

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-34-38

## Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при неалкогольной жировой болезни печени и синдроме обструктивного апноэ сна

Дамбаева Б. Б., Онучина Е. В.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

## Gastroesophageal reflux disease in comorbidity with obstructive sleep apnea syndrome and non-alcoholic fatty liver disease

B. B. Dambaeva, E. V. Onuchina

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Для цитирования:** Дамбаева Б. Б., Онучина Е. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при неалкогольной жировой болезни печени и синдроме обструктивного апноэ сна. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180(8): 34–38. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-34-38

**For citation:** Dambaeva B. B., Onuchina E. V. Gastroesophageal reflux disease in comorbidity with obstructive sleep apnea syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;180(8): 34–38. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-34-38

✉ *Corresponding author:*

**Онучина  
Елена Владимировна**  
Elena V. Onuchina  
elonu@mail.ru

**Дамбаева Баирма Баировна**, кафедра терапии, аспирант**Онучина Елена Владимировна**, кафедра терапии, профессор кафедры терапии, д.м.н.

Bairma B. Dambaeva, Department of Therapy, Postgraduate Student

Elena V. Onuchina, Department of Therapy, Professor of the Department of Therapy, Doctor of Medical Sciences

### Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) высоко распространённые патологические состояния, ассоциированные с ожирением, абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом. Каждое из заболеваний имеет негативный эффект на другие системы органов, обуславливающий, в том числе, сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. В связи с общностью этиопатогенетических механизмов, исследовательский интерес представляют вопросы взаимовлияния ГЭРБ, НАЖБП и СОАС. Большая часть выполненных работ по данной проблеме демонстрирует связь между ними, независимую от индекса массы тела, окружности талии, показателей липидного и углеводного обменов. При этом НАЖБП рассматривается в качестве самостоятельного предиктора симптомов ГЭРБ и эрозивного эзофагита. СОАС в значительной степени связан с повышенным риском появления стеатоза печени, его прогрессии до стеатогепатита и фиброза печени. ГЭРБ ассоциирована с более тяжелой формой СОАС, а СОАС — с развитием пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода. Между тем, имеющиеся многочисленные публикации в современной литературе противоречивы. Вопросы сочетания ГЭРБ, НАЖБП и СОАС с позиций взаимной причинности и/или воздействия общих факторов риска до конца не решены. Остаются не ясными некоторые аспекты влияния ГЭРБ на возможное прогрессирование НАЖБП и СОАС.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром обструктивного апноэ сна, неалкогольная жировая болезнь печени, взаимосвязи

### Summary

Gastroesophageal reflux disease (GERD), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) are common diseases associated with obesity, abdominal obesity and metabolic syndrome. Each of the diseases has a negative effect on other organ systems, causing cardiovascular morbidity and mortality. Due to the commonality of etiopathogenetic mechanisms, the interrelationships of GERD, NAFLD, and OSAS are of research interest. Most of the work done on this issue demonstrates a relationship between them, independent of body mass index, waist circumference, lipid and carbohydrate metabolism. At the same time, NAFLD is considered as an independent predictor of symptoms of GERD and erosive esophagitis. OSAS is significantly associated with an increased risk of hepatic steatosis, its progression to steatohepatitis and liver fibrosis. GERD is associated with a more severe form of OSAS, and OSAS is associated with the development of Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the esophagus. Meanwhile, the numerous publications available in modern literature are controversial. The issues of combining GERD, NAFLD and OSAS from the standpoint of mutual causality and / or the impact of common risk factors have not been fully resolved. Some aspects of the influence of GERD on the possible progression of NAFLD and OSAS remain unclear.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, obstructive sleep apnea syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, interdependence

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) считается самым часто диагностируемым заболеванием органов пищеварения. Показатель распространенности ГЭРБ за последние 20 лет увеличился на 50% [1], варьируя в различных регионах от 2,5% до 51,2%, в среднем в мире составляет 14,7% [2]. По данным исследования MERGRE распространенность ГЭРБ в России соответствует 13,3% [3]. ГЭРБ способна симулировать и отягощать течение заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем и ЛОР-патологии. Примерно у 10–15% пациентов с ГЭРБ в зоне хронического воспаления слизистой оболочки пищевода развивается кишечная метаплазия (пищевод Барретта) – преднеопластическое состояние, ассоциированное с высокой вероятностью трансформации в аденокарциному пищевода [4, 5]. Клинические проявления и осложнения ГЭРБ обуславливают снижение качества жизни пациентов и сопряжены со значительными прямыми и косвенными финансовыми затратами здравоохранения в ходе диагностики и лечения заболевания.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в последнее десятилетие стала ведущей причиной хронических заболеваний печени [6]. Распространенность НАЖБП в мире соответствует 25,24% [7]. Прирост НАЖБП в сравнение с 2005 к 2010 году по данным Z. Younossi et al. составил 10%. В дальнейшем предполагается, что число случаев НАЖБП возрастет еще на 21% с 83,1 млн. (2015 год) до 100,9 млн. (2030 год). При этом распространенность НАЖБП составит 33,5% [8]. В России по данным исследований DIREG1 и DIREG2 показатель увеличился за период с 2007 по 2015 г. на 11% и в 2015 году уже достиг 37,3% [9]. НАЖБП может прогрессировать до цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Примерно у 4% пациентов со стеатозом и более чем у 20% пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) развивается ЦП [10]. Заболеваемость ГЦК у пациентов с НАСГ варьирует от 2,4% за 7 лет до 12,8% за 3 года [11]. НАЖБП считается вторым по частоте после хронического гепатита С из показаний к трансплантации печени [12]. Ожидается, что ЦП в исходе НАЖБП станет основным показанием для трансплантации печени к 2030 году [13]. Стеатоз печени способствует состоянию системного воспаления, предрасполагающему к сердечно-сосудистой патологии, сахарному диабету (СД), хронической болезни почек и синдрому обструктивного апноэ сна (СОАС) [14]. Если печень специфическая смертность при НАЖБП составляет 0,77 (0,33–1,77) на 1000 пациенто-лет, то сердечно-сосудистая смертность достигает 4,79 (3,43–6,7) на 1000 пациенто-лет [7].

СОАС относят к наиболее распространенным нарушениям сна. Исследование, выполненное в 2015 году в Швейцарии, показало, что у 50% мужчин и 23% женщин в общей популяции наблюдается СОАС по меньшей мере средней степени тяжести [15]. По данным Wisconsin Sleep Study Cohort СОАС встречается у 14% мужчин и 5% женщин в общей популяции, при этом в возрасте от 30 до 49 лет у 10% мужчин и 3% женщин, а в возрасте от 50 до 70 лет – у 17% мужчин и 9% женщин [16]. При СОАС выраженная дневная сонливость и когнитивные нарушения часто приводят к дорожно-транспортным

происшествиям, несчастным случаям на производстве и выраженному снижению качества жизни. Кроме того, физиологические стрессы от хронической прерывистой гипоксии, особенно при средней и тяжелой степени тяжести синдрома, могут инициировать артериальную гипертензию (АГ), фибрилляцию предсердий (ФП), сердечную недостаточность (СН), инсульт и СД 2 типа [17, 18]. Известно, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями распространенность СОАС составляет: от 83% до 30% при АГ, от 65% до 38% – ИБС, от 55% до 12% – СН, от 50% до 20% – ФП [19]. Несмотря на актуальность ранней диагностики, СОАС своевременно не выявляют у 82% мужчин и 93% женщин [20]. Только у 1 из 50 пациентов с симптомами, свидетельствующими о СОАС, диагностируют и лечат данное заболевание [21]. В проспективных когортных исследованиях показатель смертности при СОАС среди не леченных пациентов достигал 6% за 5–8 лет. При этом наиболее частыми причинами смерти были сердечно-сосудистые события [22].

Частота ГЭРБ выше у больных с ожирением (ОШ 1,77; ДИ: 1,11–2,81) и, в большей степени, абдоминальным ожирением (ОШ 2,09; ДИ: 1,46–3,01) [2]. Одним из основных независимых предикторов НАЖБП является ожирение (ОШ 10,4; 95% ДИ 9,51–11,3). У лиц с ожирением и СД 2 типа в 80,5% диагностируется НАЖБП, по сравнению с 10,9% у тех, у кого нет ни ожирения, ни СД2, и от 47% до 55% у тех, у кого присутствует только одно из двух состояний [23]. СОАС выявляют в более 40% случаев у лиц с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> и 60% – метаболическим синдромом [24]. Рост массы тела на 10%, повышая индекс апноэ-гипопноэ на 32%, приводит к шестикратному увеличению тяжести СОАС от средней до тяжелой степени [16].

Учитывая высокую эпидемиологическую составляющую и негативное системное влияние каждого из заболеваний, общность этиопатогенетических механизмов, исследовательский интерес представляют взаимосвязи ГЭРБ, НАЖБП и СОАС.

Большая часть выполненных работ по данной проблеме демонстрирует ассоциацию между ГЭРБ и НАЖБП независимо от ИМТ и наличия метаболического синдрома, рассматривая НАЖБП в качестве самостоятельного предиктора ГЭРБ. Так, по данным L. Miele et al. пациенты с НАЖБП в отличие от лиц без НАЖБП значительно чаще страдают от симптомов ГЭРБ: изжоги (45,94% против 21,42,  $p < 0,001$ ), регургитации (32,43% против 14,28%  $p < 0,001$ ), отрыжки (55,67% против 34,82%  $p < 0,001$ ), ретростеральной боли (17,29% против 8,03%  $p < 0,05$ ) независимо от ИМТ, метаболического синдрома, увеличения окружности талии и лечения ГЭРБ [25]. Исследование «случай-контроль» R. Catanzaro et al. установило в 4 раза более высокий риск развития ГЭРБ у лиц с НАЖБП против контрольной группы. НАЖБП была представлена как прогностический фактор для развития симптомов рефлюкса, независимо от возраста и ИМТ (ОШ 3,25; ДИ: 2,03–5,21,  $p < 0,001$ ) и независимо от компонентов метаболического синдрома (ОШ 3,49; ДИ: 2,24–5,44,  $p < 0,001$ ) [26].

Y. Fujikawa et al. в своей работе отметили более выраженные симптомы ГЭРБ у пациентов

с НАЖБП ( $7,4 \pm 0,7$  против  $4,5 \pm 0,4$ ,  $p < 0,01$ ; 37 против 20%, тяжесть и частота симптомов, НАЖБП, лица без НАЖБП, соответственно; оба  $p > 0,01$ ) независимо от ИМТ. При этом уровни триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ОХ) были определены как факторы риска, связанные с симптомами ГЭРБ (ОШ 3,958; ДИ: 1,315–11,909,  $p = 0,014$ ; ОШ 3,393; ДИ 1,113–10,347,  $p = 0,032$ , ТГ и ОХ, соответственно) [27].

J. S. Choi et al. установили более высокую частоту развития эрозивного эзофагита в группе с НАЖБП, чем без НАЖБП (10,4% против 6,1%,  $p < 0,0001$ ) с ОШ по данным многофакторного анализа 1,19; ДИ: 1,03–1,37,  $p = 0,016$ ) [28].

Большое перекрестное исследование W. C. Hung et al. выявило независимую связь между НАЖБП и рефлюкс-эзофагитом после коррекции на общее и центральное ожирение [40]. По данным H. J. Yang et al. в когортном исследовании лиц в среднем возрасте  $38,5 \pm 7,8$  лет связь НАЖБП с повышенной вероятностью инициации рефлюкс-эзофагита не зависела от метаболического риска на исходном уровне (КР 1,06; ДИ: 1,02–1,10) [29].

Между тем, в другом когортном исследовании Y. W. Min et al. обнаружили, что частота развития рефлюкс-эзофагита была выше у участников с НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП (КР 1,15; ДИ: 1,07–1,23;  $p < 0,001$ ), но эта связь в значительной степени исчезала после корректировки на ИМТ (КР 1,05; ДИ: 0,98–1,13;  $p = 0,16$ ) и была практически нулевой в полностью скорректированных моделях (КР 1,01; ДИ: 0,94–1,09;  $p = 0,79$ ). Согласно выводам авторов, рефлюкс-эзофагит является следствием увеличения ИМТ, а не присутствия НАЖБП [30].

СОАС в настоящее время рассматривают как одно из внепищеводных проявлений ГЭРБ. В исследовании O. K. Basoglu et al. было показано, что 38,9% пациентов ГЭРБ имеют СОАС, в свою очередь, распространенность ГЭРБ у пациентов с СОАС значительно выше, чем в общей популяции [31]. В мета-анализе Z. H. Wu et al. выявили, что СОАС был в значительной степени связан с повышенным риском развития ГЭРБ (ОШ = 1,75; ДИ: 1,18–2,59,  $p < 0,05$ ) [32]. D. Erdem et al. получили данные о более высоких уровнях гастро-эзофагеальных рефлюксов (ГЭР) при СОАС у 85,3% пациентов [33]. Y. Kim et al. обнаружили, что ГЭРБ была ассоциирована с более тяжелой формой СОАС [34]. В исследовании «случай-контроль» A. Lindam et al. показали, что СОАС, усугубляя ГЭР, может привести к повышенному риску развития ПБ, возникновению сердечно-сосудистых событий и смертности. По данным A. Lindam et al. распространенность ПБ была выше среди лиц с СОАС, чем без СОАС (24% против 18%;  $p$ -значение 0,1142) [35]. Y. B. Hadi et al. показали, что пациенты с СОАС имеют повышенный риск развития ПБ (ОШ 3,26; ДИ: 1,72–6,85,  $p < 0,001$ ) независимо от ИМТ, при этом риск рос с утяжелением СОАС [63]. C. L. Leggett et al. выявили на 80% повышенный риск развития ПБ (ОШ 1,8; ДИ: 1,1–3,2;  $p = 0,03$ ) при СОАС независимо от возраста, пола, ИМТ, ГЭРБ и анамнеза курения [37].

Между тем, по данным S. Kuribayashi et al. тяжесть СОАС не различалась у пациентов с рефлюкс-эзофагитом и без него. При этом пациенты

с СОАС имели значительно больше случаев спонтанного расслабления нижнего пищеводного сфинктера во время сна, связанных с предшествующими пробуждениями и неглубоким сном [38].

СОАС обуславливает риск развития стеатоза печени и его прогрессии до стеатогепатита. Распространенность стеатоза печени составляла 66% и 83% у пациентов с легкой/средней и тяжелой формой СОАС, соответственно [39]. В мета-анализе по изучению связи апноэ во сне и НАЖБП объединенные отношения шансов взаимных рисков варьировали от 2 до 3 [40, 41]. The National Health and Nutrition Examination Survey в 2005–2010 гг. в США показало, что нарушения сна были связаны с повышением риска НАЖБП в 1,4 раза [42]. Исследование, проведенное в Корее среди лиц среднего возраста, установило, что короткая продолжительность сна и его плохое качество были в значительной степени связаны с повышенным риском НАЖБП [43]. Исследование 46 пациентов с подтвержденной биопсией НАЖБП и 22 здоровых людей из контрольной группы также выявило, что у пациентов с НАЖБП продолжительность сна была сокращена, начало сна было отсрочено, а качество сна было низким [44]. В более молодых популяциях исследование лиц, не страдающих диабетом, обнаружило, что нехватка сна была ассоциирована с наличием НАЖБП [45]. Исследование, проведенное среди 2172 человек в Японии, показало, что распространенность НАЖБП имеет тенденцию к снижению по мере увеличения продолжительности сна [46]. Y. T. Wei et al. установили повышенный риск развития НАЖБП у пациентов с нарушениями сна (сКР 1,78; ДИ: 1,46–2,15) после поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания (диабет, дислипидемия, гипертония, ИБС, депрессия и тревожность), при этом в группе с СОАС риск НАЖБП составил – 2,24; ДИ: 1,05–4,77 после поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания [47]. Распространенность НАСГ была значительно выше в группе СОАС (2%; ДИ: 1,9–2,1 против 0,65%; ДИ: 0,63–0,66 в группе без СОАС,  $p < 0,001$ ). По данным M. M. Asfari et al. у пациентов с СОАС был в 3 раза больше шанс развития НАСГ (ОШ: 3,1; ДИ: 3,0–3,3,  $p < 0,001$ ) с коррекцией на ожирение, диабет, артериальную гипертензию, дислипидемию, метаболический синдром и индекс сопутствующей патологии Чарльсона [48]. В метаанализе 18 исследований с включением более 2000 человек СОАС был связан с повышенным риском развития НАЖБП (ОШ: 2,99), НАСГ (ОШ: 2,37) и прогрессирующего фиброза печени (ОШ: 2,30) [23].

Таким образом, ГЭРБ, НАЖБП и СОАС являются коморбидными состояниями, являющимися факторами инициации и взаимного отягощения течения друг друга. Для контроля над заболеваниями в условиях их присутствия у одного пациента важно понимание механизмов ассоциации. Между тем, несмотря на многочисленность публикаций в современной литературе, единое представление о причинно-следственных связях сочетания ГЭРБ, НАЖБП и СОАС отсутствует. В большинстве исследований как показатель ожирения применялся только индекс массы тела, не учитывали окружности шеи и талии. ГЭРБ устанавливали на основании

опросника и результатов эндоскопического исследования, без оценки типов и частоты рефлюксов. При диагностике НАЖБП не определяли выраженность стеатоза, активность стеатогепатита и стадию фиброза. Остаются не ясными некоторые

аспекты влияния ГЭРБ на возможное прогрессирование НАЖБП и СОАС. Вопросы ассоциации заболеваний с позиций взаимной причинности и/или воздействия общих факторов риска до конца не решены.

## Литература | References

1. Kuipers E. J., Spaander M. C. Natural History of Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci.* 2018, vol.63, 8, pp. 1997–2004 doi:10.1007/s10620-018-5161-x
2. Eusebi L. H., Ratnakumaran R., Yuan Y. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut.* 2018, vol.67, 3, pp. 430–440. doi:10.1136/gutjnl-2016-313589
3. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С. и соавт. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ)» // Тер. Архив. – 2011. – № 1. – С. 45–50.  
Lazebnik L. B., Masharova A. A., Bordin D. S. et al. Results of multicenter study "Epidemiology of gastroesophageal reflux diseases in Russia (MEGRE)". *Terapevticheskii Arkhiv.* 2011, vol. 83, no. 1, pp. 45–50.
4. Shaheen N. J., Falk G. W., Iyer P. G., Gerson L. B. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016, vol.111, 1, pp. 30–51. doi:10.1038/ajg.2015.322
5. Naini B. V., Souza R. F., Odze R. D. Barrett's Esophagus: A Comprehensive and Contemporary Review for Pathologists. *Am J Surg Pathol.* 2016, vol.40, 5, pp. 45–66. doi:10.1097/PAS.0000000000000598
6. Younossi Z. M., Anstee Q. M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018, vol.15, 1, pp. 11–20. doi:10.1038/nrgastro.2017.109
7. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016, vol.64, 1, pp. 73–84. doi:10.1002/hep.28431
8. Estes C., Razavi H., Loomba R. et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018, vol.67, 1, pp. 123–133. doi:10.1002/hep.29466
9. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В. и соавт. Распространенность Неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. 25, № 6. – С. 31–41.  
Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Maev I. V. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patient patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015, vol. 25, 6, pp. 31–41.
10. Matteoni C. A., Younossi Z. M., Gramlich T. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999, vol.116, 6, pp. 1413–1419. doi:10.1016/S0016-5085(99)70506-8
11. Said A., Ghufuran A. Epidemic of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *World J Clin Oncol.* 2017, no.8, pp. 429–436. doi: 10.5306/wjco.v8.i6.429
12. Anstee Q. M., Targher G., Day C. P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013, vol.10, 6, pp. 330–344. doi:10.1038/nrgastro.2013.41
13. Charlton M. R., Burns J. M., Pedersen R. A. et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology.* 2011, vol.141, 4, pp. 1249–1253. doi:10.1053/j.gastro.2011.06.061
14. Velarde-Ruiz Velasco J. A., Garcia-Jimenez E. S., Garcia-Zermeno K. R. et al. Extrahepatic complications of non-alcoholic fatty liver disease: Its impact beyond the liver. *Revista de Gastroenterologia de Mexico.* 2019, vol.84, 8, pp. 472–481. doi:10.1016/j.rgm.2019.05.004
15. Heinzer R., Vat S., Marques-Vidal P. et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015, vol.3, 4, pp. 310–318. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0
16. Peppard P. E., Young T., Barnett J. H. et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013, vol.177, 9, pp. 1006–1014. doi:10.1093/aje/kws342
17. Patel S. R. Obstructive Sleep Apnea. *Ann Intern Med.* 2019, vol.171, 11, pp. 81–96. doi:10.7326/AITC201912030
18. Shahar E., Whitney C. W., Redline S. et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, vol.163, 1, pp. 19–25. doi:10.1164/ajrccm.163.1.2001008
19. Javaheri S., Barbe F., Campos-Rodriguez F. et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017, vol.69, 7, pp. 841–858. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.069
20. Rundo J. V. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med.* 2019, vol.86, 9 Suppl 1, pp. 2–9. doi:10.3949/ccjm.86.s1.02
21. Kapur V., Strohl K. P., Redline S. et al. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath.* 2002, vol.6, 2, pp. 49–54. doi:10.1007/s11325-002-0049-5
22. Marin-Oto M., Vicente E. E., Marin J. M. Long term management of obstructive sleep apnea and its comorbidities. *Multidiscip Respir Med.* 2019, vol.14, Art. 21, pp. 1–9. doi:10.1186/s40248-019-0186-3
23. Younossi Z. M., Stepanova M., Younossi Y. et al. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut.* 2020, vol.69, 3, pp. 564–568. doi:10.1136/gutjnl-2019-318813
24. Drager L. F., Togeiro S. M., Polotsky V. Y., Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2013, vol.62, 7, pp. 569–576. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.045
25. Miele L., Cammarota G., Vero V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with high prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms. *Dig Liver Dis.* 2012, vol.44, 12, pp.1032–1036. doi:10.1016/j.dld.2012.08.005
26. Catanzaro R., Calabrese F., Occhipinti S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk for

- gastroesophageal reflux symptoms. *Dig Dis Sci*. 2014, vol.59, 8, pp. 1939-1945. doi:10.1007/s10620-014-3113-7
27. Fujikawa Y., Tominaga K., Fujii H. *et al.* High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with non-alcoholic fatty liver disease associated with serum levels of triglyceride and cholesterol but not simple visceral obesity. *Digestion*. – 2012, vol.86, 3, pp. 228-237. doi:10.1159/000341418
  28. Choi J. S., Kim H. M., Yang Y. *et al.* Fatty liver disease and the risk of erosive oesophagitis in the Korean population: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019. – N. 9. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023585
  29. Yang H. J., Chang Y., Park S. K. *et al.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with Increased Risk of Reflux Esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2017, vol.62, 12, pp. 3605-3613. doi:10.1007/s10620-017-4805-6
  30. Min Y. W., Kim Y., Gwak G. Y. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and the development of reflux esophagitis: A cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018, vol.33, 5, pp. 1053-1058. doi:10.1111/jgh.14042
  31. Basoglu O. K., Vardar R., Tasbakan M. S. *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: the importance of obesity and gender. *Sleep Breath*. 2015, vol.19, 2, pp. 585-592. doi:10.1007/s11325-014-1051-4
  32. Wu Z. H., Yang X. P., Niu X. *et al.* The relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2019, vol.23, 2, pp. 389-397. doi:10.1007/s11325-018-1691-x
  33. Erdem D., Yilmaz Y. F., Özcan M. *et al.* Correlation of sleep-disordered breathing and laryngopharyngeal reflux: a two-channel triple-sensor pHmetry catheter study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018, vol.275, 10, pp. 2585-2592. doi:10.1007/s00405-018-5107-0
  34. Kim Y., Lee Y. J., Park J. S. *et al.* Associations between obstructive sleep apnea severity and endoscopically proven gastroesophageal reflux disease. *Sleep Breath*. 2018, vol.22, 1, pp. 85-90. doi:10.1007/s11325-017-1533-2
  35. Lindam A., Kendall B. J., Thrift A. P. *et al.* Symptoms of Obstructive Sleep Apnea, Gastroesophageal Reflux and the Risk of Barrett's Esophagus in a Population-Based Case-Control Study. *PLoS One*. 2015, vol.10, 6. doi:10.1371/journal.pone.0129836
  36. Hadi Y. B., Khan A. A., Naqvi S. F. Z., Kupec J. T. Independent association of obstructive sleep apnea with Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020, vol.35, 3, pp. 408-411. doi:10.1111/jgh.14779
  37. Leggett C. L., Gorospe E. C., Calvin A. D. *et al.* Obstructive sleep apnea is a risk factor for Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014, vol.12, 4. doi:10.1016/j.cgh.2013.08.043
  38. Kuribayashi S., Kusano M., Kawamura O. *et al.* Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2010. – 22, 6. doi:10.1111/j.1365-2982.2010.01485.x
  39. Trzepizur W., Boursier J., Mansour Y. *et al.* Association Between Severity of Obstructive Sleep Apnea and Blood Markers of Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016, vol.14, 11. – P. 1657-1661. doi:10.1016/j.cgh.2016.04.037
  40. Musso G., Cassader M., Olivetti C. *et al.* Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013, vol.14, 5, pp.417-431. doi:10.1111/obr.12020
  41. Bernsmeier C., Weisskopf D. M., Pflueger M. O. *et al.* Sleep Disruption and Daytime Sleepiness Correlating with Disease Severity and Insulin Resistance in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Comparison with Healthy Controls. *PLoS One*. 2015, vol.10, 11. doi:10.1371/journal.pone.0143293
  42. Mir H. M., Stepanova M., Afendy H. Association of Sleep Disorders with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Population-based Study. *J Clin Exp Hepatol*. 2013, vol.3, 3, pp.181-185. doi:10.1016/j.jceh.2013.06.004
  43. Sookoian S., Pirola C. J. Obstructive sleep apnea is associated with fatty liver and abnormal liver enzymes: a meta-analysis. *Obes Surg*. 2013, vol.23, 11, pp. 1815-1825. doi:10.1007/s11695-013-0981-4
  44. Bernsmeier C., Weisskopf D. M., Pflueger M. O. *et al.* Sleep Disruption and Daytime Sleepiness Correlating with Disease Severity and Insulin Resistance in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Comparison with Healthy Controls. *PLoS One*. 2015, vol.10, 11. doi:10.1371/journal.pone.0143293
  45. Trovato FM, Martines GF, Brischetto D, Catalano D, Musumeci G, Trovato GM. Fatty liver disease and lifestyle in youngsters: diet, food intake frequency, exercise, sleep shortage and fashion. *Liver Int*. 2016;36(3):427-33.
  46. Imaizumi H., Takahashi A., Tanji N. *et al.* The Association between Sleep Duration and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease among Japanese Men and Women. *Obes Facts*. 2015, vol.8, 4. – P. 234-242. doi:10.1159/000436997
  47. Wei Y. T., Lee P. Y., Lin C. Y. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease among patients with sleep disorders: a Nationwide study of Taiwan. *BMC Gastroenterol*. 2020, vol.20, 1. doi:10.1186/s12876-020-1178-7
  48. Asfari M. M., Niyazi F., Lopez R. *et al.* The association of nonalcoholic steatohepatitis and obstructive sleep apnea. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017, vol.29, 12, pp. 1380-1384. doi:10.1097/MEG.0