

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 23034

(13) С1

(46) 2020.06.30

(51) МПК

A 61B 5/00

(2006.01)

(54) **СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ВЫСОКОГО РИСКА МАЛО- ИЛИ
БЕССИМПТОМНОГО РЕФЛЮКСНОГО ЭЗОФАГИТА У
ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО
АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА**

(21) Номер заявки: а 20180136

(22) 2018.04.06

(43) 2019.12.30

(71) Заявители: Шелкович Юлия Яновна; Шишко Виталий Иосифович; Снитко Валентина Николаевна; Колодзейский Ярослав Александрович (ВУ)

(72) Авторы: Шелкович Юлия Яновна; Шишко Виталий Иосифович; Снитко Валентина Николаевна; Колодзейский Ярослав Александрович (ВУ)

(73) Патентообладатели: Шелкович Юлия Яновна; Шишко Виталий Иосифович; Снитко Валентина Николаевна; Колодзейский Ярослав Александрович (ВУ)

(56) СТАРОСТИН Б.Д. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2014. - № 1-2. - С.2-14.

ФЕДОРОВА С.О. и др. Сибирский медицинский журнал. - 2016. - № 3. - С.5-8.

МЕЛЬНИК С.М. и др. Российская ринология. - 2015. - № 4. - С.13-18.

АЛЕКСЕЕВА О.В. и др. Сибирский медицинский журнал. - 2016.- № 1. - С.91-97.

(57)

Способ диагностики высокого риска мало- или бессимптомного рефлюксного эзофагита у пациента с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна, заключающийся в том, что пациенту проводят сомнологическое исследование, при котором определяют индекс апноэ/гипопноэ, и при значении указанного индекса 7 или более диагностируют высокий риск мало- или бессимптомного рефлюксного эзофагита.

Изобретение относится к области медицины, а именно к терапии и гастроэнтерологии, может быть использовано для дифференцированного отбора пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) в группы риска мало- или бессимптомного рефлюксного эзофагита.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой одно из наиболее часто встречающихся заболеваний пищевода и в настоящее время по праву считается эпидемией XXI века. Распространенность ее среди лиц трудоспособного возраста составляет 40-50 %, ежедневно симптомы заболевания испытывают 4-10 % лиц, еженедельно - 20-30 % и ежемесячно - около 50 % [1]. ГЭРБ приводит к развитию таких осложнений, как язвы, стриктуры пищевода, кровотечения, пищевод Барретта (ПБ) и аденокарцинома пищевода (АКП) [2].

ВУ 23034 С1 2020.06.30

Распространенность пищевода Барретта (ПБ) в среднем в популяции составляет 0,4-2 %, однако согласно данным аутопсии частота встречаемости ПБ в 16 раз выше в сравнении с диагностированными случаями [3]. Данное явление может быть объяснено бесконтрольным приемом пациентами антацидных и антисекреторных препаратов, наличием бессимптомно протекающего эзофагита, атипичной клинической симптоматикой (так называемыми "масками" ГЭРБ) [4]. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) у данной категории пациентов не проводится, следовательно, наблюдается длительное нелеченое течение рефлюксного эзофагита с вероятностью развития ПБ. Заболеваемость АКП неуклонно прогрессирует и составляет 6-8 новых случаев на 100 тысяч населения в год [1]. Частота АКП у пациентов с ПБ возрастает до 800 случаев на 100 тысяч населения в год [5]. Своевременная диагностика и терапия могли бы позволить избежать развития данных осложнений.

Выделяют эндоскопически негативную ГЭРБ, что соответствует K21.9 - гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита по международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), и эндоскопически позитивную ГЭРБ (K21.0 - гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом по МКБ-10) [6].

В качестве коморбидного заболевания, часто сопровождающего ГЭРБ, в настоящее время рассматривается СОАГС. Распространенность данного синдрома составляет 10-12 % в популяции и с возрастом увеличивается. Клинически значимые дыхательные расстройства отмечены у 24 % мужчин и 9 % женщин в возрасте от 30 до 60 лет [7]. По литературным данным около 70 % пациентов с СОАГС имеют значительную степень ГЭРБ [8]. С учетом схожести предрасполагающих факторов и патогенетических механизмов многие исследователи приходят к мысли, что СОАГС и рефлюксная патология могут быть связаны между собой, утяжелять течение друг друга, а их сочетание может значимо влиять на лечебную тактику. Однако на настоящий момент частота встречаемости этой совместной патологии изучена недостаточно, а те исследования, которые были проведены, не дают однозначных ответов на механизмы влияния заболеваний друг на друга [9].

Из просмотра доступной литературы нам не удалось обнаружить источник, который мог бы быть выбран в качестве прототипа.

Задача изобретения - разработать способ диагностики высокой вероятности мало- или бессимптомного рефлюксного эзофагита среди пациентов с СОАГС.

Поставленная задача решается путем проведения пациенту с СОАГС сомнологического исследования, при котором определяют индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), и при значении указанного индекса 7 или более диагностируют высокий риск мало- или бессимптомного рефлюксного эзофагита.

Способ осуществляют следующим образом. Пациенту с СОАГС проводят сомнологическое исследование (полисомнография, кардиореспираторный мониторинг или пульсоксиметрия), определяют индекс апноэ/гипопноэ. В случае значения этого индекса 7 или более диагностируют высокий риск мало- или бессимптомного рефлюксного эзофагита.

Приводим доказательства возможности осуществления заявляемого способа. Исследование проводилось на базе УЗ "Городская клиническая больница № 2 г. Гродно" Всего было обследовано 84 пациента: 53 мужчины, 31 женщина трудоспособного возраста (46 (35; 54) лет).

Критериями включения пациентов в исследование явились: информированное согласие пациента на участие в исследовании, возраст от 30 до 60 лет, наличие симптомов ГЭРБ и/или клинических маркеров СОАГС.

Критерии невключения: отказ от участия в исследовании; хроническая ишемическая болезнь сердца выше II функционального класса стенокардии; недостаточность кровообращения выше IIIA; некоронарогенные заболевания миокарда и поражение клапанов сердца; язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки; медикаментозное поражение желудка и 12-перстной кишки; тяжелая эндокринная патология; хронические декомпенсированные заболевания печени, почек, легких; грубая лор-патология (требующая хирургической коррек-

ции); доброкачественные и злокачественные новообразования полости носа, злокачественные новообразования других локализаций; инфекционный, аллергический, вазомоторный ринит; постоянный прием психотропных средств, миорелаксантов, других препаратов, влияющих на тонус нижнего пищеводного сфинктера и функцию дыхания во сне.

Диагноз СОАГС подтверждался сомнологическим исследованием с использованием прибора SOMNOcheck micro (Weinmann), которое включает в себя регистрацию носового дыхательного потока и пульсоксиметрию для оценки насыщения артериальной крови кислородом. Оценивались показатели: количество и длительность эпизодов апноэ и гипопноэ, тип апноэ, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), индекс десатурации, уровни насыщения крови кислородом за период сна, связь эпизодов апноэ с храпом и десатурацией. Наряду с оценкой жалоб пациента, физикальным осмотром, антропометрией использовался опросник GerdQ (gastroesophageal reflux disease questionnaire) для оценки клинических проявлений ГЭРБ [10]. Для визуализации верхних отделов ЖКТ всем пациентам выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с гистологическим исследованием слизистой нижней трети пищевода. В исследование были включены пациенты с эндоскопически позитивной ГЭРБ. Степень тяжести эзофагита оценивалась по Лос-Анджелесской системе классификации [11].

Пациенты были разделены на следующие группы: группа 1 - пациенты с ГЭРБ (n = 25), группа 2 - пациенты с ГЭРБ в сочетании с СОАГС (n = 41). Для детализации изучаемых различий группа 2 была разделена на 2 подгруппы в зависимости от степени тяжести СОАГС: 2a - пациенты с ГЭРБ и СОАГС легкой степени тяжести (n = 22) и 2b - пациенты с ГЭРБ и СОАГС средней и тяжелой степени (n = 19). К группе 2b были отнесены пациенты как со средней, так и с тяжелой степенью СОАГС, поскольку среди обследованных лиц лишь 3 пациента имели тяжелую степень СОАГС, что не позволило выделить их в отдельную группу. Группу 3 составили практически здоровые люди (n = 18).

Полученные данные обработаны с использованием лицензионной версии программы STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США), лицензионный номер AXHAR207F394425FA-Q и программы "RStudio 1.1.183" (версия языка "R" - 3.4.3, пакеты: "ROCR", "boot"). Поскольку количественные признаки не подчинялись закону нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы статистики. Данные приводились в виде медианы, 25 и 75 % квартилей. Для оценки различий количественных признаков между независимыми группами использовался U-критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони [12]. Для выявления корреляционных связей между показателями был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При использовании данного коэффициента тесноту связи считали слабой, если значение коэффициента было равно 0,25 и менее, значения более 0,25 и менее 0,75 - показателями умеренной тесноты связи, а значения равные и более 0,75 - показателями высокой тесноты связи [13].

Группы пациентов, участвующих в исследовании, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп пациентов

Параметры	Группа 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 41)	Группа 3 (n = 18)
Возраст, лет	42 (32; 48)	50 (41; 57)*	45 (34; 47)#
Пол (м), n (%)	18(72)	29 (71)	6(33)
Индекс массы тела, кг/м ²	25,6 (22,6; 27,7)	31,6 (28,9; 36,3)*	23 (21,5; 24,7)#

Примечание: * - статистически значимые различия между группами 1 и 2, # - статистически значимые различия между группами 2 и 3, p < 0,017.

Пациенты группы 2 имели более высокие показатели ИМТ и были несколько старше в сравнении с пациентами группы 1 и группы 3. Данное явление объясняется увеличением частоты встречаемости СОАГС с возрастом и избыточной массой тела как одним из главных факторов риска развития апноэ во сне.

Информация по клиническим проявлениям ГЭРБ у пациентов исследуемых групп представлена в табл. 2.

Таблица 2

Основные жалобы пациентов

Основные жалобы	Группа 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 41)	Группа 3 (n = 18)
Изжога, n (%)	20 (80)	6 (15)	4 (22)
Регургитация, n (%)	14 (56)	7 (17)	4 (22)
Боль в эпигастрии, n (%)	10 (40)	11 (27)	7 (39)
Тошнота, n (%)	4 (16)	9 (22)	4 (22)
Нарушение сна в связи с изжогой и/или регургитацией, n (%)	8 (32)	7 (17)	2 (11)
Необходимость в приеме препаратов для купирования симптомов изжоги и/или регургитации, n (%)	7 (28)	4 (10)	3 (17)
Отсутствие жалоб со стороны верхних отделов ЖКТ	5 (20)	21 (51)	11 (61)

Как видно по табл. 3, пациенты с ГЭРБ в сочетании с СОАГС предъявляют меньше жалоб на изжогу и регургитацию, в 51 % случаев у них отсутствует какая-либо симптоматика поражения верхних отделов ЖКТ.

При проведении корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Спирмена была получена умеренная отрицательная связь ($r = -0,44$, $p < 0,05$) между ИАГ и количеством баллов по результатам опросника GerdQ (фиг. 1).

Исследуемые группы сравнивались попарно с применением теста Манна-Уитни. Учитывая то, что пар сравнения 3 (1-2, 1-3, 2-3), с целью уменьшения вероятности ошибки первого рода была применена поправка Бонферрони [12], различия признавались статистически значимыми при $p < 0,017$.

Статистически значимые различия по количеству баллов опросника GerdQ были найдены между группами 1 и 2: 8 (6; 9) и 6 (6; 7) баллов соответственно ($p = 0,002$). Таким образом, пациенты с ГЭРБ в сочетании с СОАГС предъявляют меньше жалоб в сравнении с пациентами с изолированной ГЭРБ. При этом по табл. 3 можно наблюдать, что обнаружена статистически значимая разница между группой 1 и группой контроля ($p = 0,000$) и не обнаружены статистически значимые различия между группой 2 и группой контроля 3 ($p = 0,031$).

Таблица 3

Сравнительная характеристика исследуемых групп

Группа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P1-2	P1-3	P2-3
Количество баллов по опроснику GerdQ	8 (6; 9)	6 (6; 7)	6 (4; 6)	0,002*	0,000*	0,031

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,017$.

С целью уточнения и детализации полученных различий следующим этапом было проведено сравнение между 4 независимыми группами: группой 1, группой 2a, группой 2b и группой 3. По причине наличия 6 пар сравнения (1-2a, 1-2b, 1-3, 2a-2b, 2a-3, 2b-4) была применена поправка Бонферрони, далее различия признавались статистически значимыми при $p < 0,008$. При сравнении исследуемых групп по Манну-Уитни статистически значи-

ВУ 23034 С1 2020.06.30

мые различия были найдены между группами 1 и 2b, 1 и 3, 2a и 3 ($p < 0,008$ для всех описанных пар) (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная характеристика исследуемых групп

Группа	1	2a	2b	3	P1-2a	P1-2b	P1-3	P2a-2b	P2a-3	P2b-3
Баллы по опроснику GerdQ	8 (6; 9)	6,5 (6; 8)	6 (4; 6)	6 (4; 6)	0,042	0,002*	0,000*	0,018	0,002*	0,678

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,008$.

Стоит отметить, что пациенты с ГЭРБ в сравнении с пациентами группы контроля и пациентами с ГЭРБ в сочетании с СОАГС средней и тяжелой степени предъявляют больше жалоб, заставляющих предполагать у них наличие патологии верхних отделов ЖКТ и своевременно направить их на ЭГДС или рН-метрию. В то же время уровень выраженности симптомов по опроснику GerdQ у пациентов с СОАГС средней и тяжелой степени сопоставим с группой практически здоровых людей.

В группе 2a - пациенты с ГЭРБ и легкой степенью СОАГС - не наблюдается статистически значимой разницы в выраженности симптомов по опроснику GerdQ с пациентами с ГЭРБ и также с пациентами с ГЭРБ в сочетании с СОАГС средней и тяжелой степени, но наблюдаются значимые различия с группой контроля. Полученные данные позволяют предположить, что именно в группе пациентов с ГЭРБ и легкой степенью СОАГС следует вести поиск точки отсечения - значения ИАГ, при котором с большей вероятностью можно будет относить пациентов к группе с низким уровнем баллов по опроснику GerdQ и с высоким риском мало- или бессимптомной эндоскопически позитивной ГЭРБ без отсылки к наличию и выраженности симптомов.

Таким образом, на следующем этапе статистического анализа имеющихся данных была построена логистическая модель классификации с бинарным откликом с пробит-функцией связи [14]. Оценки коэффициентов модели приведены ниже в табл. 5.

Таблица 5

Оценка коэффициентов логистической модели

Коэффициент	Оценка	Ст. отклонение	z-значение	P
(Intercept)	0,70838	0,27892	2,540	0,0111
ИАГ	-0,10216	0,02974	-3,435	0,0006

Характеристики предлагаемой модели: остаточный девианс - 70,24, для нуль-модели - 89,97; информационный критерий Акаике (AIC) - 74,24, для нуль-модели - 91,97.

Был проведен ROC-анализ модели (фиг. 2). Площадь под ROC-кривой составляет $AUC = 0,793 \approx 0,8$, что свидетельствует об удовлетворительной предсказательной способности модели [15].

Дополнительно была проведена кросс-валидация модели методом скользящего контроля (в качестве функции цены была выбрана точность предсказания). Средняя точность предсказания согласно кросс-валидации составила 70 % (фиг. 3).

Наилучшее сочетание точности, чувствительности и специфичности в предлагаемой модели достигается при пороге отсечения 0,4973 (фиг. 3): точность = 74,24 %, чувствительность = 78,57 %, специфичность = 71,05 %.

На основании данных модели условие классификации может быть представлено следующим образом:

$$\text{риск мало или бессимптомного рефлюксного эзофагита} = \begin{cases} \text{нет, если ИАГ} < 7 \\ \text{есть, если ИАГ} \geq 7 \end{cases}$$

Таким образом, пациентов с СОАГС, имеющим ИАГ ≥ 7 , относят к группе риска мало- или бессимптомного рефлюксного эзофагита вне зависимости от выраженности клинических проявлений ГЭРБ. Пациентам следует рекомендовать выполнение ЭГДС с целью своевременной диагностики и терапии рефлюксного эзофагита для предупреждения развития осложнений.

На фиг. 1 показана диаграмма рассеяния, демонстрирующая отрицательную корреляцию между ИАГ и баллами по опроснику GerdQ.

На фиг. 2 изображена ROC-кривая для итоговой модели.

На фиг. 3 показан график точности классификации модели.

На фиг. 4 представлен график бинарной классификации моделью.

Примечание: - наблюдаемая классификация, + - модельная классификация, горизонтальная штриховая прямая - порог отсечения, вертикальный штриховой отрезок - соответствует пороговому значению ИАГ.

Заявляемый способ не имеет противопоказаний, является простым в исполнении, основан на принципах доказательной медицины и может быть применен как в стационарах, так и амбулаторно-поликлинических учреждениях, консультативных диагностических центрах.

Источники информации:

1. Маев И.В. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь - лидер кислотозависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Приложение Consilium Medicum. Гастроэнтерология. -2012. - № 1. - С. 18-24.

2. Маев И.В. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Учебно-методическое пособие. - М.: ВУНЦМЗ РФ, 2000. - С. 17.

3. Мاستыкова Е.К., Конорев М.Р., Матвеев М.Е. Пищевод Барретта в структуре гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Современные представления // Вестник ВГМУ. - 2010. - Т. 9. - № 4. - С. 65-74.

4. Шептулин А.А., Киприанис В.А. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - № 5. - С. 10-15.

5. Герасимович А.И. Структурные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у пожилых пациентов [Электронный ресурс] / А.И. Герасимович // Строение организма человека и животных в норме, патологии и эксперименте: сб. науч. работ, посвящ. 85-летию со дня рождения проф. А.С. Леонтьева / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус, гос. мед. ун-т, Каф. гистологии, цитологии и эмбриологии; под ред. Т.М. Студеникиной, И.А. Мельникова, В.С. Гайдука. - Минск: БГМУ, 2017. - С. 75-79.

6. Рапорт С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Пособие для врачей. - М.: ИД "МЕДПРАКТИКА-М", 2009. - С. 3.

7. Митьковская Н.П. и др. Клиническая характеристика синдрома обструктивного апноэ сна как фактор риска ишемической болезни сердца // Военная медицина. - 2013. - № 1. - С. 127-133.

8. Jung H., Choung R.S., Talley N. Gastroesophageal Reflux Disease and Sleep Disorders: Evidence for a Causal Link and Therapeutic Implications // Journal of Neurogastroenterology and Motility. - 2010. - Vol. 16. - No.1. - P. 22-29.

9. Лопатин А.С., Мельник С.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и фаринголарингеальный рефлюкс у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна // Доказательная гастроэнтерология. - 2014. - № 4. - С. 15-21.

10. Кайбышева В.О. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной

рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2013. - Т. 23. - № 5. - С. 15-23.

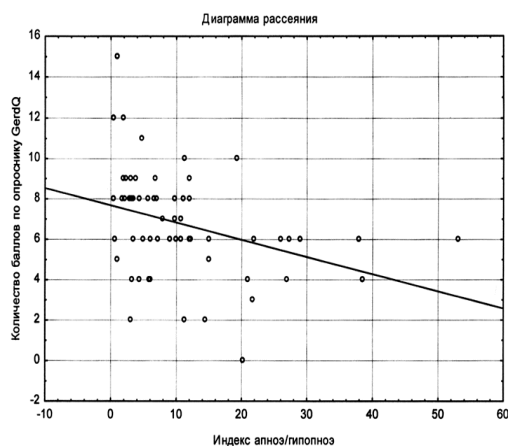
11. Шишко В.И., Шелкович Ю.Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: классификация, клиника, диагностика, принципы лечения (обзор литературы) // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2015. - № 2. - С. 15-23.

12. Гржибовский А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных // Экология человека. - 2008. - № 3. - С. 50-58.

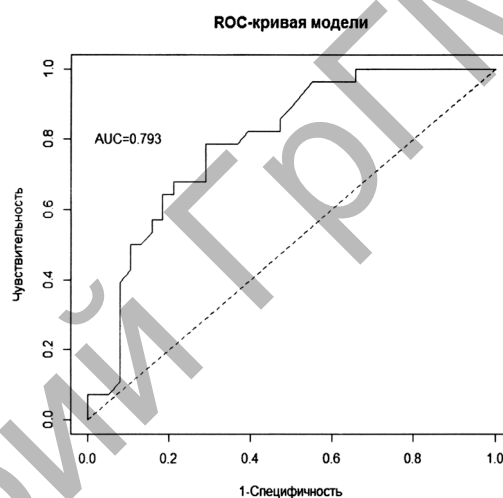
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применения пакета прикладных программ STATISTICA. - М.: МедиаСфера, 2002. - 312 с.

14. Мاستицкий С.Э., Шитиков В.К. Статистический анализ и визуализация данных с помощью R. Чернобелое издание. - М.: ДМК, 2015. - 496 с.

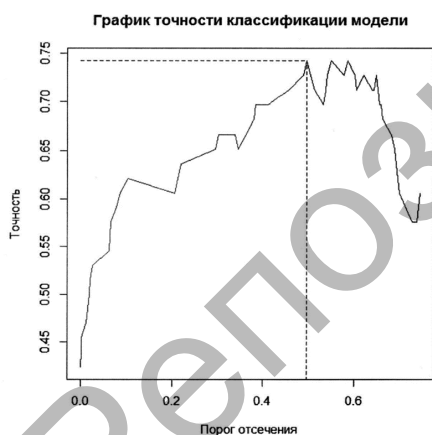
15. Pannal P. et al. A strategy to promote the rational use of laboratory tests // Clinica Chimica Acta. - 1996. - Vol. 244. - P. 121-127.



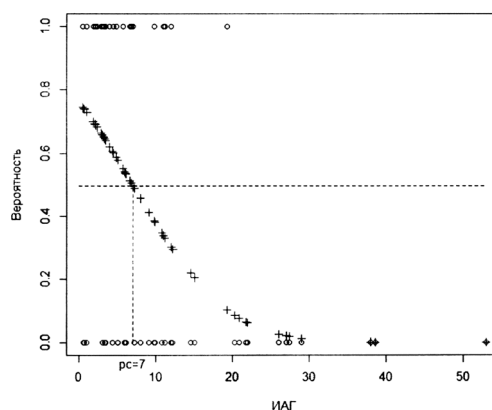
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 4



Фиг. 3