

УДК 616.1:[616.8-009.836-02:616.24-008.444-007.272]-06:616.333-008.6]-092-07
DOI: 10.15587/2519-4798.2020.192702

КАРДІОВАСКУЛЯРНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ ТА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

В. І. Кривенко, О. А. Світлицька

Мета роботи: Дослідити кардіоваскулярні розлади у хворих з поєднаним перебігом обструктивного апное сну (ОАС) та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

Матеріали та методи: було обстежено 165 пацієнтів віком 48 (36; 58) років, які були розподілені на чотири групи: I – 31 пацієнт з ГЕРХ, II – 32 хворих з ОАС, III – 72 пацієнта з коморбідним перебігом ОАС та ГЕРХ, контрольна група – 30 практично здорових осіб. Всім пацієнтам виконувалось: кардіореспіраторний моніторинг, дисперсійне картування (ДК) ЕКГ, добове моніторування ЕКГ та АТ, ЕХОКС.

Результати: Індекс «Міокард» за даними ДК ЕКГ в III групі був більше, ніж в II групі на +14 % ($p < 0,05$). Аналіз варіабельності серцевого ритму виявив у хворих III групи зростання компоненту SDNNi в 1,6 разів ($p < 0,05$), RMSSD в 1,71 рази, рNN50 в 4,49 рази порівняно з параметрами в контрольній групі ($p < 0,05$). Компонент HF в III групі перевищували показники в I групі в 1,87 разів, а параметр LF був більше, ніж у II групі на +20,5 % ($p < 0,05$). В III групі компонент TP зростав у 2,4 рази порівняно з показником в контрольній групі ($p < 0,05$). Співвідношення E/A за даними ЕХОКС в III групі менше, ніж в II групі на – 18 % ($p < 0,05$). За результатами ROC-аналізу визначений рівень індексу «Міокард» > 18,28 % як прогностичний маркер кардіореспіраторних порушень у хворих з поєднаним перебігом ОАС та ГЕРХ.

Висновки: У хворих з коморбідним перебігом ОАС та ГЕРХ виявлені найвагоміші порушення функціонування серцево-судинної системи. Для визначення ефективності лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на ОАС і ГЕРХ доцільно проводити динамічне спостереження за варіабельністю серцевого ритму та параметрами ехокардіографії

Ключові слова: обструктивне апное сну, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, кардіоваскулярні порушення, вегетативна нервова система

Copyright © 2020, V. Krivenko, O. Svitlytska.

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

1. Вступ

Епідеміологічні дослідження засвідчили істотне збільшення за останні 25 років частоти обструктивного апное сну (ОАС). Розповсюдженість ОАС становить нині близько 22 % у чоловіків та 17 % у жінок [1]. За даними науковців, це пов'язано із зростанням тривалості життя людини, збільшенням ожиріння та малорухливого стилю життя [2]. Не менш актуальною проблемою сучасної медицини є і гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). За даними дослідників, симптоми ГЕРХ відмічають до 25 % дорослого населення. При цьому у 20 % з них прояви печії та кислотної регургітації турбують щотижня, а у 40 % обстежених симптоми гастроєзофагеального рефлюксу реєструються епізодично [3].

У клінічній практиці часто зустрічається поєднаний перебіг ГЕРХ та ОАС з формуванням синдрому взаємного обтяження, важливою складовою якого є розвиток кардіоваскулярних подій (напади стенокардії, розвиток порушень ритму та провідності серця, патологічне ремоделювання серцевих камер, підвищення артеріального тиску та ін.) [4]. Рання діагностика серцево-судинних ускладнень на тлі одночасного перебігу ОАС і ГЕРХ є актуальною проблемою внутрішніх хвороб, оскільки її вирішення дозволить своєчасно почати лікування і попередити

розвиток фатальних аритмій, інфаркту міокарда, серцевої смерті уві сні [5].

У сучасній медичній літературі широко обговорюються причини патогенезу кардіоваскулярних ускладнень при синхронному перебігу ОАС та ГЕРХ [6, 7]. Серед основних чинників, науковці відзначають активацію симпато-адреналової та ренін-ангіотензинової систем в наслідок розвитку гіпоксемії [8], наявність спільних ланок інервації стравоходу і серця [9]. За результатами холтерівського моніторування встановлено, що при ОАС та ГЕРХ найчастіше зустрічаються порушення серцевого ритму і провідності (нічні брадіаритмії, зупинки синусового вузла, фібриляція передсердь, шлуночкова екстрасистоля, тахікардія) [10, 11]. Є повідомлення і щодо можливості розвитку ішемії та дисфункції міокарда [12, 13]. Проте, у доступній нам літературі ми не знайшли критерії визначення ранніх діагностичних проявів кардіоваскулярної патології при поєднаному перебігу ОАС та ГЕРХ, які були б придатні для динамічного спостереження за хворими з метою превентивного попередження розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

Мета дослідження. Дослідити кардіоваскулярні розлади у хворих з поєднаним перебігом обструктивного апное сну та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

2. Матеріали та методи

В умовах навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету обстежено 165 пацієнтів, серед яких 30 включено до контрольної групи (практично здорові особи), 135 пацієнтів розподілено на групи спостереження: I група – 31 пацієнт з ізольованим перебігом ГЕРХ, II група – 32 хворих з ОАС, III група – 72 пацієнта з коморбідним перебігом ОАС та ГЕРХ. Критеріями включення до дослідження були: наявність обструктивного апное та/або гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, письмова згода пацієнта на проведення дослідження. Критерії виключення з дослідження: соматична патологія, яка може викликати вторинне ураження верхніх дихальних шляхів та провокувати обструктивне апное сну, гострі або загострення хронічних інфекційних процесів, злякисні утворення, печінкова та ниркова недостатність, хронічні обструктивні захворювання легень, ревматичні захворювання, вагітність, хворі, які приймали β -адреноблокатори, адреноміметичні засоби, снодійні препарати, паління на момент обстеження, відсутність згоди на проведення дослідження. Середній вік пацієнтів склав 48 (36; 58) років. Групи були співставними за віком та гендерним складом ($p > 0,05$).

Всім пацієнтам виконувалось кардіореспіраторне моніторування для вивчення ОАС за допомогою апарату SOMNOcheck micro cardio (Weinmann, Німеччина). Діагноз ОАС встановлювався при індексі апное-гіпопное (АНІ) більше 5 подій за годину. Індекс АНІ до 5 подій на годину свідчив про відсутність апное, 5–14 – апное легкого ступеня, 15–29 – апное середньої важкості, 30 та більше епізодів за годину – про важку ступінь апное [14]. Діагноз ГЕРХ підтверджувався за даними езофагогастроудоденоскопії (цифрова відеоендоскопічна система експертного класу FUJINON EPX-4450HD, Японія) згідно вимог Монреальського консенсусу [15], У дослідження включались пацієнти з тривалістю скарг на печію не менше, ніж 5 років.

Стан метаболізму міокарда проводили методом дисперсійного картування (ДК) ЕКГ кардіопосилувачем «Кардіовізор» ЕКСЦ-02-КАРДи2/4. Дисперсійне картування володіє унікальними і специфічними скринінговими можливостями по ранньому виявленню порушень перфузії міокарда і його метаболізму [16]. Визначали інтегральний показник «Міокард», який характеризує сумарну величину дисперсійних відхилень сигналів ЕКГ від норми та змінюється в діапазоні від 0 % до 100 %. Чим більше відсотків – тим більша виразність ураження міокарда [17].

Всім пацієнтам проводили добове моніторування ЕКГ та АТ апаратом «Кардіосенс АД» (ХАІ-МЕДІКА, Україна). До I групи увійшло 15 пацієнтів (48 %) з гіпертонічно хворобою (ГХ), до II групи таких пацієнтів було 19 (59 %), а в III групі – 47 осіб (65 %), за результатами статистичного аналізу склад груп спостереження за наявністю ГХ був рівномірним ($p > 0,05$). Середні цифри АТ в групах спостереження склали: в I групі – 120/76 мм рт. ст., в II групі –

128/79 мм рт. ст., в III групі – 123/78 мм рт. ст., різниця між вказаними групами не була вірогідною ($p > 0,05$). При аналізі добового моніторування ЕКГ оцінювались параметри варіабельності серцевого ритму (BCP) в нічний період з 22.00 вечора до 06.00. ранку. У часовому аналізі BCP 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; pNN50 – відсоток кардіо-інтервалів, що відрізнялися від сусідніх більш ніж на 50 мс, від загальної кількості кардіо-інтервалів. У частотній (спектральній) ділянці вивчались: HF – потужність високочастотних коливань спектру, LF – потужність низькочастотних коливань спектру, LF/HF – коефіцієнт, який відображає симпато-парасимпатичний баланс, TP – загальна потужність спектру [18].

Аналіз кардіогемодинаміки проводився за допомогою ехокардіоскопії (ЕХОКС) на ультразвуковому сканері MyLab 50 (Італія) згідно рекомендацій Європейської та Американської асоціації кардіологів (2009). Систолічну функцію лівого шлуночка (ЛШ) оцінювали за фракцією викиду ЛШ. Для оцінки діастолічної функції ЛШ вимірювались швидкість кровоплину під час раннього наповнення ЛШ (Е), систоли передсердь (А) та визначали їх співвідношення (Е/А). Зменшення співвідношення Е/А менше, ніж 1, інтерпретували як ДДЛШ. Вимірювали час сповільнення потоку у фазі раннього наповнення ЛШ (DT) та час ізвольометричного розслаблення ЛШ (IVRT). Для оцінки тиску наповнення ЛШ визначали співвідношення швидкості кровоплину під час раннього наповнення ЛШ та швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця (Е/е'). Значення Е/е' < 8 вважали нормальним, Е/е' > 13 – патологічним [19].

У дослідженні дотримано принципів біоетики: основні положення Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), GCP (1996 р.), Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) та наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000.

Статистична обробка даних проводилась за програмою Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Оскільки більшість ознак мали ненормальний розподіл, кількісні ознаки були представлені у вигляді Me (25 %; 75 %), де Me – медіана, (25 %; 75 %) – міжквартильний інтервал. Порівняння якісних показників проводили за допомогою критерію χ^2 . Для якісних ознак застосовувався критерій Краскела-Уоліса та χ^2 . Для оцінки взаємозв'язку між ознаками використовували кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r), коефіцієнта γ . Для встановлення критичних значень (cut-off) для індексу «Міокард», як маркера дисметаболізму міокарда, проводили ROC-аналіз. Усі статистичні дані були двобічними, відмінності вважали значущими при $p < 0,05$.

3. Результати дослідження

Аналіз як частотних, так і спектральних показників ВСР засвідчив, що у всіх групах хворих, порівняно з контрольною групою, мають місце значущі зміни тону вегетативної нервової системи. Так, величина симпатико-парасимпатичної модуляції (SDNNi) була найважчою у хворих з коморбідним перебігом ОАС та ГЕРХ – 70,0 мс (60,4; 88,3), що перевершувало аналогічний показник у групі практично здорових осіб в 1,6 разів, а в I та II групах хворих відповідно на +26,9 % та на +12,9 % ($p < 0,05$). Парасимпатичну активацію оцінювали за величиною компонентів RMSSD та pNN50.

У хворих з ГЕРХ вказані показники були відповідно на +25,5 % та у 2,3 рази більше, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Істотне збільшення активації парасимпатичної ланки було виявлено у хворих з поєднаним перебігом ОАС та ГЕРХ. Так, у III групі величина компонентів RMSSD та pNN50 перевищувала подібний параметр у хворих I групи відповідно у 1,36 ($p < 0,05$) та у 1,92 рази ($p < 0,05$). Підтвердження зростання активності парасимпатичної нервової системи отримано і за результатами спектрального аналізу ВСР. Так, у I групі парасимпатична активність (HF) складала 363,0 (263,0; 698,0) мс^2 , що було в 1,72 рази ($p < 0,05$) більше, ніж у контрольній групі. У пацієнтів III групи значення HF було найвищим, складало 677,5 (332,5; 1330,5) мс^2 і було більшим у 1,87 рази ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами I групи.

Суттєву активацію симпатичної ланки ВСР зареєстровано у хворих з ОАС. Так, симпатичний вплив на серцевий ритм і барорецепторні механізми (LF) у II групі складав 1140,0 (413,0; 1687,5) мс^2 і у 2,58 рази ($p < 0,05$) був більше, ніж у групі практично здорових осіб. Але самий високий рівень компоненту LF виявлено у пацієнтів III групи. Його величина переважала аналогічний параметр у групі хворих з ізольованим перебігом ОАС на +20,5 % ($p < 0,05$). Закономірно, що відношення LF/HF було найбільшим в II групі хворих – 4,3 (3,3; 4,8), найменшим – в I групі хворих – 1,7 (1,0; 2,2). Враховуючи активацію як симпатичної, так і парасимпатичної ланки ВСР, у хворих на поєднаний перебіг ОАС з ГЕРХ та у практично здорових осіб співвідношення LF/HF не відрізнялось ($p > 0,05$).

У пацієнтів з синхронним перебігом ОАС і ГЕРХ виявлено найбільший сумарний рівень варіабельності кардіоінтервалів за певний проміжок часу. Так, узагальнена потужність спектру (TP) у цих пацієнтів складала 4795,0 мс^2 (3603,0; 7608,5) і перевищувала подібний показник у контрольній групі в 2,4 рази ($p < 0,05$), у I групі – в 1,6 рази ($p < 0,05$), у II групі – в 1,3 рази ($p < 0,05$). Це свідчить про найбільшу загальну активність регуляторних систем саме у хворих III групи.

Шляхом кореляційного аналізу встановлено позитивний взаємозв'язок між АНІ та SDNNi ($r = +0,46$, $p < 0,05$), RMSSD ($r = +0,39$, $p < 0,05$), pNN50 ($r = +0,40$, $p < 0,05$), TP ($r = +0,46$, $p < 0,05$), LF ($r = +0,46$, $p < 0,05$), HF ($r = +0,33$, $p < 0,05$).

На підставі оцінки виразності відхилень мікроальтернацій сигналів ЕКГ визначали індекс електрофізіологічних змін міокарда («Міокард») [17] (рис. 1). Найвищий рівень індексу виявлено у хворих з поєднаним перебігом ОАС та ГЕРХ (24,5 %), а найнижчий зафіксовано у групі практично здорових осіб (13 %).

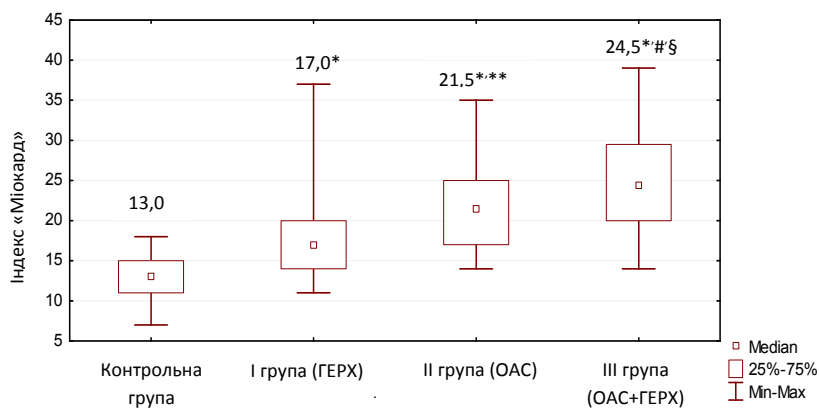


Рис. 1. Індекс «Міокард» за даними ДК ЕКГ у обстежених пацієнтів, у %: * – достовірна різниця в порівнянні з контрольною групою;

** – достовірна різниця між I та II групами; § – достовірна різниця між I та III групами; # – достовірна різниця між II та III групами ($p < 0,05$)

Важливо зазначити, що при наявності апное (II та III групи) величина індексу «Міокард» була вірогідно вищою в порівнянні з контрольною групою (відповідно в 1,65 ($p < 0,05$) та в 1,88 рази ($p < 0,05$)). У групі поєданого перебігу ОАС та ГЕРХ рівень індексу «Міокард» достовірно асоціюється зі ступенем важкості обструктивного апное ($\chi^2 = 6,13$; $df = 2$, $p < 0,05$). Зареєстровано вірогідний взаємозв'язок між індексом «Міокард» та значеннями АНІ ($r = +0,80$, $p < 0,05$), SDNNi ($r = +0,39$, $p < 0,05$), RMSSD ($r = +0,36$, $p < 0,05$), pNN50 ($r = +0,37$, $p < 0,05$), TP ($r = +0,39$, $p < 0,05$), LF ($r = +0,39$, $p < 0,05$), HF ($r = +0,33$, $p < 0,05$).

Оскільки дисперсійне картування ЕКГ є інформативним скринінговим методом діагностики дисфункції міокарда, ми провели ROC-аналіз для встановлення критичних значень індексу «Міокард», як незалежного предиктору кардіоваскулярних порушень у хворих з поєднаним перебігом ОАС та ГЕРХ.

Для індексу «Міокард» критичне значення складало $>18,28$ % із чутливістю 78,85 % та специфічністю 86,89 % (ДІ 0,849-0,945, $AUC = 0,904$, $p < 0,05$) (рис. 2). Усім включеним в дослідження особам було проведено ехокардіоскопію. Аналіз показників систолічної функції не виявив істотних відмінностей між виучуваними групами ($p > 0,05$). При досліджуванні параметрів діастолічної функції серця виявлено, що в I–III групах хворих, в порівнянні з контрольною групою, вірогідно зменшеною була величина співвідношення швидкості раннього і піз-

нього діастолічного наповнення лівого шлуночка. Найбільш виразне зниження співвідношення Е/А мали пацієнти з поєднаним перебігом ОАС та ГЕРХ. Вказаний показник склав 0,86 (0,69; 1,10) та був на -9,4 % ($p < 0,05$) менше, ніж у хворих, які мали тільки ОАС. У обстежених III групи виявлено також суттєве, в порівнянні з пацієнтами II групи, порушення процесів релаксації та податливості міокарда лівого шлуночка. Так, час падіння швидкості раннього діастолічного потоку становив 191,0 (162,0; 223,5) мс і був на +15,8 % ($p < 0,05$) тривалішим, ніж у пацієнтів I групи ($p < 0,05$). Отримано вірогідний негативний кореляційний зв'язок між величиною взаємовідношення Е/А та АНІ ($r = -0,65$, $p < 0,05$), індексом «Міокард» ($r = -0,61$, $p < 0,05$). Виявлено негативну взаємодію між значенням Е/А та важкістю ОАС ($\chi^2 = 46,24$, $df = 3$, $p < 0,001$). У групі поєданого перебігу ОАС та ГЕРХ отримано також вірогідний кореляційний зв'язок між індексом АНІ та параметрами діастолічної функції ЛШ: Е/А ($r = -0,32$, $p < 0,05$), ДТ ($r = +0,39$, $p < 0,05$), Е/е' ($r = +0,36$, $p < 0,05$), між індексом «Міокард» та величиною Е/А ($r = -0,28$, $p < 0,05$), ДТ ($r = +0,33$, $p < 0,05$).

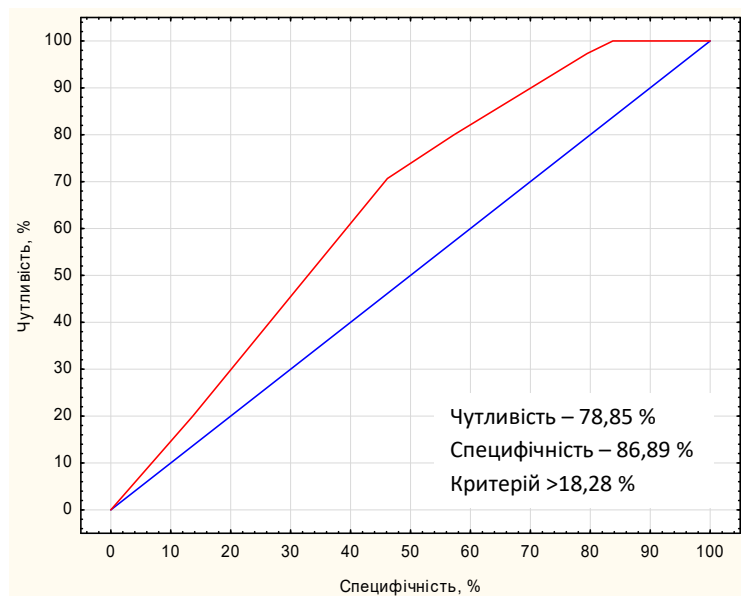


Рис. 2. ROC-аналіз оцінки індексу «Міокард» як предиктору розвитку кардіоваскулярних порушень у хворих з коморбідним перебігом ОАС та ГЕРХ

6. Обговорення результатів дослідження

Розвиток кардіоваскулярних ускладнень у хворих з поєднаним перебігом ОАС та ГЕРХ не підлягає сумніву [6, 7]. Більше того, останнім часом з'являється все більше досліджень, в яких автори констатують вірогідну асоціацію між ОАС, ГЕРХ та смертністю від фатальних серцевих аритмій, ішемії міокарда, мозкового інсульту. Дослідники аргументують це певною спільністю патогенетичних механізмів розвитку ускладнень коморбідного перебігу ОАС та ГЕРХ [12, 20, 21].

З літератури відомо, що варіабельність серцевого ритму має цінне клінічне значення для оцінки функціонального стану серцево-судинної

системи. У нашому дослідженні виявлено достовірний ($p < 0,05$) позитивний взаємозв'язок між індексом апное-гіпнопе та загальним показником варіабельності кардіоінтервалів, величиною симпатопарасимпатичної модуляції, активністю парасимпатичної ланки вегетативної регуляції. Однак, поряд з чинниками основного захворювання, на вегетативний стан організму впливає чимало факторів, які не мають прямого відношення до перебігу базисної хвороби [18]. Тому, на нашу думку, показники добового моніторування ЕКГ у пацієнтів з коморбідним перебігом ОАС та ГЕРХ доцільно використовувати для динамічного спостереження за перебігом хвороби та визначення ефективності назначеного лікування.

Визначені нами істотні порушення релаксації міокарда та пасивних властивостей міокарда лівого шлуночка свідчать про присутність діастолічної дисфункції у групі пацієнтів з поєднаним перебігом ОАС та ГЕРХ. Виявлено у цій когорті хворих вірогідний ($p < 0,05$) взаємозв'язок між індексом АНІ та тривалістю сповільнення піка раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка, співвідношеннями максимальної швидкості раннього і пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка, трансмітральної швидкості раннього діастолічного наповнення до швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця. Наявність діастолічної дисфункції ЛШ за типом «уповільненої релаксації» є проявом патології серцевого м'яза і потребує, як і розлади варіабельності серцевого ритму, динамічного спостереження в процесі корекції патологічних ознак СОА та ГЕРХ.

На відміну від ехокардіографії, дисперсійне картування електрокардіограми (метод мікроальтернації) є чутливим до незначних метаболічних змін, виявлення іонного дисбалансу в міоцитах, порушення симпатoadреналової активації, що не можливо діагностувати при записі стандартної ЕКГ або при проведенні УЗД серця. У літературі ми не знайшли даних про динаміку параметрів ДК ЕКГ у хворих з ОАС та ГЕРХ. У нашому дослідженні група з поєднаним плином ОАС та ГЕРХ мала самий високий індекс «Міокард», що свідчить про стан серцевого перенавантаження. Як показали результати ROC-аналізу, при значенні індексу «Міокард» $> 18,28$ % хворим необхідно провести додаткові обстеження для уточнення наявності та характеру серцево-судинних розладів. Отримані результати співпадають з висновками дослідників, котрі констатували можливість використання методу мікроальтернації ЕКГ для виявлення ранніх метаболічних змін в міокарді навіть при відсутності маніфестних серцево-судинних захворювань у хворих на ІХС, цукровий діабет II типу, артеріальну гіпертензію [17].

Обмеження дослідження. Слід зазначити, що запропонована діагностична модель була розроблена

на когорті пацієнтів, в якій не досліджувалась першопричина виникнення обструктивного апное сну.

Перспективи подальших досліджень: планується вивчення вмісту маркера міокардіального стресу ST_2 в сироватці крові, як предиктору ранніх кардіоваскулярних порушень у хворих з поєднаним перебігом обструктивного апное сну та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

7. Висновки

1. Для діагностики ранніх проявів порушення метаболізму міокарда у хворих з поєднаним перебігом ОАС та ГЕРХ доцільно використовувати дисперсійне картування електрокардіограми (метод мікроальтернації). При величині індексу «Міокард» $>18,28$ % необхідно провести додаткові методи об-

стеження для уточнення характеру кардіоваскулярної патології.

2. У пацієнтів з коморбідним плинном ОАС та ГЕРХ в процесі розвитку захворювання формується діастолічна дисфункція ЛШ за типом «уповільненої релаксації». Виявлено вірогідний ($p < 0,05$) взаємозв'язок між індексом АНІ та тривалістю Е/А, Е/е', ДТ.

3. Для визначення ефективності лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на ОАС і ГЕРХ доцільно проводити динамічне спостереження за варіабельністю серцевого ритму (TP, SDNN-i, RMSSD) та ехокардіографію (Е/А, Е/е', ДТ).

Конфлікт інтересів

Відсутній.

Література

1. Franklin, K. A., Lindberg, E. (2015). Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *Journal of thoracic disease*, 7 (8), 1311–1322. doi: <http://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.11>
2. Senaratna, C. V., Perret, J. L., Lodge, C. J., Lowe, A. J., Campbell, B. E., Matheson, M. C. et al. (2017). Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 34, 70–81. doi: <http://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>
3. El-Serag, H. B., Sweet, S., Winchester, C. C., Dent, J. (2013). Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*, 63 (6), 871–880. doi: <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>
4. Chen, C.-H., Lin, C.-L., Kao, C.-H. (2016). Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease. *Medicine*, 95 (27), e4089. doi: <http://doi.org/10.1097/md.0000000000004089>
5. Tietjens, J. R., Claman, D., Kezirian, E. J., De Marco, T., Mirzayan, A., Sadroonri, B. et al. (2019). Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *Journal of the American Heart Association*, 8 (1). doi: <http://doi.org/10.1161/jaha.118.010440>
6. Oh, J. H. (2016). Gastroesophageal reflux disease: recent advances and its association with sleep. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1380 (1), 195–203. doi: <http://doi.org/10.1111/nyas.13143>
7. Emilsson, Ö. I., Benediktsdóttir, B., Ólafsson, Í., Cook, E., Júlíusson, S., Björnsson, E. S. et al. (2016). Respiratory symptoms, sleep-disordered breathing and biomarkers in nocturnal gastroesophageal reflux. *Respiratory Research*, 17 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s12931-016-0431-7>
8. Gonzaga, C., Bertolami, A., Bertolami, M., Amodeo, C., Calhoun, D. (2015). Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *Journal of Human Hypertension*, 29 (12), 705–712. doi: <http://doi.org/10.1038/jhh.2015.15>
9. Korcarz, C. E., Peppard, P. E., Young, T. B., Chapman, C. B., Hla, K. M., Barnet, J. H. et al. (2016). Effects of Obstructive Sleep Apnea and Obesity on Cardiac Remodeling: The Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*, 39 (6), 1187–1195. doi: <http://doi.org/10.5665/sleep.5828>
10. Khattak, H. K., Hayat, F., Pamboukian, S. V., Hahn, H. S., Schwartz, B. P., Stein, P. K. (2018). Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis. *Texas Heart Institute Journal*, 45 (3), 151–161. doi: <http://doi.org/10.14503/thij-15-5678>
11. Huang, T., Lo, L., Yamada, S., Chou, Y., Lin, W., Chang, S. et al. (2019). Gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: Insight from autonomic cardiogastric neural interaction. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 30 (11), 2262–2270. doi: <http://doi.org/10.1111/jce.14181>
12. Milovanovic, B., Filipovic, B., Mutavdzin, S., Zdravkovic, M., Gligorijevic, T., Paunovic, J., Arsic, M. (2015). Cardiac autonomic dysfunction in patients with gastroesophageal reflux disease. *World Journal of Gastroenterology*, 21 (22), 6982–6989. doi: <http://doi.org/10.3748/wjg.v21.i22.6982>
13. Javaheri, S., Barbe, F., Campos-Rodriguez, F., Dempsey, J. A., Khayat, R., Javaheri, S. et al. (2017). Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *Journal of the American College of Cardiology*, 69 (7), 841–858. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.069>
14. Sateia, M. J. (2014). International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest*, 146 (5), 1387–1394. doi: <http://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
15. Kellerman, R., Kintanar, T. (2017). Gastroesophageal Reflux Disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 44 (4), 561–573. doi: <http://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.001>
16. Иванов, Г. Г., Сула, А. С. (2014). Анализ микроальтераций ЭКГ методом дисперсионного картирования в клинической практике. Москва: Техносфера, 104.