

## ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИКО-АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ И МЕЛАТОНИНА В ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Карнович О. А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Цель данного исследования – определение значимости клинических, антропометрических показателей и определение уровня мелатонина и интенсивности экспрессии его рецепторов в слизистой оболочке пищевода в прогнозировании синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и разработка диагностического алгоритма отбора пациентов на полисомнографию (ПСГ).*

*Материал и методы. В исследование были включены 182 человека (115 мужчин и 67 женщин; средний возраст – 46,8±9,1 года). Диагностика СОАС проводилась посредством респираторной полиграфии с регистрацией храпа, воздушного потока через нос, сатурации и пульса. СОАС определялся при индексе апноэ/гипопноэ (ИАГ) ≥5. Наличие характерных для СОАС симптомов выявлялось с помощью специального опросника. Определялся уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче. Оценивалась интенсивность экспрессии рецепторов мелатонина второго типа в слизистой оболочке пищевода.*

*Результаты исследования показали, что антропометрические и клинические предикторы играют важную роль в прогнозировании СОАС, однако, их значение изменчиво в разных клинических популяциях пациентов. Предложенный диагностический алгоритм, сочетающий в себе статистически значимые в прогнозировании антропометрические, клинические и лабораторные показатели, позволяет с высокой точностью выявлять пациентов, нуждающихся в проведении ПСГ.*

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ во сне, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, мелатонин, 6-сульфатоксимелатонин, рецептор мелатонина, MT2-рецептор, диагностический алгоритм.

**Для цитирования:** Карнович, О. А. Значение клинико-антропометрических предикторов и мелатонина в диагностике синдрома обструктивного апноэ во сне у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / О. А. Карнович // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 4. С. 463-468. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-4-463-468>.

### Введение

В последние десятилетия синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) становится все более распространенным заболеванием во всем мире [1]. Согласно данным систематических обзоров, распространенность заболевания в общей популяции составляет от 16 до 50%, количество страдающих им людей продолжает прогрессивно увеличиваться [2, 3]. В последние годы многочисленные исследования свидетельствуют о том, что СОАС становится все более важным сопутствующим заболеванием у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), негативно влияющим на эффективность лечения и риск развития грозных осложнений, таких как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода [4, 5].

Стандартом диагностики СОАС является полисомнография (ПСГ), доступная, как правило, в крупных специализированных центрах и проводимая на платной основе, с ориентировочной стоимостью 110-150 рублей, что, к сожалению, приводит к невозможности диагностики или игнорированию проблемы СОАС. При этом в медицинских учреждениях отсутствуют простые скрининговые методы диагностики СОАС. Ключевое решение в сложившейся ситуации – разработка и внедрение в клиническую практику простых и недорогих алгоритмов для отбора пациентов с ГЭРБ, нуждающихся в ПСГ.

**Цель исследования** – оценить значимость клинических, антропометрических предикторов

и определения уровня мелатонина и интенсивности экспрессии его рецепторов в слизистой оболочке пищевода в прогнозировании СОАС при ГЭРБ; разработать диагностический алгоритм отбора пациентов на ПСГ.

### Материал и методы

В исследование были включены 182 человека в возрасте от 30 до 60 лет. Средний возраст обследуемых составил 46,8±9,1 года. Мужчин – 115 (63,2%), женщин – 67 (36,8%). Выборка сформирована согласно критериям включения и невключения.

Критерии включения в исследование: наличие у пациентов, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании, сочетания типичных для ГЭРБ жалоб и визуально различимого при эндоскопическом исследовании рефлюкс-эзофагита и/или присутствие хотя бы одного из симптомов СОАС или его клинических маркеров.

Критерии исключения/невключения: заболевания пищевода нерефлюксной этиологии; язва желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; состояния после операций на пищеводе и желудке; злокачественные новообразования любой локализации и стадии, а также заболевания и состояния, которые могли бы исказить уровни и циркадный ритм мелатонина, повлиять на его распад и выделение с мочой; прием снотворных, антидепрессантов и препаратов, содержащих мелатонин.

Диагноз ГЭРБ выставлялся согласно Клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденному 21.07.2016 постановлением № 90 Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Всем пациентам проведена эзофагогастродуоденоскопия эндоскопом GIF V70 («Olympus», Япония) с забором биопсийного материала из нижней трети пищевода.

Диагноз СОАС выставлялся на основе наличия клинических и антропометрических предикторов данного заболевания, оценки выраженности дневной сонливости (опросник Epworth) и результатов ночного респираторного мониторинга (система SOMNOchek micro, Weinmann, Германия), согласно рекомендациям Американского общества медицины сна и Российского общества сомнологов [6, 7].

Наличие абдоминального ожирения (АО) регистрировали при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, окружности талии  $>88$  см у женщин и  $>102$  см у мужчин и значении отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ)  $>0,85$  у женщин и  $>0,90$  у мужчин.

Были сформированы исследуемые группы: ОГ 1 (n=45) – пациенты с ГЭРБ, ОГ 2 (n=48) – пациенты с ГЭРБ в сочетании с СОАС (ГЭРБ/СОАС), ОГ 3 (n=47) – пациенты с СОАС без сопутствующей ГЭРБ. Группу сравнения (ГС) составили 42 пациента без ГЭРБ и СОАС.

С целью оценки уровня мелатонина методом иммуноферментного анализа определяли содержание его основного метаболита:

6-сульфатоксимелатонина (6-SOMT) в суточной моче и отдельно в дневной и ночной ее порциях. Рассчитывался индекс ночь/день.

Иммуногистохимическое исследование проводилось на парафиновых срезах с использованием Melatonin receptor 1B antibody в разведении 1:100 (Novus Biologicals, USA). Фотографии микропрепаратов были получены с использованием объектива  $\times 20$  с разрешением  $1600 \times 1200$  пикселей, при помощи микроскопа

Leica и цифровой камеры Leica 425C. Количественная оценка экспрессии рецепторов мелатонина второго типа (MT2-рецепторов) проводилась при помощи компьютерной программы Aperio ImageScope\_v9.1.19.1567. Интенсивность экспрессии MT2-рецепторов оценивали исходя из показателя «позитивность», определяемого компьютерной программой. Данный показатель представляет собой отношение количества позитивно окрашенных пикселей к общему количеству пикселей на оцениваемых участках.

Анализ полученных данных выполнялся с помощью программного пакета Statistica 10.0. При анализе данных использовались методы непараметрической статистики. Количественные величины представлены медианой, нижним и верхним квартилями. Для сравнения количественных показателей между изучаемыми группами применены U-тест Манна-Уитни и критерий Краскела-Уоллиса (H). С целью изучения связи между явлениями рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). С целью оценки прогностической силы клинических и антропометрических показателей проводилась бинарная логистическая регрессия с определением отношения шансов (OR), построен график ROC-кривой. Разница значений считалась статистически значимой при  $p < 0,05$ .

Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 1 от 11.01.2017 г.).

### Результаты и обсуждение

При проведении респираторного мониторинга у пациентов ОГ 2 и ОГ 3 выявлено среднетяжелое течение СОАС: среднее значение ИАГ составило  $15,4 \pm 7,5$  и  $15,2 \pm 10,2$  эпизодов за час исследования, соответственно ( $p=0,65$ ) с длительными эпизодами снижения SpO<sub>2</sub> (93,3 (41,2; 202,2) и 104,3 (12,4; 160,6) минут, соответственно). Клинико-антропометрические параметры пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Клинико-антропометрические показатели в исследуемых группах

Table 1. – Clinical and anthropometric indicators in the studied groups

Показатель	ОГ 1, n=45	ОГ 2, n=48	ОГ 3, n=47	ГС, n=42	p
Пол, муж. (%)	28 (62,2)	35 (72,9)	28 (59,6)	24 (57,1)	$\chi^2=2,9$ ; $p=0,41$
Возраст, лет	43,0 [35,0; 53,0]	51,0 [41,0; 56,0]	51,0*.# [46,0; 56,0]	44,0 [36,0; 52,0]	H=15,6; $p=0,0014$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,8 [22,6; 28,7]	31,0*.# [28,7; 36,6]	31,1*.# [29,0; 33,2]	26,9 [22,9; 30,1]	H=38,17; $p=0,0000$
ОШ, см	38,0 [34,0; 40,0]	40,0*.# [38,0; 43,0]	39,0 [37,0; 42,0]	37,0 [35,0; 42,0]	H=14,89; $p=0,0019$
ОТ/ОБ	0,90 [0,83; 0,94]	0,93*.# [0,90; 1,0]	0,95 [0,85; 1,01]	0,89 [0,81; 0,95]	H=15,25; $p=0,0016$
Шкала Epworth, баллы	6,0 [3,0; 7,0]	7,0 [5,0; 10,0]*	5,0 [3,0; 10,0]	4,0 [2,0; 5,0]	H=16,95; $p=0,0007$

Примечание: ОШ – окружность шеи; \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) по отношению к ГС; # – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) по сравнению с ОГ 1

С целью оценки прогностической ценности клинических маркеров СОАС у пациентов с ГЭРБ анализировалось их наличие у пациентов ОГ 1 и ОГ 2. Как видно из таблицы 1, исследуемые группы были сопоставимы по гендерному составу, в обеих группах преобладали мужчины ( $p=0,27$ ). Риск апноэ во сне не ассоциировался с мужским полом ( $OR=1,64$ ; 95% ДИ: 0,68-3,93). Пациенты с ОГ 2 характеризовались достоверно более высокими показателями ИМТ ( $p=0,0000$ ), отношения ОТ/ОБ ( $p=0,0015$ ) и ОШ ( $p=0,00015$ ). Наличие АО ( $OR=4,63$ ; 95% ДИ: 1,79-12,0), ОШ  $>43$  см у мужчин и  $>40$  см у женщин ( $OR=7,68$ ; 95% ДИ: 2,07-28,52) стали статистически значимыми предикторами СОАС у пациентов с ГЭРБ. Однако при анализе антропометрических маркеров признаки АО присутствовали лишь у 24 (50,0%; 95% ДИ: 36,4-63,6) пациентов ОГ 2, что ставит под сомнение значимость наличия АО при отборе пациентов с ГЭРБ на ПСГ. ОШ  $>43$  см отмечалась у 13 мужчин (37,1%; 95% ДИ: 23,1-53,7) и  $>40$  см – у 1 (7,7%; 95% ДИ:  $<0,01$ -35,4) женщины ОГ 2, что ставит под сомнение значимость и этого маркера СОАС, особенно для лиц мужского пола.

Основные клинические проявления СОАС – регулярный громкий храп во время сна и пробуждения с ощущением нехватки воздуха или остановки дыхания, замечаемые окружающими. Храп ( $OR=9,58$ ; 95% ДИ: 3,39-27,1) и остановки дыхания во сне ( $OR=5,71$ ; 95% ДИ: 1,92-17,0) были ассоциированы с более высоким риском СОАС. Наличие храпа отмечали 42 пациента с ГЭРБ/СОАС (87,5%, 95% ДИ: 74,9-94,5), что подтверждает высокую диагностическую ценность данного симптома в прогнозировании СОАС. Наличие же остановок дыхания во сне отмечали лишь 20 респондентов с ГЭРБ/СОАС (41,7%; 95% ДИ: 28,8-55,7).

Пациенты ОГ 1 и ОГ 2 статистически не отличались по наличию коморбидных заболеваний. Выявлены достоверные различия лишь по частоте встречаемости артериальной гипертензии ( $p=0,00043$ ). Наличие артериальной гипертензии отмечалось у 40 (83,3%; 95% ДИ: 70,2-91,6) пациентов ОГ 2 и достоверно ассоциировалось

с более высоким риском СОАС ( $OR=5,23$ ; 95% ДИ: 2,01-13,63).

Еще один инструмент, широко используемый для прогнозирования СОАС, – шкала оценки дневной сонливости Epworth. Анализ данных опросника Epworth не выявил достоверных различий по количеству набранных баллов в исследуемых группах ( $p=0,058$ ). Количество баллов по опроснику Epworth  $\geq 9$  ассоциировалось с более высоким риском СОАС у пациентов с ГЭРБ ( $OR=2,62$ ; 95% ДИ: 1,03-6,65), однако в ОГ 2 доля пациентов с суммарным баллом  $\geq 9$  составила 39,6% (19 пациентов, 95% ДИ: 27,0-53,7%), что ставит под сомнение прогностическую значимость данного опросника в диагностике СОАС у пациентов с ГЭРБ. Для оценки эффективности опросника Epworth для прогнозирования СОАС при ГЭРБ была построена ROC-кривая. Площадь под кривой составила 61,4% (95% ДИ: 50,8-71,4%, чувствительность – 31,3%, специфичность – 86,7%;  $p=0,053$ ). Данные ROC-анализа указывают на невысокую эффективность опросника Epworth для отбора пациентов с ГЭРБ на ПСГ.

Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют об изменчивой роли клинических и антропометрических предикторов СОАС в разных клинических популяциях пациентов, что диктует необходимость разработки более точного объективного инструмента для отбора пациентов с ГЭРБ для проведения ПСГ.

Мелатонин – основной биологический регулятор цикла сон-бодрствование. Выработка этого гормона эпифизом имеет циркадную ритмичность, с пиком синтеза в ночные часы. Результаты некоторых исследований показывают нарушение суточной ритмики синтеза мелатонина у пациентов с СОАС [8]. Это позволило предположить, что изменение концентрации мелатонина в дневные часы у пациентов с ГЭРБ может стать прогностическим фактором наличия у них СОАС. В таблице 2 представлены результаты исследования уровня 6-COMT в исследуемых группах.

**Таблица 2.** – Показатели уровня 6-COMT в исследуемых группах  
**Table 2.** – Indicators of the level of 6-COMT in the studied groups

Показатели	ОГ 1 (n=29)	ОГ 2 (n=29)	ОГ 3 (n=22)	ГС (n=21)	p
6-COMT в суточной моче, нг/мл	30,53*, ** (7,1; 71,78)	101,89* (72,12; 149,67)	40,81 (20,86; 81,39)	80,0 (33,42; 113,86)	H=30,29; p=0,0000
6-COMT в дневной порции мочи, нг/мл	31,53* (8,1; 73,34)	131,0**, * (89,28; 180,44)	60,76 (32,94; 98,75)	64,95 (16,67; 152,36)	H=30,41; p=0,0000
6-COMT в ночной порции мочи, нг/мл	22,69*, ** (4,1; 74,81)	80,68 (24,25; 121,34)	36,04** (9,29; 79,44)	85,71 (60,20; 151,0)	H=17,81; p=0,0005
Индекс ночь/день, %	49,37 (31,73; 61,05)	35,79** (23,83; 46,79)	48,49 (33,36; 56,10)	53,19 (45,85; 70,78)	H=16,98; p=0,0007

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с группой 2;

\*\* – различия статистически значимы по сравнению с группой 4; & – различия статистически значимы по сравнению с группой 3

Пациенты ОГ 2 характеризовались достоверно более высокими значениями 6-СОМТ в суточной моче в сравнении с ОГ 1 ( $p=0,0000$ ) и ОГ 3 ( $p=0,0007$ ). У пациентов ОГ 2 уровень 6-СОМТ в дневной порции мочи был также достоверно выше, чем в ОГ 1 ( $p=0,0000$ ), ОГ 3 ( $p=0,0001$ ) и ГС ( $p=0,029$ ). В ночной порции мочи уровень 6-СОМТ в ОГ 2 также был значимо выше, чем у пациентов ОГ 1 ( $p=0,015$ ). Кроме того, в ОГ 2 в сравнении с ГС отмечалось значимое смещение пика синтеза мелатонина на дневные часы, что выражается в статистически значимом снижении индекса ночь/день ( $p=0,0003$ ).

Выявлена прямая, статистически значимая корреляционная связь заметной силы между величиной ИАГ и уровнем 6-СОМТ: в суточной моче ( $r=0,64$ ,  $p=0,0000$ ), в дневной порции мочи ( $r=0,62$ ,  $p=0,0000$ ) и умеренной силы в ночной порции мочи ( $r=0,40$ ,  $p=0,003$ ). Таким образом, повышение уровня 6-СОМТ может стать прогностическим фактором наличия СОАС у пациентов с ГЭРБ.

Для выбора оптимального порогового значения 6-СОМТ были построены ROC-кривые моделей. Наилучшее сочетание точности классификации (82,5%), чувствительности (92,9%) и специфичности (72,4%) получено при пороговом значении уровня 6-СОМТ в дневной порции мочи – 73,08 нг/мл,  $p=0,00000$ . Площадь под кривой составила 0,92 (95% ДИ 0,83-0,99). Прогностическая ценность положительного результата – 76,5%, прогностическая ценность отрицательного результата – 91,3% (рис. 1).

Биологические эффекты мелатонина в организме млекопитающих, в том числе и человека, реализуются через его специфические мембранные рецепторы. При этом выраженность эффекта зависит от интенсивности экспрессии его рецепторов [9]. Таким образом, представляется актуальным изучение особенностей экспрессии специфических рецепторов мелатонина эпителиоцитами пищевода и возможности использования полученных результатов для прогнозирования СОАС у пациентов с ГЭРБ.

Показатели интенсивности экспрессии МТ2-рецепторов представлены в таблице 3.

При проведении апостериорных сравнений установлены достоверные различия экспрессии МТ2-рецепторов между ОГ 1 и ГС ( $p=0,035$ ), ОГ 1 и ОГ 2 ( $p=0,00001$ ), ОГ 2 и ОГ 3 ( $p=0,0098$ ). При проведении корреляционного анализа выявлена прямая статистически значимая связь умеренной силы между экспрессией рецепторов

мелатонина и степени тяжести СОАС ( $r=0,50$ ;  $p=0,0016$ ).

Для оценки прогностической значимости интенсивности экспрессии МТ2-рецепторов применяли ROC-анализ. При пороговом значении показателя «позитивность»  $>0,176$  площадь под кривой составила 0,92 (95% ДИ: 0,80-0,98, чувствительность – 91,3%, специфичность – 78,3%; точность классификации 84,8%,  $p<0,0001$ ). Прогностическая ценность положительного результата – 80,8%, прогностическая ценность отрицательного результата – 90,0% (рис. 1).

Для сравнительной оценки диагностической эффективности построенных моделей сравнили их ROC-кривые. Результат сравнения ROC-кривых моделей представлен на рисунке 1.

ROC-кривая модели, основанной на использовании уровня 6-СОМТ в дневной моче в качестве критерия, расположена несколько выше и левее ROC-кривой модели, основанной на использовании интенсивности экспрессии МТ2-рецепторов. Однако разность площадей под кривой этих моделей составила 0,025 (95% ДИ: -0,076 – 0,125),  $p=0,63$ , что свидетельствует об одинаковой диагностической эффективности обеих предложенных моделей.

На основании полученных результатов создан диагностический алгоритм, сочетающий в себе статистически значимые в прогнозировании СОАС клинические и антропометрические и лабораторные показатели (рис. 2). Предложенный алгоритм позволит с высокой точностью отбирать пациентов с ГЭРБ с целью обоснованного проведения ПСГ.

### Выводы

1. Антропометрические и клинические предикторы, такие как ОШ, АО, громкий храп и остановки дыхания во сне, играют важную роль в прогнозировании СОАС, однако их прогностическая значимость различается в разных клинических популяциях пациентов. Отношение ОТ/ОБ, громкий храп во сне и артериальная гипертензия играют важную роль в прогнозировании СОАС и сохраняют диагностическую ценность у пациентов с ГЭРБ. Полученные данные указывают на невысокую значимость опросника Epworth для отбора пациентов с ГЭРБ на ПСГ (чувствительность 31,3%, специфичность 86,7%;  $p<0,053$ ).

2. Наряду с клиническими и антропометрическими предикторами СОАС уровень 6-СОМТ в дневной моче  $\geq 73,08$  нг/мл ( $p<0,0000$ ) и высокая интенсивность экспрессии МТ2-рецепторов («позитивность»  $>0,176$ ,  $p<0,0001$ ) имеют высокое прогностическое значение в диагностике апноэ во сне среди пациентов с ГЭРБ.

3. Предложенный диагностический алгоритм, сочетающий в себе статистически значимые в прогнозировании антропометрические, клинические и лабораторные показатели, позво-

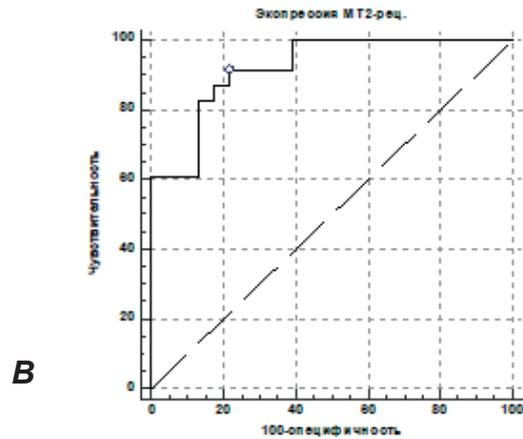
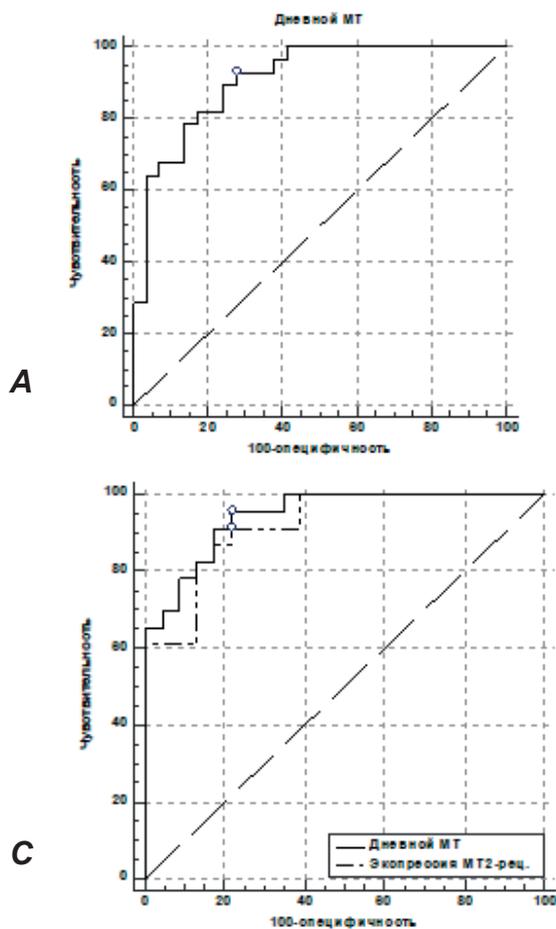
**Таблица 3.** – Интенсивность экспрессии МТ2-рецепторов в исследуемых группах

**Table 3.** – The intensity of expression of МТ2 receptors in the studied groups

Показатель	ОГ 1 (n=25)	ОГ 2 (n=23)	ОГ 3 (n=18)	ГС 4 (n=18)
Экспрессия МТ2-рецепторов	0,122 *, # [0,064; 0,266]	0,620 [0,332; 0,983]	0,232 # [0,120; 0,418]	0,437 [0,202; 0,692]

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p<0,05$ ) в отношении ГС;

# – различия статистически значимы ( $p<0,05$ ) в сравнении с ОГ 2



○ – порог отсечения

A – ROC-кривая модели диагностики СОАС по уровню 6-COMET в дневной моче; B – ROC-кривая модели диагностики СОАС по интенсивности экспрессии MT2-рецепторов; C – Сравнительная оценка диагностической эффективности построенных моделей

**Рисунок 1. – ROC-кривые моделей диагностики СОАС у пациентов с ГЭРБ**

○ – cutoff threshold

A – ROC-curve of the diagnostic model of OSAS according to the level of 6-COMET in daytime urine; B – ROC-curve of the diagnostic model of OSAS according to the intensity of expression of MT2 receptors;

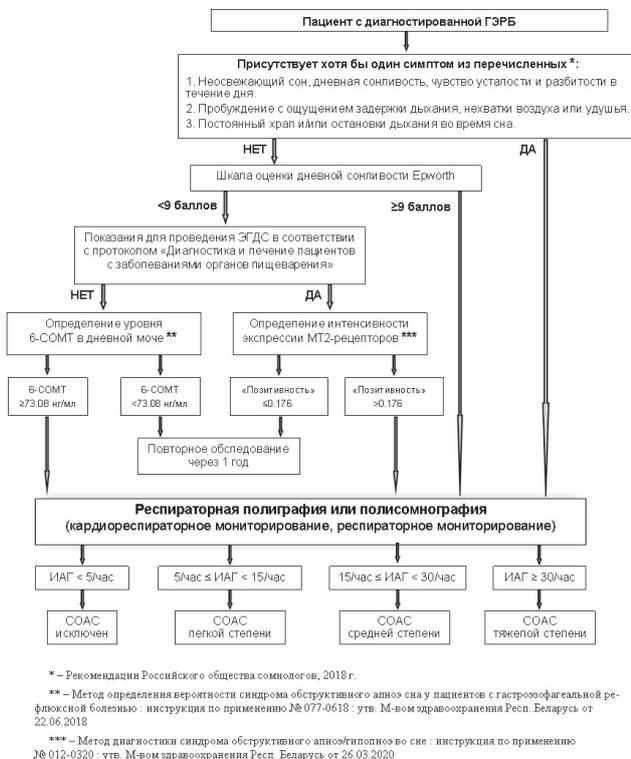
C – Comparative evaluation of the diagnostic effectiveness of the constructed models

**Figure 1. – ROC-curves of diagnostic models of OSAS in patients with GERD**

ляет с высокой точностью предсказать наличие СОАС у пациентов с ГЭРБ, делает обоснованной стратегию отбора пациентов для выполнения ПСГ.

### Литература

1. Epidemiological aspects of obstructive sleepapnea / J.F. Garvey [et al.] // J. Thorac. Dis. – 2015. – Vol. 7, № 5. – P. 920-929. – doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52.
2. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review / C. V. Senaratna [et al.] // Sleep Med Rev. – 2017. – Vol. 34. – P. 70-81. – doi: 10.1016/j.smrv.2016.07.002.
3. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis / A. V. Benjafield [et al.] // Lancet Respir Med. – 2019. – Vol. 7, № 8. – P. 687-698. – doi: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
4. Independent association of obstructive sleep apnea with Barrett's esophagus / Y. B. Hadi [et al.] // J Gastroenterol Hepatol. – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 408-411. – doi: 10.1111/jgh.14779.
5. Gastro-oesophageal reflux symptoms are related to the presence and severity of obstructive sleep apnoea / K. L. Shepherd [et al.] // J Sleep Res. – 2011. – Vol. 20, № 1, pt 2. – P. 241-249. – doi: 10.1111/j.1365-2869.2010.00843.x.
6. Sateia, M. J. The international classification of sleep disorders - Third edition / M. J. Sateia // Chest. – 2014. – Vol. 146, № 5. – P. 1387-1394. – doi: 10.1378/chest.14-0970.
7. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов / Р. В. Бузунов [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2018. – № 35 (спец. вып.). – С. 34-45.
8. Diurnal and nocturnal serum melatonin concentrations after treatment with continuous positive airway pressure in



\* – Рекомендации Российского общества сомнологов, 2018 г.  
 \*\* – Метод определения вероятности синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: инструкция по применению № 077-0618 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь от 22.06.2018  
 \*\*\* – Метод диагностики синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ во сне: инструкция по применению № 012-0520 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь от 26.03.2020

**Рисунок 2 – Алгоритм диагностики СОАС у пациентов с ГЭРБ**  
**Figure 2 – Algorithm for diagnosing OSAS in patients with GERD**

- patients with obstructive sleep apnea / M. Barnas [et al.] // Polish archives of internal medicine. – 2017. – Vol. 127, № 9. – P. 589-596. – doi: 10.20452/pamw.4062.
- Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20 / R. Jockers [et al.] // Br J Pharmacol. – 2016. – Vol. 173, № 18. – P. 2702-2725. – doi: 10.1111/bph.13536.
- References**
- Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7(5):920-929. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52.
  - Senaratna CV, Perret J, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81. doi: 10.1016/j.smrv.2016.07.002.
  - Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin J-L, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Malhotra A. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):687-698. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
  - Hadi YB, Khan AA, Naqvi SFZ, Kupec JT. Independent association of obstructive sleep apnea with Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(3):408-411. doi: 10.1111/jgh.14779.
  - Shepherd KL, James L, Musk AW, Hunter ML, Hillman DR, Eastwood PR. Gastro-oesophageal reflux symptoms are related to the presence and severity of obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res.* 2011;20(1Pt 2):241-249. doi: 10.1111/j.1365-2869.2010.00843.x.
  - Sateia MJ. The international classification of sleep disorders - Third edition. *Chest.* 2014;146(5):1387-1394. doi: 10.1378/chest.14-0970.
  - Buzunov RV, Palman AD, Melnikov AYU, Averbuh VM, Madaeva IM, Kulikov AN. Diagnostika i lechenie sindroma obstruktivnogo apnoe sna u vzroslyh. Rekomendacii Rossijskogo obshchestva somnologov [Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults. Recommendations of the Russian Society of Somnologists]. *Jeftektivnaja farmakoterapija. Nevrologija i psihijatrija.* [Effective pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry]. 2018;35 Spec No:34-45. (Russian)
  - Barnas M, Maskey-Warzkchowska M, Bielicki P, Kumor M, Chazan R. Diurnal and nocturnal serum melatonin concentrations after treatment with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Polish archives of internal medicine.* 2017;127(9):589-596. doi: 10.20452/pamw.4062.
  - Jockers R, Delagrangé Ph, Dubocovich ML, Markus RP, Renault N, Tosini G, Cecon E, Zlotos DP. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *Br J Pharmacol.* 2016;173(18):2702-2725. doi: 10.1111/bph.13536.

## VALUE OF THE CLINICAL AND ANTHROPOMETRIC PREDICTORS AND MELATONIN IN THE DIAGNOSIS OF THE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

*Karpovich A. A.*

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

*The purpose of this study was to determine the significance of clinical, anthropometric indicators and determine the level of melatonin and the intensity of expression of its receptors in the esophageal mucosa in predicting obstructive sleep apnea (OSA) in patients with gastroesophageal reflux disease and to develop a diagnostic algorithm for selecting patients for polysomnography (PSG).*

*Material and methods. The study included 182 people (115 men and 67 women; the average age was 46.8±9.1 years). Diagnosis of OSA was made by means of respiratory polygraphy with registration of snoring, air flow through the nose, saturation and pulse. OSA was defined when the index of apnea / hypopnea (AHI) was ≥5. The presence of characteristic symptoms of obstructive sleep apnea was identified by a special questionnaire. The level of 6-sulfatoxymelatonin in the urine was determined. The intensity of expression of melatonin receptors of the second type in the esophageal mucosa was evaluated.*

*The results of the study showed that anthropometric and clinical predictors play an important role in predicting OSA, however, their significance is variable in different populations of patients. The proposed diagnostic algorithm, which combines anthropometric, clinical and laboratory indicators that are statistically significant in forecasting, enables to identify patients who need PSG with high accuracy.*

**Keywords:** obstructive sleep apnea syndrome, gastroesophageal reflux disease, melatonin, 6-sulfatoxymelatonin, melatonin receptor, MT2-receptor, diagnostic algorithm.

**For citation:** Karpovich AA. Value of the clinical and anthropometric predictors and melatonin in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome in patients with gastroesophageal reflux disease. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2020;18(4):463-468. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-4-463-468>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Об авторе / About the author**

Карпович Олеся Анатольевна / Karpovich Alesia, e-mail: olesjakarpovich@rambler.ru, <https://ORCID:0000-0002-3801-2336>

Поступила / Received: 16.06.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 01.07.2020