

11. Hayes L. W., Goguen C. F., Stevens A. L., Margargal W. W., Slakey L. L. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1979.— Vol. 76.— P. 2532—2535.
12. Hellewell P. G., Pearson J. D. // Pulmonary Endothelium in Health and Disease / Ed. U. S. Ryan.— New York, 1987.— P. 327—348.
13. Jaffe E. A., Nachman R. L., Becker C. G., Minick C. R. // J. Clin. Invest.— 1973.— Vol. 52.— P. 2745—2756.
14. Maack T., Suzuki M., Almeida F. A., Nusseneweig D., Scarboro R., McEnroc G. A., Lewitski J. A. // Science.— 1987.— Vol. 238.— P. 675—678.
15. Maciag T., Cerundo J., Ilsley S., Kelly P. R., Forand R. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1979.— Vol. 76.— P. 5674—5676.
16. Nupenko E. V., Panchenko M. P., Starikova M. G., Grishin A. V., Trachuk V. A. // Biochim. Biophys. Acta.— 1991.— Vol. 1091.— P. 213—221.
17. Pearson J. D., Gordon J. L. // Biology of Endothelial Cells / Ed. E. A. Jaffe.— Boston: Martinus Nijhoff Publ, 1974.— P. 331—342.
18. Pearson J. D., Gordon J. L. // Nature.— 1979.— Vol. 981.— P. 384—386.
19. Pearson J. D., Carleton J. S., Gordon J. L. // Biochem. J.— 1980.— Vol. 190.— P. 421—429.
20. Pearson J. D., Gordon J. L. // Annu. Rev. Physiol.— 1985.— Vol. 47.— P. 617—627.
21. Peterson G. L. // Anal. Biochem.— 1977.— Vol. 83.— P. 346—356.
22. Ryan J. W., Roblero J., Steward J. M. // Biochem. J.— 1988.— Vol. 110.— P. 795—797.

Поступила 19.03.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.233-002.2-07:616.15-07

М. Н. Воробьева, Г. В. Трубников

ЦИРКАДИАНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

Кафедра факультетской терапии Алтайского медицинского института

CIRCADIAN CHANGES OF BLOOD MICRORHEOLOGICAL PROPERTIES IN CHRONIC BRONCHITIS PATIENTS

M. N. Vorobjeva, G. V. Trubnikov.

Summary

Studies of circadian rhythmicity blood microrheological parameters (erythrocytes deformability and agregability) and relative plasma viscosity in COPD patients with different degree of respiratory insufficiency and healthy subjects have been carried out. The presence of distinctive circadian rhythmicity of noted values changes both in patients and healthy subjects was determined. Microrheological values biological rhythm disorders creating critical situation for microcirculation at night and early morning hours in COPD patients grew progressively worse while intensifying of respiratory insufficiency clinical manifestation.

Резюме

Проводили исследования циркадных ритмов (ЦР) микрореологических параметров крови (агрегантной способности и формы эритроцитов) у больных хроническим обструктивным бронхитом с различной степенью дыхательной недостаточности (ДН). Такие же исследования выполнили в группе здоровых лиц. Выявили наличие четких ЦР вышеозначенных параметров в обеих группах. По мере усиления ДН у больных хроническим обструктивным бронхитом увеличивались и выраженные расстройства микроциркуляции в ночные и ранние утренние часы.

Актуальность системного биоритмологического подхода к исследованию патогенеза заболеваний диктуется доказанной вариабельностью клинических проявлений патологии в течение суток [5, 6]. На основании параметра времени в физиологии пересматриваются значения «нормальных величин» [3], исследуются особенности функционирования органов и систем не только в пространстве, но и во времени. Доказано, что на протяжении суток существует волновой процесс, обеспечивающий не столько гомеостаз, сколько

ритмостаз функционирующих систем организма [22]. Проявление различных патологических процессов происходит в большинстве случаев именно в те временные моменты, когда наблюдаются крайние отклонения в показателях физиологических функций организма на протяжении суток. Следовательно, изменение циркадианной организации функций (десинхроноз) следует рассматривать как обязательный компонент общего адаптационного синдрома, являющегося, как правило, первым проявлением патологии [5].

Наличие определенной ритмичности клинических проявлений бронхолегочных заболеваний послужило основанием для ряда фундаментальных работ [17, 25], позволяющих раскрыть механизмы нарушения бронхиальной проходимости у больных неспецифическими заболеваниями легких в течение суток. В частности, показано статистически достоверное снижение МОД ночью у здоровых лиц в сочетании с уменьшением скоростных показателей выхода, что свидетельствует об уменьшении бронхиальной проходимости в ночные часы в норме, этот ритм относится к низкоамплитудным [1, 11]. Наиболее рельефно проявляется циркадианный ритм проходимости бронхов у больных бронхиальной астмой, клинически определяемый приступами удушья в ночное и раннее утреннее время [11, 19]. Кроме того, показано, что суточные кривые изменения бронхиальной проходимости у больных бронхиальной астмой и предастмой в значительной мере отличаются от суточных кривых здоровых лиц [18], что позволяет рассматривать степень нарушения циркадианной ритмики проходимости бронхов в качестве критерия тяжести заболевания у бронхолегочных больных.

Колебания газового состава крови у больных с выраженной бронхиальной обструкцией соответствуют колебаниям уровня бронхиальной проходимости [24]. Ночью при наиболее значительных нарушениях бронхиальной проходимости отмечается и наиболее выраженная гипоксемия [14]. Хорошо известно, что в условиях гипоксии кровотоков в мелких сосудах замедлен, появляются эритроцитарные агрегаты. Одновременно ухудшаются и функциональные свойства эритроцитов, следствием чего является повышение вязкости крови, микроциркуляторный блок, увеличение артериовенозного шунтирования крови и тканевая гипоксия [10, 16]. Имеются убедительные данные [4], что по мере развития хронического обструктивного бронхита наблюдается прогрессирование расстройств текучести крови и показателей гемостаза, причем наиболее выраженные гемореологические нарушения соответствуют тяжелой дыхательной недостаточности и декомпенсированному легочному сердцу [15, 20]. Указанные изменения усугубляются тем, что при хронической гипоксии развиваются структурные нарушения легочных сосудов — утолщение средней оболочки и повышенная мускуляризация артериол, что способствует развитию гипертензии малого круга и хронического легочного сердца [26]. В этих условиях определяющее значение приобретают микрореологические свойства крови (деформируемость, агрегационная способность эритроцитов) и относительная вязкость плазмы как факторы, играющие первостепенную роль в микрососудистой перфузии и обеспечивающие адекватный газообмен [13, 27].

Способность эритроцитов изменять и восстанавливать свою форму считается их уникальным

свойством, важнейшим реологическим феноменом, который, наряду с агрегацией эритроцитов и тромбоцитов и плазменными факторами, определяет вязкость крови [22, 23]. При исследовании суточных колебаний коагуляции крови у здоровых лиц выявлена наиболее выраженная гиперкоагуляция в 17—18 часов, сменявшаяся к вечеру и ночи состоянием относительной гипокоагуляции [12]. У больных ИБС в отличие от здоровых испытуемых коагуляционная активность в вечерние и ночные часы была выше [8]. К сожалению, в литературе нам не встречалось данных аналогичных хронобиологических исследований у больных неспецифическими заболеваниями легких, хотя имеются многочисленные свидетельства заинтересованности системы свертывания крови в патогенезе бронхолегочных заболеваний. Кроме того, в литературе совершенно отсутствуют данные о суточной динамике микрореологических показателей крови у данной категории больных, что, возможно, связано с трудностями технического порядка.

Практическая значимость данного вопроса и отсутствие специальных исследований по его изучению у больных хроническим бронхитом послужили основанием для настоящего исследования, целью которого было выявление суточной ритмики микрореологических показателей у больных хроническим бронхитом в зависимости от выраженности дыхательной недостаточности.

Нами обследовано 46 больных хроническим бронхитом, из них 35 мужчин и 11 женщин, средний возраст $46,3 \pm 3,2$ года. Все больные находились на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ОКБ по поводу обострения хронического бронхита. Всем больным проводилось стандартное клиническое, функциональное и лабораторное обследование. В основу группировки больных положены величины основных показателей внешнего дыхания при клинически определяемых I, II и III степенях дыхательной недостаточности [7]. В 1-ю группу вошли 14 больных хроническим бронхитом, у которых ЖЕЛ определялась более 70 % ДЖЕЛ, МВЛ — более 60 % ДМВЛ, теста Тиффно — 60 % ФЖЕЛ и выше, без клинических признаков скрытой или явной дыхательной недостаточности. 2-ю группу составили 17 больных со снижением показателей ЖЕЛ до 50 % ДЖЕЛ, МВЛ — до 40 % ДМВЛ, теста Тиффно — до 40 % ФЖЕЛ, у которых клинически определялась компенсированная дыхательная недостаточность. 3-я группа представлена 15 больными с выраженными расстройствами вентиляции, тяжелой клинически определяемой дыхательной недостаточностью при снижении ЖЕЛ ниже 50 % ДЖЕЛ, МВЛ — ниже 40 % ДМВЛ, теста Тиффно — менее 40 % ФЖЕЛ. У 4 больных данной группы было диагностировано хроническое легочное сердце. Больные всех групп получали общепринятую терапию, исключавшую

Параметры циркадианных ритмов деформируемости эритроцитов у больных хроническим бронхитом и здоровых лиц

Группы обследуемых	Мезор	Амплитуда	Акрофаза (часы)	%А
Контрольная	68,06±0,47	4,53±0,67	4,29±0,57	6,66
1-я	60,53±0,39	4,82±0,67	8,03±0,53	7,96
2-я	53,23±0,26	3,13±0,37	12,87±0,46	5,88
3-я	44,74±0,27	0,78±0,48	16,08±1,30	1,76

препараты, влияющие на реологические свойства крови.

У всех больных в последние 5—6 дней госпитализации по завершении активности воспалительного процесса проводились ритмологические исследования микрореологических свойств крови. Деформируемость эритроцитов определяли собственным микрометодом в специально сконструированном устройстве [5] по их способности под влиянием центробежных сил проходить через микропористую мембрану. Использованы ядерные фильтры Института кристаллографии АН СССР (лаборатория ядерных фильтров Б. В. Мчедлишвили), диаметр пор фильтра $3\pm 0,2$ мкм. Агрегационную способность эритроцитов определяли по методу К. С. Инченко, Г. Н. Карабанова [9] с выявлением степени агрегации по И. Я. Ашкинази [2]. Относительную вязкость плазмы исследовали модифицированным капиллярным микрометодом [6], за единицу вязкости принимали вязкость воды при температуре 37 °С.

Забор крови для исследования проводился из пальца 4—5 раз в сутки примерно через равные промежутки времени в течение трех суток подряд в соответствии с теоремой Котельникова—Шеннона [21]. В течение всего периода наблюдения обследуемые строго придерживались одинакового режима сна, бодрствования и приема пищи. В контрольную группу вошли 8 практически здоровых добровольцев, которым проводилось аналогичное обследование с соблюдением всех вышеперечисленных условий.

Данные биоритмологических исследований были подвергнуты статистической обработке на ЕС-1841 с помощью пакета прикладных программ КЕКС-1

(Ермолина Л. В., Катинас Г. С., Коржевский Д. Э., 1991), разработанных на базе I ЛМИ им. Н. И. Пирогова. Период ритма оценивали аппроксимационным методом, позволяющим обнаружить синусоидальные ритмы с заранее заданным — косинор-анализ и неизвестным периодом — метод наименьших квадратов в сочетании с методом последовательных приближений. В соответствии с длиной периодов определяли мезор, амплитуду и акрофазу гармоник с их погрешностями, а также ординаты аппроксимированного процесса. При этом за эталонное время принимали 00.00 часов местного времени.

Ритмометрический анализ временных рядов ДЭ, АЭ и ОВП (см. ниже) выявил с высокой степенью достоверности ($p < 0,05$) наличие колебаний этих показателей с периодом, близким к 24 часам, что доказывает их циркадианную ритмичность. Результаты косинор-анализа (для длительности периода 24 часа) ритмов исследуемых показателей представлены в таблицах 1—3. Состояние ритмики микрореологических параметров крови у здоровых лиц определено как функциональный оптимум изучаемых процессов.

Из табл. 1 видно, что акрофаза деформируемости эритроцитов (ДЭ) у здоровых лиц наступает в ранние утренние часы. Сравнение акрофаз ДЭ у больных хроническим бронхитом показало закономерное отставание акрофаз на 4 часа (для 1-й группы) и на 8 часов (для 2-й группы). Для больных 3-й группы характерна антифазность ритмов ДЭ по сравнению с контрольной группой (16 и 4 часа соответственно).

Временной интервал между акрофазами ритмов агрегационной способности эритроцитов (АЭ)

Параметры циркадианных ритмов агрегации эритроцитов у больных хроническим бронхитом и здоровых лиц

Группы обследуемых	Мезор	Амплитуда	Акрофаза (часы)	%А
Контрольная	1,54±0,03	0,15±0,05	16,58±1,03	9,74
1-я	1,30±0,01	0,13±0,01	9,89±0,19	10,00
2-я	1,58±0,03	0,10±0,04	9,78±1,34	6,33
3-я	2,01±0,03	0,30±0,04	4,93±0,57	14,93

Параметры циркадианных ритмов относительной вязкости плазмы у больных хроническим бронхитом и здоровых лиц

Группы обследуемых	Мезор	Амплитуда	Акрофаза (часы)	% А
Контрольная	1,63±0,01	0,04±0,02	2,71±1,49	2,45
1-я	1,42±0,01	0,22±0,02	5,65±0,38	15,49
2-я	1,83±0,03	0,20±0,06	4,35±1,07	10,92
3-я	2,08±0,05	0,43±0,07	5,81±0,61	20,67

здоровых лиц и больных хроническим бронхитом также увеличивается по мере утяжеления дыхательной недостаточности, однако в данном случае наблюдается опережение показателей у больных в 1-й группе в среднем на 8, во 2-й — на 9 и в 3-й группе на 12 часов. Наблюдается синхронизация акрофаз ритмов АЭ во 2-й и 3-й группах (табл. 2).

Косинор-анализ выявляет статистически достоверную циркадианность относительной вязкости плазмы (ОВП) с акрофазами, наступающими в ночное время (в контрольной группе) и рано утром (у больных хроническим бронхитом) с временным интервалом между показателями здоровых и больных в среднем 3 часа, а между группами больных в среднем 1 час. Ритмы всех трех показателей отличает высокая степень статистической достоверности ($p < 0,05$) и выраженности циркадианной ритмичности, о чем свидетельствуют высокие значения относительной амплитуды (%/А), рассчитанной по формуле: $\%А = (\text{амплитуда/мезор}) \cdot 100$. Показатели мезора достоверно отличаются от данных контрольной группы ($p < 0,05$) и соответствуют степени выраженности вентиляционных нарушений (см. табл. 1—3).

Таким образом, в результате исследования выявлено, что у практически здоровых лиц микрореологические показатели крови подвержены циркадианным колебаниям. Судя по невысоким значениям относительных амплитуд, уровень ДЭ, АЭ и ОВП сохраняется приблизительно одинаковым в течение суток. Обнаруженные закономерности дополняют представления классической физиологии предположением, что реологический гомеостаз в норме поддерживается относительной стабильностью микрореологических показателей в течение суток с наиболее благоприятными значениями в ночное время.

У больных хроническим бронхитом без симптомов дыхательной недостаточности выявлено достоверное смещение акрофаз ритмов всех изучаемых показателей на утреннее время. У больных хроническим бронхитом с клиническими признаками дыхательной недостаточности обнаруживаются более выраженные сдвиги акрофаз ритмов ДЭ на дневные часы. При оценке АЭ выявлено, что у больных без признаков дыхательной недостаточности и при наличии умеренно выра-

женной дыхательной недостаточности акрофаза АЭ наступает в утренние часы. У этих больных помимо того наблюдаются низкие показатели ДЭ, что, по-видимому, создавало у них в это время неблагоприятные условия для микроциркуляции.

Для больных с выраженными признаками дыхательной недостаточности (III степень) характерна критическая ситуация в микроциркуляторном русле в ночные и ранние утренние часы, связанная с максимальной АЭ и минимальной способностью к ДЭ в это время суток. Низкие показатели %А ДЭ указывают на глубокие нарушения структуры ритмических колебаний ДЭ в указанной группе больных. Повышение ОВП в ночные часы у здоровых лиц компенсируется, по-видимому, минимальной в это время АЭ, однако высокие абсолютные значения ОВП у больных хроническим бронхитом в это время, особенно в ранние утренние часы, при возрастающей в этот период у них АЭ усугубляют микроциркуляторные нарушения, что наиболее выражено у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью.

Проведенные исследования указывают на высокую практическую значимость изучения параметров циркадианной ритмики микрореологии крови у больных неспецифическими заболеваниями легких. С одной стороны, сведения об изменениях показателей ритма ДЭ могут служить объективным критерием тяжести микроциркуляторных расстройств, с другой стороны, знание характера сдвигов ритма отдельных показателей позволяет оценить вклад каждого из них в патогенез микроциркуляторных нарушений в конкретный период суток. Следовательно, на основе данных суточной динамики микрореологии крови возможно прогнозирование развития критической ситуации в микроциркуляторном русле, что, с учетом клинических данных, позволяет осуществлять направленную хронокоррекцию выявленных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аракчеев А. И. Суточные ритмы дыхания у молодых здоровых людей в условиях Сибири и Крайнего Севера // Физиология человека.— 1983.— Т. 9, № 2.— С. 290—294.
2. Ашкинази И. Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование.— Л., 1977.— С. 18—22.

3. Баркова Э. Н. Фундаментальные и прикладные аспекты хронофизиологии эритропоза // Механизмы патологических реакций.— Томск, 1988.— Т. 5.— С. 90—92.
4. Данилов И. П., Макаревич А. Э. Хронический бронхит.— Минск, 1989.— С. 92—102.
5. Деряпа Н. Р., Мошкин М. П., Посный В. С. Проблемы медицинской биоритмологии.— М., 1985.
6. Доскин В. А., Лаврентьева Н. А. // Актуальные проблемы профилактической хрономедицины: Науч. обзор / Под ред. Г. Н. Сердюковой.— М., 1985.— С. 5.
7. Жуковский Л. И. Клинико-функциональная характеристика степени дыхательной недостаточности // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания; 1-й: Тезисы.— Киев, 1990.— С. 245.
8. Заславская Р. М. Суточные ритмы у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.— М., 1979.— С. 21—24.
9. Инченко К. С., Карабанов Г. Н. Определение агрегации эритроцитов в клинической практике // Лаб. дело.— 1983.— № 3.— С. 12—13.
10. Макаревич А. Э., Данилов И. П., Костин Г. И. Изменение реологических свойств крови при различных формах хронического бронхита // Здравоохр. Белоруссии.— 1981.— № 11.— С. 21—24.
11. Менишугина М. А. Хронодиагностика и хронотерапия больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1986.
12. Московко В. М. Оценка состояния десинхронизации у военнослужащих по данным исследования суточного ритма процессов гемоакуляции // Воен.-мед. журн.— 1983.— № 5.— С. 63.
13. Мчедlishvili Г. И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушений.— Л., 1989.— С. 106—107.
14. Окунева Г. Н., Власов Ю. А., Шевелева Л. Т. Суточные ритмы газообмена и кровообращения человека.— Новосибирск, 1987.— С. 85.
15. Сахарчук И. И., Дудка П. Ф., Ильницкий Р. И. Реологические свойства крови при хроническом легочном сердце. Обзор // Врач. дело.— 1987.— № 3.— С. 46—50.
16. Тепляков А. Т. Микроциркуляция при патологии малого круга (Ранняя диагностика, патогенез, клиника, лечение).— Томск, 1988.— С. 180—189.
17. Федосеев Г. Б., Дегтярева З. Я. Биологические ритмы проходимости бронхов у здоровых лиц и больных с бронхиальной обструкцией // Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов.— Л., 1984.— С. 211—227.
18. Федосеев Г. Б., Дегтярева З. Я., Сальникова Н. В. и др. Циркадные ритмы функционирования системы дыхания у больных предастмой, бронхиальной астмой, хроническим бронхитом и у здоровых лиц // Проблемы хронобиологии, хронопатологии, хронофармакологии и хрономедицины.— Уфа, 1985.— Т. 1, С. 133—134.
19. Федосеев Г. Б., Моисеева Н. И., Дегтярева З. Я. Хронодиагностика и профилактика приступов бронхиальной астмы // Клинико-морфологические аспекты неспецифических заболеваний легких.— Благовещенск, 1983.— С. 42—43.
20. Федорова Т. А., Саакова Л. М. Нарушения микроциркуляторного гемостаза и их терапия у больных ХНЗЛ // Актуальные вопросы профилактики неинфекционных заболеваний.— Вильнюс, 1984.— С. 178—180.
21. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф. И. Комарова.— М., 1989.— С. 33.
22. Belboul A., Al-Khaja N., Bergman P. et al. Blood cell filtrability: reference values and clinical applications // Scand. J. Clin. Lab. Invest.— 1990.— Vol. 50, N 3.— P. 297—302.
23. Evans E., Mohandas N. Developments of red cell rheology at the institute de pathologie cellulaire // Blood Cells.— 1986.— Vol. 12, N 1.— P. 43—56.
24. Gaultier G., Praud J. P., Clement A. et al. Respiration during sleep in children with CORD // Chest.— 1985.— Vol. 87, N 2.— P. 168—173.
25. McFadden E. R. Circadian rhythms // Am. J. Med.— 1988.— Vol. 85, N 1b.— P. 2—5.
26. Shelton D., Keal E., Reid L. The pulmonary circulation in chronic bronchitis and emphysema // Chest.— 1977.— Vol. 71, N 2.— P. 303—305.
27. Stoltz J. F. Déformabilité et agregabilité des hematies: intérêt en biologie clinique // Ann. Biol. Clin.— 1985.— Vol. 43.— P. 485—491.

Поступила 05.03.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.233-002.2-02:616.43

А. Э. Макаревич, Н. Н. Гомолко, С. С. Кисель, А. Н. Фокина

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и ЦНИЛ Минского медицинского института

THE ROLE OF HORMONAL DISTURBANCES IN CHRONIC BRONCHITIS PROGRESSION

A. E. Makarevitch, N. N. Gomolko, S. S. Kisel, A. N. Fokina

Summary

Serum levels of adrenal, hypophysis, sex hormones, PG F2alpha, C — AMP and C — GMP were measured in 197 patients with chronic bronchitis (CB) in course of the disease evolution.

Hypohonadism, the intensity of which corresponded with CB severity and patient age, was observed. Testosterone serum level decrease was accompanied by the increase of follicle-stimulating and lutein hormones serum levels.

Mineralocorticoid and glucocorticoid adrenal function activation due to growing hypoxia was found in CB patients. Pathogenetic role of hormonal disturbances is discussed.