© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.248–085.835.3

О.Н.Рагозин, М.В.Балыкин, Е.И.Чарикова

МЕХАНИЗМЫ РЕАГИРОВАНИЯ РИТМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ПРЕРЫВИСТУЮ НОРМОБАРИЧЕСКУЮ ГИПОКСИТЕРАПИЮ

Ульяновский государственный университет

RESPONSE OF THE RESPIRATORY REGULAR STRUCTURE TO INTERMITTENT NORMOBARIC HYPOXIC THERAPY IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

O.N.Ragozin, M.V.Balykin, E.I.Charikova

Summary

The method of intermittent normobaric hypoxic therapy (INHT) was applied in 82 asthmatic patients to investigate the response of respiratory circadian rhythms to hypoxic stimulation. Results of the study showed that the INHT effect was appeared as a growth of average daily values of the lung vital capacity and forced expiration volume provided mainly by unidirectional changes in medium and small bronchi resistance. The achrophase synchronisation of the intrasystemic parameters and vanishing of the daily and the 12-h rhythms took place along with restoration of the blood oxygenation rhythm.

The lung volume and flow rate parameters of the morning chronotype responded to the hypoxic training by considerable changes in the phase values under insignificant dynamics of the quantitative rhythm parameters, such as amplitude and measure. On the contrary, the rhythm variations of the evening chronotype were characterised by great changes in the amplitude and the measure while the achrophase shift was unreliable.

Резюме

Методом прерывистой нормобарической гипокситерапии (ПНГ) пролечены 32 больных с бронхиальной астмой с целью изучения динамики циркадианных ритмов внешнего дыхания на гипоксическую стимуляцию. Результаты исследования показали, что эффект ПНГ выражается в приросте среднесуточных показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и объема форсированного выдоха в основном за счет однонаправленных изменений сопротивления бронхов среднего и мелкого калибра. Происходит синхронизация акрофаз внутрисистемных показателей, исчезновение внутрисуточной и собственно 12-часовой ритмики с восстановлением ритма оксигенации крови.

Объемные и скоростные параметры дыхания у пациентов, относящихся к утреннему хронотипу, реагируют на гипоксическую тренировку достоверным изменением фазовых величин при незначительных изменениях количественных показателей ритма — амплитуды и мезора. Динамика ритмических колебаний в вечерней подгруппе, наоборот, характеризуется значимым изменением амплитудно-мезорных величин, в то время как смещение акрофаз недостоверно.

Исследование функциональной активности и реактивности живых организмов показало, что их жизнедеятельность проявляется в многочисленных ответных реакциях и непрерывных изменениях, имеющих сложный упорядоченный циклический характер [1]. Вместе с тем ритмическая система организма сохраняет свою индивидуальную временную организацию, и все ее изменения происходят в рамках устойчивого динамического суточного стереотипа, называемого хронотипом [2, 3].

В литературе имеется огромный материал о действии гипоксической гипоксии на организм человека [4–7]. На протяжении длительного времени действие гипо- и нормобарической гипоксии используют для лечения и профилактики ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, неспецифических заболеваний легких [8–10].

Поскольку адаптация организма к гипоксии во многом определяется его биоритмологической перестройкой, а изменение структуры биоритмов достоверно свидетельствует о состоянии напряжения и утомления [11, 12], представляется актуальным изучение эффектов гипоксической стимуляции у больных бронхиальной астмой (БА) с учетом патологической временной структуры внешнего дыхания.

Целью нашего исследования явилось изучение реакций индивидуальных хронотипов и их вклад в общегрупповую ритмическую структуру циркадианных

ритмов системы внешнего дыхания у больных БА при использовании прерывистой нормобарической гипокситерапии (ПНГ).

Всего обследованы 82 больных БА: интермиттирующего течения заболевания — 12, легкого — 44 и средней тяжести — 26 человек, из них мужчин 42 %, женщин — 58 %. Средний возраст пациентов составил 43 ± 5 лет; средняя продолжительность заболевания — 9 ± 2 года. Всем больным был назначен курс ПНГ продолжительностью 15 сеансов. Метод ПНГ осуществлялся в циклично-фракционированном режиме: дыхание гипоксической газовой смесью с концентрацией кислорода 10 % — 5 мин, затем дыхание атмосферным воздухом — 5 мин (1 цикл). Число циклов — 6 в течение одного сеанса (фракции). Суммарное время дыхания гипоксической газовой смесью — 10–30 мин (при общей продолжительности сеанса 60 мин).

Для изучения функции внешнего дыхания выполнялась компьютерная спирометрия на спироанализаторе "Виталограф" (Англия) с определением форсированной жизненной емкости легких (FVC, л), объема форсированного выдоха за 1-ю с (FEV_1, л/с), показателей сопротивления бронхов крупного (FEV_{25}, л/с), среднего (FEV_{50}, л/с), мелкого калибра (FEV_{75}, л/с), также измерялось насыщение крови кислородом (SaO_2, %) при помощи пульсоксиметра "ЭЛОКС-01". Регистрация вышеуказанных показателей для исследования циркадианной ритмики проводилась в течение суток через каждые 4 ч [5, 7, 9, 13, 14] в состоянии спокойного бодрствования до курса гипокситерапии и по его окончании. Полученные данные подвергнуты математической обработке методом усреднения группового косинор-анализа по Халбергу [15] и спектрального анализа. Для каждого исследуемого параметра вычислены хронобиологические критерии — среднесуточный уровень (*midline estimating statistic of rhythm)*, или мезор; амплитуда — наибольшее отклонение от мезора; акрофаза — время наивысшей точки ритма. Определялась длина спектрального ряда, мощность и количество спектральных составляющих. За точку отсчета времени выбрано 7 ч.

Анализ исследований показывает, что параметры, характеризующие функцию внешнего дыхания у больных БА, имеют сложную ритмическую структуру. Временная организация объемных и скоростных показателей характеризуется достоверным 24-часовым циркадианным и двумя внутрисуточными ультрадианными ритмами с периодами 16 и 12 ч, причем их акрофазы сдвигаются с послеполуденных часов на утренние в соответствии с уменьшением периода ритма (табл. 1). Суточная кривая SaO_2 достоверного ритма не имеет.

Проведение спектрального анализа показало, что структура FVC имеет 7 составляющих с периодом ритма — 28,5; 16,6; 12,0; 11,1; 10,0; 9,52; 8,57 ч; с мощностями спектров от 4,6 до 1,5 (помимо определяющего 24-часового пика мощностью 9,3). Такое же количество ультрадианных составляющих имеет ритм бронхиальной проходимости мелких (FEV_{75}) и средних (FEV_{50}) бронхов при максимальной мощности спектра периода 12 ч. FEV_1 характеризуется 4 пиками 24,0; 12,0; 10,1; 9,84, как и FEV_{25} — 24,0; 20,0; 12,0; 9,84. Колебания SaO_2 происходят с единственным значением периода ритма 26,6 ч.

Имеются данные литературы о высокой синхронизации показателей внешнего дыхания у больных БА [13], но проведенный нами анализ акрофаз циркадианных и ультрадианных ритмов показывает выра-

Таблица 1

Общегрупповые параметры ритмов внешнего дыхания у больных БА

Показатель	Период	Акрофаза ритма	Амплитуда
FVC, л	24	13:22–**15:43**–18:24	0,080–0,19–0,31
	16	11:49–**14:27**–00:59	0,040–0,15–0,26
	12	07:32–**10:41**–20:08	0,004–0,09–0,16
FEV_1, л	24	12:21–**14:28**–16:49	0,080–0,17–0,26
	16	10:57–**12:57**–15:47	0,030–0,20–0,21
	12	09:19–**10:28**–11:32	0,040–0,11–0,19
FEV_{25}, л/с	24	12:41–**14:51**–17:08	0,160–0,38–0,60
	16	11:32–**13:20**–15:24	0,140–0,36–0,57
	12	09:54–**11:02**–00:03	0,090–0,27–0,44
FEV_{50}, л/с	24	11:44–**14:32**–17:34	0,060–0,19–0,31
	16	10:29–**12:30**–00:01	0,020–0,16–0,30
	12	09:31–**10:31**–11:28	0,070–0, 8–0,30
FEV_{75}, л/с	24	10:42–**12:47**–15:49	0,050–0,12–0,19
	16	09:00–**11:17**–15:07	0,004–0,11–0,22
	12	08:53–**10:15**–11:24	0,035–0,10–0,17

Таблица 2

Распределение фазовых и амплитудных параметров ритма у больных БА по хронотипам

Показатель	Период	Акрофаза ритма (ч, мин)	Амплитуда
FVC, л	утренний	07:13–**10:37**–13:33	0,11–0,22–0,33
	дневной	15:18–**16:48**–18:56	0,16–0,33–0,49
	вечерний	13:23–**20:46**–23:05	0,01–0,32–0.63
FEV_1, л	утренний	03:41–**08:37**–13:30	0,01–0,09–0,16
	дневной	14:25–**15:24**–17:34	0,11–0,24–0,38
	вечерний	18:57–**19:53**–04:51	0,05–0,30–0,56
FEV_{25}, л/с	утренний	03:19–**08:57**–13:15	0,01–0,41–0,82
	дневной	14:00–**15:00**–16:52	0,15–0,63–1,12
	вечерний	17:07–**19:46**–01:00	0,08–0,53–0,98
FEV_{50}, л/с	утренний	03:31–**09:29**–12:00	0,06–0,42–0,78
	дневной	12:59–**14:22**–15:09	0,17–0,41–0,65
	вечерний	18:54–**20:11**–22:22	0,24–0,51–0,78
FEV_{75}, л/с	утренний	04:26–**09:49**–13:59	0,01–0,15–0,29
	дневной	11:48–**14:00**–14:58	0,06–0,20–0,29
	вечерний	19:34–**20:08**–20:35	0,08–0,19–0,31

женный десинхроноз суточных кривых жизненной емкости легких (FVC) и объемной скорости потока воздуха при максимальном форсированном выдохе, соответствующем 50 и 75 % ФЖЕЛ (соответственно FEV_{50} и FEV_{75}), что проявляется разбросом акрофаз ритмов с 10 до 17 ч, доверительные интервалы которых охватывают период с 8 до 24 ч. Такой результат, а также положение об индивидуальной временной организации [3] подразумевают наличие подгрупп, взаимодействие которых является результирующим в суточных колебаниях показателей внешнего дыхания.

По результатам индивидуальной аппроксимации нами выделены 3 хронотипа: утренний, характеризующийся максимумом функциональной активности с 8 до 12 ч (36 %), дневной — с 14 до 18 ч (44 %) и вечерний — с 19 до 23 ч (20 %). Период выделенных ритмов объемных и скоростных показателей равен 24 ч, амплитуда невысока и составляет 5–8 % от мезора (табл. 2).

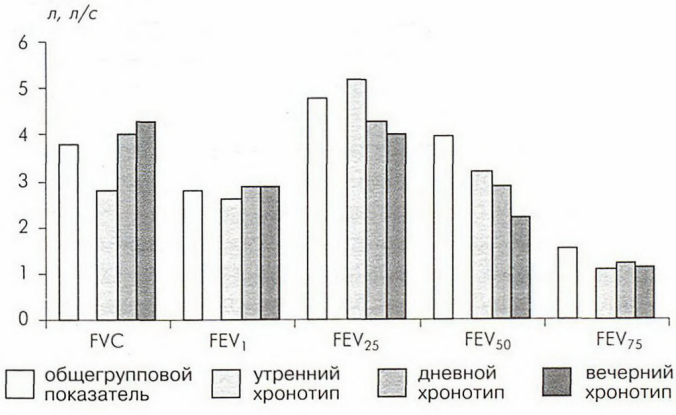

Рис. 1. Среднесуточные величины параметров внешнего дыхания при распределении по хронотипам

Среднесуточный уровень проходимости бронхов крупного и среднего калибра достоверно выше у утреннего хронотипа, уровень сопротивления мелких бронхов сопоставим с общегрупповым, и они незначимо отличаются друг от друга. Наименьшая величина ЖЕЛ также отмечается в утренней подгруппе, прирост исследуемой величины — у дневного и вечернего хронотипов. Однонаправленные, хотя и недостоверные изменения претерпевает и величина объема форсированного выдоха (рис. 1).

После проведения курса нормобарической гипокситерапии наблюдается исчезновение внутрисуточных ультрадианных ритмов, уменьшение длины спектрального ряда всех параметров внешнего дыхания,

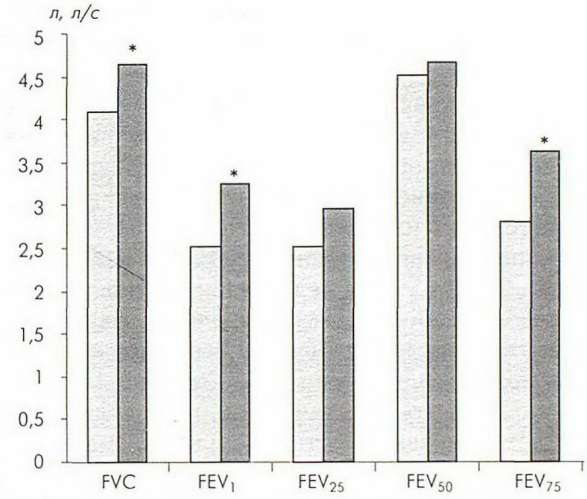

Рис. 2. Мезор показателей внешнего дыхания у больных БА на фоне гипокситерапии

Светлые столбики — исходные величины; темные столбики — после курса ПНГ; * — изменения достоверны ($p < 0,05$).

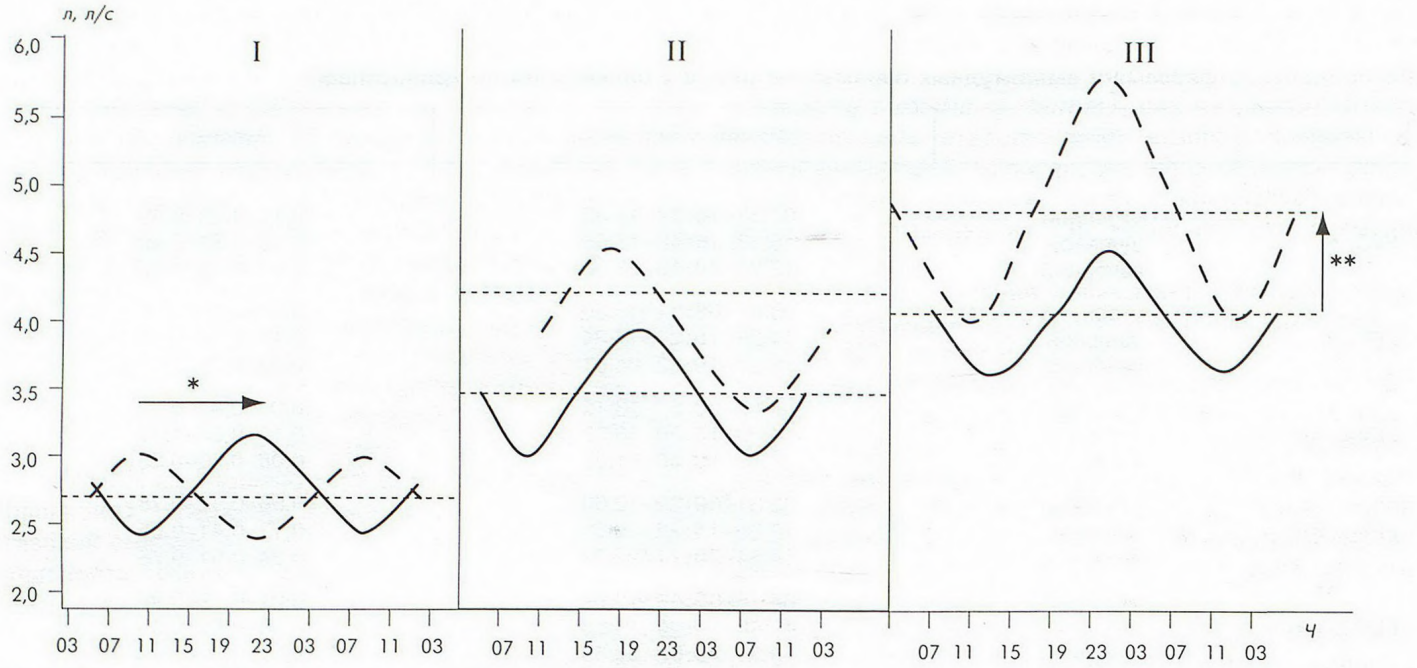

Рис. 3. Хронограмма FVC до и после курса и НПГ

По оси абсцисс — время в ч; I — утренний хронотип; II — дневной; III — вечерний; сплошная линия — исходные величины; пунктирная — после курса гипокситерапии. * —смещение акрофазы достоверно ($p < 0,05$); ** — прирост мезора достоверен ($p < 0,05$).

синхронизация акрофаз показателей в послеполуденное время (с 15 ч до 16 ч 20 мин).

Динамика среднесуточных величин после курса ПНГ характеризуется приростом мезора у всех исследуемых величин, однако значимое увеличение FVC и FEV_1 объясняется, скорее всего, таким же статистически достоверным ростом мезора бронхиальной проходимости средних (FEV_{50}) и мелких (FEV_{75}) бронхов (рис. 2).

Динамика параметров внешнего дыхания у выделенных при индивидуальной аппроксимации хронотипов обнаруживает различную стратегию адаптации на воздействие нормобарической гипоксии. Ритмическая структура утренней подгруппы характеризуется достоверным дрейфом акрофазы на послеполуденные часы при незначительных колебаниях амплитуды и мезора. Показатели ЖЕЛ и бронхиальной проходимости в вечерней подгруппе реагируют достоверным приростом мезора и амплитуды, в то время как смещение акрофазы не выходит за пределы доверительных интервалов исходных величин. Реакция у лиц с дневным хронотипом промежуточная. Пример динамики FVC представлен на рис. 3. Мнения исследователей о взаимодействии и взаимовлиянии качественных и количественных характеристик ритмов в норме и патологии неоднозначны [16], приводятся гипотезы о пластичности ритмов [17] и их устойчивости в зависимости от уровня амплитуды, дрейфа или стабильности акрофазы [14]. Наличие утреннего хронотипа внешнего дыхания, преимущественно у больных с бронхообструктивным синдромом [2], подтверждается нашими данными и тем, что изменение ритма после курса ПНГ происходит наиболее энергоемким путем. Результаты, полученные в нашем исследовании, показывают позитивную роль нормобарической гипокситерапии в нормализации ритмической структуры аппарата внешнего дыхания и необходимость индивидуального подхода в оценке биоритмов в проведении хронотерапии БА.

Выводы

1. Временная структура объемных и скоростных показателей внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой характеризуется циркадианными и внутрисуточными 16- и 12-часовыми ультрадианными ритмами, акрофазы которых расположены с 10 до 17 ч и вместе с доверительными интервалами перекрывают диапазон с 8 до 24 ч.
2. По результатам индивидуальной аппроксимации выделены утренний, дневной и вечерний хронотипы со строгой циркадианной организацией, взаимодействие которых может объяснять внутрисистемный десинхроноз общегрупповых показателей внешнего дыхания.
3. Результатом воздействия прерывистой нормобарической гипокситерапии является исчезновение ультрадианной ритмики, что свидетельствует о процессах стабилизации в системе управления и координации временной структуры; синхронизация общегрупповых ритмических составляющих при достоверном приросте среднесуточного уровня жизненной емкости легких, снижении сопротивления бронхов среднего и мелкого калибра.
4. Объемные и скоростные параметры пациентов, относящихся к утреннему хронотипу, реагируют

достоверным смещением акрофазы на послеполуденные часы при незначительных изменениях количественных показателей ритма — амплитуды и мезора. Динамика ритмических колебаний в вечерней подгруппе, наоборот, характеризуется значимым изменением амплитудно-мезорных величин, в то время как смещение акрофаз недостоверно.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Саркисов Д.С.* Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. М.: Медицина; 1987.
2. *Азизов А.Д., Убайдулаев А.М., Ливерко И.В.* Десинхроноз дыхательной системы у больных хроническим бронхитом. Пульмонология 1996; 4: 66–69.
3. *Kleitman N.* Sleep and wakefulness. Chicago: Univ. Chicago Press; 1963.
4. *Агаджанян Н.А., Елфимов А.И., Радыш И.В.* Циркадианные ритмы дыхательной системы человека при адаптации к условиям высокогорья. В кн.: Тезисы докладов Международной конф. "Механизмы функционирования висцеральных систем", посвящ. 150-летию И.П.Павлова. СПб.; 1999.
5. *Кривощеков С.Г.* Компенсаторные механизмы регуляции при интервальной нормобарической гипоксии. В кн.: Материалы Второй Всероссийской конф. "Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция". М.: БЭБиМ; 1999. 36.
6. *Меерсон Ф.З.* Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.; 1993.
7. Piehl Aulin K., Svedenhag J., Berglund B., Saltin B. Scand. J. Med. Sci. Sports 1998; 8 (3): 132–137.
8. Колчинская А.З. Адаптация к гипоксии-эффективное средство повышения работоспособности, профилактики, лечения и реабилитации. В кн.: Прерывистая нормобарическая гипокситерапия. М.: ПАИМС; 1997; т. 1: 126–144.
9. Поддубная Р. Ю., Гринева О. В., Быков А.Т.,Чижов А.Я. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия в комплексе санаторно-курортного лечения и реабилитации лиц с бронхолёгочной патологией. В кн.: Прерывистая нормобарическая гипокситерапия. М.; 1999; т. 3: 215.
10. Сильвестров В.П., Крысин Ю.С., Коваленко С.А. Импульсная гипоксия с использованием гелия при лечении хронического обструктивного бронхита. В кн.: Материалы VIII Российского съезда терапевтов. Н. Новгород; 1998. 20–21.
11. Ашофф Ю. Биологические ритмы: Пер. с англ. М.: Мир; 1984; т. 1–2.
12. Оранский И.Е. Природные лечебные факторы и биологические ритмы. М.: Медицина; 1988.
13. Алякринский Б.С. Биоритмологические критерии адаптации. В кн.: Хронобиология и хронопатология. М.; 1981/: 21–22.
14. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. М.: Наука; 1986.
15. Nelson W., Liang Tong J., Lee J.K., Halberg F. Methods for cosinor-rhythmometry. Chronobiologia 1979; 6: 305–323.
16. Путилов А.А.."Совы", "жаворонки" и другие. Новосибирск: Изд-во Новосибир. Ун-та; М.: Совершенство; 1997.
17. Моисеева Н.И., Сысуев В.М. Временная среда и биологические ритмы. Наука; 1981.

Поступила 30.05.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.248–08

В.М.Провоторов, Я.Е.Львович, В.В.Кузнецов, Н.Ю.Полевой

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОСЕТЕВОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

Кафедра факультетской терапии ВГМА им. Н.Н.Бурденко,
Кафедра САПРИС Воронежского государственного технического университета

NEURAL NETWORK MODELING IN TREATMENT OF VARIOUS-AGE PATIENTS WITH ASTHMA

V.M.Provotorov, Ya.E.Lvovitch, V.V.Kuznetsov, N.Yu.Polevoy

Summary

The paper is concerned with bronchial asthma clinical features. Complications, co-existing diseases, clinical and pathogenic types of asthma are considered. Three hundred patients were examined. Treatment results were analyzed and commented. An improvement in the treatment of asthma patients using neural networks is offered.

Резюме

Обсуждаются вопросы различия в клинической картине бронхиальной астмы (БА) у 300 больных разного возраста с учетом наличия осложнений, сопутствующих заболеваний и клинико-патогенетических вариантов; приводятся комментарии по результатам лечения больных и предлагается способ оптимизации лечения больных БА различного возраста с применением нейросетевого моделирования.