

УДК 616.24-008.811.6-036.12:616-073.173

DOI: 10.12737/article\_5a1f6270ce0570.73479912

**СОСТОЯНИЕ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ****И.В.Кострова, О.Б.Приходько, С.А.Горячева**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95*

**РЕЗЮМЕ**

Изучение временной организации функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких различной степени тяжести является актуальной проблемой диагностики десинхронозов. Цель нашего исследования состояла в изучении циркадианных ритмов функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения. В результате выявлены не только количественные, но и качественные нарушения функции внешнего дыхания. Зарегистрированы три типа биоритмов – дневной, вечерний и утренний. Минимальные значения параметров функции внешнего дыхания регистрировались у пациентов с утренним, патологическим типом биоритма. У больных с тяжелым течением заболевания на фоне более низких медиан спирографических показателей выявлены и статистически значимые различия у пациентов с дневным и вечерним типами биоритмов, что свидетельствовало о снижении адаптационных возможностей дыхательной системы.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, типы биоритмов респираторной системы.

**SUMMARY****STATE OF CIRCADIAN RHYTHMS OF LUNG FUNCTION IN PATIENTS WITH SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE****I.V.Kostrova, O.B.Prikhodko, S.A.Goryacheva**

*Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

Investigation of timing organization of lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease of different severity is an important problem in the diagnosis of desynchronization. We aimed to study circadian rhythms of lung function in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. As a result, not only quantitative, but also qualitative disorders of lung function were revealed. There were registered three types of biorhythms: day, evening and morning. Minimum values of lung function parameters were recorded in patients with pathological morning type of biorhythms. In patients with the severe course against the background of lower medians of spirometric indices, statistically significant differences were also revealed in

patients with day and evening types of biorhythms, which indicated a decrease in the adaptive capabilities of the respiratory system.

*Key words:* chronic obstructive pulmonary disease, types of biorhythms of the respiratory system.

В большинстве проведенных эпидемиологических исследований показан неуклонный рост заболеваемости и смертности от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). По данным разных ученых, эта болезнь поражает от 4-6% до 10-25% взрослого населения, как в развитых, так и развивающихся странах [1, 2, 6].

В последнее время во всем мире отмечается повышенный интерес к изучению циркадианных ритмов различных функциональных систем организма, как в норме, так и при патологии [3, 4, 5, 7, 8]. Анализ временного согласования процессов на разных уровнях организма человека уже позволил разработать новые достаточно простые, но эффективные методы диагностики по виду, характеру и степени десинхронозов, фиксировать ранние признаки развития патологии, оценивать и прогнозировать эффективность лечебного воздействия.

Целью нашего исследования явилось изучение временной организации функции внешнего дыхания и ее нарушений у больных с тяжелым течением ХОБЛ.

**Материалы и методы исследования**

Выполненная работа основана на результатах комплексного обследования больных ХОБЛ, находившихся на стационарном лечении в специализированном пульмонологическом отделении Амурской областной клинической больницы. В исследование были включены 29 пациентов с тяжелым течением ХОБЛ и 15 практически здоровых лиц – 9 мужчин и 6 женщин, средний возраст которых составил  $53,1 \pm 2,8$  лет, без клинических признаков острых и хронических заболеваний дыхательных путей и неотягощенным анамнезом по болезням органов дыхания (контрольная группа).

Функцию внешнего дыхания оценивали при помощи спирографа Fucuda (Япония) 4 раза в сутки (в 06.00, 12.00, 18.00 и 24.00) двое суток подряд. Показатели вносили в специально разработанный протокол исследования циркадианных ритмов функции внешнего дыхания у больных бронхолегочными заболеваниями (рационализаторское предложение №1596, зарегистрированное БРИЗ АГМА 16.12.2005 г.).

Для оценки параметров суточных ритмов медико-

биологических показателей использовался косинор-анализ, предложенный F.Halberg (1969). В результате анализа определялись следующие параметры: мезор (М), амплитуда (А), фаза (Ф). Мезор – величина, соответствующая среднему значению полезного сигнала. Величина мезора свидетельствует о количественной стороне процесса. Амплитуда – наибольшее отклонение сигнала от мезора. Амплитуда является качественным показателем и отражает состояние устойчивости системы в связи с включением новых регуляторных механизмов или влияния сильных внешних агентов. Фаза – момент цикла, когда регистрируется конкретная величина сигнала. Момент наибольшего подъема называют акрофазой, а момент наибольшего спада – батифазой. Длительность цикла принимают за 360°. При суточном цикле в 24 часа каждый час равен 15°.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Исходя из данных усреднено-группового косинор-анализа выявлено, что у здоровых лиц доверительные интервалы акрофаз ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ПОС, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub> регистрировались в дневные часы, МОС<sub>75</sub> – в вечернее время (табл. 1).

У больных с тяжелым течением ХОБЛ было выявлено нарушение циркадианной организации дыхательной системы. Это проявлялось в смещении акрофаз суточных ритмов ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ПОС, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub> на более позднее время; доверительный интервал акрофазы МОС<sub>75</sub> регистрировался помимо вечерних часов и в дневные, что расходилось с данными контрольной группы (табл. 1). Одновременно происходило понижение среднесуточного уровня, уменьшение амплитуды суточных колебаний параметров функции внешнего дыхания.

Анализ частоты распределения индивидуальных акрофаз суточных ритмов спирографических показате-

лей у каждого обследуемого позволил установить у 80% здоровых лиц наличие дневного типа биоритма респираторной системы. У 20% практически здоровых людей отмечался вечерний тип биоритма. У здоровых лиц синхронизации динамических изменений функции органов дыхания не было. Например, для здоровых не характерно одновременное ухудшение даже в пределах нормальных величин проходимости дистальных и проксимальных бронхов. Как правило, повышение сопротивления движению воздуха в крупных бронхах не сопровождалось снижением проходимости дистальных бронхов, и наоборот, что создает лучшие условия для приспособления функции бронхов к изменяющимся факторам внешней среды.

При анализе индивидуальных параметров циркадианных ритмов функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ тяжелого течения было выявлено три типа биоритма дыхательной системы – дневной, вечерний и утренний. Также отмечалась патологическая синхронизация суточных ритмов показателей функции внешнего дыхания у 86,2% пациентов.

Таким образом, приспособительная перестройка циркадианных ритмов при ХОБЛ переходила в патологическое состояние – болезнь, и включала в себя некоторым образом координированные изменения нескольких параметров: уровня, акрофаз, амплитуды и степени внутренней синхронизации ритмов отдельных функций.

При изучении состояния функции внешнего дыхания в зависимости от типа биоритма респираторной системы у здоровых лиц и больных ХОБЛ и от степени тяжести заболевания нами было выявлено, что у здоровых лиц с вечерним типом биоритма параметры ПОС, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>75</sub> были достоверно ниже, чем у обследованных с дневным типом биоритма (табл. 2).

**Таблица 1**

**Данные усредненно-группового косинор-анализа функции внешнего дыхания у здоровых лиц и больных ХОБЛ тяжелого течения**

Группы	Показатели функции внешнего дыхания						
	ОФВ <sub>1</sub>	ЖЕЛ	ФЖЕЛ	ПОС	МОС <sub>25</sub>	МОС <sub>50</sub>	МОС <sub>75</sub>
Здоровые лица (n=15)	13 ч 59 мин <u>18 ч 51 мин</u> 96,1±1,13* 1,55–3,38** r=0,421	13 ч 13 мин <u>17 ч 29 мин</u> 97,1±0,73* 2,01–3,52** r=0,74	13 ч 39 мин <u>17 ч 43 мин</u> 94,6±0,72* 2,18–3,39** r=0,77	14 ч 31 мин <u>18 ч 58 мин</u> 74,3±2,14* 1,64–4,1** r=0,55	12 ч 52 мин <u>17 ч 30 мин</u> 85,1±1,79* 1,31–2,73** r=0,54	15 ч 49 мин <u>18 ч 11 мин</u> 74,1±2,5* 2,72–4,44** r=0,02	19 ч 29 мин <u>22 ч 42 мин</u> 79,2±1,94* 2,02–4,27** r=-0,33
Тяжелое течение ХОБЛ (n=29)	17 ч 25 мин <u>22 ч 46 мин</u> 39,9±1,45 0,24–2,47 r=0,21	14 ч 20 мин <u>19 ч 08 мин</u> 61,0±2,9 0,04–1,77 r=0,1	12 ч 55мин <u>21 ч 30 мин</u> 56,8±2,85 0,04–1,98 r=0,18	17 ч 26 мин <u>23 ч 39 мин</u> 44,2±2,38 0,1–2,41 r=0,6	17 ч 24 мин <u>22 ч 09 мин</u> 27,2±2,04 0,3–2,17 r=0,25	17 ч 12 мин <u>23 ч 31 мин</u> 21,6±2,16 0,15–1,84 r=0,19	13 ч 01 мин <u>23 ч 10 мин</u> 15,6±1,38 0,15–1,57 r=0,11

*Примечание:* в числителе – доверительный интервал акрофазы; в знаменателе – (\*) – оценка мезора для группы, (\*\*) – доверительный интервал амплитуды, r – коэффициент корреляции.

Таблица 2

**Сопоставление показателей функции внешнего дыхания у здоровых лиц и больных тяжелым течением ХОБЛ в зависимости от типа биоритма респираторной системы**

Группы	Показатели функции внешнего дыхания						
	ОФВ <sub>1</sub>	ЖЕЛ	ФЖЕЛ	ПОС	МОС <sub>25</sub>	МОС <sub>50</sub>	МОС <sub>75</sub>
Здоровые лица (n=15)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	$\frac{2-3}{*}$	$\frac{2-3}{*}$	p>0,05	$\frac{2-3}{*}$
Тяжелое течение ХОБЛ (n=29)	$\frac{2-1, 3-1}{*}$	2-1, 3-1, $\frac{2-3}{*}$	2-1, 3-1, $\frac{2-3}{*}$	2-1, 3-1, $\frac{2-3}{*}$	2-1, 3-1, $\frac{2-3}{*}$	2-1, 3-1, $\frac{2-3}{*}$	2-1, 3-1, $\frac{2-3}{*}$

*Примечание:* в числителе – различия между показателями типов биоритма в течение суток: 1 – утренний тип, 2 – дневной тип, 3 – вечерний тип; \* – p<0,05 – статистически значимое различие между показателями утреннего, дневного и вечернего типов в каждой группе (использован критерий Фридмана с последующим проведением множественных сравнений критерием Ньюмена–Кейлса).

В группе пациентов с тяжелым течением заболевания были выявлены наименьшие значения спирографических показателей среди обследованных с утренним типом биоритма дыхательной системы. Кроме этого, у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ выявлены и статистически значимые различия в показателях дневного и вечернего типов.

Таким образом, у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ выявлено три типа биоритмов дыхательной системы. Минимальные значения параметров функции внешнего дыхания регистрировались у пациентов с утренним, патологическим типом биоритма. Среди больных с тяжелым течением заболевания на фоне более низких медиан спирографических показателей выявлены и статистически значимые различия у пациентов с дневным и вечерним типами биоритмов, что свидетельствовало о снижении адаптационных возможностей дыхательной системы.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бардов В.С., Приходько О.Б. Иммуноterapia респираторных инфекций у пациентов с ХОБЛ // Аллергология и иммунология. 2014. Т.15, №1. С.40.
2. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Савинова Т.А., Горячева С.А. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с множественной миеломой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып.49. С.59–64.
3. Кострова И.В., Приходько О.Б. Применение тиотропия бромиде у больных хронической обструктивной болезнью легких с учетом циркадианных ритмов дыхания // Материалы VI Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / под общ. ред. чл.-корр. РАН В.П.Колосова. Благовещенск. 2015. С.94–97.
4. Кострова И.В., Приходько О.Б. Циркадианные ритмы бронхолегочной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких // Актуальные вопросы терапевтической практики: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. Хабаровск, 2016. С.41–45.
5. Кострова И.В., Приходько О.Б., Горячева С.А. Преимущества тиотропия бромиде в лечении хрониче-

ской обструктивной болезни легких // Наука и образование: проблемы стратегии и развития. 2016. №1. С.33–35.

6. Пронина Е.Ю. Вершина айсберга: эпидемиология ХОБЛ (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. 2011. Т.4, №3. С.18–23.

7. Kostrova I.V., Prikhodko O.B., Goryacheva S.A. Effect of tiotropium bromide on external respiration function of patients with chronic obstructive pulmonary disease, taking into account circadian rhythms of breath / Proceedings of the XII Russian-Chinese biomedical forum «Innovative treatment methods in traditional Russian and Chinese medicine» // Amur Medical Journal. 2015. №2(10). С.124–127.

8. Kostrova I.V., Prikhodko O.B. Circadian rhythms of the respiratory system in patients with chronic obstructive pulmonary disease, depending on the severity of the disease. In: Proceedings of the XIII Russian-Chinese biomedical forum “Innovative treatment methods in traditional Russian and Chinese medicine” // Amur Medical Journal. 2016. №3-4 (15-16). С.70–72.

**REFERENCES**

1. Bardov V.S., Prikhodko O.B. Immunotherapy of respiratory infections in patients with COPD. *Allergologiya i immunologiya* 2014; 15(1):40 (in Russian).
2. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Y.S., Grigorenko A.A., Savinova T.A., Goryacheva S.A. Features of chronic obstructive pulmonary disease associated with multiple myeloma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2013; 49:59–64 (in Russian).
3. Kostrova I.V., Prikhodko O.B. The use of tiotropium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease, considering the circadian rhythms of breath. In: Proceedings of the VI conference of pulmonologists of Siberia and Far East. Blagoveshchensk; 2015: 94–97 (in Russian).
4. Kostrova I.V., Prikhodko O.B. Circadian rhythms of the bronchopulmonary system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: Topical issues of therapeutic practice. Proceedings of the interregional scientific and practical conference. Khabarovsk; 2016: 41–45 (in Russian).

5. Kostrova I. V., Prikhodko O. B., Goryacheva S.A. Advantages of tiotropium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Nauka i obrazovanie: problemy strategii i razvitiya* 2016; 1:33–35 (in Russian).

6. Pronina E. Yu. Top of the iceberg – epidemiology of COPD (Literature overview). *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 2011; 4(3):18–23 (in Russian).

7. Kostrova I.V., Prikhodko O.B., Goryacheva S.A. Effect of tiotropium bromide on external respiration function of patients with chronic obstructive pulmonary disease, taking into account circadian rhythms of breath. In: Pro-

ceedings of the XII Russian-Chinese biomedical forum “Innovative treatment methods in traditional Russian and Chinese medicine”. *Amur Medical Journal* 2015; 2:124–127.

8. Kostrova I.V., Prikhodko O.B. Circadian rhythms of the respiratory system in patients with chronic obstructive pulmonary disease, depending on the severity of the disease. In: Proceedings of the XIII Russian-Chinese biomedical forum “Innovative treatment methods in traditional Russian and Chinese medicine”. *Amur Medical Journal* 2016; 3-4:70–72.

*Поступила 26.10.2017*

*Контактная информация*

*Ирина Владимировна Кострова,*

*кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии,*

*Амурская государственная медицинская академия,*

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

*E-mail: kiv005.costrova@yandex.ru*

*Correspondence should be addressed to*

*Irina V. Kostrova,*

*MD, PhD, Associate Professor of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course,*

*Amur State Medical Academy,*

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

*E-mail: kiv005.costrova@yandex.ru*