



Г. Д. Фадеєнко, О. В. Ізмайлова

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

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба та ішемічна хвороба серця: сучасні погляди та не вирішені питання коморбідності

Висвітлено сучасні погляди на епідеміологію та особливості клінічної симптоматики гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Визначено актуальні питання патогенезу, які потребують подальшого вивчення. Розглянуто вплив синдрому нічного апное та інших видів інсомнії на перебіг коморбідної патології. Висвітлено роль мелатоніну в патогенезі гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та ішемічної хвороби серця і можливості його застосування для корекції цих патологічних станів.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, ішемічна хвороба серця, епідеміологія, патогенез, інсомнія, синдром нічного апное, мелатонін.

Для сучасного хворого характерна множинність супутніх захворювань, які можуть взаємно впливати на перебіг і клінічні вияви патологій (принцип суперпозиції). З віком частота поєднання кількох хронічних захворювань збільшується, що спричиняє певні труднощі зі своєчасною діагностикою та підбором адекватного комплексного лікування [28].

Одним з найчастіших коморбідних станів є поєднання гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та ішемічної хвороби серця (ІХС).

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба — захворювання з розвитком характерних симптомів ураження дистальної частини стравоходу як наслідок повторюваного закидання в стравохід шлункового вмісту (кислоти, пепсину, жовчної кислоти). Як самостійна нозологічна одиниця отримала офіційне визнання в жовтні 1997 р. на міждисциплінарному конгресі гастроентерологів та ендоскопістів у м. Генвалі (Бельгія). Всесвітньою організацією гастроентерологів ГЕРХ визнано захворюванням ХХІ ст., на яке страждає від 20 до 50 % населення різних країн. ГЕРХ — провідна причина зниження якості життя, пра-

цездатності та розвитку низки ускладнень, наприклад, стравоходу Барретта [1].

Численні епідеміологічні дослідження останніх десятиліть свідчать, що поширеність ГЕРХ зростає: у країнах Північної Америки та Західної Європи вона становить 10–20 %, у країнах Азії — 7,0 %, у Росії — 13,3 %. В Україні статистичну реєстрацію ГЕРХ розпочато у 2009 р. У 2009 р. у нашій країні зареєстровано 31 190 хворих на ГЕРХ. За останніх 3 роки захворюваність на ГЕРХ зростає на 39,3 %, переважно за рахунок осіб працездатного віку. На жаль, в Україні проведено лише поодинокі епідеміологічні дослідження. В організованій популяції дорослих осіб на підставі скарг поширеність типового варіанта ГЕРХ становить 30,0 %: 25,1 % — у чоловіків, 39,1 % — у жінок. Типові скарги (печія, кисле зригування) щодня мають 3,3 %, раз на добу — 17,3 %, раз на місяць — 9,4 % населення загальної популяції.

Доказом важливості вивчення і розробки єдиних підходів до діагностики, лікування та профілактики цієї патології є затверджений Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 943 від 31 жовтня 2013 р. «Про затвердження документів зі стандартизації медичної допомоги при рефлюксній хворобі».

Висока поширеність, існуюча тенденція до зростання захворюваності в усіх країнах, хронічний рецидивуючий перебіг і негативний вплив на психологічний статус хворого, труднощі лікування виділяють ГЕРХ серед інших захворювань органів травлення та зумовлюють необхідність розробки нових алгоритмів діагностики і лікування цих пацієнтів [16, 18].

Останніми роками збільшилася кількість пацієнтів з поєднанням ГЕРХ та ІХС. Остання посідає провідні місця в структурі захворювань органів кровообігу, а також у структурі інвалідизації та смертності. У розвинених країнах Європи та Північної Америки на 1 млн населення припадає 30–40 тис. хворих на ІХС. За даними III видання статистичних даних щодо серцево-судинної захворюваності та смертності в європейських країнах, яке становить найбільш повну добірку інформації про кардіоваскулярну патологію в Європі, щорічно серцево-судинні захворювання стають причиною 4,3 млн смертей в Європі в цілому, що складає 48 % від загальної кількості випадків смерті.

Хоча ІХС залишається головною причиною смерті в усіх європейських країнах, останні статистичні дані свідчать про зниження летальності внаслідок цієї патології в Західній, Північній і Південній Європі протягом останніх 30 років (порівняно з даними попереднього видання 2005 р.). Це доводить ефективність впроваджених нових методів лікування та вторинної профілактики ІХС у розвинених країнах Європи.

Проте в країнах Центральної та Східної Європи смертність від ІХС зростає, причому загрозливими темпами. Наприклад, якщо у Великій Британії рівень смертності від ІХС з 1994 до 2004 р. знизився на 42 % серед чоловіків віком менше ніж 65 років і на 49 % серед жінок того ж віку, то в Україні він збільшився на 19 % в обох популяціях [19].

Для оцінки сучасної епідеміологічної ситуації в Україні щодо ІХС видаються цікавими перші результати Міжнародного реєстра CLARIFY (The prospective observational longitudinal registry of patients with stable coronary artery disease), який стартував у 2009 р., опубліковані в 2012 р. [6]. Мета цього проспективного проекту — тривале (5 років) спостереження за хворими з хронічною ІХС. Установлено, що в українській популяції хворих зі стабільною ІХС, як і в загальній популяції CLARIFY, переважають чоловіки (близько 80 %). Українські пацієнти, які звертаються по медичну допомогу на рівні первинної ланки, молодші порівняно зі середньостатистичним пацієнтом CLARIFY: відповідно 57,8 і 64,3

року ($p < 0,0001$). Українці вірогідно частіше ($p < 0,0001$) мали сімейний анамнез, обтяжену ІХС (41 %) і супутню артеріальну гіпертензію (78 %); близько 80 % з них ведуть малоактивний спосіб життя і мають вірогідно вищий індекс маси тіла (29,1 порівняно з 27,2 кг/м²). Українські пацієнти реєстра на момент початку дослідження мали вірогідно тяжчий клінічний статус. Більшість з них (81 %) перенесли інфаркт міокарда (ІМ) і скаржилися на напади стенокардії (86 %), причому 36 % мали стенокардію III функціонального класу за класифікацією Канадської асоціації кардіологів, тобто практично у кожного другого пацієнта симптоматика мала виражений характер. У загальній популяції 59 % пацієнтів мали ІМ в анамнезі, 20 % — стенокардію (обидва $p < 0,0001$) [26].

Установлено високу частоту поєднання ГЕРХ та ІХС. Так, за даними вітчизняних дослідників, до 40 % хворих на ІХС мають ураження гастроєзофагеальної зони, а в 62,7 % гастроентерологічних пацієнтів виявляють супутні захворювання серцево-судинної системи [1, 10]. Епідеміологічні дослідження зафіксували високу поширеність ГЕРХ, клінічними виявами якої, крім печії і регургітації, є за грудинний біль різної поширеності та інтенсивності [20]. Спільність іннервації стравоходу і серця пояснює подібність характеру больового синдрому при ІХС та ГЕРХ. За даними вітчизняних дослідників, патологія стравоходу трапляється у 35 % хворих на ІХС і посідає друге місце після ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної слизової оболонки [18].

Існує думка про те, що патологічні гастроєзофагеальні рефлюкси мають значення не лише для ініціації, а й для прогресування болю в грудній клітці у хворого на ІХС, а також можуть бути єдиною причиною больового синдрому в грудній клітці, так званого non-cardiac chest pain [1].

Біль за грудниною — найтипівіший клінічний симптом як ГЕРХ, так і ІХС. У пацієнтів з поєднаною патологією за грудинний біль виходить на перше місце. Під час нападу ГЕРХ у пацієнтів, які страждають на ІХС, трапляються зміни на ЕКГ у вигляді зсуву сегмента ST нижче за ізоелектричну лінію, інверсії зубця Т і виникнення порушень ритму серця.

Дані літератури свідчать про складність проблеми диференційної діагностики кардіалгій і про недостатню вивченість взаємозв'язку ГЕРХ та ІХС. За результатами досліджень, у хворих з поєднанням ІХС та ГЕРХ тривалість і асинхронність процесів реполяризації міокарда істотно вища, ніж у хворих з ізольованими ІХС та ГЕРХ. Гастроєзофагеальний рефлюкс у хворих з ізольо-

ваною ІХС і у хворих з ізольованою ГЕРХ рідше провокує потенційно небезпечні зміни ЕКГ (депресію сегмента ST і шлуночкову екстрасистолю) порівняно з тими, хто має поєднання ГЕРХ та ІХС. Остаточо не з'ясовано патогенетичні механізми, які спричиняють появу кардіалгій, пов'язаних з порушенням моторики стравоходу. Висловлюють такі припущення щодо механізмів появи болів: патологічні скорочення стінок стравоходу внаслідок подразнення специфічних механорецепторів, розташованих під слизовою оболонкою стравоходу; зміна порогу чутливості стравоходу, що спричиняє зміну тиску в стравоході, розтягнення стінок стравоходу призводить до ішемії м'язів, яка погіршує кровопостачання; розтягнення стінок стравоходу, котре виникає при порушенні розслаблення його нижнього сфінктера і/або затримці харчових мас у просвіті стравоходу. Припускають, що в деяких випадках гастроезофагеальний рефлюкс є тригерним механізмом виникнення нападів стенокардії [14].

Взаємозв'язок між гастроезофагеальним рефлюксом і порушенням діяльності серцево-судинної системи може бути опосередкований через *n. vagus*. Кардіалгії у хворих на ГЕРХ часто поєднуються з виявами вегетативної дисфункції на тлі регургітації шлункового вмісту в стравохід: тахіаритмією, порушенням провідності, задишкою, пітливістю, відчуттям жару або ознобу, емоційною лабільністю (часта зміна настрою, плаксивість, немотивовані страх, тривожність тощо), запамороченням, головним болем. Остаточо довести або спростувати припущення про стравохідний характер за груднинного болю можливо шляхом проведення інструментального обстеження.

Клінічно при ГЕРХ за груднинний біль може мати подвійний характер, тобто псевдокоронарний та насправді коронарогенний, тому дуже важливо вміти їх розрізнити. Такий біль має подібний характер, локалізацію, іррадіацію. Це можна пояснити однаковою іннервацією стравоходу і серця. Біль, пов'язаний зі спазмом стравоходу при ГЕРХ, може мати за груднинну локалізацію з іррадіацією в шию, спину, нижню щелепу, ліву руку. Подібний механізм болю характерний і для ІХС (стенокардії). При обох захворюваннях біль може мати пекучий, стискаючий або роздираючий характер. Тривалість його при ГЕРХ може варіювати в широких межах: від кількох хвилин (як при стенокардії) до кількох годин. Тому головну відмінність слід шукати серед чинників, які зумовлюють біль, засобів для його полегшення і симптомів, які супроводжують цей біль. При стравохідному болю найбільше значен-

ня мають характер їжі, її об'єм, положення тулуба. Так, біль може спричинити гостра, дуже гаряча або дуже холодна їжа та/або її великий об'єм. Біль провокується горизонтальним положенням тулуба або нахилами вперед. Так само, як і при стенокардії, стравохідний біль іноді може виникати при фізичному або емоційному навантаженні, хвилюванні. На відміну від стенокардичного стравохідний біль, крім нітрогліцерину, зазвичай усувається зміною положення тіла, після ковтка води, прийому харчової соди або антацидів. Під час нападу стенокардії за рахунок вісцеро-вісцеральних рефлексів можуть спостерігатися відрижка і нудота, як і при за груднинному болю, пов'язаному з ГЕРХ. Напади стенокардії найчастіше супроводжуються почуттям страху смерті, задишкою, слабкістю, що не характерно для стравохідного болю при ГЕРХ [3].

Таким чином, дані обстеження та лікування, аналіз результатів наукових медичних публікацій свідчать, що поєднання ІХС та ГЕРХ виявляються синдромом взаємного обтяження, що значно погіршує якість життя хворого.

Чинники, які впливають на морфофункціональний стан слизової оболонки стравоходу при поєднанні ГЕРХ та ІХС

У хворих на ГЕРХ та ІХС відбуваються вираженіші структурні зміни слизової оболонки стравоходу і збільшується час кислотної експозиції, що є наслідками суттєвих порушень функціонального стану ендотелію стравоходу та мікроциркуляції.

Останніми роками опубліковано багато експериментальних і клінічних досліджень, присвячених ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку та прогресуванні ГЕРХ і ІХС як самостійних нозологічних одиниць. Багатофакторний вплив на ГЕРХ чинить оксид азоту (NO), беручи участь як у регуляції моторики стравоходу, так і в захисті його слизової оболонки. Описано протективну роль NO, яку пов'язують з підвищенням мікроциркуляції, стабілізацією функції опасистих клітин та епітелію. Як дефіцит, так і надлишок NO пригнічують бар'єрну функцію слизових оболонок, підвищують їх проникність. NO належить до нейромедіаторів, які розслаблюють нижній стравохідний сфінктер, і таким чином спричиняє ГЕРХ. Як відомо, регуляція моторно-евакуаторної функції гастроезофагеальної зони здійснюється вегетативною нервовою системою, численними регуляторними пептидами (вазоактивний інтестинальний пептид тощо), а також

NO, який синтезується епітеліальними клітинами, судинним ендотелієм, гладеньком'язовими та опасистими клітинами. В м'язовому шарі дистального відділу стравоходу NO активує синтез цГМФ, що призводить до релаксації гладеньком'язових клітин, і, як наслідок, до зниження функції антирефлюксного бар'єра. Рефлюкс, який виникає внаслідок цього, спричиняє закидання агресивного шлункового вмісту в стравохід та подразнення його слизової оболонки, розвиток запально-дистрофічного і деструктивного процесів. Визначення метаболітів оксиду азоту використовують для раннього виявлення захворювання та оцінки ефективності лікування. Доведено, що у пацієнтів з ГЕРХ збільшується синтез метаболізму NO, а також виявлено прямий зв'язок метаболітів NO з тривалістю захворювання, вираженістю клінічних виявів і ступенем пошкодження слизової оболонки, що підтверджує значущу роль NO в патогенезі цієї патології. Фермент NO-синтаза бере безпосередню участь у процесах синтезу NO в ендотеліоцитах із L-аргініну. Інтерес для діагностики може мати вивчення індукцибельної NO-синтази (iNOs), яка експресується в ендотелії та макрофагах лише при патологічних процесах, насамперед при запаленні (бере участь у синтезі прозапальних цитокінів, тоді як протизапальні цитокіни блокують її). Відомо, що iNOs спричиняє синтез великої кількості NO при запальних процесах (сепсис, шок), велика кількість її синтезується в клітинах міокарда при інфаркті, міокардиті, серцевій недостатності.

Інший представник сімейства NOs, конституціональна ендотеліальна NOs (eNOs), відіграє важливу роль при ІХС, оскільки бере безпосередню участь у синтезі NO ендотелієм судин та регуляції судинного тону.

Порушення функціонального стану ендотелію також відіграє провідну роль у патогенезі атеросклерозу та його ускладнень. Залишаються невивченими особливості синтезу та співвідношення різних підтипів NOs, особливо ендотеліальної, яка синтезується локально, в судинах ураженого стравоходу та в магістральних судинах при поєднанні ГЕРХ та ІХС, роль мелатоніну як модулятора процесів синтезу NO, пов'язаних з цим процесом патологічних змін при захворюваннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і серцево-судинної системи [8].

Виникнення і перебіг ГЕРХ у хворих на ІХС пов'язані з мікроциркуляторними порушеннями, які призводять до порушення тканинного кислотно-основного балансу, міцності епітеліального шару — найважливішого чинника за-

хисту стравоходу від агресивної дії рефлюксованого шлункового вмісту, розвитку ішемії з ерозивно-деструктивним ураженням слизової оболонки стравоходу. Поглиблене вивчення ступеня порушень мікроциркуляції в слизовій оболонці стравоходу дасть змогу обґрунтувати та вдосконалити підходи до патогенетичної терапії поєднаної патології.

Актуальною проблемою залишається визначення морфофункціонального стану слизової оболонки стравоходу при ГЕРХ. Одним із сучасних підходів до підвищення ефективності лікування хворих можна вважати дослідження механізмів порушень імунної системи з визначенням особливостей як стандартних показників імунітету, так і чинників міжклітинної кооперації — продукції цитокінів, рецепторів міжклітинної адгезії (CD54), проапоптотичних маркерів (CD95). З огляду на публікації останніх років щодо впливу на розвиток багатьох захворювань механізмів міжклітинної взаємодії, визначення їх особливостей при коморбідній патології може бути важливим як для прогнозування перебігу ГЕРХ у поєднанні з ІХС, так і для розробки тактики терапії цих хворих.

Чинники, які впливають на ступінь морфологічних уражень слизової оболонки стравоходу і тяжкість клінічної симптоматики ГЕРХ та ІХС

ІХС — наслідок генералізованого процесу — атеросклерозу, тому у 73,5 % осіб, котрі страждають на ІХС, трапляються ураження непарних вісцеральних гілок черевної аорти [13].

R. J. Valentine зі співавт. у 30 % хворих на артеріальну гіпертензію та ІХС під час проведення аортографії виявили атеросклеротичне ураження черевного стовбура та верхньої брижової артерії [27]. Хронічне порушення вісцерального кровообігу в літературі позначають терміном *angina abdominalis*, який запропонував G. Vacelli в 1905 р. У 1979 р. О. В. Покровським було запропоновано термін «синдром хронічної абдомінальної ішемії». Хронічна ішемія органів травлення виникає внаслідок порушення кровотоку непарними вісцеральними гілками черевної аорти, розвивається у зв'язку із дефіцитом кровотоку в певному відділі ШКТ, що призводить до органічних і морфологічних змін органів у вигляді дистрофії, атрофії, ерозії та виразки. Механізм походження болю при синдромі хронічної абдомінальної ішемії такий самий, як і при стенокардії напруження, і пов'язаний з дефіцитом притоку крові до органів черевної порожнини [4].

Ішемічне ураження м'язової тканини кардіального сфінктера також може спричинити виникнення гастроєзофагеального рефлюксу. Відомо, що кровопостачання черевного відділу стравоходу відбувається з висхідної гілки лівої шлункової артерії та нижніх діафрагмальних артерій. Ліва шлункова артерія (*a. gastrica sinistra*) є непарною гілкою черевного стовбура (*truncus celiacus*) — судини завдовжки 1–2 см, яка відходить від передньої поверхні аорти на рівні верхнього краю тіла I поперекового хребця або нижнього краю тіла XII грудного хребця, в тому місці, де черевна аорта виходить з аортального отвору. Ліва шлункова артерія підходить до кардіальної частини шлунка та віддає кілька гілочок у бік стравоходу — стравохідні гілки (*rr. esophageales*), котрі анастомозують з однойменними гілками від грудної частини аорти, а сама спускається в правий бік по малій кривизні шлунка, анастомозуючи з правою шлунковою артерією (*a. gastrica dextra*) — гілкою загальної печінкової артерії. На шляху вздовж малої кривизни ліва шлункова артерія віддає дрібні гілочки до передньої та задньої стінок шлунка. Гілками загальної печінкової артерії (*a. hepatica communis*) є власне печінкова й гастродуоденальна артерії. Важливість вивчення кровотоку в загальній печінковій артерії при GERX зумовлена тим, що від неї бере початок права шлункова артерія, яка анастомозує з *a. gastrica sinistra* і відповідає за кровопостачання нижньої третини стравоходу, а також передньої та задньої стінок шлунка. На початковій ділянці стравоходу артерії формуються в поздовжній пучок, що збільшує інтрамуральну судинну мережу в м'язовому та підслизовому шарах. Логічно припустити, що порушення артеріального кровотоку в зазначених судинах унаслідок атеросклеротичних процесів тісно пов'язані з морфофункціональними змінами в слизовій оболонці стравоходу у пацієнтів з GERX.

Основну роль у виявленні атеросклеротичних оклюзійно-стенотичних змін у вісцеральних артеріях відіграють ультразвукова доплерографія та ангіографія. Відомо, що результати неінвазивного ультразвукового дослідження судин черевної аорти тісно корелюють з даними інвазивної аортографії [2].

Частота та характер порушень сну у хворих на GERX та супутню ІХС. Синдром обструктивного апное сну

Порушення сну — симптом, який часто трапляється при GERX. Однією з причин цього явища вважають рефлексорний закид у стравохід кис-

лого шлункового вмісту у нічний час. За даними літератури, нічний рефлюкс має місце приблизно у 6 % здорових осіб та 38 % хворих на GERX. Нещодавно проведені дослідження дали змогу встановити частоту нічної печії, яка виявилася кардинальним симптомом GERX: на її страждали 74 % осіб з хронічною печією [12]. У цьому ж дослідженні було показано, що порівняно з денною нічна печія більш негативно впливає на якість життя пацієнтів з GERX. Оскільки нічний гастроєзофагеальний рефлюкс кислоти у стравохід асоціюється з тяжкими його ураженнями — езофагітом та стриктурою, а також аденокарциномою [1], важливе значення має досягнення адекватної супресії кислотоутворення в шлунку протягом усього періоду терапії GERX. За даними науковців зі США, у 80 % із 60 млн американців з діагнозом GERX мають місце нічні симптоми, кожний четвертий з них страждає на численні нічні пробудження [22].

У хворих на GERX часто діагностують синдром обструктивного апное сну (СОАС), але остаточно не доведено, що є первинним: нічне апное чи GERX? Дехто пов'язує його виникнення з підвищенням внутрішньочеревного тиску під час зупинки дихання уві сні, особливо в осіб з підвищеною масою тіла, та закидом шлункового вмісту до стравоходу внаслідок цього. Інші дослідники вважають, що рефлюкс соляної кислоти призводить до спазму гортані та голосових зв'язок, що спричиняє зупинку дихання уві сні [21].

У літературі обговорюють різні причинно-наслідкові зв'язки між СОАС і GERX. Через скорочення первинної перистальтики та зменшення секреції слини, а також зниження вироблення кислоти і зменшення діаметра просвіту стравоходу під час сну сон можна розглядати як чинник ризику виникнення рефлюксу. Крім того, слід враховувати, що трансдіафрагмальний тиск підвищується одночасно зі зростанням внутрішньогрудного тиску під час епізодів обструктивного апное. Це впливає на діафрагмально-стравохідні зв'язки, які кріпляться до нижнього стравохідного сфінктера. Підвищення тиску, яке періодично виникає, на ці анатомічні структури призводить до недостатності кардії та розвитку GERX. Є дані про позитивні ефекти медикаментозних препаратів для лікування GERX на частоту і тяжкість виявів СОАС [15].

А. Zanation та співавт. стверджують, що, незважаючи на недостатньо вивчені причинно-наслідкові зв'язки між СОАС і GERX, це поєднання патологій виявляють досить часто і адекватна терапія СОАС з корекцією чинників ризику та застосуванням спеціальних лікувальних

пристроїв (SYPAR-терапія) призводить до зменшення клінічних виявів ГЕРХ і, навпаки, терапевтичні заходи, спрямовані на лікування ГЕРХ, призводять до зменшення і навіть повного зникнення СОАС [29].

Порушення сну у пацієнтів на ГЕРХ може бути наслідком численних психовегетативних порушень [5]. Майже у 30% хворих діагностують психологічні зміни у вигляді порушень соматизації, підвищення рівня депресії і тривоги. При порівнянні результатів анкетування з метою оцінки ступеня порушень сну виявлено, що з 4 форм порушень сну (тяжке засипання, раннє пробудження, поверхневий сон з частими пробудженнями, відчуття розбитості після сну) хворі на ГЕРХ вірогідно частіше скаржилися на поверхневий сон з частими пробудженнями ($p < 0,05$). Не виключено, що це могло бути пов'язане з великою кількістю нічних рефлюксів. Автори наголошують на необхідності проведення кількісного аналізу нічних рефлюксів з метою уточнення цього феномену дисомнічних розладів у пацієнтів з ГЕРХ [15].

Циркадна система організму відрізняється високою чутливістю, тому порушення цієї системи можна розглядати як перші ознаки захворювання [14]. Дехто з дослідників розглядають порушення циклу сон – неспання як критерій прогнозування чергового загострення ГЕРХ [5]. Вірогідність наявності такого взаємозв'язку зумовлена тим, що причиною ГЕРХ є неспроможність нижнього стравохідного сфінктера, тонус якого значною мірою визначається станом вегетативної та центральної нервової системи [2]. На підставі аналізу спеціальних анкет порушень сну встановлено, що прогностично несприятливими чинниками загострення неерозивної рефлюксної хвороби (НЕРХ) у найближчий час є збільшення кількості пробуджень під час сну та неприємних сновидінь. Тривалість ремісії ГЕРХ найбільш пов'язана з тривалістю засипання ($r = -0,78$; $p < 0,05$) і часом пробудження ($r = 0,62$; $p < 0,05$) [5].

С. М. Рикова та співавт. (2004) на підставі результатів порівняння двох груп пацієнтів з НЕРХ та ерозивною (ЕРХ) формою хвороби продемонстрували, що при всіх стадіях ЕРХ порівняно з нормою мають місце ознаки вегетативної дисфункції, дисомнії, висока особистісна та актуальна тривожність, вищі показники депресії та емоційно-особистісні розлади за даними Міннесотського багатофазового дослідження особистості. Доведено, що у хворих на НЕРХ порівняно з хворими, які мали ерозивні ураження стравоходу, частіше мають місце загальні ознаки вегетативної дисфункції (підвищення середньо-

го бала за анкетною вегетативної дисфункції А. М. Вейна та співавт., гіпервентиляційні порушення, цефалгії та дисомнії). У них також виявляли підвищення особистісної та актуальної тривожності та ознаки іпохондрії. На думку дослідників, терапія хворих на ГЕРХ антидепресантами сприяє зменшенню кількості скарг з боку стравоходу, а також з боку шлунка та кишечника, зниженню рівня депресії і тривожності та поліпшенню якості сну [15].

СОАС також суттєво ускладнює перебіг і прогноз у хворих на ІХС. Відомо, що 5–9% працездатного населення страждають на обструктивне апное сну, а у хворих на ІХС це може спровокувати тяжкі порушення серцевого ритму. Окрім загальновизнаних чинників ризику – надлишкової маси тіла, тютюнокуріння, зловживання алкоголем, неконтрольованого прийому транквілізаторів, особливостей анатомічної будови нижньої щелепи, інсомнію у хворих на ІХС можуть спровокувати низка препаратів, найчастіше – β -адреноблокатори, у вигляді швидкої стомлюваності, втоми, безсоння, депресії. Є огляди ефектів деяких серцево-судинних засобів, особливо гіпотензивних, на функцію сну та неспання. Порушення сну дещо частіше відбувається при прийомі ліпофільних (наприклад, пропранололу), ніж гідрофільних (наприклад, атенололу) β -адреноблокаторів. Проте ці дані є суперечливими [23, 25].

Масштабних досліджень впливу інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту на функцію сну немає. Однак у поодиноких дослідженнях показано, що у хворих, котрі приймали каптоприл протягом 24 тиж, поліпшувалися якість життя і когнітивна функція порівняно з хворими, які лікувалися метилдопою або пропранололом. Дані невеликої кількості досліджень впливу антагоністів кальцію на функцію сну свідчать про зниження ефективності сну у пацієнтів, які отримують ніфедипін. Однак недостатньо досліджень взаємозв'язку між перебігом ІХС та порушеннями сну. Відповідно, відсутні клінічні рекомендації з урахуванням особливостей тактики ведення хворих на ІХС з інсомнією.

Наявність ГЕРХ обтяжує стан хворого на ІХС і навпаки. Доведено, що у пацієнтів з ГЕРХ та ІХС мають місце серйозні порушення сну, які призводять до зниження активності та продуктивності у працездатних осіб. Предикторами цих розладів є нічні симптоми захворювання (печія та пароксизмальний кашель). Останніми роками велику увагу приділяють вивченню психосоматичних аспектів ГЕРХ та ІХС. Існує думка, що саме «психосоматичний настрій» спричиняє розвиток цих захворювань. Наявність тривожності

та депресії негативно впливає на результати лікування хворих на ГЕРХ, тому їх можна розглядати як самостійні патогенетичні чинники патології (О. М. Окороков, 2004; М. Є. Фьодоров, 2009).

Роль мелатоніну в патогенезі ГЕРХ та ІХС та його терапевтичні ефекти

Як було згадано, останніми роками велику увагу приділяють вивченню ролі мелатоніну в регуляції функцій ШКТ та його впливу на патогенетичні зміни в слизовій оболонці стравоходу і шлунка. В експериментах на тваринах доведено, що мелатонін може запобігати розвитку експериментальних виразок у шлунку. На моделях ішемічних виразок шлунка у щурів продемонстровано, що інтрагастральне введення мелатоніну тваринам сприяло зменшенню утворення виразок, їх розмірів, вірогідному зниженню концентрації вільних радикалів у плазмі крові та збільшенню кровотоку в стінці шлунка. При моделюванні у щурів виразки шлунка 40 % розчином етанолу встановлено, що введення мелатоніну суттєво зменшувало частоту виникнення виразок та прискорювало кровотік у стінках шлунка щурів. За даними деяких авторів, ефективність мелатоніну у запобіганні виразковим дефектам пов'язана з його антиоксидантною дією, стимуляцією синтезу простагландину PGE2 слизовою оболонкою шлунка та поліпшенням мікроциркуляції [7].

Доведено пряму дію мелатоніну на імунну систему ШКТ, блокуючий вплив на клітинну проліферацію і бактеріальну флору. Мелатонін безпосередньо впливає на перистальтику шлунка та кишечника, стимулюючи ШКТ. Аналогічну дію він чинить на гладеньку мускулатуру кровеносних судин ШКТ, змінюючи їх проникність. У низці робіт показано, що мелатонін є одним з регуляторів клітинної проліферації слизової оболонки ШКТ.

Дослідження останніх років продемонстрували, що порушення продукції мелатоніну може відігравати провідну роль у патогенетичних механізмах виникнення коронарної патології. Виявлено зменшення його нічної продукції у хворих на ІХС, з кардіальним синдромом Х, а також у хворих на стенокардію спокою порівняно з хворими зі стенокардією напруження, відсутність у хворих на коронарну патологію вікової динаміки секреції мелатоніну епіфізом порівняно зі здоровими особами [7, 11].

В експериментальних роботах на тваринах продемонстровані протективні ефекти мелатоніну при моделюванні ішемічно-реперфузійного ураження міокарда, мозку, нирок, кишечника. Автори пов'язують протективні властивості мелато-

ніну з його про- та антиоксидантними ефектами, гальмуванням міграції нейтрофілів у зону ураження, інгібуванням секреції активних чинників запалення імунокомпетентними клітинами, гальмуванням агрегації тромбоцитів, поліпшенням мікроциркуляції в зоні ішемії (G. Sener, 2008).

В експерименті на новонароджених щурах автори довели, що мелатонін має протективні властивості як щодо вільнорадикального пошкодження протеїнів, так і щодо вільного переривання процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Показано, що за цією дією мелатонін удвічі активніший за вітамін Е. В експериментах *in vitro* встановлено, що поряд з високою антиоксидантною активністю самого мелатоніну, його метаболіт, 6-гідроксимелатонін, який утворюється в печінці, виявляє вираженіший антиоксидантний ефект щодо ПОЛ, ніж мелатонін. Останній, маючи антиоксидантні властивості, здатен стимулювати глутатіонпероксидазу, яка прискорює перетворення редукованого глутатіону в його окисдовану форму, а це означає, що мелатонін здатен змінювати перебіг процесів ПОЛ у будь-якій клітині людського організму. Зазначене дає підставу розглядати цей гормон як важливу патогенетичну ланку в регуляції процесів гомеостазу при поєднанні ГЕРХ та ІХС, а також як один із засобів медикаментозної корекції морфологічних та функціональних порушень, які виникають за цієї коморбідної патології.

Як відомо, місцем синтезу мелатоніну в ШКТ є ентерохомафінні клітини (ЕС-клітини). Кількість цього гормону в тканинах ШКТ приблизно в 400 разів перевищує його вміст в епіфізі в нічні часи. Проте внесок «мелатоніну ШКТ» в об'єм циркулюючого в крові мелатоніну незначний, оскільки 90 % його метаболізується в печінці після надходження з тканин ШКТ до портальної вени. Рівень мелатоніну в крові залежить від статі, віку людини, часу доби, сну, світла тощо. Ритм його продукції має циркадний характер: рівень гормону починає підвищуватися ввечері, є максимальним уночі, за 1–2 год до пробудження і досягає мінімальної концентрації вранці.

Взаємозв'язок між процесами синтезу мелатоніну та серцево-судинної патології очевидний, тому що серцеві захворювання, насамперед ІХС, сприяють порушенням циркадних ритмів людини, що призводить до подальшого прогресування хвороби. Доведено, що виникнення і перебіг ІХС та артеріальної гіпертензії безпосередньо пов'язані з порушенням сну. 20 % інфарктів міокарда і 15 % випадків раптової смерті виникають вночі, при цьому «нічні» інфаркти міокарда мають тяжчий перебіг та несприятливий прогноз.

Напади стенокардії також часто виникають у вечірні часи та спричиняють інсомнію. Емоційне напруження хворих при цьому посилюється через побоювання виникнення чергового нападу та смерті уві сні. Відомо, що 62,7% кардіологічних хворих страждають на депресивні стани і потребують психотропних та коригуючих сон препаратів. Є дані щодо високої частоти депресивних розладів у хворих на ІХС. Незважаючи на численні дослідження, які довели ефективність призначення мелатоніну пацієнтам з патологією ШКТ та супутніми захворюваннями внутрішніх органів [18], зокрема ішемічними порушеннями, призначати цей гормон слід з обережністю. При призначенні мелатоніну слід урахувувати час доби та пору року, тому що його рівень може варіювати в одного й того самого хворого залежно від цих чинників [8, 9, 11].

Актуальними є питання щодо патогенетичної ролі мелатоніну у виникненні та прогресуванні

психосоматичних розладів у пацієнтів із захворюваннями ШКТ, зокрема за наявності супутньої серцево-судинної патології.

Висновки

Таким чином, незважаючи на увагу дослідників до проблеми ГЕРХ у поєднанні з ІХС, остаточно не вивчено чинники, які впливають на клінічні вияви коморбідної патології, динаміку порушень морфофункціонального стану слизової оболонки стравоходу, роль синдрому інсомнії у виникненні і прогресуванні клінічної симптоматики деструктивних процесів у стравоході, модулювальну роль мелатоніну та його «терапевтичну» нішу у хворих з поєднанням ГЕРХ та ІХС. Потребують подальшого вивчення взаємодія лікарських засобів, рекомендованих для лікування ізольованої патології, та потенційний негативний вплив «стандартних» препаратів за наявності іншого супутнього захворювання.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Фадеєнко Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. — К.: Интерфарма-Киев, 2000. — 175 с.
2. Васильев Ю.В. Боль за грудиной: дифференциальная диагностика, лечение // *Международ. мед. журн.* — 2006. — Т. 11, № 2. — С. 11—14.
3. Гастроэнтерология и гематология: диагностика и лечение / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. — М.: Миклош, 2007. — 599 с.
4. Канаев А.И. Синдром компрессии чревного ствола: клиника, диагностика и лечение. — СПб, 2008. — 39 с.
5. Кашкина Е.И., Лякишева Р.В. Нарушение цикла сон-бодрствование как критерий прогнозирования очередного обострения ГЭРБ // *Саратов. науч.-мед. журн.* — 2009. — Т. 5, № 3. — С. 355—357.
6. Лутай М.И., Пархоменко А.Н., Лысенко А.Ф. и др. Международный регистр CLARIFY больных со стабильной ишемической болезнью сердца в Украине: особенности, проблемы, перспективы // *Укр. кардіол. журн.* — 2013. — № 3. — С. 13—21.
7. Малиновская Н.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Клин. мед.* — 2006. — № 1. — С. 5—11.
8. Опарин А.А., Новохатняя А.Е. Роль нарушения мелатонинового метаболизма в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в сочетании с хронической бронхолегочной патологией // *Вісн. проблем біології і медицини.* — 2009. — № 1. — С. 15—19.
9. Опарин А.А., Новохатняя А.Е. Терапевтическая роль препаратов мелатонина при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в сочетании с хроническим бронхитом // *Вісн. проблем біології і медицини.* — 2009. — № 3. — С. 11—14.
10. Опарин А.Г., Опарин А.А., Лубунец О.А. и др. Механизмы формирования железодефицитной анемии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у студентов // *Мир медицины и биологии.* — 2010. — Т. 10. — № 2. — С. 141—142.
11. Опарин А.Г., Опарин А.А., Шаповалова О.Е. Роль мелатонина и гастрина в формировании секреторно-двигательных расстройств при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с учетом психосоматического статуса у студентов // *Світ медицини та біології.* — 2010. — № 1. — С. 110—113.
12. Пасечников В.Д., Пасечников Д.В. Клиническое значение феномена ночного кислотного прорыва при применении ингибиторов протонной помпы // *Фарматека-2004.* — № 13. — Режим доступа: <http://www.pharmateka.ru/ru/archive/article/5633>.
13. Покровский А.В., Казанция П.О., Дюжиков А.А. Диагностика и лечение хронической ишемии органов пищеварения. — Ростов: Медицина, 1982. — 114 с.
14. Рапопорт С.И., Комаров Ф.И., Бродский В.Я. Околочасовые биоритмы: теоретические аспекты и перспективы клинического применения // *Клин. мед.* — 2007. — № 5. — С. 4—10.
15. Рыкова А.П., Погромов Г.М., Дюкова О.Г., Вейн А.М. Психовегетативные нарушения у больных с функциональными расстройствами верхних отделов желудочно-кишечного тракта и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* — 2003. — № 4. — Режим доступа: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/3558>.
16. Фадеєнко Г.Д., Гриднев А.Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и *Helicobacter pylori* // *Сучасна гастроентерол.* — 2014. — № 1. — С. 93—96.
17. Фадеєнко Г.Д., Крахмалова Е.О., Измайлова Е.В. Сравнительная оценка влияния терапии препаратом «Мелаксен» на клинические проявления заболевания и качество жизни пациентов с изолированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и в случае ее сочетания с хроническим обструктивным заболеванием легких // *Укр. тер. журн.* — 2014. — № 3—4. — С. 115—123.
18. Фадеєнко Г.Д., Кушнир И.Э., Бабак М.О. Эпидемиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Сучасна гастроентерол.* — 2008. — № 5. — С. 12—16.
19. Allender S., Scarborough P., Peto V., Rayner M.; British Heart Foundation Health Promotion Research Group, Department of Public Health, University of Oxford; Leal J., Luengo-Fernandez R., Gray A.; Health Economic Research Group, Department of Public Health, University of Oxford. European cardiovascular disease statistics 2008. — Режим доступа: <http://www.heartstats.org>.

20. Cooke R.A., Anggiansah A., Chambers W.J. et al. A prospective study of esophageal function in patients with normal coronary angiograms and controls with angina // Gut. — 1998. — Vol. 42. — P. 323–329.
21. Demeter P., Pap A. The relationship between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea // J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 39, N 9. — P. 815–820.
22. Farup C., Kleinman L., Sloan S. et al. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life // Arch. Intern. Med. — 2001. — Vol. 161, N 45. — P. 52–54.
23. Kaltenback T., Crockett S., Gerson L.B. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach // Arch. Intern. Med. — 2006. — N 166. — P. 965–971.
24. Pereira J.B. Lung diseases and gastro-oesophageal reflux disease // Rev. Port Pneumol. — 2009. — N 15. — P. 899–921.
25. Salles C. et al. What we know about gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea? // Sleep Sci. — 2013. — Vol. 6, N 3. — P. 112–119.
26. Steg P.G., Ferrari R., Ford I. et al., CLARIFY Investigators. Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease // PLoS One. — 2012. — Vol. 7 (5). — P. 36284.
27. Valentine R.J., Martin J.D., Myers S.I. et al. Asymptomatic celiac and superior mesenteric artery stenosis are more prevalent among patients with unsuspected renal artery stenosis // J. Vasc. Surg. — 1991. — Vol. 14, N 2. — P. 195–199.
28. World Health Organization. The World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. World Health Organization: Geneva, 2002.
29. Zanation A.M., Senior B.A. The relationship between extraesophageal reflux (EER) and obstructive sleep apnea (OSA) // Sleep Med Rev. — 2005. — Vol. 9, N 6. — P. 453–458.

Г. Д. Фадєєнко, Е. В. Измайлова

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

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ишемическая болезнь сердца: современные взгляды и нерешенные вопросы коморбидности

Освещены современные взгляды на эпидемиологию и особенности клинической симптоматики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца. Установлены актуальные вопросы патогенеза, требующие дальнейшего изучения. Рассмотрено влияние синдрома ночного апноэ и других видов инсомнии на течение коморбидной патологии. Освещена роль мелатонина в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца и возможности его применения для коррекции данных патологических состояний.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ишемическая болезнь сердца, эпидемиология, патогенез, инсомния, синдром ночного апноэ, мелатонин.

G. D. Fadiienko, O. V. Izmailova

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

Gastroesophageal reflux disease and coronary artery disease: current views and outstanding issues of the comorbidity

The article presents current views on the epidemiology, clinical features of gastroesophageal reflux disease symptoms in conjunction with coronary artery disease. The actual issues of pathogenesis, requiring further investigation have been established. The effects of obstructive sleep apnea and other forms of insomnia on the course of comorbid pathology have been considered. Highlighted the role of melatonin in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease and coronary artery disease, and possibility of its application for the correction of these pathological conditions.

Key words: gastroesophageal reflux disease, coronary artery disease, epidemiology, pathogenesis, insomnia, sleep apnea, melatonin.

Контактна інформація

Фадєєнко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф., директор Національного інституту 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 5 червня 2015 р.