

эпителиальных клетках в течение воспалительного процесса регулируется ФНО- α [8]. В нашем исследовании было также установлено повышение уровня молекул адгезии сосудистых стенок VCAM-1 во всех группах пациентов, экспрессия которых регулируется как ФНО- α , так и IL-4. Характерно, что уровень противовоспалительного IL-4 достоверно увеличивался у больных ХОБЛ и с сочетанной патологией в II периоде обследования параллельно уменьшению значению VCAM-1 (табл.2). С другой стороны, в последние годы особое значение приобрела воспалительная теория атеросклероза [9]. В воспалительный процесс вовлекается несколько типов иммунокомпетентных клеток, в том числе моноциты, лимфоциты и, возможно, тучные клетки. Особенно важная роль отводится моноцитам/макрофагам, которые играют ключевую роль и в воспалительном процессе при ХОБЛ. При действии на эндотелий повреждающего фактора, в том числе гиперхолестеринемии, наблюдается повышенная экспрессия молекул адгезии сосудистых стенок VCAM-1, которые способствуют адгезии моноцитов к активированным эндотелиальным клеткам, их дальнейшей дифференцированной миграции в субэндотелиальное пространство и формированию атеросклеротических бляшек [10]. В нашем исследовании наряду с выявленным высоким уровнем VCAM-1 во всех группах обследованных отмечался высокий уровень ОХС и ТГ крови, особенно при сочетании ХОБЛ и ИБС. Кроме того, обращал на себя внимание высокий уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, ФНО- α) и в группе с изолированной ИБС, сравнимый с аналогичными показателями при ХОБЛ (табл. 2).

Заключение. Таким образом, ремоделирование, или структурно-функциональные изменения миокарда были наиболее выраженными при сочетании ХОБЛ и ИБС. Это может быть связано с некоторыми общими звеньями патогенеза обоих заболеваний, в

том числе гиперхолестеринемии и воспаления, маркерами которого являются повышение уровней провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии и адгезии сосудистых стенок.

Библиографический список

1. Авдеев, С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации /С.Н.Авдеев //Пульмонология. — 2008. — №1. — С.5-10.
2. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания /А.Г.Чучалин //Пульмонология. — 2008. — №2. — С.5-14.
3. Sin, D.D. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality /D.D.Sin, S.F.Man //Proc Am Thorac Soc.-2005.-№8.-S.8-11.
4. Алиева, К.М. Ремоделирование и диастолическая дисфункция правого желудочка у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста /К.М.Алиева, М.И.Ибрагимова, К.А.Масуев //Пульмонология. — 2007. — №5. — С.80-83.
5. Нейрогуморальные аспекты формирования легочного сердца при хронических обструктивных болезнях легких /Т.А.Федорова, Т.Г.Химочко, Т.И.Ишина и др. //Российский кардиологический журнал. — 2003. — №6. — С.25-27.
6. Chung, K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease / K.F. Chung // Eur Respir J Suppl. — 2001. — V. 34. — P.50-59.
7. Прибылов, С.А. Провоспалительные цитокины при хронической обструктивной болезни легких /С.А.Прибылов //Вестник новых медицинских технологий. — 2007. — Т.10. — №1. — С.25-28.
8. Barnes, P.J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P.J.Barnes, S.D.Shapiro, R.A.Pauwels //Eur Respir J. — 2003. — V.22. — P.672-688.
9. Титов, В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса /В.Н.Титов //Российский кардиологический журнал.-1999.- №5.-С.11-14.
10. Молекулы адгезии и клеточно-цитокиновый комплекс в ремоделировании сосудов при артериальной гипертензии с метаболическими факторами риска /Л.Р.Искандерова, Э.Г.Муталова, Э.Р.Смакиева и др. //Российский кардиологический журнал. — 2008. — № 5. — С.15-18.

УДК 616.8-009.836:616.329/.33-008.17(045)

Оригинальная статья

НАРУШЕНИЕ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ КАК КРИТЕРИЙ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОЧЕРЕДНОГО ОБОСТРЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Е.И. Кашкина — ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук; **Р.В. Лякишева** — ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета.

DISTURBANCE OF SLEEP-WAKE REGIMEN AS PROGNOSIS CRITERION OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE EXACERBATION

E.I. Kashkina — Saratov State Medical University, Department of Hospital Therapy of Therapeutic Faculty, Professor, Doctor of Medical Science; **R.V. Lyakisheva** — Saratov State Medical University, Department of Hospital Therapy of Therapeutic Faculty, Post-graduate.

Дата поступления — 6.04.09 г.

Дата принятия в печать — 26.06.09 г.

Е.И. Кашкина, Р.В. Лякишева. Нарушение цикла сон-бодрствование как критерий прогнозирования очередного обострения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Саратовский научно-медицинский журнал, 2009, том 5, № 3, с. 355–357.

Целью настоящего исследования являлось определение взаимосвязи между риском развития обострения заболевания в течение ближайшего месяца и изменениями цикла сон-бодрствование у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Обследованы 40 пациентов, у которых в стадии ремиссии трехкратно в течение недели определялись качественные и количественные характеристики сна. В течение последующего месяца осуществлялось динамическое наблюдение за данной группой больных для своевременной диагностики очередного обострения. Установлено, что нарушения показателей сна, таких как поздний отход ко сну, длительное засыпание, раннее пробуждение, уменьшение продолжительности сна, частота пробуждений, наличие неприятных сновидений, являются прогностически неблагоприятными факторами риска развития очередного рецидива гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в течение ближайшего месяца, а сохранение ремиссии данного заболевания в наибольшей мере связано с длительностью засыпания и временем пробуждения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рецидивы, характеристики сна.

E.I. Kashkina, R.V. Lyakisheva. Disturbance Of Sleep-Wake Regimen As Prognosis Criterion Of Gastroesophageal Reflux Disease Exacerbation. Saratov Journal of Medical Scientific Research, 2009, vol. 5, № 3, p. 355–357.

The goal of the present research is to define correlation of disease exacerbation risk within the next month and sleep-wake regimen changes in patients with gastroesophageal reflux disease. 40 patients with remission have been examined three times a week to determine qualitative and quantitative indices of sleep characteristic. During the following month the dynamic examination of the mentioned group of patients has been carried out for the purpose of timely acute condition diagnostics. It has been revealed that disturbances of sleep indices, such as late falling asleep, long-term falling asleep, frequency of awakening and unpleasant dreams become unfavorable risk factors for the development of the next recurrence of gastroesophageal reflux disease during the nearest month, but the remission of this disease is significantly connected with falling asleep duration and awakening time.

Key words: gastroesophageal reflux disease, recurrence, sleep characteristics.

Биологические часы, расположенные в супрахиазматических ядрах и гипоталамусе, играют центральную роль в повседневном программировании активности различных функциональных систем организма, синхронизируя изменения этой активности с циклом «день-ночь». Известно, что циркадианная система организма отличается высокой чувствительностью ко всем воздействиям, и нарушения этой системы служат одним из первых (если не первым) признаков наличия заболевания [1, 2, 3, 4]. Можно предположить, что изменение цикла сон-бодрствование является прогностически значимым фактором в развитии очередного обострения у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Вероятность наличия данной взаимосвязи в значительной мере обусловлена тем, что в основе ГЭРБ лежит несостоятельность нижнего пищеводного сфинктера, тонус которого в значительной мере определяется состоянием центральной и вегетативной нервной системы [5, 6]. Нарушения цикла сон-бодрствование отражаются, в первую очередь, на состоянии этих систем организма и могут служить прогностическим критерием очередного обострения ГЭРБ. Однако анализ взаимосвязи между циркадианной организацией фаз цикла сон-бодрствование и развитием очередного обострения ГЭРБ не производился, что и послужило причиной проведения настоящего исследования.

Цель исследования — выявить взаимосвязь между риском развития обострения заболевания в течение ближайшего месяца и изменениями цикла сон-бодрствование у больных ГЭРБ.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 40 больных с эндоскопически позитивной ГЭРБ в возрасте от 28 до 52 лет. В качестве группы контроля выступали 27 практически здоровых человека аналогичного возраста. В стадии ремиссии заболевания у всех больных трехкратно в течение недели с помощью специально разработанной анкеты оценивалось время отхода ко сну, длительность засыпания, количество пробуждений во время сна, а также другие его качественные и количественные характеристики. В течение последующего месяца после оценки качественных и количественных характеристик сна осуществлялось динамическое наблюдение за пациентами с целью своевременной диагностики очередного обострения ГЭРБ.

Результаты исследования. Среди находившихся под наблюдением 40 больных ГЭРБ в течение месяца рецидивы заболевания были выявлены у 14, что составило 35% и отсутствовали в 65% (у 26 боль-

ных). В табл. 1 представлены качественные и количественные характеристики сна у больных ГЭРБ с отсутствием и наличием обострения заболевания в течение одного месяца от начала наблюдения. Как следует из табл. 1, при развитии в течение ближайшего месяца рецидива ГЭРБ у больных наблюдались изменения со стороны показателей сна. В группе контроля время отхода ко сну составило в среднем $22/18 \pm 4,6$ час/мин, при отсутствии обострения — $21/46 \pm 6,7$ час/мин, при его развитии — $23/12 \pm 3,4$ час/мин ($p < 0,05$). В группе больных с высоким риском развития рецидива ГЭРБ существенно увеличивалась и длительность засыпания. В контрольной группе она составила $14,2 \pm 3,7$ мин, при отсутствии рецидива — $18,4 \pm 4,4$ мин, а в случае обострения заболевания возрастала до $3,1 \pm 6,3$ мин ($p < 0,05$). В группе больных с обострением болезни в течение месяца момент пробуждения статистически значимо смещался на более раннее время. При отсутствии рецидива пациенты пробуждались в среднем в $7/18 \pm 7,6$ час/мин, при возникновении рецидива в течение ближайшего месяца — в $6/12 \pm 1,4$ час/мин (различия значимы, $p < 0,05$). Более поздний отход ко сну и раннее пробуждение у больных с высоким риском обострения ГЭРБ естественным образом уменьшали длительность сна. У пациентов без рецидива ГЭРБ средняя продолжительность сна составила 501 ± 18 мин, в случае его развития — 433 ± 14 мин ($p < 0,05$). Прогностически неблагоприятными факторами в плане развития в ближайшее время обострения заболевания у больных ГЭРБ являлись увеличение числа пробуждений во время сна и неприятных сновидений. В первой группе пациентов с отсутствием обострений эти показатели составили $0,07 \pm 0,002$ раз и $4,8 \pm 0,4\%$, во второй — $0,09 \pm 0,004$ раз и $5,3 \pm 0,7\%$ соответственно ($p < 0,05$).

Суммируя изложенное, можно констатировать, что нарушения качественных и количественных характеристик сна у больных ГЭРБ являются прогностически неблагоприятными факторами в плане риска развития в течение ближайшего месяца очередного обострения заболевания.

При дальнейшем анализе была установлена длительность ремиссии от момента оценки показателей сна до возникновения рецидива ГЭРБ. В 20,6% случаев рецидив возник через $7 \pm 1,2$ дня, в 36,4% — через $14,8 \pm 1,6$, для 18,4% случаев — через $21,3 \pm 0,9$ дня и в 24,6% — к концу наблюдения, т.е. через четыре недели. Представленные данные в ходе корреляционного анализа были сопоставлены с различными качественными и количественными характеристиками сна, изложенными в начале исследования (табл. 2).

Ответственный автор — **Кашкина Елена Игоревна**
410012 г. Саратов, ул. Б. Казацкая, д. 112,
тел. (8452) 51-49-60,
E-mail: kashkina@bk.ru

Таблица 1

**Качественные и количественные характеристики сна у больных ГЭРБ
с высоким и низким риском обострения заболевания в течение ближайшего месяца**

Анализируемые характеристика сна	Контрольная группа (n=27)	Больные ГЭРБ (n=40)	
		отсутствие рецидивов ГЭРБ в ближайший месяц (n=26)	рецидив ГЭРБ в ближай- ший месяц (n=14)
Время отхода ко сну (час/мин)	22/18 + 4,6	21/46 + 6,7	23/12 + 3,4*
Длительность засыпания (мин)	14,2 + 3,7	18,4 + 4,4	30,1 + 6,3*
Время пробуждения (час/мин)	7/42 + 6,5	7/18 + 7,6	6/12 + 1,4*
Длительность сна (мин)	501 + 18	468 + 13	433 + 14*
Количество пробуждений (n)	0,06 + 0,002	0,07 + 0,006	0,09 + 0,004*
Чувство «разбитости» при пробуждении (%)	8,7 + 2,1	9,6 + 1,4	8,1 + 3,2
Неприятные сновидения (%)	3,4 + 0,6	4,8 + 0,4*	5,3 + 0,7*

* — достоверность различий с контрольной группой (p<0,05)

Таблица 2

Структура и выраженность корреляционных соотношений между различными качественными и количественными характеристиками сна и длительностью сохранения ремиссии у больных ГЭРБ

Анализируемые характеристики сна	Величина корреляционной зависимости
Время отхода ко сну (час/мин)	-0,51*
Длительность засыпания (мин)	-0,78*
Время пробуждения (час/мин)	+0,62*
Длительность сна (мин)	+0,54*
Количество пробуждений (n)	-0,18
Чувство «разбитости» при пробуждении (%)	-0,11
Неприятные сновидения (%)	-0,26

* — достоверность корреляционной зависимости (p<0,05)

Как следует из табл. 2, сроки сохранения ремиссии у больных ГЭРБ в наибольшей степени связаны с длительностью засыпания ($r=-0,78$, $p<0,05$). Вторым по значимости среди анализируемых показателей является время пробуждения ($r=+0,62$, $p<0,05$). Такие показатели, как количество пробуждений, «разбитость» при пробуждении, неприятные сновидения не имели достоверной взаимосвязи с длительностью ремиссии.

Результаты корреляционного анализа подтверждают высказанное предположение о том, что нарушение сна у больных ГЭРБ является прогностически неблагоприятным фактором в плане быстрого развития очередного ее обострения.

Обсуждение. Сопоставление качественных и количественных характеристик нарушений сна у больных ГЭРБ с риском развития очередного ее рецидива в течение ближайшего месяца позволило выявить несколько статистически значимых взаимосвязей между указанными процессами. Установлено, что очередному обострению заболевания предшествуют изменения показателей сна, среди которых, по результатам корреляционного анализа, наибольшее значение имеют длительность засыпания и время пробуждения. Длительное засыпание и раннее пробуждение естественным образом сокращают продолжительность сна и могут приводить к дисфункции вегетативной нервной системы, что, по данным литературы, способствует снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера и рецидивированию ГЭРБ [7, 8, 9, 10]. Полученные данные могут быть использованы для разработки методов прогнозирования течения ГЭРБ, что необходимо для определения плана профилактики очередного обострения заболевания.

Выводы:

1. Нарушения качественных и количественных характеристик сна являются прогностически неблагоприятными факторами риска развития очередного обострения ГЭРБ в течение ближайшего месяца.

2. По данным корреляционного анализа продолжительность ремиссии у больных ГЭРБ в наибольшей мере связана с длительностью засыпания ($r=-0,78$, $p<0,05$) и временем пробуждения ($r=+0,62$, $p<0,05$).

Библиографический список

1. Биологические ритмы. В 2 т. / Под ред. Ю. Ашофф. — М.: Мир, 1984.
2. Рапопорт, С.И. Околочасовые биоритмы: теоретические аспекты и перспективы клинического применения / С.И. Рапопорт, Ф.И. Комаров, В.Я. Бродский // Клиническая медицина. — 2007. — № 5. — С. 4-10.
3. Квасневский, А.Л. Некоторые аспекты диагностики и лечения нарушений сна / А.Л. Квасневский, Б.И. Фомовский // Практическому неврологу. — 2006. — Т.4. — №8. — С.31-34.
4. Landolt, H.P. Genotype-dependent Differences in Sleep. Vigilance and Response to Stimulants / H.P. Landolt // Current Pharmaceutical Design. — 2008. — Vol. 14. — P.3396-3407.
5. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / Под ред. А.В.Калинина, А.И.Хазанова. — М.: Миклош, 2007. — 599 с.
6. Bardhan, K.D. Reflux rising! An essay on witnessing a disease in evolution / K.D. Bardhan, C. Royston, A.K. Nayyar // Dis. Liver Dis. — 2006. — Vol. 38. — № 3. — P. 163-168.
7. Комаров, Ф.И. Хронобиология и хрономедицина // Ф.И.Комаров, С.И. Рапопорт. — М.: Триада-X, 2000. — 488с.
8. Хильдебрандт, Г. Биологические ритмы. Медицинское применение // Г. Хильдебрандт, М. Мозер, М. Лехофер. — М.: Арнебия, 2006. — 144с.
9. Болезни пищевода / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.С. Труханова. — М.: Триада-X, 2000. — 179с.
10. Mohammed, I. Risk factors for gastro-esophageal reflux disease symptoms: a community study / I. Mohammed, P. Nightingale, N.J. Trudgill. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol.21. — P.821-827.