

Особенности суточной секреции мелатонина у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Олеся Анатольевна Карпович*, Виталий Иосифович Шишко,
Валентина Ришардовна Шулика

Гродненский государственный медицинский университет,
г. Гродно, Беларусь

Реферат

Цель. Оценить особенности суточной секреции мелатонина у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна.

Методы. Обследованы 29 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (первая группа), 29 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (вторая группа), 22 пациента с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (третья группа). Группу сравнения составил 21 человек без гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (четвёртая группа). Определяли содержание 6-сульфатоксимелатонина в суточной моче и отдельно в дневной и ночной её порциях методом иммуноферментного анализа. Рассчитывали индекс ночь/день. Сравнимые группы были сопоставимы по полу, однако пациенты с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с этим синдромом, отличались от пациентов группы сравнения более старшим возрастом, что согласуется с эпидемиологией апноэ сна. Анализ полученных данных выполнен с помощью программы Statistica 10.0. При сравнении количественных показателей между четырьмя независимыми выборками использован критерий Краскела–Уоллиса. С целью изучения связи между явлениями рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. У пациентов второй группы отмечено значимое повышение уровня 6-сульфатоксимелатонина в суточной моче ($p=0,0000$), а также в дневной ($p=0,0000$) и ночной ($p=0,015$) её порциях в сравнении с первой группой, в суточной моче ($p=0,0007$) и дневной её порции ($p=0,0001$) в сравнении с третьей группой, в дневной порции мочи в сравнении с четвёртой группой ($p=0,029$). Во второй группе в сравнении с четвёртой выявлено значимое смещение пика синтеза мелатонина на дневные часы, что выражается в статистически значимом снижении индекса ночь/день ($p=0,0003$). Корреляционный анализ выявил статистически значимые связи уровня 6-сульфатоксимелатонина в моче со степенью тяжести апноэ сна (в суточной моче: $r=0,64$, $p=0,0000$; в дневной порции: $r=0,62$, $p=0,0000$; в ночной порции: $r=0,40$, $p=0,003$), а также показателями респираторного мониторинга, указывающими на фрагментацию сна на фоне апноэ (количеством пробуждений, связанных с респираторными событиями: $r=0,58$; $p=0,00001$; активацией центральной нервной системы, связанной с дыхательными усилиями: $r=0,50$; $p=0,0002$).

Вывод. У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна, отмечено повышение уровня 6-сульфатоксимелатонина в моче, сопровождающееся смещением пика его синтеза на дневные часы; выявленные изменения коррелируют с индексом апноэ/гипопноэ, отражающим степень тяжести апноэ, и нарушением структуры сна.

Ключевые слова: 6-сульфатоксимелатонин, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, расстройство сна, фрагментация сна.

Для цитирования: Карпович О.А., Шишко В.И., Шулика В.Р. Особенности суточной секреции мелатонина у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (5): 762–768. DOI: 10.17816/KMJ2019-762.

Features of melatonin circadian secretion in patients with gastroesophageal reflux disease associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome

O.A. Karpovich, V.I. Shishko, V.R. Shulika
Grodno State Medical University, Grodno, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the features of melatonin circadian production in patients with gastroesophageal reflux disease associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome.

Methods. We examined 29 patients with gastroesophageal reflux disease (group 1), 29 patients with gastroesophageal reflux disease associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (group 2), and 22 patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (group 3). The comparison group included 21 people without gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (group 4). The content of 6-sulfatoxymelatonin was determined in 24-hour urine and separately in its daytime and night portions by enzyme immune assay. The night/day index was calculated. The compared groups were comparable by gender but the patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and gastroesophageal reflux disease associated with this syndrome differed from the patients from comparison group by older age, which is consistent with epidemiology of sleep apnea. The analysis of the data obtained was performed using the program Statistica 10.0. When comparing quantitative indicators between four independent samples, Kruskal–Wallis test was used. In order to study the relationship between the phenomena, the Spearman rank correlation coefficient was calculated.

Results. A significantly increased level of 6-sulfatoxymelatonin in 24-hour urine was determined in group 2 ($p=0.0000$), as well as in day (0.0000) and night portions (0.015) compared to group 1, in 24-hour urine ($p=0.0007$) and its day portion ($p=0.0001$) compared to group 3, in day portion of urine compared to group 4 ($p=0.029$). In group 2 compared to group 4 a significant shift in melatonin synthesis peak during daytime hours was observed, which is expressed in a statistically significant decrease in the night/day index ($p=0.0003$). Correlation analysis revealed statistically significant relations between the level of 6-sulfatoxymelatonin in urine and the severity of sleep apnea (in 24-hour urine: $r=0.64$, $p=0.0000$; in daytime portion: $r=0.62$, $p=0.0000$; in night portion: $r=0.40$, $p=0.003$), as well as respiratory monitoring indicators indicating sleep fragmentation due to apnea (the number of awakenings associated with respiratory events: $r=0.58$; $p=0.00001$; activation of the central nervous system associated with respiratory efforts: ($r=0.50$; $p=0.0002$).

Conclusion. The patients with gastroesophageal reflux disease associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome have an increased level of 6-sulfatoxymelatonin in urine associated with the shift of its peak synthesis to daytime hours; the identified changes correlate with apnea/hypopnea index reflecting the severity of apnea and sleep disturbance.

Keywords: 6-sulfatoxymelatonin, gastroesophageal reflux disease, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, sleep disorder, sleep fragmentation.

For citation: Karpovich O.A., Shishko V.I., Shulika V.R. Features of melatonin circadian secretion in patients with gastroesophageal reflux disease associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Kazan medical journal*. 100 (5): 762–768. DOI: 10.17816/KMJ2019-762.

Один из наиболее загадочных и наименее изученных гормонов — мелатонин. Данный индоламин синтезируется практически во всех живых организмах, начиная от бактерий и низших растений и заканчивая человеком. Это доказывает важную роль мелатонина в качестве регулятора различных биохимических процессов [1].

Однако механизмы контроля синтеза мелатонина, а также непосредственного его влияния на различные органы и ткани остаются до сих пор не до конца изученными. Основное место синтеза мелатонина — эпифиз. Секреция мелатонина эпифизом имеет циркадную ритмичность: до трёх четвертей его суточного количества вырабатывается ночью. Мелатонин

служит основным гормоном, регулирующим цикл сна и бодрствования в организме посредством его взаимодействия с супрахиазматическими ядрами гипоталамуса и фоторецепторами сетчатки. В клинических условиях установлено, что депривация сна в ночные часы приводит к нарушению суточного ритма синтеза мелатонина — секреция в ночные часы снижается и приближается к дневному уровню [2].

В последние годы исследователи уделяют всё большее внимание проблеме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), заболеваемость которой из года в год неуклонно растёт. Помимо негативного влияния на самочувствие и качество жизни, ГЭРБ становится причиной значительных экономических затрат, связан-

ных с необходимостью постоянного наблюдения и лечения с целью профилактики таких грозных осложнений, как пищевод Берретта и аденокарцинома пищевода [3, 4].

Другой актуальной медицинской проблемой в наше время становится синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС). Эпидемиологические исследования показывают, что распространённость данного заболевания в настоящее время составляет 10–20% [5]. Заболевания имеют общие факторы риска (курение, ожирение, мужской пол и др.) и схожие патогенетические механизмы развития. Кроме того, как ГЭРБ, так и СОАГС оказывают существенное негативное влияние на качественные и количественные характеристики сна.

Периодические эпизоды апноэ/гипопноэ, характерные для СОАГС, приводят к снижению оксигенации крови и последующей активации центральной нервной системы, что сопровождается фрагментацией сна. В то же время исследования показывают, что 79% людей, которые испытывают изжогу, сообщают о плохом сне. Среди них 63% жалуются на увеличение времени засыпания и частые пробуждения, а 40% — на дневные симптомы инсомнии (снижение концентрации внимания и работоспособности) [6].

Кроме того, доказано, что наибольшее количество мелатонина синтезируется не в шишковидной железе, а в желудочно-кишечном тракте. Эксперименты на животных показали, что количество мелатонина в тканях желудочно-кишечного тракта приблизительно в 400 раз превышает его содержание в эпифизе в ночное время и в 10–100 раз больше, чем в плазме крови [7]. Вполне вероятно, что нарушения сна и повреждение слизистой оболочки пищевода у пациентов с ГЭРБ, ассоциированной с СОАГС (ГЭРБ/СОАГС), могут быть сопряжены с изменениями секреции мелатонина.

В научных базах встречаются единичные исследования, указывающие на нарушение суточной ритмики синтеза мелатонина при СОАГС и возможную роль этого гормона в патогенезе апноэ [8]. Работ, посвящённых изучению особенностей синтеза мелатонина у пациентов с ГЭРБ/СОАГС, нами не найдено, что и обуславливает актуальность проводимого исследования.

Исходя из всего вышеизложенного, целью нашей работы стало изучение особенностей суточной секреции мелатонина у пациентов с ГЭРБ, ассоциированной с СОАГС.

В исследование был включён 101 пациент, находившийся на лечении в кардиологическом

и терапевтическом отделениях УЗ «Городская клиническая больница №2 г. Гродно» в период с 2017 по 2019 гг. Также в исследовании принимали участие пациенты с диагнозом ГЭРБ, состоящие на диспансерном учёте у гастроэнтеролога ГУЗ «Гродненская центральная городская поликлиника».

Выборка была сформирована согласно критериям включения и исключения. Средний возраст обследуемых составил $47,9 \pm 9,2$ года. Мужчин было 79 (62%), женщин — 48 (38%). Критерии включения: возраст 30–60 лет, наличие эндоскопически позитивной ГЭРБ и/или СОАГС лёгкой и средней степени. Пациенты, которые согласились принять участие в исследовании, подписали форму «Информированное согласие пациента на участие в научном исследовании», предварительно одобренное комитетом по биомедицинской этике УО «Гродненский государственный медицинский университет», протокол №1 от 11.01.2017.

Критериями исключения были язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, заболевания и состояния, которые могли бы исказить уровни и циркадный ритм секреции мелатонина, повлиять на его распад и выделение с мочой, приём снотворных, антидепрессантов и препаратов, содержащих мелатонин, работа в ночную смену или путешествия со сменой часовых поясов в течение 3 мес, предшествующих исследованию.

Диагноз ГЭРБ выставляли на основании наличия у обследуемых характерных жалоб (изжоги, кислой регургитации), а также результатов лабораторных и инструментальных методов исследования согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утверждённому 01.06.2017 постановлением №54 Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

В качестве скрининговых методов диагностики СОАГС и ГЭРБ применяли валидизированные, переведённые на русский язык анкеты и опросники. Для выявления СОАГС использовали шкалу сонливости Эпворта (Eworth sleepiness scale), для выявления симптомов ГЭРБ — опросник GerdQ (GerdQ questionnaire) [9, 10].

Всем пациентам проводили респираторное мониторирование с помощью системы SOMNOchek micro, производства Weinmann (Германия). Прибор регистрирует четыре показателя (носовой поток воздуха, храп, пульс и насыщение крови кислородом) и позволяет выявлять СОАГС и оценивать его степень.

Тяжесть СОАГС была установлена в соответствии с рекомендациями Американской академии медицины сна.

С целью морфологической оценки состояния слизистой оболочки пищевода всем пациентам, в том числе и пациентам без ГЭРБ, выполняли эзофагогастродуоденоскопия гастрофиброскопом GIF V70 (Olympus, Япония). Это обусловлено тем, что диагностика ГЭРБ в большей степени базируется на наличии у пациентов жалоб на изжогу и регургитацию, однако ГЭРБ на фоне СОАГС протекает мало- или бессимптомно.

В группы с ГЭРБ включали только пациентов, у которых при эзофагогастродуоденоскопии обнаруживали макроскопические признаки катарального рефлюкс-эзофагита (такие, как гиперемия, отёк слизистой оболочки, её ранимость или кровоточивость, слизисто-гнойный экссудат, нечёткая Z-линия) или присутствовали отчётливые повреждения слизистой оболочки пищевода в виде эрозий и язв. В случае отсутствия характерных для ГЭРБ жалоб и макроскопических признаков эзофагита пациентов включали либо в группу сравнения, либо в группу СОАГС без сопутствующей ГЭРБ.

С целью оценки особенностей суточной ритмики синтеза мелатонина определяли содержание его основного метаболита 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в суточной моче и отдельно в дневной и ночной порциях (за ночь принимали время с 23:00 до 07:00). Также рассчитывали индекс ночь/день, который характеризует суточную ритмику секреции мелатонина. Количественное определение уровня 6-COMT в моче проводили на иммуноферментном анализаторе Sunrise TECAN, с помощью набора для иммуноферментного анализа Human MS (Melatonin Sulfate) ELISA KitCat №EH3383.

Анализ полученных данных выполнен с помощью программного пакета для статистического анализа Statistica 10.0 (StatSoft. Inc). С учётом малых размеров групп исследования и несоответствия большинства выборок критериям нормального распределения при анализе данных использовали методы непараметрической статистики. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%; 75%). В случае количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При сравнении ко-

личественных показателей между четырьмя независимыми выборками использован критерий Краскела–Уоллиса (H). В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводили парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна [11]. С целью изучения связи между явлениями рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). За уровень значимости принимали значение $p < 0,05$.

Это было простое поперечное исследование. На основании результатов обследования были сформированы исследуемые группы: первая (n=29) — пациенты с ГЭРБ, вторая (n=29) — пациенты с ГЭРБ/СОАГС, третья (n=22) — пациенты с СОАГС, четвёртая (n=21) — участники без ГЭРБ и СОАГС, составившие группу сравнения.

Между исследуемыми группами не было достоверных различий по полу ($p=0,21$). По возрастному составу и трофологическому статусу между группами выявлены статистически значимые различия, выраженные в большей или меньшей степени. Пациенты с СОАГС и ГЭРБ, ассоциированной с СОАГС, по отношению к группе сравнения характеризовались более старшим возрастом ($p=0,012$ и $p=0,0052$ соответственно) и достоверно не отличались от пациентов с ГЭРБ без сопутствующего СОАГС ($p=0,1$ и $p=0,052$ соответственно). Пациенты с ГЭРБ, ассоциированной с СОАГС, в сравнении с пациентами с ГЭРБ без СОАГС характеризовались бóльшими значениями индекса массы тела ($p=0,0035$). Выявленные различия обусловлены возрастающей распространённостью СОАГС с возрастом и увеличением степени абдоминального ожирения. Клинико-антропометрические данные пациентов представлены в табл. 1.

При исследовании содержания 6-COMT в моче у пациентов первой группы отмечены самые низкие показатели во всех порциях мочи, во второй группе — самые высокие показатели в суточной моче, а также в дневной её порции. В табл. 2 представлены результаты исследования уровня 6-COMT в группах.

При сравнении групп с использованием критерия Краскела–Уоллиса выявлены статистически значимые различия уровня 6-COMT, а также индекса ночь/день в исследуемых группах. При проведении апостериорных сравнений установлены достоверные различия уровня 6-COMT в суточной моче между первой и второй ($p=0,0000$), первой и четвёртой ($p=0,014$), второй и третьей ($p=0,0007$) группами. Также выявлены достоверные различия уровня 6-COMT в дневной порции мочи меж-

Таблица 1. Клинико-антропометрическая характеристика пациентов в исследуемых группах (M±SD)

Показатель	Первая группа, n=29	Вторая группа, n=29	Третья группа, n=22	Четвёртая группа, n=21	P
Возраст, годы	44,2±9,2	49,9±9,3*	50,2±6,8*	41,9±9,1	0,0008
Пол, муж., n (%)	18 (62%)	22 (76%)	13 (59%)	17 (81%)	0,21
Индекс массы тела, кг/м ²	26,6±4,3**	30,8±3,6	29,9±6,4	27,7±5,2	0,0064

Примечание: *различия статистически значимы в сравнении с четвёртой группой, p < 0,05; **различия статистически значимы в сравнении со второй группой, p < 0,05.

Таблица 2. Показатели уровня 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT; Me [25%; 75%]) в исследуемых группах

Показатели	Первая группа, n=29	Вторая группа, n=29	Третья группа, n=22	Четвёртая группа, n=21	Значимость
6-COMT в суточной моче, нг/мл	30,53*. [#] [7,1; 71,78]	101,89 [72,12; 149,67]	40,81 [#] [20,86; 81,39]	80,0 [33,42; 113,86]	H=30,29; p=0,0000
6-COMT в дневной моче, нг/мл	31,53 [#] [8,1; 73,34]	131,0* [89,28; 180,44]	60,76 [#] [32,94; 98,75]	64,95 [16,67; 152,36]	H=30,41; p=0,0000
6-COMT в ночной моче, нг/мл	22,69*. [#] [4,1; 74,81]	80,68 [24,25; 121,34]	36,04* [9,29; 79,44]	85,71 [60,20; 151,0]	H=17,81; p=0,0005
Индекс ночь/день, %	49,37 [31,73; 61,05]	35,79* [23,83; 46,79]	48,49 [33,36; 56,10]	53,19 [45,85; 70,78]	H=16,98; p=0,0007

Примечание: *различия статистически значимы в сравнении с четвёртой группой, p < 0,05; [#]различия статистически значимы в сравнении со второй группой, p < 0,05.

ду первой и второй (p=0,0000), второй и третьей (p=0,0001), второй и четвёртой (p=0,029) группами и в ночной её порции между первой и второй (p=0,015), первой и четвёртой (p=0,0018), третьей и четвёртой (p=0,047) группами. Во второй группе в сравнении с четвёртой отмечено значимое смещение пика синтеза мелатонина на дневные часы, что выражается в статистически значимом снижении индекса ночь/день (p=0,0003).

Таким образом, у пациентов с СОАГС выявлено снижение уровня 6-COMT в ночные часы, что согласуется с результатами исследования, в котором показали, что у пациентов с СОАГС и сохранённым суточным ритмом секреции уровень сывороточного мелатонина ночью значимо ниже, чем у здоровых людей [12].

У пациентов с ГЭРБ обнаружено снижение уровня 6-COMT в суточной моче и дневной её порции. Выявленные изменения секреции мелатонина коррелируют со степенью повреждения слизистой оболочки пищевода [13]. У пациентов же с ГЭРБ и сопутствующим СОАГС, напротив, отмечено значимое увеличение содержания мелатонина в дневное время с нарушением суточной ритмики синтеза этого гормона, характеризующимся смещением пика на дневные часы. При сравнении показателей 6-COMT пациентов с ГЭРБ/СОАГС и пациентов с изолированной ГЭРБ зарегистрировано

значимое увеличение его уровня во всех порциях мочи.

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая, статистически значимая связь заметной силы между величиной индекса апноэ/гипопноэ и уровнем 6-COMT: в суточной моче (r=0,64, p=0,0000), в дневной порции мочи (r=0,62, p=0,0000) и умеренной силы в ночной порции мочи (r=0,40, p=0,003).

Пациенты второй и третьей групп не различались по степени тяжести СОАГС: среднее значение индекса апноэ/гипопноэ составило 14,4±7,6 и 11,5±6,4 эпизодов в час соответственно (p=0,11), что соответствует лёгкой степени апноэ сна. Однако при анализе показателей респираторного мониторинга у пациентов второй группы отмечена фрагментация сна с более частыми реакциями активации/пробуждения, которые необходимы для повышения тонуса мышц-дилататоров глотки и открытия просвета верхних дыхательных путей. Так, у пациентов с ГЭРБ/СОАГС в сравнении с пациентами с СОАГС без сопутствующей ГЭРБ зафиксированы более частые пробуждения [AAI 28,7 (20,7; 36,9) и 23,4 (16,0; 29,9) в час соответственно, p=0,04], пробуждения, связанные с респираторными событиями [AAIresp 7,3 (5,3; 11,1) и 5,5 (3,0; 7,4) в час соответственно, p=0,02], а также более частые активации центральной нервной системы, связанные с ды-

хательными усилиями [RERAS 2,5 (1,2; 4,6) и 1,1 (0,6; 2,9) в час соответственно, $p=0,036$].

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая, статистически значимая связь заметной силы между уровнем 6-COMT в дневной порции мочи и показателями респираторного мониторинга, характеризующими нарушение структуры сна: с AAIresp ($r=0,58$; $p=0,00001$) и RERAS ($r=0,50$; $p=0,0002$). Полученные данные подтверждают предположение о влиянии изменений структуры сна на уровень мелатонина.

В настоящей работе впервые исследованы особенности суточной секреции мелатонина при ГЭРБ, ассоциированной с СОАГС. Также следует отметить, что концентрация мелатонина в сыворотке крови относительно переменна, поэтому для лучшего отражения суточной ритмики синтеза мелатонина в нашем исследовании было использовано определение концентрации стабильного метаболита этого гормона 6-COMT отдельно в ночной и дневной порциях мочи, а также соотношение этих параметров.

Механизм, приводящий к изменению содержания мелатонина у пациентов с ГЭРБ/СОАГС, нами до конца не выяснен. Можно предположить, что периодические апноэ и связанная с этим ночная гипоксемия приводят к гиперсимпатикотонии, что сопровождается повышением синтеза норадреналина, который служит стимулятором синтеза мелатонина [14]. Также можно предположить, что выявленные нарушения могут быть связаны с изменением активности или экспрессии рецепторов мелатонина в тканях, однако исследования на эту тему отсутствуют, что создаёт предпосылки для продолжения данного исследования в плане изучения молекулярных механизмов выявленных изменений секреции мелатонина.

Среди пациентов, привлечённых в исследование, преобладают представители мужского пола, что может быть ограничением данного исследования. Однако это ожидаемое явление с учётом эпидемиологии ГЭРБ и СОАГС во всём мире. Отличие пациентов с СОАГС от группы сравнения по возрасту и массе тела — ещё одно ограничение нашего исследования. Резкое снижение синтеза мелатонина отмечают в период с пубертатного возраста до 25–30 лет. В возрасте от 30 до 60 лет происходит постепенное (плавное) снижение синтеза этого гормона эпифизом [15]. В нашем исследовании преобладали пациенты в возрасте от 40 до 59 лет (73 человека, 72,3%), средний возраст пациентов в группах составил $44,2\pm 9,2$; $49,9\pm 9,3$; $50,2\pm 6,8$ и $41,9\pm 9,1$ года, что позволяет исклю-

чить выраженные колебания уровня мелатонина, связанные с возрастом. Также данные систематических обзоров показывают влияние мелатонина на массу тела, но не зависимость его уровня от массы тела [16].

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна, повышен уровень 6-сульфатоксимелатонина в суточной моче, а также в дневной и ночной её порциях по отношению к пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью без сопутствующего синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна ($p=0,0000$, $p=0,0000$ и $p=0,015$ соответственно), а также в дневной порции мочи по отношению к группе сравнения ($p=0,029$). Выявленные изменения сопровождаются нарушением физиологического ритма секреции мелатонина, что выражается в смещении его пиковой концентрации на дневные часы ($p=0,0003$).

2. Повышение уровня 6-сульфатоксимелатонина в моче у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна, связано со степенью тяжести этого синдрома, что подтверждается сильной прямой корреляционной связью между индексом апноэ/гипопноэ и уровнем 6-сульфатоксимелатонина в суточной моче ($r=0,64$; $p=0,0000$), в дневной моче ($r=0,62$; $p=0,0000$) и умеренной силы между индексом апноэ/гипопноэ и уровнем 6-сульфатоксимелатонина в ночной моче ($r=0,40$; $p=0,003$).

3. Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна оказывает негативное влияние на структуру сна, что выражается в более частых по отношению к пациентам с изолированным синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна пробуждениях ($p=0,04$), в том числе связанных с респираторными событиями ($p=0,02$), а также более частых активациях центральной нервной системы, обусловленных дыхательными усилиями ($p=0,036$). Наличие прямой сильной связи уровня 6-сульфатоксимелатонина с показателями респираторного мониторинга, указывающими на активацию центральной нервной системы во время сна, подтверждает влияние нарушений сна на секрецию мелатонина ($r=0,58$; $p=0,00001$ и $r=0,50$; $p=0,0002$).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amaral F.G.D., Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch. Endocrinol. Metabol. One.* 2018; 62 (4): 472–479. DOI: 10.20945/2359-3997000000066.
2. Цфасман А.З., Горохов В.Д., Алпаев Д.В. Суточный ритм мелатонина при депривации ночного сна. *Пробл. эндокринолог.* 2013; (2): 40–44. [Tsfasman A.Z., Gorokhov V.D., Alpaev D.V. Circadian rhythms of melatonin secretion during nocturnal sleep deprivation. *Problemy ehndokrinologii.* 2013; (2): 40–44. (In Russ.)]
3. Lindam A. Symptoms of obstructive sleep apnea, gastroesophageal reflux and the risk of Barrett's esophagus in a population-based case — control study. *PLoS One.* 2015; 10 (6): 831–836. DOI: 10.1371/journal.pone.0129836.
4. Pourhoseingholi M.A., Vahedi M., Moghimi-Dehkordi B. et al. Burden of hospitalization for gastrointestinal tract cancer patients—Results from a cross-sectional study in Tehran. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2009; 10 (1): 107–110. PMID: 19469635.
5. Peppard P.E., Young T., Barnet J.H. et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (9): 1006–1014. DOI: 10.1093/aje/kws342.
6. Jansson C., Nordenstedt H., Wallander M. et al. A population-based study showing an association between gastroesophageal reflux disease and sleep problems. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7 (9): 960–965. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.03.007.
7. Райхлин Н.Т. Мелатонин: вчера, сегодня, завтра. *Клин. мед.* 2002; (5): 72–77. [Raykhlin N.T. Melatonin: yesterday, today, tomorrow. *Klinicheskaya meditsina.* 2002; (5): 72–77. (In Russ.)]
8. Zirlik S., Hildner K.M., Targosz A. et al. Melatonin and omentin: influence factors in the obstructive sleep apnea syndrome? *J. Physiol. Pharmacol.* 2013; 64 (3): 353–360. PMID: 23959732.
9. Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С. и др. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики ГЭРБ. *РЖГТК.* 2013; (5): 15–23. [Kaybysheva V.O., Kucheryavyy Yu.A., Trukhmanov A.S. et al. Results of multicenter observation study on application of international questionnaire GerdQ for diagnostics of gastroesophageal reflux disease. *RZhGGK.* 2013; (5): 15–23. (In Russ.)]
10. Kim B. The utility of three screening questionnaires for obstructive sleep apnea in a sleep clinic setting. *Yonsei. Med. J.* 2015; 6 (3): 684–690. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.3.684.
11. Гланц С. *Медико-биологическая статистика.* Пер. с англ. М.: Практика. 1999; 459 с. [Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika.* (Medical and biological statistics.) Moscow: Praktika. 1999; 459 p. (In Russ.)]
12. Barnaś M., Maskey-Warzechowska M., Bielicki P. et al. Diurnal and nocturnal serum melatonin concentrations after treatment with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Polish Arch. Intern. Med.* 2017; 127 (9): 589–596. DOI: 10.20452/pamw.4062.
13. Карпович О.А., Шишко В.И. Протективная роль мелатонина при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гепатол. и гастроэнтерол.* 2019; 3 (1): 61–65. [Karpovich O.A., Shishko V.I. The protective action of melatonin in gastroesophageal reflux disease. *Gepatologiya i gastroehnterologiya.* 2019; 3 (1): 61–65. (In Russ.)] DOI: 10.25298/2616-5546-2019-3-1-61-65.
14. Датијева В.К., Ляшенко Е.А., Левин О.С. Применение мелатонина при нарушении сна. *Соврем. терап. в психиатрии и неврол.* 2015; (1): 36–38. [Datieva V.K., Lyashenko E.A., Levin O.S. Use of melatonin in sleep disorders. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii.* 2015; (1): 36–38.]
15. Bubenik G.A., Konturek S.J. Melatonin and aging: prospects for human treatment. *J. Physiol. Pharmacol.* 2011; 62 (1): 13–19. PMID: 21451205.
16. Loloei S., Sepidarkish M., Heydarian A. et al. The effect of melatonin supplementation on lipid profile and anthropometric indices: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019; 13 (3): 1901–1910. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.04.043.