

УДК 616.248:612.216.2/.225

Д.Л.Нахамчен

ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С РЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,
Благовещенск*

РЕЗЮМЕ

С целью определения особенностей регуляции дыхания и их взаимосвязи с реактивностью дыхательных путей у больных бронхиальной астмой (БА) в зависимости от наличия и степени выраженности бронхоконстрикторной реакции на экзогенный стимул обследованы 35 больных различной степени тяжести и 6 здоровых лиц с использованием спирометрии, комплекса бронхопровокационных проб, спироинтервалометрии и регистрации паттерна дыхания. В результате исследования установлены признаки напряжения механизмов центральной регуляции дыхания у больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП). Выявленные изменения позволяют разработать критерии диагностики ХГДП у больных БА без использования агрессивных бронхоконстрикторных проб. Определена специфичность изменений в системе регуляции дыхания относительно свойств провокатора бронхоконстрикции.

Ключевые слова: бронхиальная астма, регуляция дыхания, реактивность дыхательных путей.

SUMMARY

D.L.Nakhamchen

CONTROL OF BREATHING PECULIARITIES AND THEIR INTERRELATION WITH AIRWAY RESPONSIVENESS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

To identify the control of breathing peculiarities and their interrelation with airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma (BA) depending on the presence and degree of intensity of bronchoconstrictor reaction to exogenous stimulus, 35 patients with BA of different severity and 6 healthy persons were examined by spirometry, a complex of bronchial provocation tests, spirointervalmetry and registration of breathing pattern. The signs of exertion of central breathing regulation mechanisms in BA patients with cold airway hyperresponsiveness (CAHR) were found out.

The identified changes allow to develop criteria of CAHR diagnostics in BA patients without the use of aggressive bronchoconstrictor tests. The specificity of changes in the breathing control system concerning the properties of a bronchoconstriction provoker was determined.

Key words: bronchial asthma, control of breathing, airway responsiveness.

Бронхиальная астма (БА) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, которым, по данным различных авторов, страдают от 5 до 8% населения [3, 4, 14]. Кардинальным клинико-функциональным признаком БА является преходящая обструкция дыхательных путей [1, 4]. Среди триггерных факторов, приводящих к бронхоспазму и обострениям у больных БА, важное место занимает холодный воздух [11, 12]. Холодовая гиперреактивность дыхательных путей (ХГДП) весьма распространена в популяции больных БА на территориях с континентальным климатом [9].

Наряду с такими известными патофизиологическими механизмами формирования гиперреактивности дыхательных путей как воспаление, нарушение кальциевого гомеостаза, генетическая предрасположенность, важная роль в модулировании реакции дыхательных путей на экзогенные раздражители может принадлежать механизмам регуляции дыхания [2, 6]. Е.В.Ермаковой [5] показано, что у больных с ХГДП имеют место особенности биоэлектрической активности головного мозга, ассоциированные с наличием и степенью выраженности реакции дыхательных путей на холодовой стимул. В то же время отсутствуют данные о взаимосвязи изменений бронхиальной реактивности с объемно-временной структурой дыхательного цикла и другими характеристиками функционального состояния дыхательного центра, отражающими инспираторный драйв.

Цель исследования состояла в определении особенностей регуляции дыхания и их взаимосвязи с реактивностью дыхательных путей у больных БА в зависимости от наличия и степени выраженности

Материалы и методы исследования

Обследовано 6 здоровых лиц и 35 больных БА, из них 14 пациентов (40%) с легким персистирующим течением и 21 больной (60%) со среднетяжелым персистирующим течением заболевания. С позиции оценки фармакотерапевтического контроля астмы у всех больных на момент исследования было достигнуто контролируемое или частично контролируемое течение болезни. Общая совокупность больных БА была разделена по признаку наличия ХГДП (14 пациентов) или ее отсутствия (21 пациент). Средний возраст больных без ХГДП составил $33 \pm 2,4$ лет, вес $76,4 \pm 3,8$ кг, рост $166 \pm 1,8$ см. Средний возраст больных с наличием ХГДП составил $36 \pm 3,4$ лет, вес $78,8 \pm 6,1$ кг, рост $166 \pm 3,8$ см. Средний возраст здоровых составил $21 \pm 0,2$ лет, вес $69 \pm 6,06$ кг, рост $173 \pm 4,9$ см.

Ритмика дыхательного центра оценивалась при помощи спироинтервалометрии с регистрацией паттерна дыхания на базе инструментального комплекса для кардиореспираторных исследований фирмы «Эрих Егер» (Германия). Исследование проводилось в положении сидя в расслабленном состоянии посредством регистрации спокойного дыхания через рот на протя-

жении 15 минут, измерялись скоростные и объемно-временные характеристики вдыхаемого и выдыхаемого воздуха пневмотахометрической трубкой, носовое дыхание исключалось наложением носового зажима. Регистрируемые сигналы оцифровывались блоком аналого-цифрового преобразователя, дальнейшая их обработка происходила в цифровой форме с помощью ЭВМ специально разработанной программой. Диалоговое окно программы позволяло контролировать качество получаемого сигнала в режиме реального времени (рис.). Регистрировались и вычислялись следующие параметры спироинтервалометрии и паттерна дыхания: дыхательный объем (ДО, л), длительность дыхательного цикла (T_0 , с), время вдоха ($T_{вд}$, с), время выдоха ($T_{выд}$, с), частота дыхания (ЧД, в 1 мин.), минутный объем дыхания (МОД, л), эффективное время вдоха ($T_{вд}/T_0$), эффективное время выдоха ($T_{выд}/T_0$), средние скорости вдоха ($ДО/T_{вд}$, л/с) и выдоха ($ДО/T_{выд}$, л/с), максимальные скорости вдоха (V_i , л/с) и выдоха (V_e , л/с), математическое ожидание (М), дисперсия (D) и среднеквадратичное отклонение (СКО) продолжительности дыхательного цикла.

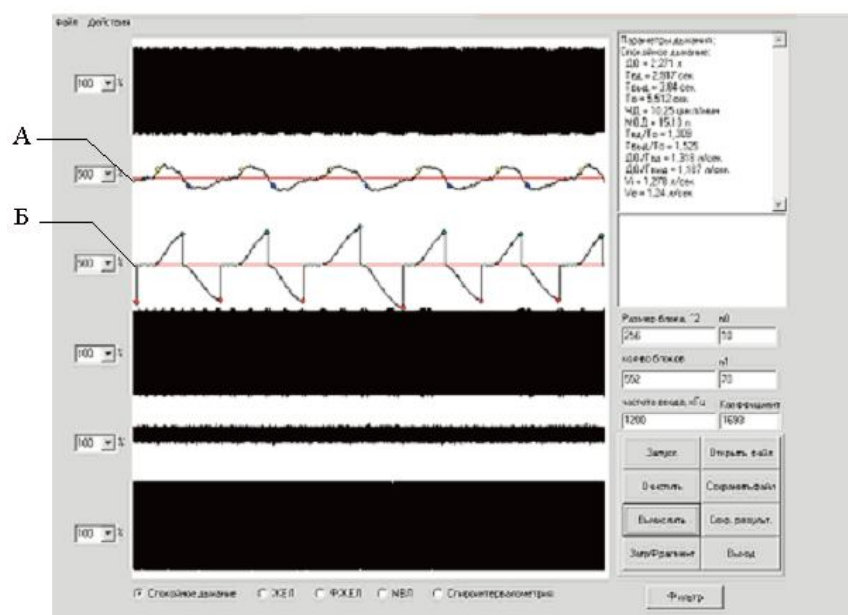


Рис. Диалоговое окно программы для регистрации и обработки спироинтервалометрии и паттерна дыхания. А – кривая «объем», Б – кривая «поток».

Исследование вентиляционной функции легких проводилось путем определения параметров кривой «поток-объем» форсированного выдоха по стандартной методике на аппарате «Флоускрин» фирмы «Эрих Егер» (Германия). Для анализа были использованы следующие параметры спирометрии: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ПОС – пиковая объемная скорость выдоха; МОС₅₀ – мгновенная объемная скорость на уровне 50% форсированной жиз-

ненной емкости легких; МОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75% форсированной жизненной емкости легких.

Реактивность дыхательных путей изучалась посредством комплекса бронхопровокационных проб. Холодовая бронхопровокационная проба проводилась путем изокапнической гипервентиляции холодным воздухом [7, 8]. Гипервентиляция осуществлялась в течение трех минут охлажденной до -20°C смесью, содержащей до 5% CO_2 . Заданный уровень вентиляции

составлял 60% должной максимальной вентиляции легких, рассчитанной для каждого пациента. Вентиляционная функция легких до и после холодовой провокации (на 1 и 5 минутах восстановительного периода) оценивалась по данным кривой «поток-объем» форсированного выдоха, вычислялась разность показателей по отношению к исходным значениям (Δ , %).

Исследование реактивности дыхательных путей к осмотическому стимулу выполнялось посредством последовательных ингаляций аэрозолем изотонического раствора натрия хлорида, затем аэрозолем дистиллированной воды длительностью по три минуты каждая [10]. Контрольное исследование кривой «поток-объем» форсированного выдоха выполнялось перед началом провокации, на первой минуте после прекращения каждой из ингаляций и на пятой минуте восстановительного периода после ингаляции аэрозолем дистиллированной воды.

Степень обратимости обструкции определялась при помощи ингаляционных бронходилатационных проб с применением адреномиметика (А) фенотерола гидробромида и м-холинолитика (М) ипратропия бромида.

Все методики выполнялись согласно требованиям к подготовке и проведению исследований функции внешнего дыхания и одобрены комитетом по биомедицинской этике учреждения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью непарного критерия Стьюдента (t), достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Взаимосвязь между показателями определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r) [13].

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов спирометрии форсированного выдоха не выявил отличий средних значений между группами больных БА (табл. 1). Из данных, представленных в табл. 1, виден высокий уровень достоверности отличий реакции дыхательных путей к холодному воздуху группы больных БА с ХГДП по сравнению с группой больных без ХГДП и здоровых лиц.

Таблица 1

Показатели вентиляционной функции легких и реакции дыхательных путей к холодному воздуху у здоровых лиц и больных БА

Показатели	Группа здоровых	Больные БА без ХГДП	Больные БА с ХГДП	p
ОФВ ₁ , л/с	4,09±0,32	3,14±0,24*	2,80±0,32**	>0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	88,31±2,19	71,67±4,15*	70,74±2,28***	>0,05
ПОС, л/с	9,43±1,15	8,11±0,83	6,88±0,8*	>0,05
МОС ₅₀ , л/с	5,78±0,78	3,48±0,38**	2,70±0,36**	>0,05
МОС ₂₅₋₇₅ , л/с	5,16±0,61	3,10±0,35***	2,33±0,29***	>0,05
Δ ОФВ ₁ ХВ, %	-2,31±1,08	-2,74±0,74	-23,20±3,18***	<0,001
Δ ОФВ ₁ /ФЖЕЛ ХВ, %	-0,45±1,13	-0,50±1,13	-11,29±3,81*	<0,001
Δ ПОС ХВ, %	1,85±4,12	0,03±1,62	-20,87±3,35***	<0,001
Δ МОС ₅₀ ХВ, %	-9,02±3,36	-6,15±3,36	-35,95±4,90***	<0,001
Δ МОС ₂₅₋₇₅ ХВ, %	-5,59±4,93	-6,39±2,28	-35,44±5,12***	<0,001

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – уровень значимости различий в сравнении с группой здоровых; p – достоверность различий между группами больных БА с ХГДП и без нее; ХВ – в ответ на изокапническую гипервентиляцию холодным воздухом.

Больные БА с ХГДП имели и более выраженный прирост показателей бронхиальной проходимости в ответ на введение бронхолитических препаратов (табл.2), что свидетельствовало о более высоком уровне лабильности бронхиального дерева, чем у больных БА без ХГДП, при отсутствии отличий в исходном уровне вентиляционной функции легких.

При оценке результатов исследования паттерна

спокойного дыхания у больных БА с ХГДП по сравнению со здоровыми лицами выявлено статистически достоверное укорочение вдоха ($0,37 \pm 0,01$ и $0,41 \pm 0,01$ с, соответственно, $p < 0,01$), удлинение выдоха ($0,63 \pm 0,01$ и $0,59 \pm 0,01$ с, соответственно, $p < 0,01$) и тенденция к увеличению максимальной скорости вдоха (табл. 3). Это можно объяснить имевшейся обструкцией дыхательных путей вне приступа. Больным,

преодолевая обструкцию, приходилось развивать большее мышечное усилие на вдохе, укорачивая его продолжительность и развивая при этом большую скорость. Увеличение времени выдоха также связано с обструкцией дыхательных путей.

О напряжении механизмов центральной регуляции дыхания у больных с наличием ХГДП свидетель-

ствует большая вариабельность ритма дыхания, чем в других группах, что наглядно демонстрировало достоверное различие показателя среднеквадратичного отклонения в этой группе с показателем в группе больных БА без ХГДП ($0,86 \pm 0,13$ и $0,56 \pm 0,06$, соответственно, $p < 0,01$) (табл. 3).

Таблица 2

Показатели реактивности дыхательных путей у больных БА

Показатели	Больные БА без ХГДП	Больные БА с ХГДП	p
ΔO_{FV_1} М, %	$7,37 \pm 1,88$	$23,26 \pm 11,82$	$< 0,05$
ΔMOC_{50} М, %	$18,51 \pm 4,74$	$41,11 \pm 16,49$	$< 0,05$
ΔO_{FV_1} А, %	$8,09 \pm 2,89$	$14,83 \pm 3,69$	$> 0,05$
ΔMOC_{50} А, %	$26,35 \pm 6,63$	$33,23 \pm 6,27$	$> 0,05$
ΔO_{FV_1} ДВ, %	$-5,20 \pm 3,42$	$-2,95 \pm 0,95$	$> 0,05$
ΔMOC_{50} ДВ, %	$-7,72 \pm 5,03$	$-7,06 \pm 3,50$	$> 0,05$

Примечание: p – достоверность различий между группами больных БА с ХГДП и без нее; М – в ответ на ингаляцию м-холинолитика; А – в ответ на ингаляцию адrenomиметика; ДВ – в ответ на ингаляцию аэрозоля дистиллированной воды.

Таблица 3

Различие средних значений показателей спироинтервалографии и паттерна дыхания здоровых лиц и больных БА

Показатели	Группа здоровых	Больные БА без ХГДП	Больные БА с ХГДП	p
ДО, л	$0,85 \pm 0,07$	$0,93 \pm 0,04$	$0,93 \pm 0,04$	$> 0,05$
Твд, с	$1,55 \pm 0,16$	$1,58 \pm 0,07$	$1,61 \pm 0,16$	$> 0,05$
Твыд, с	$2,32 \pm 0,29$	$2,65 \pm 0,15$	$2,75 \pm 0,13$	$> 0,05$
То, с	$3,88 \pm 0,46$	$4,23 \pm 0,20$	$4,36 \pm 0,21$	$> 0,05$
ЧД, в 1 мин	$16,76 \pm 2,05$	$14,58 \pm 0,87$	$13,83 \pm 1,20$	$> 0,05$
МОД, л	$13,76 \pm 1,21$	$13,27 \pm 0,93$	$12,53 \pm 1,07$	$> 0,05$
Твд/То	$0,41 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,01^*$	$> 0,05$
Твыд/То	$0,59 \pm 0,01$	$0,62 \pm 0,01$	$0,63 \pm 0,01^*$	$> 0,05$
ДО/Твд, л/с	$0,57 \pm 0,05$	$0,61 \pm 0,02$	$0,61 \pm 0,03$	$> 0,05$
ДО/Твыд, л/с	$0,39 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,02$	$> 0,05$
V_i , л/с	$0,79 \pm 0,05$	$0,86 \pm 0,03$	$0,87 \pm 0,04$	$> 0,05$
V_e , л/с	$0,74 \pm 0,06$	$0,70 \pm 0,03$	$0,72 \pm 0,03$	$> 0,05$
М	$3,87 \pm 0,45$	$4,32 \pm 0,21$	$4,36 \pm 0,21$	$> 0,05$
D	$0,33 \pm 0,09$	$0,38 \pm 0,09$	$0,94 \pm 0,31$	$< 0,05$
СКО	$0,55 \pm 0,08$	$0,56 \pm 0,06$	$0,86 \pm 0,13$	$< 0,01$

Примечание: * – $p < 0,05$ – уровень значимости различий в сравнении с группой здоровых лиц; p – достоверность различий между группами больных БА с ХГДП и без нее.

В группе больных БА с ХГДП выявлена прямая положительная линейная корреляция ($r = 0,73$, $p < 0,01$) между реакцией дыхательных путей на адrenomиметик и средней скоростью спокойного вдоха, отражаю-

щей интенсивность инспираторного драйва со стороны дыхательного центра: чем выше реактивность бронхиального дерева, тем «активней» спокойный вдох.

Корреляционный анализ показал, что у здоровых лиц и у больных БА без ХГДП существует прямая связь между показателями бронхиальной проходимости (ОФВ₁) и параметрами паттерна спокойного дыхания (ДО) ($r=0,89$, $r=0,75$, соответственно, $p<0,05$). У больных БА с ХГДП данная взаимосвязь терялась, что свидетельствовало об изменении взаимоотношений в системе регуляции дыхания у больных БА с ХГДП. У здоровых лиц выявлена прямая корреляционная связь между показателями реактивности дыхательных путей и объемно-временными параметрами паттерна спокойного дыхания, в то время как в общей совокупности больных БА эта взаимосвязь исчезала. Более того, у больных БА с ХГДП она приобретала обратный характер: установлена высокая степень отрицательной корреляции показателя ДО/Твд с падением ОФВ₁ в ответ на провокацию холодным воздухом ($r=-0,61$, $p<0,01$). Данную взаимосвязь можно использовать для разработки критерия диагностики ХГДП у больных БА без проведения бронхоконстрикторных проб, регистрируя паттерн спокойного дыхания. Необходимо отметить, что взаимосвязей между объемно-временными параметрами спокойного дыхания и реакцией бронхиального дерева на гипоосмолярный стимул выявлено не было.

Полученные данные позволяют судить о существовании тесных взаимосвязей между реактивностью бронхиального дерева и объемно-временной структурой дыхательного цикла и другими характеристиками, отражающими функциональное состояние дыхательного центра. Полученные данные о системе регуляции дыхания у больных БА демонстрируют специфичность изменений относительно наличия реакции к холодному воздуху.

Выводы

1. У больных БА с ХГДП выявлены изменения паттерна спокойного дыхания: укорочение вдоха, удлинение выдоха и тенденция к увеличению максимальной скорости вдоха, сопровождающиеся большей вариабельностью ритма дыхания, чем у больных БА без ХГДП, что говорит о напряжении механизмов центральной регуляции дыхания у больных этой группы.
2. Существование обратной корреляционной связи между наличием и степенью выраженности бронхоконстрикторной реакции на холодную провокацию и показателями объемно-временной структуры дыхательного цикла свидетельствует о взаимозависимости регуляции дыхания с ХГДП у больных БА.
3. Параметры паттерна дыхания можно использовать для разработки способов прогнозирования измененной реактивности дыхательных путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бреслав И.С., Исаев Г.Г. Физиология дыхания. СПб.: Наука, 1994. 680 с.
2. Бреслав И.С., Ноздрачев А.Д. Дыхание. Висцеральный и поведенческий аспекты. СПб.: Наука, 2005. 309 с.
3. Гершвин М.Э. Бронхиальная астма. М.: Медицина, 1984. 386 с.
4. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. 2009. Режим доступа: <http://www.ginasthma.com>.
5. Ермакова Е.В., Перельман Ю.М. Особенности пространственной организации биоэлектрической активности головного мозга у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2008. Вып.29. С.22–25.
6. Крылов А.А. Клинические синдромы слабости дыхательного центра // Клин. медицина. 1999. №9. С.59–61.
7. Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Диагностика холодовой гиперреактивности дыхательных путей: методические рекомендации. Благовещенск, 1998. 8 с.
8. Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Методика комбинированной диагностики нарушений кондиционирующей функции и холодовой гиперреактивности дыхательных путей // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2002. Вып.12. С.22–28.
9. Перельман Ю.М. Актуальные аспекты экологической физиологии дыхания // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2001. Вып. 8. С.20–26.
10. Приходько А.Г. Реакция дыхательных путей на гипоосмолярный стимул // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2005. Вып.21. С.47–52.
11. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Прозорова А.В. Изменения реактивности дыхательных путей в процессе естественного развития бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2006. Вып.23 (приложение). С.38–42.
12. Приходько А.Г., Колосов А.В. Особенности холодовой реактивности дыхательных путей у больных с болезнями органов дыхания // Пульмонология. 2008. №1. С.69–74.
13. Ульянычев Н.В. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека. Новосибирск: Наука, 1993. 246 с.
14. Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма. Л.: Мед. информ. агентство, 1996. С.462.

Поступила 07.12.2010

Дмитрий Леонидович Нахамчен, аспирант,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22;
Dmitry L. Nakhamchen,
22 Kalinin Str., Blagoveshchensk, 675000;
E-mail: cfpd@amur.ru