

— 2009. — 282(1–2). — P. 12-20. PMID: 19249061. DOI: 10.1016/j.jns.2009.01.018.

13. Davydovskaya M.F., Boyko A.N., Gusev E.I. Pathology of the gray matter of the brain in multiple sclerosis // Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov. - 2010. - 110 (2). - R. 78-83.

14. Feinstein A., Roy P., Lobaugh N., Feinstein K., O'Connor P., Black S. et al. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression // Neurology. — 2004. — 62(4). — P. 586-90. PMID: 14981175.

15. Allen A.N., Seminog O.O., Goldacre M.J. Association between multiple sclerosis and epilepsy: large population-based record-linkage studies // BMC Neurol. — 2013. — Vol. 13. — P. 189. PMID: 24304488. PMCID: PMC4235201. DOI: 10.1186/1471-2377-13-189.

16. Sponsler J.L., Kendrick-Adey A.C. Seizures as a manifestation of multiple sclerosis // Epileptic Disord. — 2011. — Vol. 13(4). — P. 401-410. PMID: 22258045. DOI: 10.1684/epd.2011.0468.

17. Lipatova L.V., Rudakova I.G., Sivakova N.A., Kapustina T.V. Acute epileptic seizures and symptomatic status epilepticus // Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov. - 2015. - 115 (4). - P. 24-9.

18. Belova Yu.A., Yakushina TI, Rudakova IG Pseudotumorous form of multiple sclerosis with symptomatic seizures (clinical observation) // Russian Journal of Pediatric Neurology. - 2015. - № 4. - P. 55-60.

19. Belova Yu.A., Yakushina TI, Rudakova IG, Kotov SV Epilepsy in patients with multiple sclerosis. Features of diagnosis and therapy // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. - 2014. - Special issue 1. - P. 41-6.

20. Yevtushenko SK, Blindaruk SG, Goncharova Ya.A. et al. Primary manifestations of the peripheral form of multiple sclerosis: diagnosis, clinic, treatment // International. neurol. magazine. - 2007. - № 5. - P. 9-13

21. Kinnunen E., Wikstrom J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis // Epilepsia. — 1986. — Vol. 27(6). — P. 729-733. PMID: 3780609.

22. Catenoux H., Marignier R., Ritleng C. et al. Multiple sclerosis and epileptic seizures // Mult. Scler. — 2011. — Vol. 17(1). — P. 96-102. PMID: 20861180. DOI: 10.1177/1352458510382246.

23 Thompson A.J., Kermod A.G., Moseley I.F., MacManus D.G., McDonald W.I. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1993 Dec. — 56(12). — P. 1317-20. PMID: 8270935. PMCID: PMC1015382.

24. Calabrese M., de Stefano N., Atzori M. et al. Extensive cortical inflammation is associated with epilepsy in multiple sclerosis // J. Neurol. — 2008 Apr. — 255(4). — P. 581-6. PMID: 18227989. DOI: 10.1007/s00415-008-0752-7.

25. Atmaca M.M., Gurses C. Status Epilepticus and Multiple Sclerosis: A Case Presentation and Literature Review // Clin. EEG Neurosci. — 2017 Jan 1. — PMID: 29161897. DOI: 10.1177/1550059417693732.

26. Nyquist P.A., Cascino G.D., Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo Clinic, Rochester, Minn, 1990–1998 // Mayo Clin. Proc. — 2001. — Vol. 76(10). — P. 983-986. PMID: 11605699. DOI: 10.4065/76.10.983.

27. Eriksson M., Ben-Menachem E., Andersen O. Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis // Mult. Scler. — 2002. — Vol. 8(6). — P. 495-499. PMID: 12474990. DOI: 10.1191/1352458502ms8120a.

28. Durmus H., Kurtuncu M., Tuzun E. et al. Comparative clinical characteristics of early and adult-onset multiple sclerosis patients with seizures // Acta Neurol. Belg. — 2013. — Vol. 113(4). — P. 421-426. PMID: 23696071. DOI: 10.1007/s13760-013-0210-x.

## ТІОТРИАЗОЛІН У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ ТА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

**Кривенко В.І.**

*доктор медичних наук, професор  
завідувач кафедри сімейної медицини, терапії,  
кардіології та неврології факультету післядипломної освіти  
Запорізький державний медичний університет, Україна*

**Світлицька О.А.**

*заочний аспірант кафедри сімейної медицини, терапії,  
кардіології та неврології факультету післядипломної освіти  
Запорізький державний медичний університет, Україна*

**THIOTRIAZOLINE IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE COMORBID FLOW****Kryvenko V.***MD, PhD, DSc Professor,**Head of the Family Medicine, Therapy,**Cardiology and Neurology Department Faculty of Postgraduate Education**Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine***Svitlytska O.***MD, Postgraduate of the Family Medicine Therapy,**Cardiology and Neurology Department Faculty of Postgraduate Education**Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine***АНОТАЦІЯ**

Обстежено 72 пацієнта з коморбідним перебігом обструктивного апное сну (ОАС) та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), серед яких 36 хворих отримували антиоксидантну терапію тіотриазоліном 200 мг тричі на добу протягом 3 місяців. Середній вік хворих склав 49,0 (36,0; 59,5) років. У хворих після прийому тіотриазоліну виявилось зниження індексу апное-гіпноє в 1,36 рази, індексу обструктивного апное-гіпноє - в 1,69 рази, мінімальної сатурації – в 1,03 рази, індексу десатурації – в 1,92 рази ( $p < 0,05$ ). Під впливом тіотриазоліну відмічалось зниження сироваткового рівня нітротирозину в 1,43 рази ( $p < 0,05$ ), а рівень 8-оксигуаніну знижувався в 1,30 рази ( $p < 0,05$ ). За даними добового моніторингу ЕКГ відмічається зниження напруги вегетативної нервової системи (ВНС), зменшення активності як симпатичної, так і парасимпатичної ланок ВНС в нічний час. Результати СМАТ показали зростання ступеня нічного зниження САТ в 1,82 рази ( $p < 0,05$ ) та АТ сер. в 1,34 рази ( $p < 0,05$ ). На тлі прийому тіотриазоліну відмічалось зменшення індексу «Міокард» в 1,29 рази ( $p < 0,05$ ). **Висновки:** У пацієнтів з поєднанням ОАС та ГЕРХ на тлі антиоксидантної терапії тіотриазоліном спостерігається зменшення інтенсивності кардіореспіраторних порушень, зниження параметрів оксидативного стресу (нітротирозин, 8-оксигуанін).

**ABSTRACT**

72 patients with OSA and GERD comorbid course were examined at the Educational and Scientific Medical Center of ZSMU "University Clinic", among whom 36 patients received antioxidant therapy with thiotriazoline 200 mg three times a day for 3 months. The mean age of the patients was 49.0 (36.0; 59.5) years. Patients showed a decrease in the apnea-hypopnoe index in 1.36 times, the obstructive apnea-hypopnoe index – in 1.69 times, minimal saturation – in 1.03 times, desaturation index – in 1.92 times ( $p < 0.05$ ) after receiving thiotriazoline. Under the influence of thiotriazoline, there was a decrease in serum nitrotyrosine level in 1.43 times ( $p < 0.05$ ), and the level of 8-hydroxyguanine decreased in 1.30 times ( $p < 0.05$ ). According to daily ECG monitoring, there is a decrease in autonomic nervous system voltage, a decrease in activity of both sympathetic and parasympathetic nervous system units in the night-time. The daily blood pressure monitoring results showed an increase in the nocturnal reduction rate of systolic blood pressure (BP) by 1.82 times ( $p < 0.05$ ) and middle BP by 1.34 times ( $p < 0.05$ ). On the background of receiving thiotriazoline, a decrease in the Myocardium index was observed in 1.29 times ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** In patients with combination of OAS and GERD on the background of the antioxidant therapy with thiotriazoline there is a decrease in the intensity of cardiorespiratory disorders, a decrease in the oxidative stress parameters (nitrotyrosine, 8-oxyguanine).

**Ключові слова:** обструктивне апное сну, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, кардіореспіраторні порушення, нітротирозин, 8-оксигуанін.

**Keywords:** obstructive sleep apnea, gastroesophageal reflux disease, cardiorespiratory disabilities, nitrotyrosine, 8-oxyguanine.

**Постановка проблеми.** У сучасній медицині дослідники і практикуючі лікарі все частіше стикаються з співіснування двох і/або більше захворювань у одного пацієнта, які патогенетично взаємопов'язані між собою [1]. Серед різноманітних коморбідних станів звертає на себе увагу поєднаний перебіг обструктивного апное сну (ОАС) та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). За даними літератури, близько 70% пацієнтів з ОАС мають виразні прояви ГЕРХ [2]. У багатоцентровому рандомізованому дослідженні показано, що при спільному плинні ОАС та ГЕРХ формується синдром «взаємного обтяження» [3], який характеризується підвищенням внутрішньочеревного тиску, зростанням кількості рефлюксів з шлунку в страво-

хід, збільшенням тривалості епізодів апное та зростанням ступеня тяжкості ОАС [4]. Існуючі методи терапії хворих з коморбідним перебігом ОАС та ГЕРХ передбачають, як правило, використання медикаментозних засобів для лікування рефлюксного синдрому та створення постійного позитивного тиску в шляхах дихання для корекції апное сну [5]. При цьому не завжди використовуються патогенетично обумовлені підходи до лікування патологічних проявів коморбідного перебігу ОАС та ГЕРХ, зокрема, корекції оксидативного стресу [6].

**Аналіз останніх досліджень та публікацій.** За даними літератури, серед патогенетичних чинників, які істотно обтяжують клінічний перебіг коморбідного плинну ОАС та ГЕРХ, дослідники виділяють наступні фактори: посилення вегетативного

дисбалансу [7; 8], прогресування ендотеліальної дисфункції, формування каскаду запальних процесів (підвищення рівня фактору некрозу пухлин  $\alpha$ , інтерлейкінів (1 $\beta$ , 6, 8), високочутливого С-реактивного протеїну, асиметричного диметиларгініну, фактору пригнічення міграції макрофагів) [9; 10].

В останні роки науковці все більше уваги приділяють активації оксидативного стресу у хворих на ОАС, ГЕРХ, як чиннику, котрий суттєво впливає на клінічний плин коморбідного стану. Так, за даними дослідників, при нічному апное активується перекисне окислення ліпідів, зростає рівень маломолекулярного альдегіду, супероксиддисурази [11], знижується антиоксидантна здатність плазми [11], збільшується величина нітритозину в дихальному конденсаті [12] та сироватці крові [13], зростає концентрація 8-оксигуаніну у сечі [14]. У пацієнтів на ГЕРХ також має місце посилення вільно-радикального окислення, підвищення в сироватці крові продуктів перекисного окислення ліпідів, збільшення нітритозину в тканинах стравоходу, сироватці крові та зростання концентрації 8-оксигуаніну у сечі [15].

**Обґрунтування дослідження.** На сьогодні не існує єдиного підходу до корекції патологічних проявів оксидативного стресу у пацієнтів на синхронний плин ОАС та ГЕРХ. Деякі дослідники рекомендують використовувати в комплексному лікуванні  $\alpha$ -токоферол [16, 17], карбоцистеїн [18], вітамін D [19], коензим Q, альфа-ліпоеву кислоту [20], вітамін C [17], мелатонін [21, 22], алопуринол [23]. У клінічній практиці в якості антиоксидантного та мембрано стабілізуючого засобу широко використовується тіотриазолін [24]. Механізм дії тіотриазоліну полягає в підвищенні експресії антиоксидантних ферментів, зниженні концентрації вільних радикалів, активації компенсаторного малатаспартатного шунта продукції енергії, нормалізації роботи циклу Кребса та ініціювання Red/Oxi-залежної експресії факторів транскрипції в умовах ішемії [24]. Проте, у доступній нам літературі ми не знайшли робіт щодо використання тіотриазоліну для зменшення клінічних проявів активності оксидативного стресу у хворих з коморбідним перебігом ОАС та ГЕРХ.

**Мета дослідження** – оцінити доцільність включення тіотриазоліну в комплексне лікування хворих з коморбідним перебігом обструктивного апное сну та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.

**Матеріали і методи.** Дослідження проводилось на базі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. Обстежено 72 пацієнта з коморбідним перебігом ОАС та ГЕРХ. Середній вік хворих склав 49,0 (36,0; 59,5) років. Жінок було 33 жінки (46%), чоловіків - 39 (54%). Методом рандомізації пацієнтів було розподілено на 2 підгрупи: ІА – 36 пацієнтів, які отримували базисну терапію (інгібітори протонної помпи, прокінетики, спазмолітики) і ІБ – 36 хворих, які додатково отримували тіотриазолін в дозі 200 мг три рази на добу протягом 3 місяців. Підгрупи пацієнтів

були співставлені за віком, гендерним складом, важкістю ОАС та ГЕРХ ( $p > 0,05$ ).

Критерії включення: підписана пацієнтом згода на участь у дослідженні, наявність коморбідних ОАС та ГЕРХ. Критерії виключення: гострі або загострення хронічних інфекційних процесів, зляккісні утворення, печінкова та ниркова недостатність, хронічні обструктивні захворювання легень, ревматичні захворювання, вагітність, хворі, які приймають адреноміметичні засоби,  $\beta$ -адреноблокатори, снодійні препарати, а також відмова пацієнта від участі в дослідженні. Для виявлення ОАС всім пацієнтам виконувалось з 22.00 до 06.00 наступного дня кардіореспіраторний моніторинг з використанням апарату SOMNOcheck micro cardio (Weinmann, Німеччина). Наявність ОАС встановлювалась при індексі апное-гіпноное (АНІ) більше ніж 5 подій на годину [25]. Оцінювали наступні параметри: індекс обструктивного апное-гіпноное (оАНІ), індекс десатурації (ІД), мінімальна сатурація (Sa min). Діагноз ГЕРХ підтверджувався на підставі даних клініко-інструментальних досліджень. Езофагогастроудоденоскопію проводили в кабінеті ендоскопічних досліджень університетської клініки (**FUJINON EPX-4450HD, Японія**). При виявленні ГЕРХ до дослідження залучались пацієнти зі скаргами не менше, ніж 5 років. Важкість ураження слизової оболонки стравоходу класифікували згідно Лос-Анджелівської класифікації [26]. Оцінка функціонального стану міокарда здійснювалась методом дисперсійного картування (ДК) ЕКГ кардіопосилувачем «Кардіовізор» ЕКСЦ-02-КАРДи2/4. Метод дозволяє визначити метаболічні зміни на доклінічному етапі з відтворенням візуального дисперсійного портрету серця. Визначався інтегральний показник функціонального стану серця «Міокард», який характеризує сумарну величину дисперсійних відхилень від норми та змінюється в діапазоні від 0% до 100% [27]. Всім пацієнтам проводили добуве моніторування ЕКГ та АТ на апараті «Кардіосенс АД» (ХАІ-МЕДІКА, Україна). При аналізі добового моніторування ЕКГ оцінювали параметри варіабельності серцевого ритму (ВСР) у нічний період. У часовому аналізі ВСР вивчались показники: RMSSD – квадратний корінь із середнього значення квадратів різниць величин послідовних інтервалів R-R; SDNNi - середнє із стандартних відхилень інтервалів N-N за кожні 5 хвилин; рNN50 - відсоток кардіоінтервалів, що відрізнялися від сусідніх більш ніж на 50 мс, від загальної кількості кардіоінтервалів. У частотній (спектральній) ділянці аналізувались: HF – потужність високочастотних коливань спектру, LF – потужність низькочастотних коливань спектру, LF/HF – коефіцієнт, який відображає симпатопарасимпатичний баланс, TP – загальна потужність спектру [28]. За результатами добового моніторингу АТ оцінювався ступінь нічного зниження САТ, ДАТ, АТ сер. [28] за формулою:

$$\frac{(АТ \text{ денний} - АТ \text{ нічний}) \times 100}{АТ \text{ денний}}$$

Виразність оксидативного стресу оцінювалась за рівнем 8-оксигуаніну (8-ОГ) у сироватці крові

(набір реактивів фірми Enzo Life Sciences, Швейцарія), а експресія нитрозативного стресу визначалася за величиною сироваткової концентрації нітритрози (набір реактивів фірми Nuncult Biotech, Нідерланди). Аналіз показників проводився імуноферментним методом на мікропланшетному фотометрі Immunochem-2100 (High Technology, США).

Під час дослідження дотримувалися принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини (від 04.04.1997 р.), GCP (1996 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) та наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Усі пацієнти дали інформовану письмову згоду на збір та опрацювання

інформації. Статистична обробка даних здійснювалася за допомогою програми Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Враховуючи те, що більшість параметрів мала асиметричний розподіл, значення представляли у вигляді Me (Q25%; Q75%), незалежні групи порівнювали, використовуючи критерій Манна-Уїтні, а порівняння залежних груп проводили з використанням тесту Вілкоксона. Статистично значущими відмінностями вважали при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження.** Через три місяці після включення тіотриазоліну до комплексної терапії хворих з коморбідним перебігом ОАС і ГЕРХ виявлено вірогідне зменшення активності оксидативного стресу (див. табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка сироваткового рівня НТ та 8-ОГ під впливом базисної терапії з додаванням тіотриазоліну в хворих з поєднаним перебігом ОАС та ГЕРХ

Показники	підгрупа ІА (n=36)		підгрупа ІБ (n=36)	
	До лікування	Через 3 місяці (базисна терапія)	До лікування	Через 3 місяці (базисна терапія + тіотриазолін)
<b>НТ, в нг/мл</b>	50,73 (19,48; 82,51)	50,50 (28,79; 81,50)	50,33 (19,39; 79,76)	35,26 (19,17; 62,68)*
<b>8-ОГ, в нг/мл</b>	1,839 (1,535; 2,458)	1,904 (1,634; 2,562)	1,865 (1,624; 2,483)	1,433 (1,089; 2,260)*

\* - вірогідність відмінностей між аналогічними показниками до та після лікування складала  $p < 0,05$ .

Так, у пацієнтів підгрупи ІБ, порівняно з хворими підгрупи ІА, сироваткова концентрація НТ зменшилася в 1,43 рази ( $p < 0,05$ ), а 8-ОГ - у 1,30 рази ( $p < 0,05$ ). На тлі зменшення виразності оксидативного стресу у пацієнтів ІБ підгрупи зареєстровано

зниження індексу АНІ у 1,36 рази, оАНІ – у 1,58 рази ( $p < 0,05$ ), зменшення ІД у 1,92 рази ( $p < 0,05$ ), зростання Sa min у 1,03 рази ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка показників кардіореспіраторного моніторингу на тлі включення тіотриазоліну в базисну терапію хворих з поєднаним перебігом ОАС та ГЕРХ

Показники	підгрупа ІА (n=36)		підгрупа ІБ (n=36)	
	До лікування	Через 3 місяці (базисна терапія)	До лікування	Через 3 місяці (базисна терапія + тіотриазолін)
<b>АНІ, в подіях за годину</b>	21,1 (12,55; 33,10)	21,2 (12,6; 31,7)	21,5 (13,7; 35,3)	15,8 (9,0; 22,3)*
<b>оАНІ, в подіях за годину</b>	14,65 (8,5; 21,05)	13,80 (9,15; 21,50)	15,40 (9,90; 24,70)	9,1 (5,7; 14,9)*
<b>ІД, в ум.од.</b>	8,25 (2,90; 15,50)	8,05 (2,95; 19,05)	9,90 (3,80; 24,00)	5,15 (2,75; 7,60)*
<b>Sa min, у %</b>	79,5 (72,0; 85,5)	79,5 (73,0; 83,0)	80,0 (75,0; 84,0)	82,0 (78,0; 85,0)*

\* - вірогідність відмінностей між аналогічними показниками до та після лікування складала  $p < 0,05$ .

У групі хворих, які отримували тіотриазолін, виявлено також вірогідні зміни у показниках спектрального аналізу варіабельності ритму серця: зменшення активності симпатичної ланки, що підтверджується зниженням величини TP у 1,63 рази

( $p < 0,05$ ), LF у 1,66 рази ( $p < 0,05$ ) та парасимпатичної – складова HF зменшилась у 1,52 рази ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка варіабельності серцевого ритму в нічний період у хворих з поєднаним перебігом ОАС та ГЕРХ на тлі базисної терапії з включенням тіотриазоліну

Показники	підгрупа ІА (n=36)		підгрупа ІБ (n=36)	
	До лікування	Через 3 місяці (базисна терапія)	До лікування	Через 3 місяці (базисна терапія + тіотриазолін)
TP, в мс <sup>2</sup>	4919,5 (2469,5; 8022,0)	3859,0 (2608,0; 6128,0)	4670,0 (2986,5; 6100,5)	2871,5 (2136,0; 4184,5)*
LF, в мс <sup>2</sup>	1211,0 (596,5; 2258,0)	1113,0 (715,0; 2068,0)	1192,5 (777,0; 1777,0)	720,5 (516,0; 1056,0)*
HF, в мс <sup>2</sup>	483,5 (263,0; 1199,0)	575,0 (268,0; 1257,0)	512,0 (279,5; 815,0)	336,0 (196,0; 561,0)*
LF/HF, в ум. од.	2,00 (1,35; 3,55)	1,80 (1,40; 2,60)	2,20 (1,50; 3,20)	2,10 (1,50; 3,40)
SDNNi, в мс	70,75 (50,15; 90,35)	62,70 (51,90; 79,90)	69,00 (55,00; 78,65)	54,20 (46,55; 65,10)*
RMSSD, в мс	39,5 (27,5; 56,5)	44,0 (29,0; 57,0)	42,0 (32,0; 51,5)	31,5 (23,0; 39,0)*
pNN50, у %	17,15 (6,85; 32,25)	13,40 (7,60; 29,80)	15,95 (10,10; 27,05)	8,75 (2,50; 15,20)*

\* - вірогідність відмінностей між аналогічними показниками до та після лікування складала  $p < 0,05$ .

При цьому співвідношення повільних та високочастотних хвиль у спектрі ритму серця не зазнало істотних змін. За результатами аналізу часових показників ВСР симпато-парасимпатична модуляція у хворих підгрупи ІБ зменшилась, відносно пацієнтів підгрупи ІА, у 1,63 рази ( $p < 0,05$ ). На тлі прийому тіотриазоліну зареєстровано зниження парасимпатичної активації: величини RMSSD, pNN50 та

SDNNi знизилась відповідно в 1,27, 1,33 та 1,82 рази ( $p < 0,05$ ).

Через 3 місяці спостереження убування активності оксидативного стресу супроводжувалось достовірним збільшенням у пацієнтів підгрупи ІБ ступеня нічного зниження САТ в 1,82 рази ( $p < 0,05$ ), АТ сер. – в 1,34 рази ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4).

Таблиця 4

Динаміка ступеня зниження параметрів артеріального тиску у хворих з коморбідним перебігом ОАС та ГЕРХ на тлі базисної терапії з включенням тіотриазоліну

Ступінь нічного зниження АТ	ІА підгрупа (n=36)		ІБ підгрупа (n=36)	
	До лікування	Через 3 місяці (базисна терапія)	До лікування	Через 3 місяці (базисна терапія + тіотриазолін)
САТ, у %	8,45 (4,50; 15,80)	8,35 (2,85; 11,60)	8,30 (4,25; 12,85)	14,45 (6,00; 18,70)*
ДАТ, у %	11,50 (4,95; 18,95)	9,65 (6,15; 16,80)	10,80 (6,55; 15,75)	13,55 (6,35; 19,60)
АТ сер., у %	10,55 (2,00; 14,45)	8,15 (2,75; 13,20)	9,10 (3,95; 13,75)	12,20 (5,15; 17,35)*

\* - вірогідність відмінностей між аналогічними показниками до та після лікування складала  $p < 0,05$ .

Під впливом тіотриазоліну суттєвих змін зазнав і функціональний стан кардіоміоцитів. Так, у

хворих підгрупи ІБ зареєстровано зменшення індексу «Міокард», порівняно з пацієнтами підгрупи ІА в 1,29 рази ( $p < 0,05$ ) (див. рис. 1).

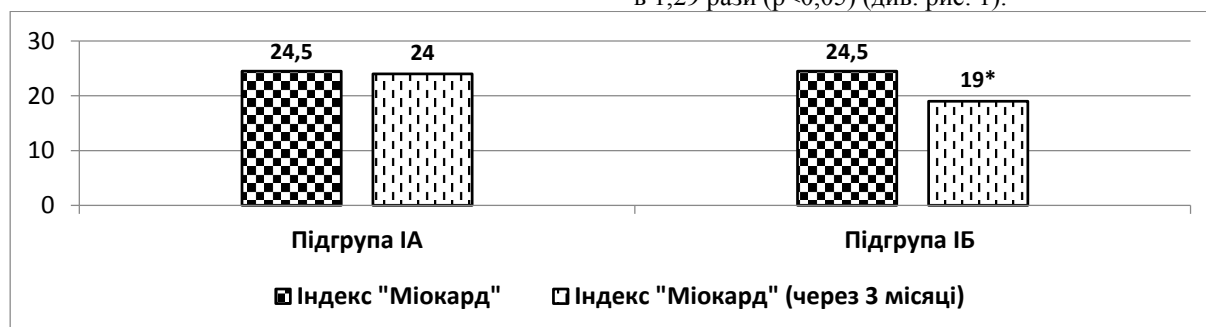


Рисунок 1. Динаміка індексу «Міокард» після 3-х місячного лікування хворих з коморбідним перебігом ОАС та ГЕРХ (базисна терапія і тіотриазолін).

\* - вірогідність відмінностей між аналогічними показниками до та після лікування складала  $p < 0,05$ .

На тлі антиоксидантної терапії тіотриазоліном у хворих ІБ підгрупи зареєстровано (див. рис. 2) достовірне зменшення скарг на печію (в 1,43 рази,  $p < 0,05$ ), відрижку (в 1,73 рази,  $p < 0,05$ ), дисфагію (в

1,40 рази,  $p < 0,05$ ), кашель (в 1,29 рази,  $p < 0,05$ ), убунання, за даними опитувальника F.S.S.G., інтенсивності симптомів рефлюксу в 1,41 рази ( $p < 0,05$ ) та диспепсії – в 1,26 рази ( $p < 0,05$ ).

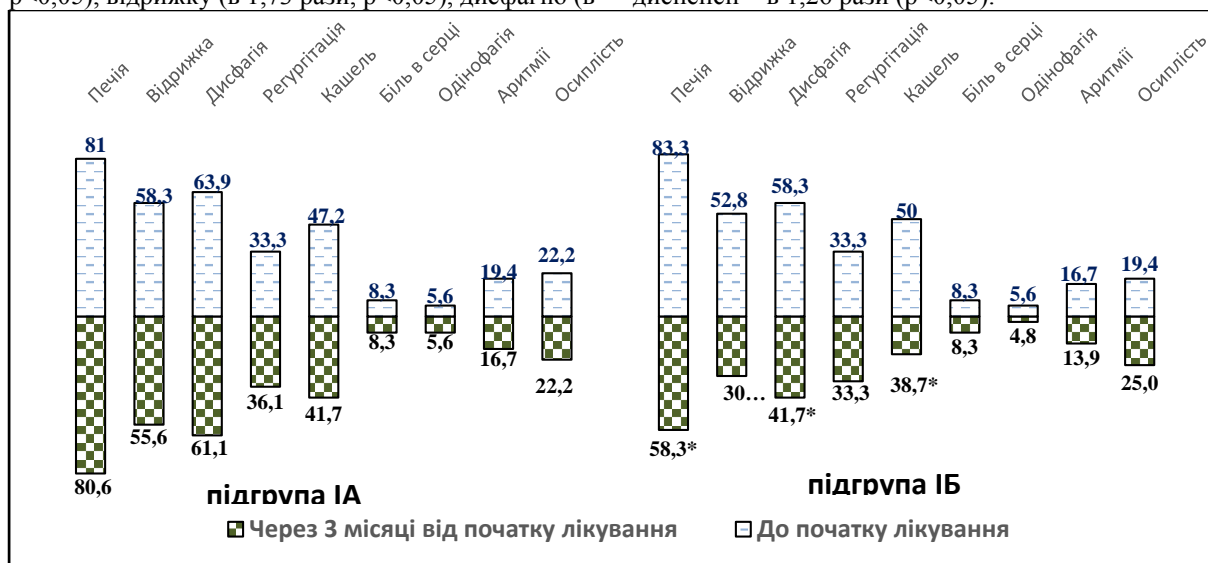


Рисунок 2. Динаміка клінічних проявів ГЕРХ (у%) у хворих з коморбідним перебігом ОАС та ГЕРХ через три місяці спостереження.

Примітка. \* - зменшення частоти клінічної ознаки ГЕРХ є вірогідною ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, включення тіотриазоліну до базової терапії хворих з коморбідним перебігом ОАС і ГЕРХ сприяло вірогідному зменшенню проявів оксидативного стресу, імовірному зниженню клінічних і інструментальних проявів апное і гастроезофагеального рефлюксу, достовірному зменшенню симпатичних та парасимпатичних впливів на серцевий ритм, зростанню ступеня нічного зниження артеріального тиску, поліпшенню функціонального стану міокарда.

**Обговорення результатів.** Аналізуючи дані літератури, зазначимо, що на сьогоднішній день використання антиоксидантних медикаментозних засобів при лікуванні хворих з поєднаним перебігом ОАС та ГЕРХ перебуває на етапі наукового обґрунтування. Позитивний вплив використання лікарських препаратів для корекції окислювально-відновлювальних процесів при обструктивному апное та ГЕРХ аргументовано в багатьох наукових дослідженнях [10; 16-23]. Проте застосування тіотриазоліну для корекції негативних проявів оксидативного стресу у даної когорти хворих нами використано вперше. Із літературних джерел відомо, що одним із основних ефектів тіотриазоліну є його антиоксидантна дія [24]. Це обумовлено активацією антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази), більш економічному витрачання ендogenous антиоксиданту ( $\alpha$ -токоферолу), нормалізацією тіолдисульфідної системи і підвищенням рівня відновленого глутатіону, гальмуванням окислювальної модифікації білків, ліпідів, нуклеїнових кислот, зниженням рівня утворення маркерних продуктів цих процесів (нітритрози, 8-гідроксігуаніна, карбонілірованих білків і малонового діальдегіду) [24]. За силою антиоксидантної дії тіотриазолін достовірно перевершує в кі-

лька разів такий природний антиоксидант, як  $\alpha$ -токоферол, а також відомі синтетичні антиоксиданти - дібунол (іонол), емоксипін, мексідол, ацетилцистеїн [24; 29].

Окрім вірогідного зниження інтенсивності оксидативного стресу, на тлі прийому тіотриазоліну нами зареєстровано також істотне покращення клінічного перебігу коморбідного плинину ОАС і ГЕРХ. Зокрема, достовірно зменшилась інтенсивність симптомів рефлюксу, диспепсії, знизилась експресія обструктивного апное сну, дія симпатичних та парасимпатичних впливів на серцевий ритм, поліпшився функціональний стан міокарда.

Логічно допустити, що одержані клінічні ефекти тіотриазоліну пояснюються не тільки вірогідним зниженням виразності оксидативного стресу, але й іншими позитивними клінічними впливами тіотриазоліну на організм людини. Так, за даними літератури відомо, що тіотриазолін володіє протішемічним і енерготропним ефектом (підсилює синтез АТФ, нормалізує дихальний ланцюг мітохондрій, підвищує утилізацію глюкози, вільних жирних кислот, глікогену в клітинах, обмежує малопродуктивний анаеробний гліколіз і запобігає розвитку лактоацидозу в клітинах) [24; 29; 30], мембраностабілізуючим впливом (зберігає цілісність мембран клітин, захищає фосfolіпіди мембран від перекисного окислення, нормалізує трансмембранні процеси) [24; 31], протизапальною дією (знижує вміст циркулюючих імунних та імуномодулюючих комплексів, обмежує викид медіаторів запалення, знижує експресію прозапального цитокіну IL-1b) [24; 30], репаративними властивостями (стимулює регенерацію епітелію, відновлює мікроциркуляторне русло, активує білковосинтетичні процеси) [24; 30], антиа-

попличними ознаками (гальмує NO-залежні механізми апоптозу, підвищує рівень ангіапоптотичного білка bcl-2) [24; 30; 31].

Визначення можливості багатогранної позитивної дії тіотриазоліну на клінічний перебіг коморбідного плинного обструктивного апное сну і гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби потребує проведення подальших досліджень.

#### Висновки:

1. У пацієнтів з коморбідним перебігом обструктивного апное сну та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби включення до базового лікування тіотриазоліну в дозі 600 мг на добу протягом 3 місяців супроводжувалось зниженням сироваткового рівнів нітротирозину та 8-оксигуаніну, що свідчить про вірогідне убування активності оксидативного стресу.

2. На тлі зменшення проявів оксидативного стресу у пацієнтів підгрупи ІБ зареєстровано вірогідне зниження експресії обструктивного апное сну (індекс АНІ зменшився у 1,48 рази,  $p < 0,05$ ), гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (інтенсивність симптомів рефлюксу знизилась на -27,3%,  $p < 0,05$ , а прояви диспепсії - на -33,3%,  $p < 0,05$ ), виявлено імовірно збільшення ступеня нічного зниження систолічного та середнього артеріального тиску відповідно на +5,2% та на +1,8% ( $p < 0,05$ ), убування симпатичних та парасимпатичних впливів на серцевий ритм, достовірне поліпшення функціонального стану міокарда, що підтверджується зменшенням у 1,29 рази ( $p < 0,05$ ) величини індексу «Міокард».

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Фінансування.** Робота виконана в рамках НДР кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету в рамках кафедральної теми «Діагностика, лікування та профілактика коморбідної патології внутрішніх органів в умовах промислового регіону» (№ державної реєстрації 0115U001765).

#### Література

1. Capobianco E., Lio P. "Comorbidity: A multidimensional approach" // *Trends Mol. Med.* - Vol. 19, Issue 9. - P. 515-521. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2013.07.004>
2. Shepherd K., Orr W. Mechanism of Gastroesophageal Reflux in Obstructive Sleep Apnea: Airway Obstruction or Obesity? // *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine.* - 2016. - Vol. 12, Issue 1. - P. 87-94. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5402>
3. Pinto J.A., Ribeiro D.K., Cavallini A.F., Duarte C., Freitas G. S. Comorbidities Associated with Obstructive Sleep Apnea: a Retrospective Study // *Int Arch Otorhinolaryngol.* - 2016. - Vol. 20, Issue 2. - P. 145-150. doi:10.1055/s-0036-1579546
4. Shepherd K., Orr W. Mechanism of Gastroesophageal Reflux in Obstructive Sleep Apnea: Airway Obstruction or Obesity? // *J Clin Sleep Med.* - 2016. Vol. 12, Issue 1. - P. 87-94. doi:10.5664/jcsm.5402

5. Jaimcharyatam N., Tantipornsinchai W., Desudchit T., Gonlachanvit S. Association between respiratory events and nocturnal gastroesophageal reflux events in patients with coexisting obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease // *Sleep Medicine.* - 2016. - № 22. - P. 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.04.013>

6. Bonsignore M.R., Baiamonte P., Mazzuca E., Castrogiovanni A., Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison // *Multidisciplinary respiratory medicine.* - 2019. - 14:8. doi: 10.1186/s40248-019-0172-9

7. Patcharatrakul T., Gonlachanvit S. Gastroesophageal reflux symptoms in typical and atypical GERD: roles of gastroesophageal acid refluxes and esophageal motility // *J Gastroenterol Hepatol.* - 2014. - № 29. - P. 284-290. doi: 10.3748/wjg.v22.i40.8991

8. Liu Y., He S., Chen Y., et al. Acid reflux in patients with coronary artery disease and refractory chest pain. // *Intern Med.* - 2013. - Vol. 52, Issue 11. - P. 1165-1171. doi:10.2169/internalmedicine.52.0031

9. Lavie L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea // *Front Biosci (Elite Ed).* - 2012. - № 4. - P. 1391-1403. doi:10.2741/469

10. Пономаренко Л.А., Лихолат О.А., Пономаренко О.А. Зміни показників окисного гомеостазу у хворих на кислото залежні захворювання при лікуванні // *Медична та клінічна хімія.* - 2018. - Т. 20, № 3. - С. 84-89. doi:10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i3.9570

11. Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Осипова Е.В., Мадаева И.М. Липидный статус и окислительный стресс при синдроме обструктивного апноэ сна у женщин в менопаузе // *Терапевтический архив.* - 2019. - № 10. - С. 48-53. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000050

12. Carpagnano G.E. Exhaled breath analysis and sleep // *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine.* - 2011. - № 7(5 Suppl). - S34-S37. doi:10.5664/JCSM.1358

13. Cakmak E., Yardim-Akaydin S., Caliskan-Can E., Firat H., Ardic S. Serum nitrotyrosine and nitric oxide measurements in obstructive sleep apnea syndrome // *Oxidation Communications.* - 2015. - № 38(4A). - P. 2064-2075.

14. Kauppi J., Räsänen J., Sihvo E., Nieminen U., Arkkila P., Ahotupa M., Salo J. Increased Oxidative Stress in the Proximal Stomach of Patients with Barrett's Esophagus and Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophagogastric Junction // *Translational oncology.* - 2016. - Vol. 9, Issue 4. P. 336-339. doi:10.1016/j.tranon.2016.06.004

15. Butorin N.N., Bichurina T.B., Vasyutin A.V., Solodyonova M.E., Onuchina E.V., Tonkikh J.L., Tsukanov V.V. The role of oxidative stress in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease // *Експериментальна і Клінічна Гастроентерологія = Experimental & Clinical Gastroenterology.* - 2015. - № 3. P. 17-20. PMID: 26281171

16. Sadasivam K., Patial K., Vijayan V. K., Ravi K. Anti-oxidant treatment in obstructive sleep apnoea syndrome // *Indian J Chest Dis Allied Sci.* – 2011. – Vol. 53, Issue 3. - P. 153-162. PMID: 21838198
17. Lukić M., Segec A., Segec I. et al. The impact of the vitamins A, C and E in the prevention of gastroesophageal reflux disease, Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma // *Coll Antropol.* – 2012. – Vol. 36, № 3. – P. 867-872. PMID: 23213946
18. Wu K., Su X., Li G., Zhang N. Antioxidant Carbocysteine Treatment in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Randomized Clinical Trial // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, Issue 2. - e0148519. doi:10.1371/journal.pone.0148519
19. Goswami U., Ensrud K. E., Paudel M. L., Redline S., Schernhammer E. S., Shikany J. M., Stone K. L., Kunisaki K. M. Vitamin D Concentrations and Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter Cohort of Older Males // *Annals of the American Thoracic Society.* – 2016. – Vol. 13, № 5. – P. 712–718. doi:10.1513/AnnalsATS.201507-440OC
20. Badran M., Abuyassin B., Golbidi S., Ayas N., Laher I. Alpha lipoic acid improves endothelial function and oxidative stress in mice exposed to chronic intermittent hypoxia // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2019. - № 8. – P. 1-13. doi:10.1155/2019/4093018
21. Schaefer C., Kunz D., Bes F. Melatonin Effects in REM Sleep Behavior Disorder Associated with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Case Series // *Curr Alzheimer Res.* – 2017. – Vol. 14, Issue 10. - P. 1084-1089. doi:10.2174/1567205014666170523094938
22. Brzozowska I., Strzalka M., Drozdowicz D., Konturek S. J., Brzozowski T. Mechanisms of esophageal protection, gastroprotection and ulcer healing by melatonin. implications for the therapeutic use of melatonin in gastroesophageal reflux disease (GERD) and peptic ulcer disease // *Curr Pharm Des.* – 2014. - Vol. 20, № 30. – P. 4807-4815. doi:10.2174/1381612819666131119110258
23. El Solh A. A., Saliba R., Bosinski T., Grant B. J., Berbary E., Miller N. Allopurinol improves endothelial function in sleep apnoea: a randomised controlled study // *Eur Respir J.* – 2006. – Vol. 27, Issue 5. – P. 997-1002. doi:10.1183/09031936.06.00101005
24. Беленичев І.В., Визир ВА, Мамчур ВІ., Курята А. В. Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств // *Запорожский медицинский журнал.* – 2019. – Том 21, № 1(112). – С. 118-128. doi:10.14739/2310-1210.2019.1.155856
25. Sateia M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications // *Chest.* - 2014. - Vol. 146, Issue 5. - P. 1387–1394. doi:10.1378/chest.14-0970
26. Sami S.S., Ragunath K. The Los Angeles Classification of Gastroesophageal Reflux Disease // *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy.* - 2013. - Vol. 1, Issue 1. - P. 103–104. doi:10.1016/S2212-0971(13)70046-3
27. Иванов, Г. Г. Анализ микроальтераций ЭКГ методом дисперсионного картирования в клинической практике. – М.: Техносфера, 2014. – 104 с.
28. Жарінов О.Й., Іванів Ю.А., Целуйко В.Й., Куць В.О., Орищин Н.Д., Верещнікова Г.П., Жадан А.В., Спанчінцева О.А., Мохначова Н.О., Васильєва Н.Ю., Логвінов Я.М., Понич Н.В. Тести з функціональної діагностики. Навчальний посібник для слухачів циклів спеціалізації та передатестаційних циклів. Видання 4-те, доповнене і перероблене. – К.: Четверта хвиля, 2015. – 256 с.
29. Nahorna E.A., Chekman I.S., Belenichev I.F., et al. Molecular and Biochemical Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction in Spontaneously Hypertensive Rats on the Background of Carvedilol and Thiotriazoline Usage // *Biological Markers and Guided Therapy.* – 2016. – Vol. 3, Issue 1. – P. 73–85. <http://dx.doi.org/10.12988/bmgt.2016.637>
30. Мазур І.А., Кучеренко Л.І., Беленичев І.Ф. Тиотриазолин, тиодарон в лечении сердечно-сосудистой патологии. – Запорожье : Печатный мир, 2011. – 305 с.
31. Чекман І.С., Беленичев І.Ф., Горчакова Н.А., и др. Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект // *Український медичний часопис.* – 2014. – No 1. – С. 22–28.