



Г. Д. Фадеєнко, О. В. Ізмайлова

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

## 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

**Мета** — порівняти рівень мелатоніну у хворих на ізольовану гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) та ГЕРХ у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС); установити залежність його рівня від клініко-морфологічних виявів коморбідності.

**Матеріали та методи.** Обстежено 68 пацієнтів, з них 46 чоловіків та 22 жінки (середній вік —  $(58,7 \pm 6,2)$  року) з верифікованими ГЕРХ (1-ша група) та поєднанням ГЕРХ та ІХС (2-га група). Ступінь морфологічних уражень стравоходу визначали методом відеоендоскопії, рівень метаболіту мелатоніну — 6-сульфатоксимелатоніну (6-SOM) у ранковій сечі — методом імуноферментного аналізу.

**Результати.** Виявлено вірогідні міжгрупові відмінності у тяжкості ендоскопічної картини ГЕРХ. У 2-й групі вірогідно частіше траплялися тяжчі морфологічні ураження стравоходу (В та С ступінь), в 1-й групі — неерозивна рефлюксна хвороба. Середній рівень 6-SOM у 2-й групі дорівнював  $(16,34 \pm 6,39)$  нг/мл, що в 1,8 разу нижче за норму, в 1-й групі —  $(19,87 \pm 7,04)$  нг/мл, що в 1,53 разу нижче за норму. Виявлено вірогідне зниження рівня 6-SOM в обох групах за наявності ерозивної форми ГЕРХ ( $p < 0,05$ ). Згідно з результатами кореляційного аналізу найтісніше корелювали з рівнем мелатоніну (за результатами визначення вмісту 6-SOM у ранковій сечі) у хворих 1-ї групи ступінь ерозивних уражень стравоходу ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,01$ ) і тривалість ГЕРХ ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ); у пацієнтів 2-ї групи — ступінь морфологічних уражень стравоходу ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,01$ ), тривалість ГЕРХ ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ), вік хворого ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ) і тривалість ІХС ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ). Не виявлено кореляції між рівнем мелатоніну та функціональним класом стенокардії ( $r = 0,18$ ;  $p > 0,05$ ).

**Висновки.** У хворих із коморбідною патологією тіснішим є зв'язок між рівнем мелатоніну і тяжкістю ерозивних уражень стравоходу. Іншими факторами, які вірогідно пов'язані з рівнем 6-SOM у ранковій сечі хворих із супутньою ІХС, є вік пацієнта і тривалість ГЕРХ та ІХС. У хворих на ізольовану ГЕРХ рівень 6-SOM вірогідно корелює із тяжкістю ерозивних уражень стравоходу та давністю ГЕРХ.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ішемічна хвороба серця, мелатонін, клінічна симптоматика.

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є лідером серед захворювань органів травлення за поширенням та частотою ускладнень [3]. Останніми роками особливу увагу приділяють вивченню особливостей перебігу ГЕРХ у поєднанні з іншими захворюваннями, зокрема з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Важливість вивчення поєднання ГЕРХ та ІХС зумовлена тим, що остання є однією з провідних причин захворюваності та смертності без тенденції до поліпшення. За даними літератури останніх років відомо, що пацієнти з ІХС мають значно більший ризик розвитку ГЕРХ порівняно з пацієнтами, які не страждають на це захворювання. Результати досліджень свідчать про те, що симптоми ГЕРХ є найважливішими і до-

силь частими у пацієнтів із ІХС на відміну від осіб без нього [2].

При вивченні особливостей патогенезу ГЕРХ у поєднанні з ІХС велику увагу приділяють гормону епіфіза — мелатоніну. Останній є основним регулятором біологічних ритмів [5] і має широкий спектр життєво важливих властивостей (гіпотермічна, антиоксидантна, протипухлинна, адаптогенна, імуномодельовальна дія, регуляція настрою і сну, проліферації та диференціації клітин, нормалізація рівня холестерину в крові, бере участь у регуляції зорової функції тощо). Синтез і секреція мелатоніну підсилюються в темний час доби і зменшуються вдень. Таким чином, мелатонін бере участь у регуляції циркадних ритмів та різних функцій організму. Встановлено сезонні коливання синтезу цього гормону: взимку його рівень вищий, ніж улітку. Добова екскреція із сечею кінцевого метаболіту мелатоніну — 6-сульфатоксимелатоніну (6-SOM) незалежно від пори року лишається високою вночі.

Порушення продукції та ритму секреції мелатоніну є пусковим моментом, який на початкових етапах призводить до виникнення десинхронізації, а пізніше — до виникнення органічної патології. Будь-які зміни його продукції поза межами нормальних фізіологічних коливань призводять до неузгодженості як між власними біологічними ритмами організму (внутрішній десинхроз), так і між ритмами організму та ритмами навколишнього середовища (зовнішній десинхроз) [7].

Отже, навіть порушення секреції мелатоніну може стати причиною різних захворювань, зокрема ГЕРХ у поєднанні з ІХС. Тому вивчення ролі мелатоніну при ГЕРХ у поєднанні з ІХС може виявитися корисним для розуміння патогенезу цієї коморбідної патології та підвищення ефективності терапевтичних заходів.

Мета роботи — порівняти вміст мелатоніну у хворих на ізольовану ГЕРХ та у хворих із ГЕРХ у поєднанні з ІХС; установити залежність його рівня від клініко-морфологічних виявів коморбідності.

### Матеріали та методи

Обстежено 68 пацієнтів, які перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні в ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України». Серед пацієнтів переважали чоловіки — 46. Середній вік —  $(58,7 \pm 6,2)$  року.

Критерії залучення пацієнтів у дослідження: діагностована в анамнезі ІХС II–III функціонального класу за Канадською класифікацією кардіологів (1999); наявність ознак гастроєзофа-

геального рефлюксу (ГЕР) (печія, регургітація, присмак кислого в ротовій порожнині тощо).

Критерії виключення з дослідження: органічні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ), діагностовані під час обстеження або наявні в анамнезі (виразки та ерозії шлунка, злоякісні або доброякісні новоутворення ШКТ); інфікованість *Helicobacter pylori*, цукровий діабет, органічні психічні захворювання та неопластичні процеси (при яких доведено зміни у метаболізмі мелатоніну), тяжкі захворювання легень з наявністю легеневої недостатності, серцева недостатність III–IV функціонального класу за NYHA.

Під час опитування та вивчення анамнезу серед хворих на ІХС було виділено групу осіб, які мали симптоми ГЕР (печію, відрижку кислим та/або задокументоване підтвердження існування ГЕРХ в анамнезі).

Пацієнтів було розподілено на дві групи: в 1-шу групу залучено 32 пацієнти з ізольованою ГЕРХ (18 чоловіків і 14 жінок, середній вік —  $(59,4 \pm 4,8)$  року), у 2-гу групу — 36 хворих на ГЕРХ та ІХС (28 чоловіків і 8 жінок, середній вік —  $(55,8 \pm 5,7)$  року).

При верифікації діагнозу ГЕРХ дотримувалися Монреальського консенсусу (2006), європейських (Gstaad Treatment Guidelines) та американських (American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of GERD) настанов щодо стратегії лікування ГЕРХ.

Для виявлення стравохідних виявів і діагностики форми ГЕРХ (неерозивна (НЕРХ) чи ерозивна (ЕРХ) (А, В, С, D ступінь)) проводили відеоендоскопію з використанням відеоендоскопа фірми «Olimpus» GIF-V-70 і «Fuginon» WG-88FP. Оцінювали стан слизової оболонки стравоходу та верхніх відділів ШКТ, наявність ерозій, їх форму, локалізацію, прохідність стравоходу, ступінь вираженості рухових порушень, зняття та/або пролапс кардії в стравохід, стан кардіального відділу, наявність ознак гастроєзофагеального і дуоденогастрального рефлюксів.

Наявність ознак рефлюкс-езофагіту і ступінь його вираженості оцінювали згідно з Лос-Анджелеською класифікацією (1994) (рефлюкс-езофагіт ступеня А, В, С) [10].

Дослідження концентрації мелатоніну здійснювали за допомогою визначення концентрації його метаболіту (6-SOM) у ранковій сечі. Згідно з рекомендаціями фірми-виробника діапазон концентрацій (від нормальних до патологічних) установлювали шляхом дослідження розподілу показників у практично здорових осіб. Визначали межі у форматі  $\mu \pm 2\sigma$ , де  $\mu$  — середнє значення показника,  $\sigma$  — стандартне відхилення.

З огляду на те, що синтез мелатоніну залежить від рівня освітлення, перед аналізом зразків сечі на визначення 6-СОН хворих попереджали про неприпустимість включення освітлювальних приладів протягом нічного періоду, який передував ранковому збору проб.

Концентрацію 6-СОН досліджували за допомогою імуноферментного аналізу ELIZA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Це діагностичний *in vitro* тест, який ґрунтується на методиці імуноферментного аналізу, метод кількісного вимірювання антигенів і антитіл [4]. Використовували стандартний набір реагентів 6-Sulfatoxymelatonin ELIZA (Buhlmann Laboratories AG, Швейцарія).

Обробку отриманих даних проводили з використанням пакета програм Statistica 5.0. Для аналізу результатів застосовували як параметричні, так і непараметричні методи. Для залежної змінної розраховували середні значення і похибки середніх ( $M \pm m$ ) для кожної групи, а також рівень значущості ( $p$ ) відмінностей між групами. Статистично достовірними вважали результати при  $p < 0,05$ . Для порівняння рівня екскреції 6-СОН використовували непараметричний критерій Манна–Уїтні. Зв'язок клініко-морфологічних параметрів з умістом 6-СОН оцінювали за допомогою однофакторного кореляційного аналізу.

### Результати та обговорення

Під час аналізу особливостей больового синдрому в грудній клітці у хворих 2-ї групи виявлено, окрім типового «ішемічного» болю, такі особливості: змішаний характер болю — відчуття тяжкості за грудниною і «печії» (у всіх випадках). У 78,6 % хворих біль локалізувався переважно в нижній третині груднини. Провокування нападів болю прийомом певних харчових продуктів установлено у 58,9 % пацієнтів, нічний характер болю, особливо при схильності до пізньої вечері, — у 37,5 %, наявність болю, який посилювався при ковтанні, — у 30,4 % хворих. Зазначені варіанти больових нападів виникали як

при фізичному навантаженні, так і в стані спокою, на що необхідно звертати увагу для вчасного виявлення ГЕРХ і призначення відповідного лікування.

У 1-й групі провідною скаргою була печія (у 80 % випадків). Відзначено також відрижку (у 57 % випадків), біль за грудниною (у 43 %), біль у епігастрії (у 36 %). Ці симптоми провокувалися порушеннями в харчуванні, прийомом газованих напоїв та нахилами тулуба, тоді як у пацієнтів із супутньою ІХС клінічна симптоматика больового синдрому за грудниною — фізичними навантаженнями, прискороною ходою та пізніми прийомами їжі.

Для встановлення наявності та ступеня тяжкості запального процесу у стравоході внаслідок ГЕР усім хворим було проведено відеоендоскопічне дослідження (табл. 1).

Виявлено вірогідні міжгрупові відмінності у тяжкості ендоскопічної картини ГЕРХ. У 2-й групі вірогідно частіше траплялися тяжчі морфологічні ураження стравоходу (ступеня В, С), тоді як у хворих 1-ї групи — НЕРХ. Аналогічні результати отримано іншими дослідниками [6]. Так, катаральний езофагіт мали 40 (60 %) хворих із поєднанням ГЕРХ та ІХС, ерозивний — 27 (40 %). За наявності ізольованої ГЕРХ катаральний езофагіт діагностовано у 27 (59 %) випадків, ерозивний — у 19 (41 %). Дослідниками було виявлено зв'язок між наявністю та глибиною запалення нижньої третини стравоходу і вираженістю порушень процесів реполяризації міокарда у хворих на ГЕРХ та ІХС. Запропоновано вважати наявність та ступінь рефлюкс-езофагіту як маркери для стратифікації ризику небезпечних для життя порушень серцевого ритму.

S. Dobrzyski та співавт. (2005) також виявили вірогідне підвищення частоти ерозивної ГЕРХ у пацієнтів із супутньою ІХС та значуще зниження величини показника LF/HF варіабельності серцевого ритму до і під час патологічного ГЕР ( $p < 0,035$ ), що свідчить про переважання парасимпатичного впливу автономної нервової системи під час рефлюксу.

Таблиця 1. Тяжкість ураження стравоходу за даними відеоендоскопії

Вияв	1-ша група (n = 32)	2-га група (n = 36)	p
Рефлюкс-езофагіт ступеня А	11 (34,3 %)	11 (30,6 %)	> 0,05
Рефлюкс-езофагіт ступеня В	9 (28,2 %)	15 (41,7 %)	< 0,01
Рефлюкс-езофагіт ступеня С	4 (12,5 %)	6 (16,7 %)	< 0,05
НЕРХ	8 (25,0 %)	4 (11,0 %)	< 0,05

Таблиця 2. Вміст 6-СОМ залежно від форми ГЕРХ, нг/мл

Вияв	1-ша група (n = 32)	2-га група (n = 36)	t	p
Рефлюкс-езофагіт ступеня А	22,91 ± 3,05	20,02 ± 2,11	0,72	> 0,05
Рефлюкс-езофагіт ступеня В	18,65 ± 2,03	15,33 ± 1,66	1,7	< 0,01
Рефлюкс-езофагіт ступеня С	10,45 ± 1,22	11,33 ± 1,12	-0,7	> 0,01
НЕРХ	28,34 ± 2,88	21,02 ± 2,08	-2,1	< 0,01

Отже, наявність рефлюкс-езофагіту у хворих на ІХС відіграє важливу роль у розвитку ішемії міокарда. Переважання парасимпатичного компонента автономної нервової системи є причиною гастрокардіального рефлюксу, що призводить до розвитку коронарного ангіоспазму та виникнення приступу стенокардії [9].

Важливе значення має вивчення рівня мелатоніну у хворих із зазначеною синтропією. Відомо, що дефіцит мелатоніну спричиняє дезадапційні порушення у вегетативній сфері, що негативно впливає на серцево-судинну систему в цілому. Роль мелатоніну в патогенезі ГЕРХ полягає в його здатності стимулювати скорочення нижнього стравохідного сфінктера, що запобігає виникненню ГЕР [1].

Для визначення нормативних показників взяли за основу діапазон концентрації 6-СОМ у групі практично здорових осіб (у середньому — (29,5 ± 10,5) нг/мл (реферативні дані лабораторії Інституту терапії)).

Середній рівень концентрації 6-СОМ у сечі в групі з поєднаною патологією дорівнював (16,34 ± 6,39) нг/мл, що в 1,8 разу нижче, ніж у здорових осіб, а в групі з ізольованою ГЕРХ — (19,87 ± 7,04) нг/мл, що було меншим за норму в 1,53 разу.

Установлено вірогідні відмінності у рівні 6-СОМ залежно від форми ГЕРХ (табл. 2).

У хворих першої групи (ізольована ГЕРХ) при ЕРХ середній рівень 6-СОМ становив (17,33 ± 2,12) нг/мл, при НЕРХ — (28,34 ± 2,88) нг/мл ( $p < 0,05$ ). Аналогічні особливості вмісту мелатоніну спостерігали у хворих з коморбідною патологією. Так, середній рівень 6-СОМ у пацієнтів з НЕРХ та супутньою ІХС був вірогідно вищим, ніж у хворих на ІХС з ерозивними ураженнями стравоходу ( $t = 2,53$ ;  $p < 0,05$ ).

Як відомо, важливу роль у виникненні ішемічного ураження міокарда при атеросклерозі відіграє окисний стрес, який призводить до накопичення в тканих цитотоксичних речовин — вільних кисневих радикалів, які пошкоджують клітинні структури. Мелатонін є сильним деактива-

тором вільних радикалів, має вазодилатуючу дію та пригнічує агрегацію тромбоцитів, що позитивно впливає на резистентність судинної стінки до пошкоджуючих ендо- та екзогенних чинників. Є дані, що рівень мелатоніну може зменшуватися з віком. Відомо також, що у хворих на ІХС рівень мелатоніну знижується вночі, особливо низьким він є під час нападу стенокардії [5, 7]. З огляду на це було проаналізовано середні показники вмісту 6-СОМ у хворих на ІХС та ГЕРХ залежно від віку, тривалості ІХС та функціонального класу стенокардії (табл. 3). Установлено, що рівень мелатоніну був вірогідно нижчим у хворих на ГЕРХ та ІХС старшого віку (понад 44 роки) і знижувався у міру збільшення ішемічного анамнезу.

Дані щодо взаємозв'язку між рівнем 6-СОМ та клініко-морфологічними показниками у хворих на ізольовану ГЕРХ та ГЕРХ у поєднанні з ІХС наведено в табл. 4.

Результати кореляційного аналізу засвідчили, що найтісніше пов'язаними з рівнем мелатоніну (за результатами визначення рівня 6-СОМ у ранковій сечі) у хворих з ізольованою ГЕРХ були ступінь ерозивних уражень стравоходу ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,01$ ) і тривалість ГЕРХ ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ). У групі з коморбідною патологією з

Таблиця 3. Рівень 6-СОМ у хворих на ІХС та ГЕРХ залежно від віку і тяжкості ІХС

Показник	6-СОМ, нг/мл	p	
Вік, роки	≤ 44 (n = 11)	21,13 ± 3,14	< 0,05
	> 44 (n = 25)	17,58 ± 4,12	
Тривалість ІХС, роки	1–3 (n = 16)	20,99 ± 2,28	< 0,01
	> 3 (n = 20)	15,33 ± 3,81	
Функціональний клас стенокардії	II (n = 24)	18,09 ± 6,44	> 0,05
	III (n = 12)	16,51 ± 4,73	



Таблиця 4. Кореляція між рівнем 6-SOM у ранковій сечі та клініко-морфологічними показниками

Показник	Рівень 6-SOM			
	1-ша група (n = 32)		2-га група (n = 36)	
	r	p	r	p
ГЕРХ (ступінь рефлюкс-езофагіту)	0,63	< 0,01	0,61	< 0,01
Тривалість ГЕРХ	0,38	< 0,05	0,46	< 0,05
Вік пацієнта	0,33	> 0,05	0,40	< 0,05
Тривалість ІХС	–	–	0,41	< 0,05
Функціональний клас стенокардії	–	–	0,18	> 0,05

рівнем мелатоніну найбільш корелювали ступінь морфологічних уражень стравоходу (ступінь ЕРХ) ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,01$ ), тривалість ГЕРХ ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ), вік хворого ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ) та «ішемічний стаж» пацієнта ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ). Не виявлено кореляції між рівнем мелатоніну та функціональним класом стенокардії ( $r = 0,18$ ;  $p > 0,05$ ).

Не існує чітких уявлень про причини зниження рівня мелатоніну при ІХС. З одного боку, це може бути пов'язано з антиоксидантною здатніс-

тю цього гормону та його активним витрачанням для поліпшення функціонування ішемізованих клітин, що призводить до виснаження ферментних систем його синтезу та пригнічення його ранкової секреції [8].

### Висновки

У хворих на ізольовану ГЕРХ та ГЕРХ у поєднанні з ІХС має місце вірогідне зниження синтезу мелатоніну порівняно зі здоровими особами.

У хворих із коморбідною патологією рівень мелатоніну значно нижчий, ніж у хворих на ГЕРХ без супутньої кардіоваскулярної патології.

У хворих на ГЕРХ у поєднанні з ІХС найтіснішим є зв'язок між рівнем мелатоніну і тяжкістю ерозивних уражень стравоходу. Іншими чинниками, які вірогідно корелюють з рівнем 6-SOM у ранковій сечі хворих із супутньою ІХС, є вік пацієнта і тривалість ГЕРХ та ІХС. У хворих на ізольовану ГЕРХ вміст 6-SOM вірогідно корелював із тяжкістю ерозивних уражень стравоходу та давністю ГЕРХ.

**Перспективи подальших досліджень.** Наукову цінність має вивчення взаємозв'язку між рівнем мелатоніну та частотою і вираженістю синдрому нічного апное/гіпнопе у хворих на ГЕРХ у поєднанні з ІХС з урахуванням суттєвого впливу цього патологічного поєднання на клінічну симптоматику та морфологічні порушення у слизовій оболонці стравоходу.

### Список літератури

1. Байда О.А., Мастягин С.С., Арушанян А.Б. Изменение variability сердечного ритма у здоровых людей разного хронотипа под действием мелатонина // Эксперим. и клин. медицина. — 2005. — Т. 68, № 5. — С. 23—25.
2. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О. и др. Ишемическая болезнь сердца и рефлюкс-эзофагит: сложности дифференциального диагноза и лечения больных // РЖГТК. — 2011. — Т. 21, № 3. — С. 4—12.
3. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2010. — № 2. — С. 13—19.
4. Каменир В.М. Роль азота оксида и мелатонина в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 2. — С. 125—129.
5. Кветная Т.В., Князькин И.В., Кветной И.М. Мелатонин — нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. — СПб: ДЕАН, 2005. — С. 106—107.
6. Козлова И.В., Логинов С.В., Шварц Ю.Г. Гастроэзофагеальный рефлюкс и степень эзофагита у больных ишемической болезнью сердца: влияние на показатели реполяризации миокарда и variability сердечного ритма // Клин. медицина. — 2004. — № 9. — С. 33.
7. Рапопорт С.И., Голиченкова В.А. Мелатонин: теория и практика. — М.: Медпрактика-М, 2009. — 99 с.
8. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Сердечно-сосудистая система: Рук-во для врачей. — М.: Бином-пресс, 2007. — 862 с.
9. Dobrzycki S., Baniukiewicz A., Korecki J. et al. Does gastroesophageal reflux provoke the myocardial ischemia in patients with CAD? // Int. J. Cardiol. — 2005. — Vol. 104. — P. 67—72.
10. Lundell L., Dent J., Bennett J. et al. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of Los Angeles classification // Gut. — 1999. — N 45. — P. 172—180.

Г. Д. Фадєєнко, Е. В. Измайлова

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

## Уровень мелатонина у больных изолированной ГЭРБ и больных ГЭРБ в сочетании с ишемической болезнью сердца и его взаимосвязь с клинико-морфологическими особенностями патологии

**Цель** — сравнить уровень мелатонина у больных изолированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и с сочетанием ГЭРБ и ишемической болезни сердца (ИБС); определить зависимость его уровня от клинико-морфологических проявлений коморбидности.

**Материалы и методы.** Обследованы 68 пациентов, из них 46 мужчин и 22 женщины (средний возраст —  $58,7 \pm 6,2$  года), с верифицированной ГЭРБ (1-я группа) и сочетанием ГЭРБ и ИБС (2-я группа). Степень морфологических поражений пищевода определяли методом видеоэндоскопии, уровень метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМ) в утренней моче — методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Установлены достоверные межгрупповые различия в тяжести эндоскопической картины ГЭРБ. Во 2-й группе достоверно чаще встречались более тяжелые морфологические поражения пищевода (В и С степень), тогда как в 1-й группе — неэрозивная рефлюксная болезнь. Средний уровень 6-СОМ во 2-й группе составил  $16,34 \pm 6,39$  нг/мл, что в 1,8 раза ниже нормы, а в 1-й группе —  $19,87 \pm 7,04$  нг/мл, что в 1,53 раза ниже нормы. Выявлено достоверное снижение уровня 6-СОМ в обеих группах при наличии эрозивной формы ГЭРБ ( $p < 0,05$ ). Согласно результатам корреляционного анализа у пациентов 1-й группы наиболее тесно коррелировали с уровнем мелатонина степень эрозивных поражений пищевода ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,01$ ) и длительность ГЭРБ ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ), у пациентов 2-й группы — степень морфологических поражений пищевода ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,01$ ), длительность ГЭРБ ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ), возраст больного ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ) и длительность ИБС ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ). Не установлено корреляции между уровнем мелатонина и функциональным классом стенокардии ( $r = 0,18$ ;  $p > 0,05$ ).

**Выводы.** У больных с коморбидной патологией наиболее тесная связь выявлена между уровнем мелатонина и тяжестью эрозивных поражений пищевода. Другими факторами, которые достоверно связаны с уровнем 6-СОМ в утренней моче у пациентов с сопутствующей ИБС, являются возраст, длительность ГЭРБ и ИБС. У пациентов с изолированной ГЭРБ уровень 6-СОМ достоверно коррелирует с тяжестью эрозивных поражений пищевода и давностью ГЭРБ.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ишемическая болезнь сердца, мелатонин, клиническая симптоматика.

G. D. Fadiencko, O. V. Izmailova

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

## Melatonin levels in patients with the isolated GERD and patients with GERD in combination with coronary artery disease and its relationship with clinical and morphological features of the disease

**Objective** — to perform comparative evaluation of melatonin levels in patients with the isolated GERD and patients with GERD in combination with coronary artery disease (CAD); to define the dependence of melatonin level from the clinical and morphological manifestations of comorbidity.

**Materials and methods.** The study involved 68 patients, 46 men and 22 women, mean age  $58.7 \pm 6.2$  years, with the verified GERD (group 1) and with combination of GERD and CAD (group 2). The degree of the esophageal morphological lesions was defined with the video endoscopy, the level of melatonin metabolite, 6-sulfatoxymelatonin (6SMT), in the morning urine with ELISA.

**Results.** The significant inter-group differences have been established as regards the severity of endoscopic findings of GERD. In the group 2, the severe morphological esophageal lesions (of B and C grades) were revealed significantly more frequently, whereas NERD occurred in patients from the group 1. The mean urine 6SMT levels in the group 2 was  $16.34 \pm 6.39$  ng/ml, which is 1.8 times lower than the norm, and in the group 1 it was  $19.87 \pm 7.04$  ng/ml, which is 1.53 times lower than the norm. The significant decrease in the 6SMT levels was found in both groups in the presence of erosive form of GERD ( $p < 0.05$ ). The results of correlation analysis showed that in the 1 group patients, the strongest correlation was between melatonin level and degree of the esophageal

erosive lesions ( $r=0.63$ ;  $p<0.01$ ) and GERD duration ( $r=0.38$ ;  $p<0.05$ ), in 2 group patients this correlation was between the degree of the esophageal erosive lesions ( $r=0.61$ ;  $p<0.01$ ), GERD duration ( $r=0.46$ ;  $p<0.05$ ), patients' age ( $r=0.40$ ;  $p<0.05$ ) and CAD duration ( $r=0.41$ ;  $p<0.05$ ). No correlations have been established for the melatonin levels and angina functional class ( $r=0.18$ ;  $p>0.05$ ).

**Conclusions.** In patients with comorbid pathology, the strongest correlation was revealed between the melatonin levels and severity of the esophageal erosive injuries. Other factors, significantly correlated with the 6SMT levels in the morning urine, in patients with the concomitant CAD, were age, duration of GERD and CAD. In patients with the isolated GERD, the 6SMT levels significantly correlated with the severity of the esophageal erosive injuries and GERD duration.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, coronary artery disease, melatonin, clinical symptoms.

---

**Контактна інформація**

Фадєєнко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф.,  
директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»  
61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а  
Тел. (57) 373-90-32. E-mail: info@therapy.gov.ua

*Стаття надійшла до редакції 19 листопада 2014 р.*