

ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА К БРОНХОЛИТИКАМ У БОЛЬНЫХ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ НА ПРОТЯЖЕНИИ СУТОК**О.А.Каракулова, В.П.Мишук, В.А.Башкатов, Т.А.Савинова, С.А.Горячева***ГБОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95***РЕЗЮМЕ**

Целью исследования явилось изучение циркадианных ритмов функции внешнего дыхания у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, раннее выявление наличия и выраженности бронхоспазма в различное время суток, определение хроночувствительности бронхиального дерева к бронхолитикам. Обследовано 30 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, контрольную группу составили 15 здоровых лиц. Исследования проводились в течение двух суток в 6, 12, 18 и 24 часа. Для выявления бронхоспазма и чувствительности бронхиального дерева к бронхолитическим препаратам проводилась ингаляционная бронходилатационная проба с салбутамолом в 6 и 18 часов. Установлено, что у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких возникают патологические циркадианные ритмы функции внешнего дыхания с резким ухудшением проходимости бронхиального дерева и возникновением бронхоспазма в вечернее и ночное время. Выявлено усиление хроночувствительности бронхов к фармакологическому воздействию ингаляционных бронхолитиков в вечерние и ночные часы, что диктует необходимость коррекции режима их введения.

Ключевые слова: фиброзно-кавернозный туберкулез легких, циркадианные ритмы, функция внешнего дыхания, бронхиальная проходимость, ингаляционные бронхолитики.

SUMMARY**THE CHANGE OF SENSITIVITY OF THE BRONCHIAL TREE TO BRONCHODILATORS IN PATIENTS WITH FIBRO-CAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS DURING THE DAY****O.A.Karakulova, V.P.Mishuk, V.A.Bashkatov, T.A.Savinova, S.A.Goryacheva***Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The aim of the research was to study circadian rhythms of lung function in patients with fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis, the early identification of presence and intensity of bronchial spasm in different time of the day, and determination of chronosensitivity of the bronchial tree to bronchodilators. 30 patients with fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis were studied. The control group consisted of 15 healthy people. The studies were conducted for 2 days at

6 a.m., 12 a.m., 6 p.m. and 12 p.m. At 6 a.m. and 6 p.m. inhalation bronchodilatation test with salbutamol was carried out to detect bronchospasm and bronchial tree sensitivity to bronchodilator drugs. It was revealed that patients with fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis had pathologic circadian rhythms of lung function with sudden worsening of bronchial conductance and bronchospasm initiation at evening and night time. There was also the intensification of chronosensitivity of bronchi to pharmacological influence of inhalation bronchodilators at evening and night hours, which dictates the necessity of correction of their application time.

Key words: fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis, circadian rhythms, external respiration function, bronchial conductance, bronchodilators.

У больных туберкулезом нередко диагностируют поражение бронхиального дерева, затрудняющее и задерживающее излечение основного процесса. К настоящему времени накоплен достаточный материал о роли бронхиальной обструкции в формировании дыхательной недостаточности у больных туберкулезом легких [1, 3]. Однако проведенные исследования основывались на однократном исследовании показателей функции внешнего дыхания (ФВД) в течение суток и не учитывали временную организацию активности легких. Современные знания о биологических ритмах позволяют утверждать, что наиболее полная характеристика любого физиологического процесса, в том числе и ФВД, может быть дана лишь с учетом её изменений на протяжении суток [4].

Целью нашего исследования является изучение циркадианных ритмов ФВД у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, раннее выявление наличия и выраженности бронхоспазма в различное время суток, определение хроночувствительности бронхиального дерева к бронхолитикам.

Материалы и методы исследования

Проведено исследование циркадианных ритмов ФВД у 30 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц.

Обследование проводили по общеклиническому типу, всем пациентам выполнена бронхоскопия и спирография. Бронхоскопически у 27% больных констатировано специфическое поражение бронхов, у 53% – неспецифическое. Исследование вентиляционной функции легких у здоровых и больных проводилось в течение двух суток – в 6, 12, 18 и 24 часа, определяли основные показатели ФВД на спироанализаторе «MicroLab» (Великобритания): объем форсированного вы-

доха за 1-ю секунду (ОФВ₁), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), пиковую объемную скорость выдоха (ПОС), максимальную объемную скорость выдоха на уровне 25 и 50% ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀). Для интерпретации использовали должные величины R.Knudson и соавт., границы нормальных значений показателей и степень выраженности их патологических сдвигов определялись согласно критериям Н.Н.Канаева (1986). Для выявления бронхоспазма и чувствительности бронхиального дерева к бронхолитическим препаратам в обеих группах проводилась ингаляционная бронходилатационная проба с салбутамолом в 6 и в 18 часов.

Результаты исследования и их обсуждение

У здоровых лиц все показатели ФВД находились в пределах нормы (табл. 1). Наименьшие показатели ОФВ₁ и МОС₂₅ были зарегистрированы в 6 часов утра, максимальные – в 12 часов дня. Циркадианные ритмы проходимости бронхов среднего калибра (МОС₅₀) имели максимальное значение в 12 часов, минимальное – в 18 часов вечера. Показатели ПОС наименьшими были в 24 часа, максимальными – в 12 часов дня. Минимальные показатели ЖЕЛ регистрировались в 6 часов утра, максимальные – в дневное время. Циркадианные ритмы ФЖЕЛ совпадали с суточными ритмами ЖЕЛ с минимальным значением в ночные и утренние часы, и максимальным – в дневные и вечерние.

Таблица 1

Циркадианные ритмы ФВД у здоровых лиц и больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (M±m)

Показатели, % долж.		Время суток, ч			
		6	12	18	24
Здоровые	ОФВ ₁	103,5±2,5	105,8±3,1	103,8±2,9	105,6±2,8
	ФЖЕЛ	96,7±1,2	97,4±1,1	98,7±1,2	96,5±1,4
	ЖЕЛ	96,5±1,4	100,7±1,8	101,3±1,9	97,8±1,5
	ПОС	87,9±2,7	95,5±1,4	89,4±1,8	85,7±2,2
	МОС ₂₅	117,8±3,0	132,8±2,8	122,1±3,3	118,8±3,3
	МОС ₅₀	104,4±2,6	113,3±3,6	103,7±2,8	107,2±2,0
Больные	ОФВ ₁	46,9±1,4*	50,2±1,6*	48,2±1,7*	47,5±1,3*
	ФЖЕЛ	44,4±1,2*	48,4±1,7*	46,8±1,8*	51,5±1,5*
	ЖЕЛ	51,3±1,7*	53,5±2,1*	52,5±2,0*	51,3±1,5*
	ПОС	39,4±1,6*	41,7±1,8*	40,7±1,4*	39,7±1,6*
	МОС ₂₅	52,7±1,7*	53,3±1,8*	48,4±1,9*	53,0±1,7*
	МОС ₅₀	43,4±1,4*	43,8±1,4*	41,4±1,4*	43,1±1,5*

Примечание: * – достоверность различий показателей у здоровых и больных (p<0,05).

Внутри группы в течение суток достоверных изменений показателей не выявлено, однако суточные ритмы проходимости различных отделов бронхиального дерева имели, как правило, различные акрофазы и батифазы во времени. Снижение (в пределах нормы) проходимости в одних отделах бронхов компенсировалось увеличением проходимости в других. Полученные результаты циркадианных ритмов ФВД у здоровых лиц соответствовали проведенным исследованиям других авторов [4].

В группе больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких спирографически выявлялись вентиляционные изменения по рестриктивному (43,3%), обструктивному (16,7%) и смешанному (40,0%) типу. Умеренные нарушения ФВД зарегистрированы у 2 больных (6,6%), значительные нарушения – у 15 (50,0%) и резкие нарушения – у 13 пациентов (43,3%).

Минимальный показатель ОФВ₁ приходился на период времени с 24 до 6 часов утра, а максимальное

значение регистрировалось с 12 до 18 часов вечера (табл. 1). Околосуточные ритмы проходимости на уровне крупных бронхов (МОС₂₅) имели максимальные значения параметров в ночное и утреннее время и уменьшались в вечерние часы. Циркадианные ритмы проходимости бронхов среднего калибра (МОС₅₀) имели максимальные значения в 12 часов дня, минимальные – в 24 часа ночи. Показатели ПОС наименьшими были в 24 часа ночи, наибольшими – в 12 часов дня. Минимальные показатели ЖЕЛ регистрировались в ночное время, максимальные – в дневное. Показатели ФЖЕЛ были максимальными в 12 часов дня, минимальными – в 18 часов вечера. Циркадианные ритмы МОС₂₅ и МОС₅₀ синхронно совпадали по времени с ухудшением показателей в вечернее время.

Анализируя проходимость бронхиального дерева у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких можно сделать вывод, что при данном заболевании меняются не только количественные, но и качественные

показатели вентиляционной функции легких. Возникают патологические циркадианные ритмы ФВД с резким ухудшением проходимости бронхиального дерева в вечернее и ночное время. Причем бати́фазы проходимости на уровне крупных и средних бронхов совпадают по времени, что приводит к усугублению нарушения проходимости бронхиального дерева в это время суток.

Исследователями давно установлен факт различной чувствительности бронхов у здоровых людей к бронхолитическим препаратам на протяжении суток. При этом доказано, что наивысший эффект данных

препаратов наблюдается при низкой, а минимальный – при высокой проходимости бронхиального дерева [5].

С целью определения хроночувствительности бронхиального дерева к бронхолитикам и ранней диагностики бронхоспазма, больным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и здоровым лицам проводились ингаляционные бронходилатационные пробы с сальбутамолом в 6 часов утра и 18 часов вечера (табл. 2). При определении явлений бронхоспазма пользовались критериями, предложенными В.Б.Нефёдовым [2].

Таблица 2

Прирост показателей ФВД у здоровых лиц и больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких после бронходилатационной пробы ($M \pm m$)

Прирост показателей, %	Здоровые		Больные	
	6 ч	18 ч	6 ч	18 ч
ОФВ ₁	+1,11±1,19	+6,33±1,70*	+6,0±1,52	+6,64±1,13
ФЖЕЛ	-0,50±1,90	+3,66±2,76	+6,64±2,77	+5,64±2,13
ПОС	+7,0±5,68	+5,66±4,32	+11,57±3,52	+11,93±3,4
МОС ₂₅	+7,66±5,8	+10,22±6,0	+6,46±2,51	+14,36±2,01*
МОС ₅₀	+8,33±3,37	+7,55±3,4	+10,07±3,21	+14,71±3,26

Примечание: * – достоверность различия показателей в утреннее и вечернее время ($p < 0,05$).

В группе здоровых лиц после проведения бронходилатационной пробы с сальбутамолом регистрировалось достоверное увеличение прироста ОФВ₁ в вечернее время по сравнению с утренними часами, что, вероятно, связано с циркадными колебаниями адренореактивных систем на клеточном и субклеточном уровне [6]. Измерение остальных вентиляционных показателей кривой «поток–объем» на протяжении суток не выявило достоверных изменений между утренними и вечерними часами.

В группе больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких при проведении ингаляционной бронходилатационной пробы с сальбутамолом имела тенденция к более высокому приросту показателей кривой «поток–объем» в вечернее время при сравнении с утренними часами. Так показатели МОС₅₀ и особенно МОС₂₅ после пробы были значительно выше в вечернее время, что указывает на более сильное фармакологическое действие сальбутамола в вечерние часы. При исследовании циркадианных ритмов ФВД, именно в 18 часов показатели МОС₅₀ и МОС₂₅ у больных туберкулезом находились в бати́фазе, что и определяло более сильный ответ на введение бронхолитиков в вечернее время. При этом утром бронхоспазм диагностировали у 5 (16,7%) человек, утром и вечером – у 5 (16,7%) пациентов и только в вечернее время – у 8 (26,6%) больных.

Таким образом, у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких бронхоспазм диагностируется в

вечернее время чаще, чем в утренние часы, что необходимо учитывать при обследовании больных и назначении бронхолитической терапии. Рациональное использование бронхолитиков позволит добиться более раннего улучшения ФВД, предупредит развитие тяжелых нарушений проходимости бронхиального дерева, улучшит качество их жизни.

Выводы

1. У больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких возникают патологические циркадианные ритмы ФВД с резким ухудшением проходимости бронхиального дерева в вечернее и ночное время.
2. Бронхоспазм у данной группы больных чаще диагностируется в вечернее время, чем в утренние часы, что необходимо использовать для ранней диагностики и коррекции бронхоспазма.
3. Выявлено усиление хроночувствительности бронхов к фармакологическому воздействию ингаляционных бронхолитиков в вечерние и ночные часы, что диктует необходимость коррекции режима их введения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нефедов В.Б., Попова Л.А., Шергина Е.А. Функция легких у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом // Пробл. туб. и бол. легких. 2008. №4. С.24–28.
2. Нефёдов В.Б., Соколова Т.П. Значение бронхоспазма в развитии бронхиальной обструкции при ту-

беркулезе лёгких // Пробл. туб. 1999. №1. С.36–38.

3. Степанян И.Э., Щербакова Г.В., Кубракова Е.П. К вопросу о лечении бронхиальной обструкции у больных туберкулёзом органов дыхания // Пробл. туб. и бол. лёгких. 2004, №11. С.12–18

4. Хронобиология и хрономедицина / под ред. Ф.И. Комарова. М.: Медицина, 1989. 402 с.

5. Gaultier C., Reinberg A., Girard F. Circadian rhythms in lung resistance and dynamic lung compliance of healthy children. Effects of two bronchodilators // *Resp. Physiol.* 1977. Vol.31, №2. P.169–182.

6. Circadian variation in number and affinity of beta2-adrenoceptors in lymphocytes of asthmatic patients / S.Titinchi [et al.] // *Clin. Sci.* 1984. Vol.66, №3. P.323–328.

REFERENCES

1. Nefedov V.B., Popova L.A., Shergina E.A. *Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh* 2008; 4:24–28.

2. Nefedov V.B., Sokolova T.P. *Problemy tuberkuleza* 1999; 1:36–38.

3. Stepanyan I.E., Shcherbakova G.V., Kubrakova E.P. *Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh* 2004; 11:12–18.

4. Komarov F.I., editor. *Khronobiologiya i khronomeditsina* [Chronobiology and chronomedicine]. Moscow: Meditsina; 1989.

5. Gaultier C., Reinberg A., Girard F. Circadian rhythms in lung resistance and dynamic lung compliance of healthy children. Effects of two bronchodilators. *Resp. Physiol.* 1977; 31(2):169–182.

6. Titinchi S., Al Shamma M., Patel K.R., Kerr J.W., Clark B. Circadian variation in number and affinity of beta2-adrenoceptors in lymphocytes of asthmatic patients. *Clin. Sci.* 1984; 66(3):323–328.

Поступила 24.01.2012

Контактная информация

Ольга Анатольевна Каракулова,

асс. кафедры фтизиопульмонологии,

675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: amurgma@list.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga A. Karakulova,

Assistant of Department of Tuberculous Pulmonology,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: amurgma@list.ru