Vol. 48, Suppl. 60. – ERS

International Congress 2016, 03 - 07 September 2016. – London, United Kingdom. *(Здобувачем проведено, обстеження хворих за методикою скринінг-діагностики СОАГС, запровадження комплексу реабілітаційних вправ,, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовку матеріалів до друку).*

20. Измайлова Е.В. Связь между уровнем мелатонина, тяжестью синдрома обструктивного апноэ сна и клиническим течением коморбидной патологии у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Е.В. Измайлова // Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України, 21–23 вересня 2016 р. – Київ. – 2016. – С.234.

АНОТАЦІЯ

Измайлова О.В. Удосконалення лікування хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу та супутню ішемічну хворобу серця: корекція порушень синтезу мелатоніну та інсомнічних розладів – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2016.

Дисертацію присвячено удосконаленню лікування хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) та супутню ішемічну хворобу серця (ІХС), що дозволяє позитивно впливати на прояви інсомнії, синдром обструктивного апноє/гіпопноє сну (СОАГС), тривожно-депресивні розлади та рівень мелатоніну, покращити кровопостачання стравоходу та клінічну симптоматику ГЕРХ, в цілому.

Встановлено, що у 61,54 % пацієнтів із поєднанням ГЕРХ та ІХС має місце інсомнія за результатами анкетування, а у 73,84% - СОАГС. Означені порушення пов'язані з віком, давністю ІХС, індексом маси тіла й тяжкістю ГЕРХ. Виявлено погіршення доплерографічних параметрів кровотоку в артеріях, що живлять нижній стравохідний сфінктер, та значуще зниження рівня мелатоніну. Встановлено зв'язок між рівнем мелатоніну та клініко-ендоскопічною формою ГЕРХ й тяжкістю СОАГС. Запропоновано спосіб діагностики ГЕРХ, який може бути використаний для моніторингу захворювання. Доведено, що додавання до базисної терапії ГЕРХ та ІХС препарату мелатоніну та заходів щодо модифікації способу життя сприяє суттєвому покращенню стану хворих.

Ключові слова: гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, ішемічна хвороба серця, коморбідність, інсомнія, синдром обструктивного апноє сну, мелатонін, лікування

АННОТАЦИЯ

Измайлова Е.В. Усовершенствование лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и сопутствующей ишемической болезнью сердца: коррекция нарушений синтеза мелатонина и инсомнических расстройств – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Харьковский национальный медицинский университет МОЗ Украины, Харьков, 2016.

Диссертация посвящена повышению эффективности лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) на основании анализа взаимосвязи клинико-морфологических проявлений коморбидной патологии с нарушениями сна, кровоснабжением пищевода и синтезом мелатонина.

В работе представлены результаты обследования 65 пациентов с сочетанием ГЭРБ и ИБС (основная группа) и 29 пациентов с изолированной ГЭРБ (группа сравнения). С целью проведения сравнительного анализа особенностей течения ГЭРБ и влияния ряда факторов, пациенты из основной группы в последующем были разделены на 2 подгруппы: IA и IB. В основу деления были положены результаты эндоскопического исследования, с определением формы ГЭРБ (неэрозивная или эрозивная) и степени рефлюкс-эзофагита согласно Лос-Анджелесской классификации (1994).

Доказано, что сочетание ГЭРБ и ИБС является взаимоотягощающими патологическими состояниями, негативно влияющими на такие показатели как сон и психоэмоциональное состояние больного. Установлено, что у 61,54% пациентов с коморбидной патологией имеют место нарушения сна и связанные с ними тревожно-депрессивные расстройства; степень тяжести которых более выражена по сравнению с пациентами с изолированной ГЭРБ. У 73,84% больных с коморбидной патологией диагностирован синдром обструктивного апноэ сна, тяжесть проявлений которого варьировала от легкой до тяжелой степени и была достоверно выше по сравнению с группой пациентов без сопутствующей ИБС ($p < 0,001$). Установлена связь между тяжестью инсомнии и обструктивного ночного апноэ и такими факторами, как возраст, индекс массы тела больного, выраженность клинико-эндоскопических проявлений ГЭРБ и давность 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 – чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. Полученные данные свидетельствуют о том, что хроническая ишемия нижней трети пищевода, обусловленная ИБС, влияет на морфологическое состояние его слизистой оболочки и мышечного слоя, что определяет, в конечном итоге, эндоскопическую форму ГЭРБ.

Доказано, что у пациентов с сочетанием ГЭРБ и ИБС происходит значительное снижение уровня мелатонина по сравнению с больными изолированной ГЭРБ ($p < 0,01$). В группе коморбидной патологии установлено достоверное снижение уровня метаболита данного нейrogормона - 6-сульфатоксимелатонина (6-SOM) в утренней моче по мере утяжеления эндоскопической формы и стадии ГЭРБ. Выявлена зависимость тяжести инсомнических и тревожно-депрессивных расстройств от уровня 6-SOM, а также связь между уровнем 6-SOM и выраженностью синдрома обструктивного апноэ сна.

Оригинальный метод диагностики формы ГЭРБ, представленный в работе, позволяет на основе совокупности неинвазивных диагностических критериев с высокой степенью вероятности прогнозировать наличие у пациента с ГЭРБ и сопутствующей ИБС, неэрозивной или эрозивной формы заболевания, что является

определяющим в выборе лечебной тактики. Высокая диагностическая ценность метода (чувствительность 90,9% при специфичности 76,1%) дает возможность использовать его в качестве альтернативы инвазивной эндоскопии для мониторинга тяжести ГЭРБ и оценки эффективности терапии.

Доказано, что стандартную базисную терапию ГЭРБ и ИБС при сочетании данных заболеваний необходимо дополнить 4-х недельным курсом лечения препаратом мелатонина - N-ацетил-5-метокситриптамином, а также мероприятиями по коррекции образа жизни: рациональной диетотерапией, регулярным выполнением упражнений для восстановления тонуса мышц глотки. Указанные терапевтические мероприятия приводят к достоверному улучшению психоэмоционального состояния больных уже к концу первого месяца лечения и положительно влияют на клиническую симптоматику ГЭРБ, тяжесть СОАГС и показатели кровотока в нижней трети пищевода к концу 24-х недельного периода лечения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, инсомния, синдром обструктивного апноэ сна, мелатонин, лечение

SUMMARY

Izmailova O.V. Improvement of the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease and concomitant coronary artery disease: correction of disorders of melatonin synthesis and sleep disorders – The manuscript.

Dissertation for the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.02 – internal diseases. – Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2016.

The dissertation is devoted to improving the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and concomitant coronary artery disease (CAD), allowing a positive effect on symptoms of insomnia, obstructive sleep apnea (OSA), anxiety and depressive disorders and melatonin levels, improve blood supply to the esophagus and the clinical symptoms of GERD, as a whole. It was found that insomnia occurs in 61.54% and OSA occurs in 73,84 % of patients with GERD and CAD comorbidity and is associated with age, the duration of CAD, body mass index and the severity of GERD. Worsening of the dopplerographic parameters of blood flow in the arteries supplying the lower esophageal sphincter was observed and significant decrease in melatonin levels was found. An association between melatonin levels and clinical symptoms and endoscopic form of GERD, the degree of reflux esophagitis and the severity of OSA was also detected. A method of diagnosing a form of GERD was proposed, which can be used to monitor the disease. It is proved that the basic therapy for GERD and CAD should be united with melatonin treatment and life-style modification. This leads to a significant improvement of state of patients.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, coronary artery disease, comorbidity, insomnia, obstructive sleep apnea, melatonin, treatment

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

ГЕРХ – гастроезофагеальна рефлюксна хвороба

Г	– гімнастика
Д	– дієтотерапія
ЕШС	– епвортська шкала сонливості
ІМ	– інфаркт міокарда
ІМТ	– індекс маси тіла
ІХС	– ішемічна хвороба серця
ККУ	критерій Краскела-Уолліса
ЛШ	– лівий шлуночок
М	– мелатонін
НЕРХ	– неерозивна рефлюксна хвороба
ОДБ	– опитувальник депресії Бека
п/год	подій за годину
РЕ	– рефлюкс-езофагіт
СН	– серцева недостатність
СОАГС	– синдром обструктивного апное/гіпопное сну
СХС	– суб'єктивні характеристики сну
ф.кл	– функціональний клас
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ЧА	– черевна аорта
ЧСРІ	– індекс резистентності черевного стовбура
ЧСV _{max}	– максимальна швидкість кровотоку в черевному стовбурі
ЧСV _{vol}	– об'ємна швидкість кровотоку в черевному стовбурі
ЧС	– черевний стовбур
ШДБ	– шкала депресії Бека
ААІ	– індекс фрагментації сну
АНІ	– індекс апное/гіпопное
CAD	– coronary artery disease
CRI	– індекс кардіального ризику
BMI	– body mass index
GERD	– gastroesophageal reflux disease
М	– melatonin
NYHA	– New York Heart Association
ОАНІ	– індекс обструктивних подій
OSA	– obstructive sleep apnea
COM	– б-сульфатоксимелатонін

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/