

В группе пациентов со средней степенью тяжести заболевания в 31,4% случаев регистрировался дневной тип, в 45,7% — вечерний и в 22,9% случаев — утренний тип биоритма респираторной системы. Совпадение типов биоритмов всех спирографических показателей наблюдалось у 69,0% обследованных.

Больные тяжелой степенью ХОБЛ также характеризовались тремя типами циркадианных ритмов функции внешнего дыхания: в 22,9% — дневной тип, в 40,0% случаев — вечерний и в 37,1% случаев — утренний тип. Типы биоритмов респираторной системы совпали у 86,2% больных.

У пациентов с крайне тяжелым течением ХОБЛ отмечается десинхроноз функции внешнего дыхания.

Выводы

1. По мере нарастания степени тяжести заболевания у больных ХОБЛ происходит снижение мезора всех спирографических показателей.

2. В группе больных со средней степенью и тяжелым течением ХОБЛ происходят не только количественные, но и качественные нарушения вентиляционной функции легких, выражающиеся в смещении интервала максимальной проходимости бронхов на вечерние часы, что является компенсаторной реакцией организма на количественное ухудшение проходимости бронхиального дерева в вечернее время.

3. У больных с крайне тяжелым течением ХОБЛ происходит патологическое нарушение биоритмов вентиляционной функции легких.

4. При сопоставлении доверительных интервалов амплитуд спирографических показателей выявлено

их снижение по мере нарастания степени тяжести заболевания, что указывает на уменьшающуюся вариабельность проходимости бронхов в течение суток на фоне снижения среднесуточных показателей.

5. При анализе индивидуальных параметров циркадианных ритмов функции внешнего дыхания у здоровых людей и больных ХОБЛ выявлено, что по мере нарастания тяжести заболевания уменьшается удельный вес лиц с дневным биоритмом и увеличивается количество больных с вечерним, а затем и утренним биоритмом дыхательной системы.

6. При нарастании степени тяжести ХОБЛ наблюдается синхронизация спирографических показателей в течение суток, что усугубляет вентиляционную недостаточность во время батифазы суточных ритмов.

Литература

1. Хроническая обструктивная болезнь легких: Практик. рук-во для врачей / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2004. 63 с.
2. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина. М.: Медицина, 1989. 400 с.
3. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, 2000. 488 с.
4. Федосеев Г.Б. Хронобиология легких. Л.: Наука, 1987. 128 с.
5. Circadian variation in adrenergic responses in asthmatic subjects Barnes P.J., Fitzgerald G.A., Dollery C.T. // Clin. Sci. 1982. Vol.62, №4. P. 349-354.
6. Dissection in time: quo vadis clinical and basic chronobiology. Halberg F. Chronobiologia. 1982. Vol. 9, №5. P. 455-457.



УДК 616.248:612.43/.45

О.Е. Федик, Ю.С. Ландышев, В.П. Гордиенко

ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДИАННЫХ РИТМОВ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

Одним из наиболее важных и перспективных направлений в пульмонологии является изучение патогенеза и патогенетических методов лечения бронхиальной астмы (БА).

По Г. Селье, БА принадлежит к болезням адаптации, а проблемы адаптации, нормы и гомеостаза не-

обходимо также рассматривать с учетом циклического течения процессов жизнедеятельности. Нарушения ритмики эндокринной регуляции при бронхиальной астме разнообразны: смещение ритмов, нарушение цикличности, инверсия ритмов и появление парадоксальных фаз. Кроме значительных нарушений суточ-

ных ритмов заболеванию присущи в целом лабильное течение, зависящее также от метеорологических ситуаций, сезонности, региона проживания больного.

Сдвиг фазы ритма тех или иных функциональных показателей (десинхроноз) или другие (амплитудные) нарушения циркадианной ритмики, как правило, являются составной частью патологического состояния [1]. Десинхронизация суточных ритмов является наиболее ранним симптомом "неблагополучия" организма, его отдельных органов и систем [5, 7]. В настоящее время уже недостаточно простого признания ритмичности какого-либо биологического процесса, необходимо еще знать внутреннюю структуру биоритма как системы, границы ее нормальной изменчивости и те пределы, за которыми уже начинаются патологические нарушения биоритма [6, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей циркадианных ритмов гипофизарно-тиреоидной системы у больных бронхиальной астмой. В задачи работы входило определение функционального состояния суточных ритмов тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3), кортизола в зависимости от тяжести течения БА и длительности глюкокортикоидной терапии.

Материалы и методы

ТТГ, T_3 , T_4 , кортизол определяли радиоиммунологическим методом в первые два дня после поступления в клинику, до начала медикаментозного лечения и перед выпиской с интервалом 6 ч, поскольку лишь 4 точки, не лежащие на одной прямой, однозначно определяют ход синусоиды. Первое наблюдение производилось сразу после пробуждения, последнее — непосредственно перед отходом ко сну. Обычный режим отдыха и приема пищи не нарушался, измерения проводились не ранее чем через 20-30 мин после приема пищи.

Обследовано 58 больных БА в возрасте от 18 до 70 лет. Контрольная группа состояла из 10 практически здоровых людей. Диагноз БА подтверждали данными анамнеза и клинического обследования, показателями функции внешнего дыхания, аллергологических скарификационных и внутрикожных тестов, рентгенологическим и бронхологическим методами обследования. Пациенты были разделены на пять групп: 1 группа — 10 больных БА легкого течения (БАЛТ); 2 группа — 16 больных со среднетяжелым течением БА (БАСТ); 3 группа — 16 больных с тяжелым течением БА (БАТТ), не получавших глюкокортикоидной терапии; 4 группа — 10 больных с тяжелым течением БА, получавших глюкокортикоиды курсами (БАТТк); 5 группа — 6 больных с тяжелым течением БА, которые принимали преднизолон постоянно на протяжении нескольких лет (БАТТп).

Обработка полученных данных осуществлялась по программе Cosinor 2.4 for Excel 2000/XP, доверительный уровень 95%. Для каждого пациента была построена графическая кривая циркадианного ритма по каждому гормону и определено время индивидуальной акрофазы. Проверка гипотезы о нормальности распределения значений уровней изучаемых гормонов показала значение P меньше критического ($p < 0,05$), следовательно, распределение являлось нор-

Резюме

Статья посвящена изучению особенностей циркадианных ритмов гипофизарно-тиреоидной системы. ТТГ, T_3 , T_4 , кортизол определяли радиоиммунологическим методом. При бронхиальной астме (БА) происходят изменения биоритмов секреции ТТГ, гормонов щитовидной железы с перераспределением функциональной активности в течение суток. Данные изменения наиболее сильно выражены у больных с тяжелым течением БА, у которых ночные приступы удушья наблюдались чаще, носили затяжной характер, а также у пациентов, поступивших в состоянии астматического статуса. При анализе индивидуальных и групповых косиноров выявлено смещение максимальной выработки кортизола надпочечниками с утренних часов на дневные и ночные по мере усиления тяжести патологического процесса.

O.E. Fedik, Yu.S. Landyshev, V.P. Gordienko

PECULIARITIES OF CIRCADIAN RHYTHMS OF HYPOPHYSIAL-THYROID SYSTEM IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

Summary

The article is devoted to peculiarities of circadian rhythms of hypophysial-thyroid system. TTH, T_3 , T_4 , cortisol were determined by the radioimmunological method. Changes of biorhythms of TTH's secretion, thyroid's hormones with the redistribution of functional activity occur in bronchial asthma (BA) during twenty four hours. These changes are marked most of all in patients with the severe course of BA, in whom night attacks of suffocation were observed more often and these attacks had a prolonged character as well as in patients who were admitted in the state of asthmatic status. The shift of maximal cortisol production by suprarenal glands from morning hours to day and night ones as well as deterioration of pathological process were revealed in the analysis of both individual and group cosinors.

мальным. При сравнении несвязанных (независимых) групп использовался дисперсионный анализ (ANOVA-Anflysis of Variance), а также непараметрический критерий Краскелла-Уоллеса. Зависимые (связанные) группы сравнивались при помощи непараметрического теста Фридмана и модификации критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Наличие корреляционной связи проверялось параметрическим корреляционным методом Пирсона и непараметрическими методами ($p <$ критического уровня значимости 0,05).

Результаты и обсуждение

При исследовании выявлено, что статистически достоверной разницы в концентрации T_3 , T_4 и ТТГ в группе больных БАЛТ, по сравнению с группой здоровых лиц, нет, хотя отмечается повышение среднесуточной концентрации T_3 ($2,8 \pm 0,03$ мед/л), T_4 ($130 \pm 1,7$ мед/л), ТТГ ($3,1 \pm 0,03$ мед/л). У больных со среднетяжелым течением уровни гормонов не отличались от группы здоровых лиц, но достоверно сни-

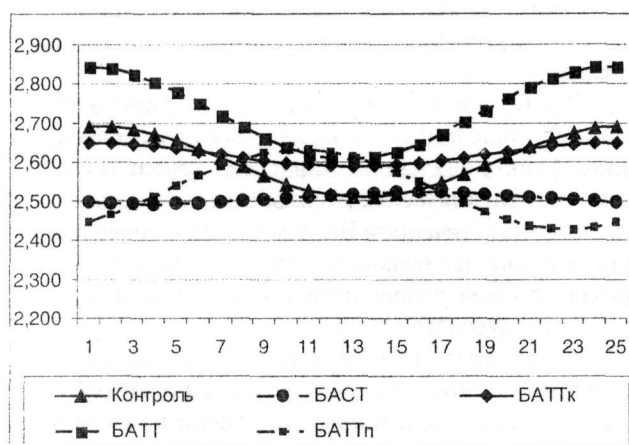


Рис. 1. Циркадианные ритмы ТТГ

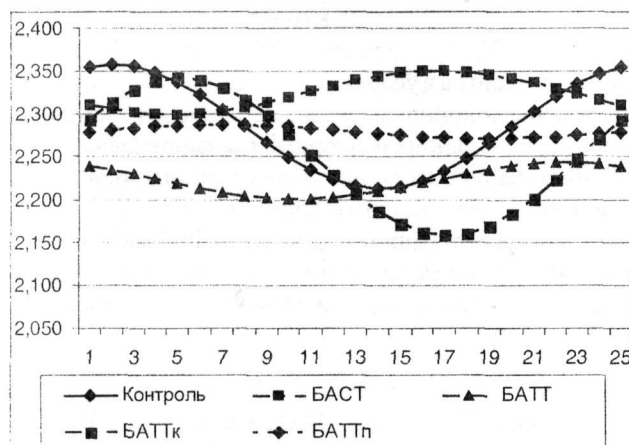


Рис. 2. Циркадианные ритмы T_3

жены по сравнению с больными 1 группы. Определение среднесуточной концентрации гормонов в группе больных с тяжелым течением БА показало снижение уровня сывороточного ТТГ ($2,5 \pm 0,05$ мед/л) на фоне повышенного T_4 ($124 \pm 2,4$ мед/л).

Сравнение концентраций гормонов у несвязанных групп в установленные часы (6, 12, 18, 24) выявило более значимую разницу, нежели сравнение среднесуточных концентраций. Суточные колебания концентрации гормонов в периферической крови у больных БА в зависимости от степени тяжести в фазу обострения представлены на графиках (рис. 1-3).

Группа здоровых лиц характеризовалась циркадианными ритмами секреции ТТГ с доверительным интервалом акрофазы в ранние ночные часы (0 ч 42 мин) и бати́фазой в дневные часы (12, 13 ч), что полностью соответствует литературным данным [2-4].

Околосуточные ритмы секреции ТТГ гипофизом у больных БАЛТ практически не отличались от биоритмов здоровых людей.

У больных БАТТ, БАТТк сохранялся циркадианный ритм секреции ТТГ с акрофазой в ночные часы и бати́фазой в дневные. Но в 5 группе пациентов доверительный интервал акрофазы смещался до утренних часов (до 9 ч 36 мин), (бати́фаза регистрировалась в 22 ч), что нами интерпретировалось как стрессовая реакция гипофиза на ночные приступы удушья, характерные для данной категории больных.

Группа больных со среднетяжелым течением БА была неоднородной. У части пациентов акрофаза средней синусоиды наблюдалась с 14 до 16 ч, у другой под-

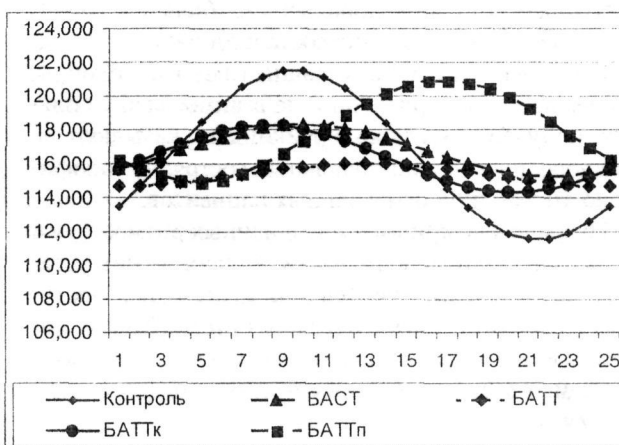


Рис. 3. Циркадианные ритмы T_4

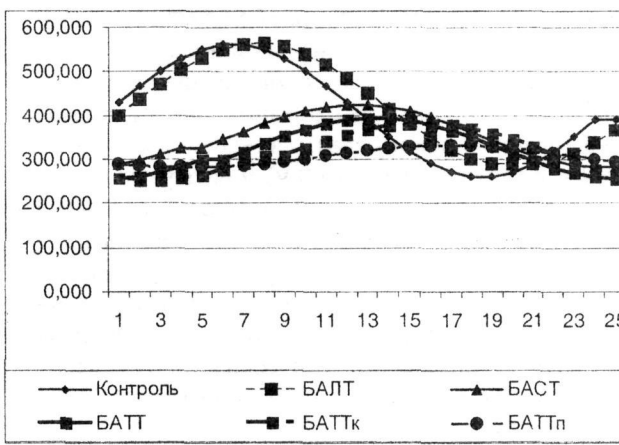


Рис. 4. Циркадианные ритмы кортизола

группы наибольшее отклонение сигнала от мезора зарегистрировано в 4-8 ч.

Суточные ритмы T_4 в контрольной группе характеризовались акрофазой в утренние часы (3 ч 45 мин) и бати́фазой в 20 ч. Циркадианные ритмы секреции T_4 в 1 группе имели практически аналогичные характеристики. Околосуточный ритм T_4 сохранялся, но доверительный интервал акрофазы смещался до 9 ч, а бати́фазы до 21 ч у больных со среднетяжелым течением БА. Дальнейший сдвиг акрофазы регистрировался и у БАТТ (12 ч) и у БАТТп (16 ч), согласно которому происходил и сдвиг бати́фазы (24 и 4 ч соответственно).

Изучение циркадианных ритмов T_3 в группе здоровых лиц показало наличие акрофазы в ранние ночные часы (1 ч 6 мин) и бати́фазы в дневные (13 ч). У больных БАЛТ околосуточные ритмы секреции T_3 практически не отличались от биоритмов здоровых лиц. Во 2 группе больных акрофаза зарегистрирована в 16 ч, а бати́фаза в 4 ч.

У пациентов с тяжелым течением БА сохранялся околосуточный ритм секреции T_3 с акрофазой в ночные часы и бати́фазой в дневные, но доверительный интервал акрофазы постепенно смещался до утренних часов (от 22 ч у БАТТ до 6 ч у БАТТп), а бати́фазы — до вечерних параллельно утяжелению состояния.

В контрольной, 1 и 2 группах отмечалось совпадение акрофаз циркадианных ритмов ТТГ и T_3 , у больных с тяжелым течением БА данная взаимосвязь была выражена слабее (с разницей 2-4 ч). Кривые околосуточных ритмов T_4 являлись практически обратными

синусоидам ТТГ для здоровых лиц, больных БАЛТ, БАСТ, БАТТ, исключение составили пациенты с тяжелым течением БА, получавшие глюкокортикоиды. Такие слабые внутригрупповые взаимосвязи у больных, получавших глюкокортикоиды, указывают на неоднородность функционального состояния гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной оси у данных пациентов.

Графические кривые циркадианных ритмов T_4 у 4 пациентов были монофазными. У двух из них установлено увеличение щитовидной железы, двое поступили в состояние астматического статуса. Между показателями функции внешнего дыхания и уровнями изучаемых гормонов была выражена корреляционная связь.

В ходе исследования выявлено, что среднесуточный уровень кортизола на начальных этапах заболевания несколько повышается, а у больных с выраженными проявлениями бронхиальной астмы, постоянно принимающих преднизолон, он снижается (рис. 4).

В группе здоровых лиц доверительный интервал акрофазы циркадианных ритмов секреции кортизола отмечен в утренние часы (8-9 ч) и батифазы в 21 ч. Анализ околосуточных ритмов кортизола у больных с легким течением бронхиальной астмы показал сохранение хронобиологического ритма секреции гормона с акрофазой в утренние часы и с батифазой в вечерние и ночные часы. В контрольной и 1 группах зарегистрировано два биологических типа выработки кортизола корой надпочечников: утренний (92%) и дневной (8%).

Больные с тяжелым течением бронхиальной астмы характеризовались тремя биологическими типами секреции кортизола: утренним, дневным и ночным. Причем с утяжелением течения заболевания возрастала доля пациентов с акрофазой в дневные и ночные часы. У больных, постоянно принимающих преднизолон на протяжении нескольких лет, наблюдался в основном утренний тип выработки кортизола, хотя среднесуточный уровень имел тенденцию к снижению.

Синусоида, характеризующая суточные изменения концентрации кортизола, имела наименьшую амплитуду и приобретала характер, близкий к прямой, у пациентов, поступивших в состояние астматического статуса (вошли в группу БАТТп).

Выводы

1. Функциональная активность щитовидной железы у больных бронхиальной астмой (БА) претерпевает закономерные изменения в зависимости от особенностей течения патологического процесса. В началь-

ных стадиях заболевания активность щитовидной железы повышается, при прогрессировании БА она снижается.

2. При БА происходят изменения биоритмов секреции гормонов щитовидной железы с перераспределением функциональной активности в течение суток. Данные изменения наиболее сильно выражены у больных с тяжелым течением БА, у которых ночные приступы удушья наблюдались чаще, носили затяжной характер, а также у пациентов, поступивших в состояние астматического статуса.

3. При анализе индивидуальных и групповых косинусов выявлено смещение максимальной выработки кортизола надпочечниками с утренних часов на дневные и ночные по мере усиления тяжести патологического процесса.

4. При БА происходят изменения биоритмов продукции ТТГ, T_3 , T_4 , кортизола, что отражает тяжесть системных сдвигов в условиях бронхиальной обструкции. Нейроэндокринный дисбаланс приводит к извращению гормонально-рецепторных взаимоотношений.

5. Дальнейшее изучение данных циркадианных ритмов позволит выделить наиболее оптимальный подход для хронотерапии (индивидуальный или групповой). Возможен мониторинг гормонов в ходе лечения для комплексной оценки эффективности проводимой терапии.

Литература

1. Деряпа Н.Р., Мошкин М.П., Поеный В.С. Проблемы медицинской биоритмологии. М., 1985.
2. Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Нарышкина С.В. Клинико-функциональная морфология эндокринных желез и бронхов у больных бронхиальной астмой при различных патогенетических методах лечения. Благовещенск, 1997. 240 с.
3. Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Орлова Е.В. // Тер. архив. 1990. №3. С. 84-90.
4. Орлова Е.В. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Благовещенск, 1985. 30 с.
5. Пронина Т.С., Шитов Л.А. // Проблемы эндокринологии. 2004. Т 50. №10. С. 39-42.
6. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова. М.: Медицина, 1989. 400 с.
7. Halberg F., Nelson W. // Aging and Biol. Rhythms Conf. Florida Apr. 13-15, 1977. New York; London, 1978. P. 5-56.
8. Ramaley J.A. // Life Sci. 1978. Vol.23, P. 2079-2088.

