



005019027

3
На правах рукописи

Нахамчен Дмитрий Леонидович

**ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

14.01.25 – пульмонология
14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

26 АПР 2012

Благовещенск – 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор
Перельман Юлий Михайлович

член-корр. РАМН, доктор медицинских наук,
профессор
Колосов Виктор Павлович

Официальные оппоненты:

Войцеховский Валерий Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, доцент

Леншин Анатолий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, лаборатория рентген-функциональных методов исследования дыхательной системы, руководитель.

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится 11 мая 2012 года в 12⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета ДМ 208.003.01 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ по адресу: 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Амурская ГМА» Минздравсоцразвития РФ (г. Благовещенск, ул. Горького, 101).

Автореферат разослан 10 апреля 2012 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Башкатов

Башкатов Василий Антонович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Бронхиальная астма (БА) это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся гиперреактивностью дыхательных путей, ремоделированием бронхов и вариабельной бронхиальной обструкцией (А.Г.Чучалин, 2007; Б.А. Черняк, 2009; GINA, 2011). Сохраняются тенденции роста заболеваемости и сокращения продолжительности жизни больных с БА (А.Г.Чучалин, 2007; S.G.O.Johansson, T.Hahtela, 2005; R.Hupper et al., 2010; A.W.Musk et al., 2011). БА страдают более 300 млн. человек в мире, в среднем от 4 до 8% населения стран Европы (GINA, 2011). В России количество больных БА приближается к 7 млн. человек, из них около 15% страдают тяжелым течением заболевания, которое берет на себя более 80% социально-экономического бремени, связанного с лечением и реабилитацией больных БА (А.Г.Чучалин и соавт., 2004, 2005; В.Н.Цибулькина, 2005; Ф.И.Петровский, Л.М.Огородова, 2008; Ю.С.Ландышев и соавт., 2010). Статистически значимыми причинами смерти у большинства больных БА являются недостаточная базисная противовоспалительная терапия и несвоевременно оказанная неотложная помощь при фатальном обострении астмы (И.А.Демко и соавт., 2011; M.Masoli et al., 2004).

Неутешительные статистические данные не дают признать современные наработки в области этиопатогенеза, диагностики и лечения БА исчерпывающими. Невысокий процент достижения контроля над заболеванием (Л.М.Огородова, Ф.И.Петровский 2006; В.В.Архипов и соавт., 2007; Н.М.Ненашева, 2011; P.L. McCormack, K.A. Lyseng-Williamson, 2007; S. Korn et al., 2011) увеличивает социально-экономическое бремя, снижает качество жизни и свидетельствует о недостаточной эффективности современных подходов к базисной терапии во всем мире.

Ключевым патогенетическим механизмом и основным клиническим признаком БА является гиперреактивность дыхательных путей, которая проявляется полностью или частично обратимой бронхиальной обструкцией. К последней приводит воздействие широкого спектра триггеров - экзогенных и эндогенных факторов, вызывающих бронхоконстрикцию и, как следствие, нарушение механики дыхания и газообменной функции легких (А.В. Емельянов и соавт., 2007; GINA, 2011).

В формировании повышенной реактивности дыхательных путей большую роль играют продукты воспаления (провоспалительные цитокины и др.). Вместе с тем, тонус гладких мышц бронхиальной стенки находится под контролем центральных механизмов регуляции. В частности, при БА установлены нарушения локализации и пространственной координации основных ритмов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и их поддиапазонов (Е.В. Ермакова, Ю.М. Перельман, 2008), нарушение симпато-вагусного баланса, изменения внутри- и межцентрального баланса основных нервных процессов. В литературе не представлены данные о взаимосвязи паттерна и вариабельности ритма спокойного дыхания с таким ключевым патогенетическим признаком БА, как гиперреактивность дыхательных путей, и электрической активностью головного мозга.

Контроль над течением БА, являясь актуальной интегральной характеристикой клинической картины заболевания, еще недостаточно изучен в контексте изменения биоэлектрической активности мозга, объемно-временной структуры дыхательного цикла и вариабельности ритма спокойного дыхания при obstructивных заболеваниях. Наличие реакции дыхательных путей на холод существенно снижает вероятность достижения контроля БА при помощи стандартной фармакотерапии (А.Б.Пирогов, Ю.О.Семиреч, 2009). До настоящего времени неизвестна роль центральной нервной регуляции бронхоторного тонуса в формировании холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП) и реализации холодовой бронхоконстрикции.

Цель и задачи исследования

Цель данного исследования состояла в изучении особенностей регуляции дыхания у больных БА с использованием электроэнцефалографических параметров и показателей паттерна спокойного дыхания на фоне стандартной базисной терапии для разработки методов прогнозирования контроля БА.

Для решения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Определить особенности паттерна и вариабельности ритма спокойного дыхания у больных БА в зависимости от наличия ХГДП и уровня контроля.
2. Изучить особенности пространственной организации электрической активности головного мозга на фоне различных режимов вентиляции у больных БА в зависимости от наличия ХГДП и уровня контроля.
3. Определить взаимосвязь биоэлектрических потенциалов головного мозга в ходе пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом с показателями паттерна и вариабельности ритма спокойного дыхания, спирометрии форсированного выдоха и реактивностью дыхательных путей к различным стимулам.
4. Разработать комплекс диагностических и прогностических критериев определения ХГДП и контроля БА с использованием электроэнцефалографических параметров и показателей паттерна и вариабельности спокойного дыхания, спирометрии форсированного выдоха и реактивностью дыхательных путей к различным стимулам.

Научная новизна исследования

Выявлены особенности изменения биоэлектрической активности головного мозга в процессе непрерывной регистрации ЭЭГ в ходе проведения пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом. Установлено, что интенсивность изменений ЭЭГ в ответ на вдыхание холодного воздуха зависит от степени выраженности ХГДП.

Впервые определены закономерности взаимосвязей пространственной организации биоэлектрических потенциалов мозга, паттерна и вариабельности ритма спокойного дыхания, бронхиальной проходимости и реактивности дыхательных путей у здоровых лиц и больных БА с учетом признаков наличия холодовой гиперреактивности дыхательных путей и контроля над заболеванием. Установлено, что вариабельность ритма спокойного дыхания увеличивается по мере достижения контроля БА.

На основе выявленных закономерностей созданы методы определения ХГДП, уровня контроля БА и прогнозирования вероятности достижения кон-

троля БА на фоне полугодового применения стандартной базисной терапии, в основе которых лежит комплексная оценка показателей паттерна и вариабельности ритма спокойного дыхания, реактивности дыхательных путей и электрической активности головного мозга.

Практическая значимость

Заключается в разработке комплекса способов определения ХГДП, уровня контроля БА и прогнозирования вероятности достижения контроля БА на фоне полугодового применения стандартной базисной терапии, в основе которых лежит комплексная оценка показателей паттерна и вариабельности ритма спокойного дыхания, реактивности дыхательных путей и электрической активности головного мозга.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Холодовая бронхоконстрикция у больных БА ассоциируется с характерными изменениями ЭЭГ, проявляющимися выраженным повышением электрической активности диэнцефальной области и коры больших полушарий. Интенсивность изменений ЭЭГ в ответ на вдыхание холодного воздуха зависит от степени выраженности ХГДП.

2. ХГДП у больных БА может быть определена при помощи разработанной формализованной модели на основе показателей паттерна и вариабельности ритма спокойного дыхания.

3. Контроль над течением БА существенным образом зависит от формирования устойчивых к воздействию холодного воздуха на дыхательную систему взаимосвязей биоэлектрической активности головного мозга и вариабельности ритма спокойного дыхания с преимущественной локализацией в диэнцефальной области. Вариабельность ритма спокойного дыхания увеличивается по мере достижения контроля БА.

4. Неконтролируемое течение БА на фоне стандартной базисной терапии можно с высокой степенью вероятности прогнозировать, используя в качестве предикторов вариабельность ритма спокойного дыхания, электрическую активность головного мозга в покое и реакцию дыхательных путей на ингаляцию β_2 -адреномиметического препарата.

Внедрение результатов исследования

Разработаны и внедрены в практику «Способ исследования механики дыхания» (патент РФ №2009140655/14), программа для ЭВМ «Исследование механики дыхания» (зарегистрирована в Реестре программ для ЭВМ 29.09.2011 г. №2011616716), программа для ЭВМ «Спироинтервалометрия» (зарегистрирована в Реестре программ для ЭВМ 11.07.2011 г. №2011615410).

Разработаны и внедрены в клинику ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН: способ оценки реактивности дыхательных путей к холодному воздуху у больных БА при помощи параметров паттерна и вариабельности ритма спокойного дыхания; способ определения уровня контроля над БА при помощи параметров паттерна спокойного дыхания; способы прогнозирования уровня контроля над БА по истечении шести месячного курса стандартной базисной терапии, основанные на оценке параметров вариабельности ритма спокойного дыхания, реакции дыхательных путей на холодовое воздействие и ЭЭГ.

Апробация работы

Материалы, основные положения и выводы диссертации доложены на научно-практической конференции молодых ученых ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН, посвященной Дню российской науки (Благовещенск, 2010, 2011); XI и XII Региональных научно-практических конференциях «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск, 2010, 2011); XX и XXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2010; Уфа, 2011); XLIX Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс» (Новосибирск, 2011); V международной телеконференции «Фундаментальные науки и практика» (Томск, 2011); IV съезде врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2011); XXI конгрессе Европейского респираторного общества (Амстердам, 2011).

Публикации результатов исследования

По материалам диссертационной работы опубликовано 14 работ, в том числе 3 в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней. Работа «Variability of respiratory rhythm and pattern of breathing changes in patients with bronchial asthma and cold airway hyperresponsiveness» получила серебряное спонсорство от организационного комитета XXI ежегодного конгресса Европейского респираторного общества в Амстердаме.

Личный вклад автора

Автором диссертационного исследования были разработаны протокол исследования и тематическая карта пациента, проведены отбор, собеседование, осмотр обследованного контингента. Непосредственно автором выполнен блок функциональных методов исследования, включающий спироинтервалографию с регистрацией паттерна спокойного дыхания и электроэнцефалографию с провокационными тестами, а также статистическая обработка материала. Доля участия автора в сборе материала – 95%, в анализе и обобщении полученных данных – 100%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, описание методов исследования и клинической характеристики обследованного контингента, собственные результаты исследования, обсуждение результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа содержит 44 таблицы и иллюстрирована 8 рисунками. Список литературы содержит 242 источника: 125 отечественных и 117 иностранных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комплексное обследование пациентов осуществляли на базе пульмонологического отделения клиники ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН. Всего обследовано 126 пациентов, в том числе 105 больных БА и 21 практически здоровый доброволец. Диагноз БА выставлен с учетом Международной классификации болезней ВОЗ X пересмотра (1992), Глобальной стратегии по лечению и профилактике БА (GINA, 2011).

Обследование начинали с выявления жалоб и сбора анамнеза заболевания, включавшего сведения о длительности болезни, возрастном периоде начала заболевания, состоянии, предшествующем первым признакам БА, частоте возникновения и продолжительности приступов удушья, лекарственных средствах, применяемых для их купирования, имеющейся инвалидности и ее стаже, аллергических проявлениях. Методами осмотра, перкуссии, аускультации тщательно изучали системы дыхания и кровообращения. Лабораторные исследования включали клинический анализ крови, общий анализ мокроты, биохимическое исследование крови, показатели иммунного статуса организма. Анализировали показатели спирографии, электроэнцефалографии, электрокардиографии. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки предусматривало полипозиционную широкоформатную флюорографию или рентгенографию легких в двух проекциях. Больные осматривались оториноларингологом и, по показаниям, другими специалистами.

Под наблюдением находилось 105 больных БА, в возрасте от 18 до 58 лет. Средний возраст пациентов составил $35 \pm 10,4$ лет, вес $76,4 \pm 3,8$ кг, рост $166 \pm 1,8$ см. В качестве критериев фармакотерапевтического контроля астмы использовали три уровня: контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой БА. Среди обследованных пациентов 69 (66%) было с неконтролируемым и 36 (34%) – с частично контролируемым течением. В зависимости от наличия ХГДП больные были разделены на две группы: в первую вошло 53 (51%) пациента с ХГДП, во вторую 52 (49%) – без признаков ХГДП. В зависимости от степени тяжести заболевания все больные БА были также разделены на две группы. В 1 группу вошли 51 пациент (49%) с легким персистирующим течением, 2 группа состояла из 54 (51%) пациентов со среднетяжелым течением.

Контрольную группу составили 21 практически здоровых добровольцев, в том числе 11 (52%) женщин и 10 (48%) мужчин, средний возраст которых составил $26 \pm 5,1$ лет, вес $69 \pm 6,06$ кг, рост $173 \pm 4,9$ см.

Больные БА, вошедшие в исследование, проходили стационарное лечение на базе пульмонологического отделения клиники ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН и получали базисную терапию в соответствии с рекомендациями «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (1995), Пересмотр 2011 г.», основанную на ступенчатом или пошаговом подходе.

В базисной терапии были использованы ингаляционные глюкокортикостероиды бекламетазона дипропионат, флутиказона пропионат, будесонид. Среднесуточная доза ИГКС в пересчете на бекламетазон для больных с легкой персистирующей БА составила 250-300 мкг, для средней персистирующей БА – 820-1200 мкг. Для симптоматической терапии по требованию применялся β_2 -агонист короткого действия фенотерол («Беротек Н», Boehringer Ingelheim, Германия) или комбинированный ингаляционный бронхолитик короткого действия ипратропия бромид+фенотерол («Беродуал Н», Boehringer Ingelheim, Германия).

Все больные обследовались в динамике: 1 этап – диагностический, при первичном поступлении до назначения терапии; 2 этап – лечебный (24 недели базисной терапии); 3 этап – мониторинг после 24 недель базисной терапии.

Исследование вентиляционной функции легких проводили на аппарате «Flowscreen», фирмы «Erich Jaeger» (Германия) в утренние часы, натощак, до приема лекарственных препаратов и физиотерапевтических процедур. Анализировали следующие показатели кривой «поток-объем» форсированного выдоха: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), пиковую объемную скорость выдоха (ПОС), максимальные объемные скорости на уровне 25, 50 и 75% выдыхаемой ЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅), индекс Вотчала-Тиффно (ИВТ).

С целью уточнения механизмов обструкции, определения обратимого и выделения необратимого ее компонента выполняли ингаляционные бронходилатационные пробы с применением β_2 -адреномиметического препарата фенотерола (Беротек Н) и блокатора М-холинорецепторов – ипратропия бромид (Атровент). Контрольные функциональные исследования проводили до и через 15 мин. после ингаляции Беротека Н и через 30 минут после ингаляции Атровента. Пробы считались положительными при увеличении ОФВ₁ более чем на 12% от исходной величины.

В качестве объективного метода диагностики холодовой гиперреактивности дыхательных путей использовали пробу изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ) (А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман, 2003). Бронхопровокационную пробу проводили путем гипервентиляции в течение 3 минут охлажденной до -20°C воздушной смесью, содержащей 5% CO₂. Уровень вентиляции задавался индивидуально и соответствовал 60% от должной максимальной вентиляции легких. Критерием диагностики гиперреактивности дыхательных путей служило падение ОФВ₁ сразу после пробы более чем на 10% от исходной величины, либо через 5 минут после ингаляции – более чем на 15%.

Вариабельность ритма дыхательного центра оценивали посредством спироинтервалометрии с регистрацией паттерна дыхания при помощи инструментального комплекса для кардиореспираторных исследований фирмы «Erich Jaeger» (Германия). Исследование проводилось в положении сидя в расслабленном состоянии путем регистрации спокойного дыхания через рот на протяжении 15 минут. Обработка регистрируемых сигналов с помощью специально разработанной программы для ЭВМ (зарегистрирована в реестре программ для ЭВМ №2011615410). Вычислялись следующие параметры: дыхательный объем (ДО, л), длительность дыхательного цикла (Т_о, с), время вдоха (Т_{вд}, с), время выдоха (Т_{выд}, с), частота дыхания (ЧД, в 1 мин.), минутный объем дыхания (МОД, л), эффективное время вдоха (Т_{вд}/Т_о), эффективное время выдоха (Т_{выд}/Т_о), средние скорости вдоха (ДО/Т_{вд}, л/с) и выдоха (ДО/Т_{выд}, л/с), максимальные скорости вдоха (ДО/Т_{вдМ}, л/с) и выдоха (ДО/Т_{выдМ}, л/с), математическое ожидание (М), дисперсия (D) и среднеквадратичное отклонение (СКО) продолжительности дыхательного цикла.

Непрерывную регистрацию электрической активности головного мозга проводили на энцефалографе «Энцефалан-131-03» Россия (г. Таганрог) в звукоизолированной комнате, полулежа в кресле с закрытыми глазами. Использовали международную схему наложения 19 электродов «10-20». Электроды размещали так, чтобы они были равномерно распределены на поверхности головы

билатерально над фронтальными (Fp1, Fp2, F3, F4), височными (F7, F8, T3, T4, T5, T6), центральными (C3, C4), теменными (P3, P4) и затылочными (O1, O2) регионами коры (Н.П. Бехтерева, 1966). Частота дискретизации при аналогово-цифровом преобразовании и вводе сигналов в ЭВМ составляла 256 Гц. Полоса частот при записи 0,5-100 Гц. Референт – объединенный ушной электрод. Длительность записи составляла 10 минут с применением функциональных проб: открывание и закрывание глаз, ритмическая фотостимуляция (световым раздражителем переменной частоты от 1 до 27 Гц), трехминутная гипервентиляция воздухом комнатной температуры и 2-минутная изокапническая гипервентиляция холодным воздухом (-20°C , 5% CO_2).

Данные обрабатывались в программе EEGLab с использованием алгоритма выделения независимых компонент ISA Fasticag. Спектральный анализ мощностей основных диапазонов частот ЭЭГ, (дельта-ритм – 0,5-4 Гц, тета – 4-8 Гц, альфа – 8-14 Гц, бета – 14-28 Гц) производился методом быстрого преобразования Фурье и измерялся в относительных единицах. Математической обработке подвергались эпохи, содержащие безартефактные отрезки записи ЭЭГ (по 4 с). Всего анализу подверглось 37 эпох по 4 с за 90 с фона перед гипервентиляцией, 30 с пика трехминутной гипервентиляции воздухом комнатной температуры и 30 с пика двухминутной холодовой гипервентиляции.

Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA 6.1 и экспертной системы «Автоматизированная система диспансеризации» (Н.Н.Ульянычев, 1993, 2008) с использованием корреляционного и дискриминантного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ электрической активности головного мозга у больных БА с ХГДП выявил достоверно меньшую в сравнении со здоровыми лицами мощность дельта-ритма в отведениях Pz (24,42 (21,64;26,12) и 25,14 (23,51;27,14) соответственно, $p=0,035$) и O2 (22,96 (20,61;25,68) и 24,12 (22,08;26,42) соответственно, $p=0,044$) на фоне произвольной гипервентиляции воздухом комнатной температуры при отсутствии различий в данных показателях при спокойном дыхании. Зарегистрировано возрастание бета-активности в ответ на гипервентиляцию, являющееся компонентом десинхронизации ритмов.

У больных БА с ХГДП при активации стволовых структур головного мозга происходила менее выраженная, чем у здоровых лиц, ирритация коры больших полушарий в 17 отведениях (например, в отведении F4 18,02 (16,14; 19,52) в сравнении с 16,15 (15,40;17,12) у здоровых, $p=0,007$). Аналогичные отличия мощностей ритмов в дельта-диапазоне в отведениях Cz 23,70 (22,04; 25,56) в сравнении с 24,67 (23,42; 27,07) у здоровых лиц ($p=0,049$), P7 21,80 (19,41; 23,80) в сравнении с 23,07 (21,07; 25,23) у здоровых лиц ($p=0,028$), P3 23,42 (21,47; 24,89) в сравнении с 23,91 (22,78; 27,08) у здоровых лиц ($p=0,034$), Pz 22,82 (22,39; 25,47) в сравнении с 25,14 (23,51;27,14) у здоровых лиц ($p=0,007$), P4 23,74 (21,75; 25,06) в сравнении с 23,88 (22,89;26,46) у здоровых лиц ($p=0,040$), P8 22,20 (20,00; 24,06) в сравнении с 23,09 (20,98; 25,05) у здоровых лиц ($p=0,040$) во время традиционной гипервентиляционной пробы у больных

без ХГДП и здоровых говорят об адаптации всей популяции больных БА к гипоксии головного мозга.

У пациентов с ХГДП в ответ на холодовую гипервентиляцию обнаружена более бурная, чем у здоровых лиц, реакция биопотенциалов мозга в 18 отведениях, например, в отведении F3 18,58 (16,35; 19,63) в сравнении с 16,27 (15,15; 18,88) у здоровых ($p=0,035$).

При сравнении реакции электрической активности головного мозга на различные режимы вентиляции выявлен более выраженный прирост мощности дельта-ритма в ответ на произвольную гипервентиляцию холодным воздухом, превышавший ответ на гипервентиляцию воздухом комнатной температуры в отведениях P7 22,40 (20,89; 24,49) в сравнении с 21,51 (18,91; 24,48) ($p=0,0007$), O2 24,72 (20,46; 25,82) в сравнении с 22,96 (20,61; 25,68) ($p=0,0023$) у больных с ХГДП и больший, чем у здоровых, что свидетельствует о напряжении адаптивных процессов на уровне контроля вегетативных функций. Аналогичные изменения в бета-диапазоне указывают на подключение высших корковых центров экстренной регуляции гомеостаза в ответ на действие агрессивного фактора у больных с повышенной чувствительностью к данному раздражителю: в отведениях F8 17,22 (16,00; 19,037) в сравнении с 15,93 (14,19; 17,93) ($p=0,048$), P7 18,65 (17,10; 20,58) в сравнении с 16,92 (15,22; 18,54) ($p=0,0008$), P8 18,08 (16,92; 19,97) в сравнении с 17,17 (15,26; 18,48) ($p=0,008$), O1 20,54 (18,57; 22,39) в сравнении с 18,57 (16,82; 20,69) ($p=0,0007$), O2 20,35 (18,04; 22,67) в сравнении с 17,78 (16,60; 20,44) ($p=0,009$).

Важно отметить вовлечение всех ритмов ЭЭГ во взаимосвязи с показателями функционирования дыхательной системы. У больных с ХГДП по сравнению со здоровыми лицами изменялась картина корреляций электрической активности головного мозга на фоне произвольного дыхания с показателями паттерна дыхания и параметрами форсированного выдоха. Так, появляющаяся обратная связь ($r=-0,27$, $p=0,029$) основного ритма спокойного бодрствования в отведении F8 с показателем, наиболее достоверно характеризующим бронхомоторный тонус (MOC_{50}), демонстрирует напряжение процессов регуляции, вовлекающих и базовую корковую активность. Взаимосвязь медленноволновой активности покоя с показателями реактивности дыхательных путей к различным стимулам у пациентов с ХГДП является показателем участия в формировании гиперреактивности дыхательных путей подкорковых образований головного мозга (табл. 1).

Количественные отличия реакции головного мозга на гипервентиляцию воздухом комнатной температуры у больных с ХГДП от здоровых лиц подтверждаются качественными различиями матриц корреляций. Паттерн спокойного дыхания и параметры форсированного выдоха не имели связей с тета- и альфа-активностью головного мозга на фоне гипервентиляции, а у бета-активности не было взаимосвязей с показателями вентиляционной функции легких. При этом дельта-ритм имел схожую картину корреляций с таковой у здоровых лиц, что свидетельствует о наличии стойких функциональных связей мощности мозговой активности на диэнцефальном уровне, как с показателями паттерна, так и бронхомоторного тонуса. Именно на этом уровне головного

мозга находятся основные группы нейронов дыхательного центра. Электрическая активность головного мозга на фоне гипервентиляции воздухом комнатной температуры в дельта-, альфа- и бета-диапазонах частот была связана с реакцией дыхательных путей на введение ипротропия бромид (табл. 2).

Таблица 1

Корреляционные взаимосвязи электрической активности головного мозга на фоне произвольного спокойного дыхания с показателями реактивности дыхательных путей у больных БА с ХГДП

Показатель	Диапазоны частот					
	дельта			тета		
	отв.	г	р	отв.	г	р
$\Delta\text{ОФВ}_{1\text{хв}}$	F3	+0,61	0,036			
	F4	+0,58	0,047			
	T7	+0,64	0,027			
	T8	+0,59	0,045			
	P3	+0,60	0,041			
$\Delta\text{МОС}_{50\text{Б}}$				C3	+0,64	0,048
				C3	+0,64	0,048
				P3	+0,65	0,043
				P4	+0,64	0,048

Примечание. Здесь и далее: отв. – отведения, г- коэффициент корреляции Спирмена, р – уровень значимости.

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи электрической активности головного мозга на фоне произвольной гипервентиляции воздухом комнатной температуры с показателями реакции дыхательных путей у больных БА с ХГДП

Показатель	Диапазоны частот											
	дельта			тета			альфа			бета		
	отв.	г	Р	отв.	г	р	отв.	г	р	отв.	г	р
$\Delta\text{ОФВ}_{1\Delta}$	P4	-0,34	0,034				Fp1	-0,34	0,037	Fp2	-0,32	0,047
	P8	-0,39	0,015				T8	-0,37	0,023	P7	-0,36	0,027
	O1	-0,33	0,041				P3	-0,33	0,040			

При гипервентиляции холодным воздухом у больных с ХГДП обнаружено большое количество разнонаправленных связей активности мозга в дельта-диапазоне с паттерном и вариабельностью ритма дыхания, параметрами форсированного выдоха и реактивностью дыхательных путей. Низкая вовлеченность в данный процесс остальных ритмов свидетельствует о сосредоточении активности приспособительных реакций на уровне, локализирующем центры основных витальных функций головного мозга. У пациентов с ХГДП выявлена обратная зависимость между электрической активностью мозга на фоне гипервентиляции холодным воздухом во всех диапазонах частот с реактивностью дыхательных путей в ответ на воздействие холодного воздуха (рис. 1).

Установлены достоверные различия в функционировании регуляторных центров головного мозга у больных БА в зависимости от наличия ХГДП, которые проявлялись на фоне спокойного дыхания большей мощностью тета-ритма у больных с ХГДП в отведениях Fp1 19,11 (17,75; 21,19) по сравнению с 17,98 (16,49; 19,34) у больных без ХГДП ($p=0,046$), Fp2 20,00 (18,22; 20,75) и 18,39 (17,00; 20,32), соответственно ($p=0,027$), F4 22,62 (21,42; 23,83) и 21,61 (20,13; 23,15), соответственно ($p=0,046$), F8 19,95 (18,81; 21,42) и 18,62 (17,67; 20,51), соответственно ($p=0,023$), C3 22,19 (21,10; 23,86) и 21,24 (19,96; 23,05), соответственно ($p=0,023$), Cz 22,85 (21,73; 24,61) и 21,92 (20,81; 23,65), соответственно ($p=0,049$), T8 20,29 (19,03; 21,72) и 19,31 (18,07; 20,57), соответственно ($p=0,026$), и бета-ритма на фоне спокойного дыхания в отведениях Fp1 14,83 (12,00; 15,91) и 13,83 (11,29; 15,38), соответственно ($p=0,049$), F4 17,10 (14,87; 18,64) и 16,05 (14,27; 17,67), соответственно ($p=0,045$), на фоне произвольной гипервентиляции воздухом комнатной температуры большей мощностью тета-ритма в отведениях F3 23,75 (21,07; 25,10) и 22,19 (20,28; 24,14), соответственно ($p=0,049$), F4 23,61 (21,58; 24,91) и 22,19 (20,28; 24,14), соответственно ($p=0,036$), в альфа-диапазоне – F7 22,77 (20,33; 24,58) и 21,56 (18,98; 23,45), соответственно ($p=0,039$), P8 26,05 (22,84; 27,97) и 24,39 (20,95; 26,74), соответственно ХГДП ($p=0,049$).

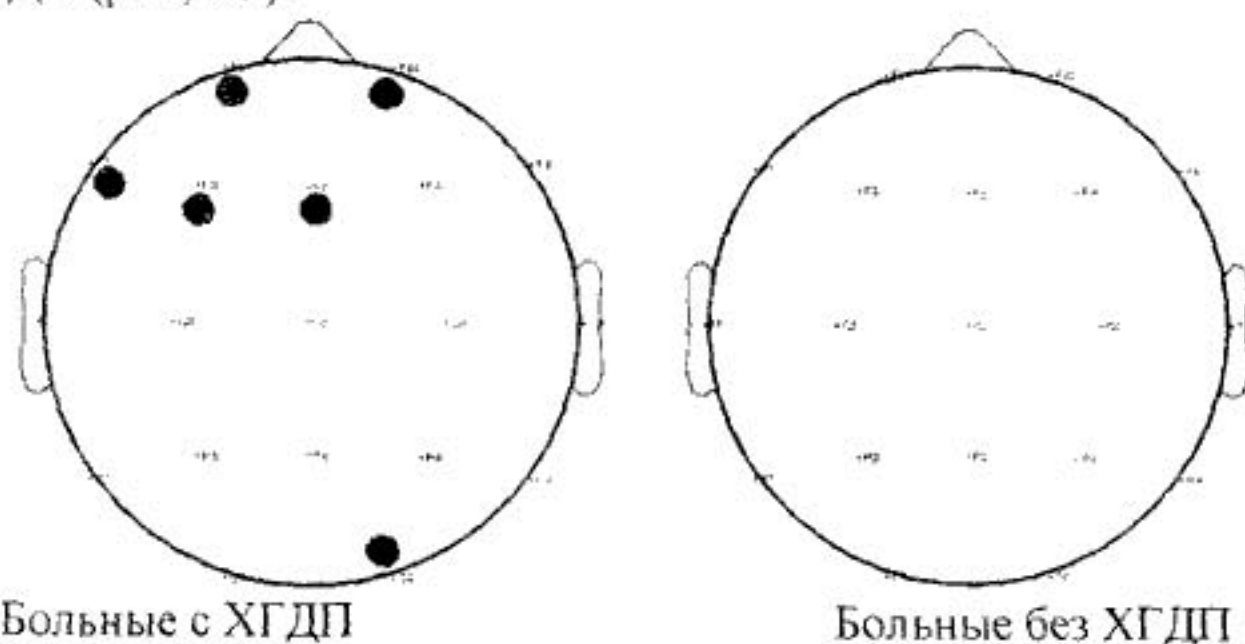


Рис. 1. Топическая карта корреляционных связей корковой активности на фоне ИГХВ с показателями реактивности дыхательных путей к холодному воздуху у больных БА.

Зарегистрирована менее выраженная реакция электрической активности головного мозга в ответ на холодовую гипервентиляцию у больных БА с ХГДП, чем в общей популяции больных БА в следующих диапазонах частот: в тета-диапазоне в отведениях F3 23,75 (21,07; 25,10) и 22,19 (20,28; 24,14) больных без ХГДП ($p=0,049$), F4 23,61 (21,58; 24,91) и 22,21 (20,55; 24,17), соответственно ($p=0,036$), в альфа-диапазоне – F7 22,77 (20,33; 24,58) и 21,56 (18,98; 23,45), соответственно ($p=0,039$), P8 26,05 (22,84; 27,97) и 24,39 (20,95; 26,74), соответственно ($p=0,049$). Ее можно объяснить выраженным напряжением процессов адаптации на уровне глубинных структур мозга (вызвавших, как результат, большую мощность дельта ритма) и на уровне коры больших полушарий (синхронная активация коры ретикулярной формацией) с активизацией когни-

тивных элементов адаптации к холоду. Данное напряжение регуляторных механизмов, отсутствующее у больных с ХГДП, позволяет сохранить низкий уровень реактивности дыхательных путей к холодному воздуху.

Матрица корреляций у больных БА на фоне всех режимов вентиляции существенно отличалась от таковых у здоровых лиц. Активное участие альфа-ритма в образовании взаимосвязей с показателями функционирования дыхательной системы – принципиальное отличие пациентов с БА от группы контроля. У больных БА с ХГДП количество связей мозговой активности в альфа-диапазоне уменьшалось относительно общей популяции больных БА. Большая заинтересованность коры в регуляции состояния организма во время произвольной гипервентиляции воздухом комнатной температуры и практически полное отсутствие вовлечения в эти процессы диэнцефальных структур говорят о смещении роли основного регулятора гомеостаза на более «высокий» уровень головного мозга, а точнее, об активном вмешательстве в функционирование витальных центров ствола и продолговатого мозга со стороны коры.

Наличие устойчивых связей между активностью головного мозга на фоне воздействия провокационных факторов и вариабельностью ритма спокойного дыхания у пациентов с ХГДП в отведениях F7, F3, T7 и отсутствие таковых у остальных больных БА говорит о вмешательстве в деятельность центрального регулятора паттерна дыхания вышележащих отделов головного мозга у пациентов с гиперреактивностью дыхательных путей. У больных с ХГДП не сохранялись мощные взаимосвязи тета- и альфа-активности с показателями вентиляционной функции легких на фоне произвольной гипервентиляции холодным воздухом. При этом имелись взаимосвязи бета-активности с реакцией дыхательных путей на холодный воздух.

Таким образом, очевидно наличие особенностей в формировании ЭЭГ-реакции на раздражители разных модальностей у больных БА в зависимости от наличия ХГДП. Формирование устойчивых связей между активностью коры головного мозга и реактивностью дыхательных путей к холоду является патогенетическим звеном в формировании основного клинического признака БА, свойственного пациентам с ХГДП.

Анализ показателей паттерна дыхания выявил достоверные отличия временной структуры дыхательного цикла между здоровыми лицами и больными БА. Так, у здоровых достоверно больше были продолжительность спокойного вдоха $1,76 \pm 0,1$ с по сравнению с $1,54 \pm 0,03$ с у больных БА, ($p=0,04$), эффективное время вдоха $0,40 \pm 0,009$ с по сравнению с $0,38 \pm 0,004$ с у больных БА, ($p=0,029$) и меньше эффективное время выдоха $0,60 \pm 0,009$ с по сравнению с $0,62 \pm 0,005$ с у больных БА, ($p=0,036$). Данные различия сохранялись и при сравнении показателей здоровых лиц с группами пациентов с БА, сформированными по признакам наличия бронхоконстрикторной реакции на холодный воздух.

При оценке результатов исследования паттерна спокойного дыхания у больных БА с ХГДП (табл. 3) выявлено статистически достоверное укорочение вдоха, уменьшение эффективного времени вдоха и увеличение эффективного времени выдоха. Это можно объяснить имевшейся обструкцией ды-

хательных 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.

Таблица 3

Различия показателей паттерна и вариабельности ритма дыхания здоровых лиц и больных БА в зависимости от наличия бронхоконстрикторной реакции на холодный воздух

Показатели	Группа здоровых	Больные БА без ХГДП	Больные БА с ХГДП	p
ДО, л	0,78±0,04	0,76±0,03	0,76±0,03	0,539
Твд, с	1,76±0,10	1,53±0,04	1,55±0,05*	0,877
Твыд, с	2,66±0,18	2,48±0,09	2,69±0,10	0,098
То, с	4,41±0,27	4,01±0,13	4,24±0,13	0,374
ЧД, в 1 мин.	14,83±0,81	16,08±0,55	15,27±0,48	0,444
МОД, л	11,41±0,60	11,81±0,51	11,25±0,35	0,744
Твд/То	0,40±0,01	0,39±0,01	0,37±0,01**	0,020
Твыд/То	0,60±0,01	0,61±0,01	0,62±0,01**	0,047
ДО/Твд, л/с	0,47±0,02	0,51±0,02	0,51±0,02	0,815
ДО/Твыд, л/с	0,34±0,03	0,34±0,02	0,31±0,01	0,371
ДО/ТвдМ, л/с	0,73±0,03	0,72±0,02	0,74±0,02	0,263
ДО/ТвыдМ, л/с	0,66±0,04	0,64±0,03	0,65±0,03	0,431
М	4,41±0,27	4,02±0,13	4,24±0,13	0,375
Д	0,49±0,07	0,39±0,06	0,70±0,13	0,037
СКО	0,65±0,05	0,57±0,04	0,72±0,06	0,037

Примечание: здесь и далее: * - уровень значимости различий в сравнении с группой здоровых (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$); p - в сравнении групп больных БА.

О напряжении механизмов центральной регуляции дыхания у больных этой же группы свидетельствует большая вариабельность ритма дыхания, чем у больных без ХГДП, что наглядно демонстрировало достоверное различие СКО. Особенности паттерна и вариабельности ритма дыхания больных БА с ХГДП свидетельствуют о наличии взаимосвязей между центрами, регулирующими дыхательный ритм и бронхомоторный тонус, что имеет принципиальное значение в понимании основных патогенетических механизмов БА.

Из всей совокупности показателей паттерна дыхания и вариабельности ритма, отражающих объемно-временную структуру дыхательного цикла спокойного дыхания, с помощью дискриминантного анализа выделено три параметра, наилучшим способом разделяющие указанные группы больных БА: эффективное время вдоха (Твд/То), эффективное время выдоха (Твыд/То) и среднеквадратичное отклонение (СКО) продолжительности дыхательного цикла. Выведено дискриминантное уравнение:

$$d = -12,119 \times \text{Твд/То} + 16,771 \times \text{Твыд/То} + 3,249 \times \text{СКО}$$

Граничное значение дискриминантной функции составляет 7,61. При d равной или большей граничного значения диагностируется ХГДП, при d меньшей граничного значения следует диагностировать отсутствие ХГДП. Вероятность правильной классификации составляет 83,5%.

Использование предложенного дискриминантного уравнения в качестве способа диагностики наличия или отсутствия ХГДП у больных БА позволит объективно оценивать реактивность дыхательных путей к холодному воздуху у тех пациентов, у которых не может быть проведена бронхопровокационная проба по причине противопоказаний или отсутствия технической возможности. Применение данного способа позволит также формировать группы риска по развитию ХГДП с целью проведения провокационного теста.

Проведенный комплексный анализ электрической активности головного мозга больных БА в зависимости от уровня контроля показал достоверно большее увеличение относительных мощностей дельта-ритма у пациентов с неконтролируемым течением в ответ на холодовую гипервентиляцию, чем на гипервентиляцию воздухом комнатной температуры, что является следствием развития состояния, близкого к срыву механизмов адаптации на фоне холодового воздействия: в отведениях О1 24,13 (21,97; 25,71) в сравнении с 23,23 (21,29; 25,36) ($p=0,039$), О2 24,72 (21,62; 26,20) в сравнении с 23,31 (21,32; 25,13) ($p=0,043$) и бета-ритма в отведениях F8 16,91 (14,85; 18,76) в сравнении с 15,83 (14,19; 17,93) ($p=0,038$), Т7 17,67 (15,57; 19,35) в сравнении с 16,62 (14,87; 18,68) ($p=0,044$), Т8 17,20 (15,82; 19,28) в сравнении с 16,63 (14,22; 18,54) ($p=0,0007$), Р7 18,49 (17,01; 20,56) в сравнении с 16,79 (15,22; 18,54) ($p=0,002$), Р3 18,93 (17,79; 20,09) в сравнении с 18,61 (16,12; 19,84), ($p=0,023$), Рз 18,97 (17,44; 20,51) в сравнении с 18,94 (16,53; 20,26) ($p=0,036$), Р8 18,20 (16,92; 19,96) в сравнении с 16,85 (15,25; 18,39) ($p=0,0006$), О1 20,54 (18,57; 22,39) в сравнении с 18,59 (16,85; 20,62) ($p=0,0009$), О2 20,46 (18,04; 22,17) в сравнении с 18,41 (16,90; 20,44) ($p=0,0008$).

У пациентов с неконтролируемым течением БА на фоне спокойного дыхания отмечалось большое число взаимосвязей между показателями паттерна дыхания, показателями форсированного выдоха и степенью холодового бронхоспазма (рис. 2). В отличие от группы здоровых в образовании корреляций принимал участие альфа-ритм и большее количество показателей паттерна дыхания. Устойчивые связи медленноволновой активности с большим количеством показателей функционирования дыхательной системы – это проявление сформированных функциональных механизмов регуляции легочной вентиляции на подкорковом уровне в условиях повышенной бронхиальной лабильности. Воздействие холодного воздуха приводило к снижению количества корреляций мозговой активности с паттерном дыхания и показателями форсированного выдоха во всех диапазонах частот. При этом во время гипервентиляции холодным воздухом было определено большое количество связей между биоэлектрической активностью мозга и реактивностью дыхательных путей к холодному воздуху (рис. 2).

Исчезновение большого количества взаимосвязей дельта- и тета-ритмов с показателями паттерна спокойного дыхания на фоне произвольной гипервен-

тиляции воздухом комнатной температуры говорит о неустойчивости сформированных на подкорковом уровне механизмов регуляции легочной вентиляции. В условиях гипоксии головного мозга кора больших полушарий принимает на себя ведущую роль в регуляции витальных функций. Дизэнцефальный уровень головного мозга сохранил определяющую роль в формировании бронхомоторного тонуса во время всех режимов вентиляции.

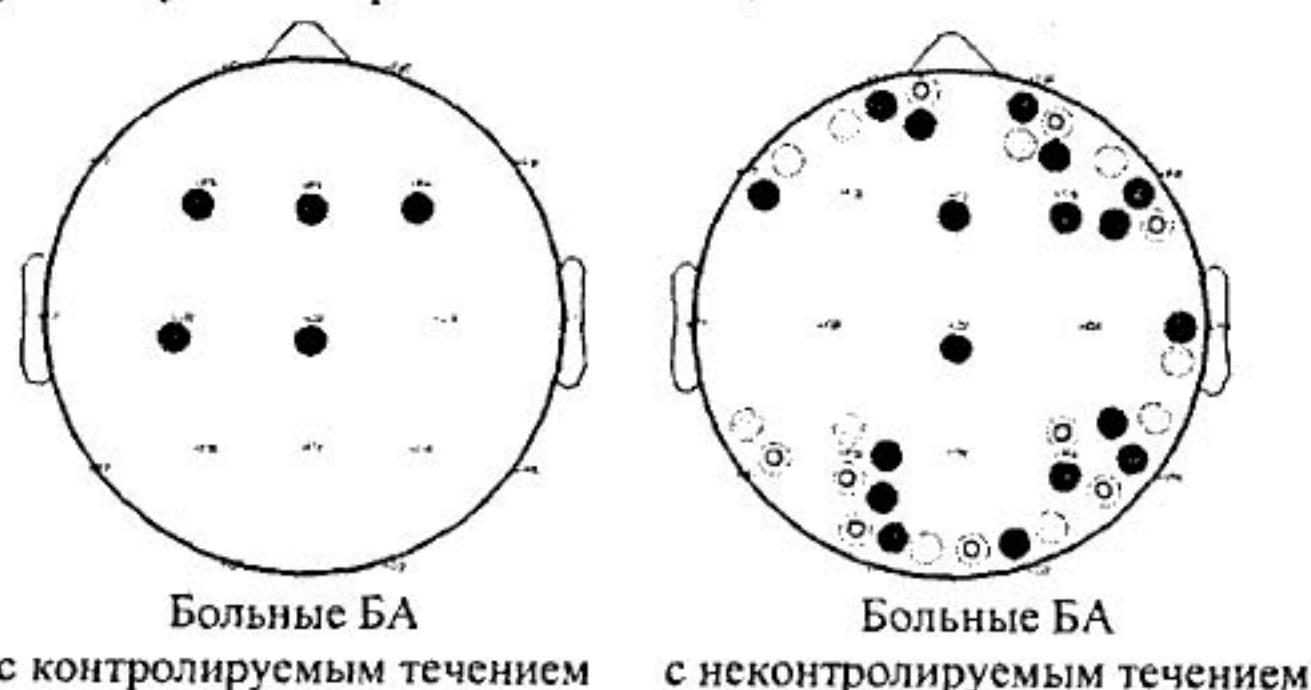


Рис. 2. Топическая карта корреляционных связей корковой активности на фоне ИГХВ с показателями реакции дыхательных путей на холодный воздух у больных БА. ● - дельта-ритм, ⊙ - тета-ритм, ○ - альфа-ритм, ● - бета ритм.

Представленная зависимость мозговой активности во всех диапазонах в покое и реактивности дыхательных путей к холодному воздуху сохранилась на фоне обоих режимов гипервентиляции и усилилась при воздействии холодного воздуха, что подтверждает исключительную роль гиперреактивности в патогенезе БА у пациентов с неконтролируемым течением (табл. 4).

Менее выраженный прирост мощности мозговой активности в ответ на различные режимы гипервентиляции у больных с контролируемым течением БА, а также полное отсутствие достоверного прироста альфа-активности в ответ на вдыхание холодного воздуха отличает данную группу больных от пациентов с неконтролируемым течением, демонстрируя меньшее напряжение процессов адаптации. Описанные изменения, особенно на вдыхание холодного воздуха приближают динамику ЭЭГ у пациентов с контролируемым течением к динамике у здоровых лиц.

Функциональные связи между электрической активностью головного мозга во всех диапазонах частот на фоне спокойной вентиляции и паттерном дыхания, между медленноволновой активностью и показателями вентиляционной функции легких и холодовой реактивности дыхательных путей соответствуют стабилизации гиперреактивности и клинической картины заболевания и отличаются данных пациентов от групп сравнения.

Выделяющей чертой группы больных БА с контролируемым течением является минимальная по размерам матрица корреляций между электрической активностью головного мозга на фоне произвольной гипервентиляции воздухом

комнатной температуры и показателями функционирования дыхательной системы. Количество корреляционных связей биопотенциалов головного мозга с реактивностью дыхательных путей и количество отведений, в которых проявили себя эти связи на фоне контролируемого течения БА в отличие от пациентов с неконтролируемым течением, подчеркивают роль центральной нервной системы в патогенезе бронхиальной гиперреактивности и демонстрируют значимость степени выраженности лабильности бронхиальной проходимости в достижении контроля над заболеванием.

Таблица 4

Корреляции электрической активности головного мозга на фоне произвольной изокапнической гипервентиляции холодным воздухом с показателями реактивности дыхательных путей у больных БА с неконтролируемым течением

Показатель ФВД, ПД	Диапазоны частот											
	дельта			тета			альфа			бета		
	Отв.	r	p	Отв.	r	p	Отв.	r	p	Отв.	r	p
$\Delta\text{ОФВ}_{1\text{хв}}$	Fp1	-0,52	0,0001	Fp1	-0,43	0,0009	Fp1	-0,32	0,016	Fp1	-0,31	0,020
	F7	-0,35	0,007	Fp2	-0,26	0,048	Fp2	-0,28	0,037	O1	-0,30	0,022
	F8	-0,35	0,008	F8	-0,31	0,019	F8	-0,26	0,048			
	T8	-0,33	0,012	P8	-0,34	0,010	O1	-0,29	0,029			
	P8	-0,35	0,008	O1	-0,28	0,036						
$\Delta\text{МОС}_{\text{схв}}$	Fp1	-0,41	0,002	Fp1	-0,44	0,0007	Fp1	-0,37	0,004	Fp1	-0,35	0,009
	Fp2	-0,26	0,049	Fp2	-0,31	0,017	Fp2	-0,34	0,010	Fp2	-0,36	0,006
	F8	-0,36	0,006	F8	-0,32	0,014	F7	-0,29	0,027	Fz	-0,26	0,049
	T8	-0,36	0,006	P7	-0,32	0,015	F8	-0,33	0,012	F4	-0,29	0,026
	P4	-0,28	0,038	P3	-0,26	0,049	T8	-0,28	0,036	F8	-0,34	0,010
	P8	-0,41	0,001	P4	-0,29	0,027	P7	-0,29	0,029	Cz	-0,27	0,041
	O1	-0,26	0,038	P8	-0,46	0,0004	P3	-0,26	0,047	P3	-0,28	0,035
	O2	-0,33	0,012	O1	-0,38	0,003	P8	-0,28	0,036	P8	-0,26	0,049
				O2	-0,35	0,008	O1	-0,34	0,0090	O1	-0,38	0,004
							O2	-0,29	0,027			
$\Delta\text{ОФВ}_{1\text{б}}$	P7	-0,37	0,004	P7	-0,29	0,024	Ty	-0,26	0,044			
$\Delta\text{МОС}_{\text{схв}}$	P7	-0,26	0,049									

Установлено наличие обратной связи дельта-активности с вариабельностью ритма спокойного дыхания с сохранением ее при воздействии провоцирующих факторов у больных с контролируемым течением, что свидетельствует о формировании устойчивых процессов регуляции легочной вентиляции по мере достижения контроля над заболеванием.

Мозговая активность у больных с контролируемым течением БА в разных диапазонах частот оказалась тесно связанной со средней скоростью спокойного вдоха, отображающей инспираторный драйв (рис. 3). Контроль БА достигался лишь при устойчивой корреляции возбудимости дыхательного центра с общемозговой активностью.

У больных с неконтролируемым течением БА выявлены существенные отличия временной структуры паттерна спокойного дыхания от больных в группе с контролируемым течением (табл. 5). Данные отличия проявлялись укорочением спокойного выдоха, уменьшением эффективного времени выдоха и увеличением эффективного времени вдоха. Зарегистрирована меньшая вариабель-

ность ритма дыхания у больных БА с неконтролируемым течением, что демонстрирует различие среднеквадратичного отклонения.

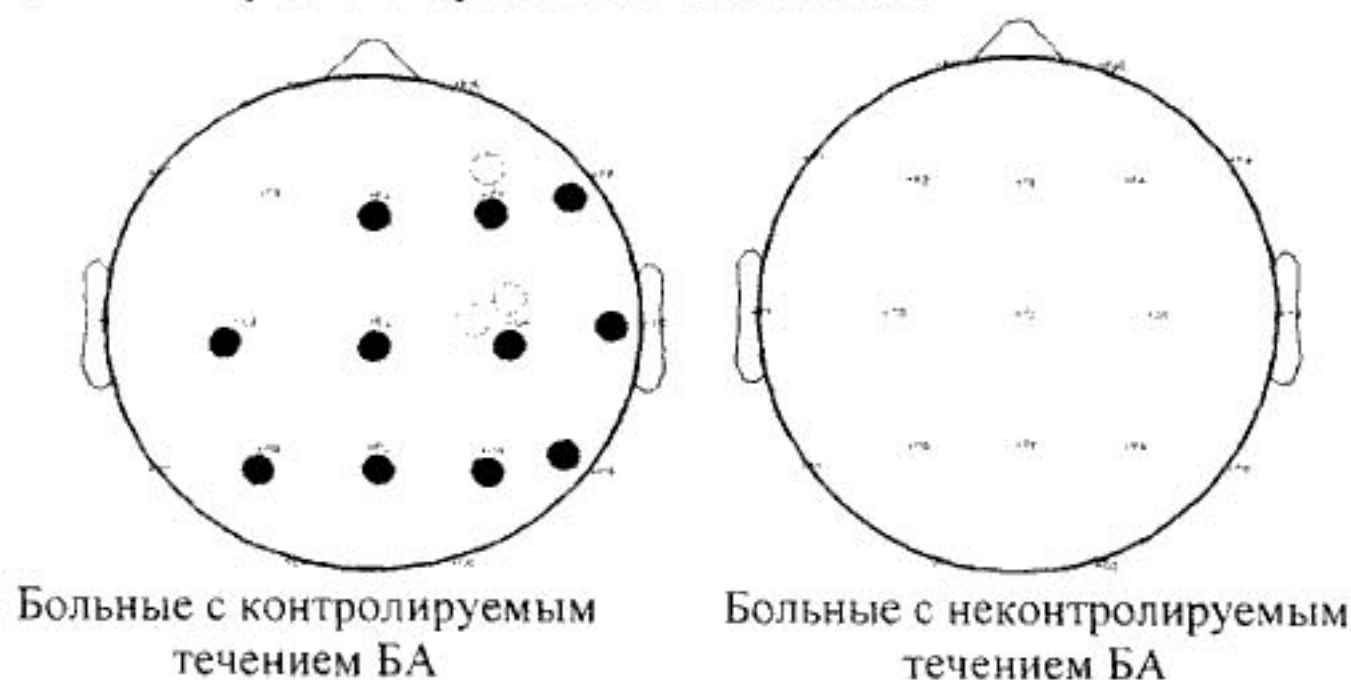


Рис. 3. Топическая карта корреляционных связей ЭЭГ покоя со средней скоростью спокойного вдоха у больных БА. ○ - тета-ритм, ◐ - альфа-ритм, ● - бета ритм.

Выявленные отличия паттерна дыхания и вариабельности ритма дыхания в зависимости от уровня контроля могут быть использованы в качестве дополнительного объективного инструмента для определения уровня контроля над БА.

Таблица 5

Различия показателей паттерна и вариабельности ритма дыхания здоровых лиц и больных БА в зависимости от уровня контроля

Показатели	Группа здоровых	Больные БА с неконтролируемым течением	Больные БА с контролируемым течением	p
ДО, л	0,78±0,04	0,75±0,02	0,83±0,06	0,166
Твд, с	1,76±0,10	1,53±0,03*	1,58±0,11	0,901
Твыд, с	2,66±0,18	2,55±0,07	2,91±0,17	0,020
То, с	4,41±0,27	4,06±0,10	4,50±0,24	0,070
ЧД, в 1 мин.	14,83±0,81	15,91±0,41	14,39±0,79	0,142
МОД, л	11,41±0,60	11,55±0,35	11,45±0,61	0,832
Твд/То	0,40±0,01	0,39±0,01	0,36±0,01**	0,014
Твыд/То	0,60±0,01	0,61±0,01	0,65±0,01**	0,012
ДО/Твд, л/с	0,47±0,02	0,51±0,02	0,55±0,03	0,232
ДО/Твыд, л/с	0,34±0,03	0,32±0,02	0,30±0,02	0,590
Vi, л/с	0,73±0,03	0,71±0,02	0,80±0,05	0,145
Ve, л/с	0,66±0,04	0,65±0,03	0,64±0,04	0,771
M	4,41±0,27	4,06±0,10	4,50±0,24	0,070
D	0,49±0,07	0,46±0,06	1,01±0,32	0,019
СКО	0,65±0,05	0,60±0,04	0,88±0,13	0,019

Из всей совокупности показателей объемно-временной структуры дыхательного цикла с помощью дискриминантного анализа выделено два параметра, наилучшим способом разделяющие указанные группы больных БА: эффективное время выдоха ($T_{\text{выд}}/T_0$) и средняя скорость вдоха ($ДО/T_{\text{вд}}$).

Получено дискриминантное уравнение:

$$d = -27,966 \times T_{\text{выд}}/T_0 - 7,102 \times ДО/T_{\text{вд}},$$

где d – дискриминантная функция, граничное значение которой $-22,66$. При d равной или большей граничного значения БА классифицируется как неконтролируемая, при d меньшем граничного значения следует говорить о контролируемом течении БА. Вероятность правильной классификации составляет 82,7%.

Данный способ определения уровня контроля над заболеванием является объективным инструментом, позволяющим при помощи неинвазивного исследования выбрать адекватную тактику ведения пациента с БА.

Для разработки способа прогнозирования неконтролируемого течения БА все больные с неконтролируемым течением болезни были приглашены после полугода стандартной базисной терапии для обследования и определения уровня контроля над заболеванием.

Из всей совокупности показателей вариабельности ритма спокойного дыхания и реактивности дыхательных путей с помощью дискриминантного анализа выделено два параметра, наилучшим способом разделяющие группы больных с неконтролируемым и контролируемым течением БА: среднеквадратичное отклонение (СКО) продолжительности дыхательного цикла и прирост мгновенной объемной скорости на уровне 50% ФЖЕЛ в ответ на введение β_2 -агониста короткого действия. Выведено дискриминантное уравнение:

$$d = +0,923 \times МОС_{50\%} + 68,766 \times СКО$$

Граничное значение дискриминантной функции составляет 7,70. При d равной или большей граничного значения прогнозируется неконтролируемое течение БА через 6 месяцев базисной терапии. Вероятность правильной классификации составляет 81,2%.

Для снижения вероятности ошибочной классификации посредством пошагового дискриминантного анализа в вышеуказанное уравнение была введена дополнительная переменная T – мощность тета-ритма в отведении $Fp1$ на фоне произвольного спокойного дыхания. Уравнение имеет вид:

$$d = +10,625 \times СКО + 0,139 \times МОС_{50\%} + 0,544 \times T$$

Граничное значение дискриминантной функции составляет 17,93. При d равной или большей граничного значения прогнозируется неконтролируемое течение БА через 6 месяцев базисной терапии. Вероятность правильной классификации составляет 87,22%.

Использование предложенного дискриминантного уравнения в качестве способа прогнозирования достижения контроля БА позволит своевременно подобрать адекватную фармакотерапию пациентам с низкой вероятностью достижения контроля для стабилизации заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Паттерн и вариабельность ритма спокойного дыхания существенным образом изменяются в зависимости от наличия холодовой гиперреактивности дыхательных путей, а также по мере достижения контроля БА.

2. Интегральная оценка электрической активности головного мозга на фоне разных режимов вентиляции у больных с контролируемой БА позволила установить, что мозговая активность в разных диапазонах частот тесно связана со средней скоростью спокойного вдоха, отображающей инспираторный драйв. Контроль БА достигается при устойчивой корреляции возбудимости дыхательного центра с общемозговой активностью.

3. Формирование устойчивых к воздействию холодного воздуха на дыхательную систему взаимосвязей электрической активности на уровне ствола головного мозга и продолговатого мозга и вариабельностью ритма спокойного дыхания является условием достижения контролируемого течения БА.

4. У больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей функциональная активность головного мозга, особенно коры больших полушарий, тесно связана с изменениями параметров бронхиальной проходимости в ходе выполнения пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом.

5. Разработанные методом дискриминантного анализа математические модели, основанные на комплексной оценке показателей вариабельности ритма спокойного дыхания, реактивности дыхательных путей и электрической активности головного мозга в состоянии спокойного бодрствования, позволяют с высокой точностью прогнозировать вероятность неконтролируемого течения БА через 6 месяцев базисной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных БА при первичном обследовании и с целью мониторинга течения заболевания рекомендуется включать в комплексное функциональное обследование электроэнцефалографию и спироинтервалометрию с регистрацией паттерна спокойного дыхания. В основе методики спироинтервалометрии лежит «Способ исследования механики дыхания» (патент РФ № 2009140655/14). Для исследования вариабельности ритма спокойного дыхания рекомендуется использовать разработанные нами программы для ЭВМ «Исследование механики дыхания» (зарегистрирована в Реестре программ для ЭВМ 29.09.2011 г. №2011616716) и «Спироинтервалометрия» (зарегистрирована в Реестре программ для ЭВМ 11.07.2011 г. №2011615410).

2. Для объективной оценки реактивности дыхательных путей к холодному воздуху у больных БА рекомендовано использование дискриминантного уравнения с параметрами паттерна и вариабельности ритма спокойного дыхания:

$$d = -12,119 \times T_{вд}/T_o + 16,771 \times T_{выд}/T_o + 3,249 \times СКО$$

Граничное значение дискриминантной функции составляет 7,61. При d равной или большей граничного значения диагностируется ХГДП, при d меньшей граничного значения следует диагностировать отсутствие ХГДП. Вероятность правильной классификации составляет 83,5%.

3. В качестве дополнительного объективного инструмента оценки уровня

контроля над БА рекомендуется использовать измерение параметров паттерна дыхания и расчет дискриминантного уравнения:

$$d = -27,966 \times T_{\text{выд}}/T_o - 7,102 \times \text{ДО}/T_{\text{вд}},$$

где d – дискриминантная функция, граничное значение которой -22,66. При d равной или большей граничного значения БА классифицируется как неконтролируемая, при d меньшем граничного значения следует говорить о контролируемом течении БА.

4. Для прогнозирования неконтролируемого течения БА по истечении 6-месячного курса стандартной базисной терапии возможно использование двух моделей. Первая основана на оценке параметров variability ритма спокойного дыхания и реакции дыхательных путей на введение β_2 -агониста короткого действия и имеет вид:

$$d = +0,923 \times \text{МОС}_{50\text{Б}} + 68,766 \times \text{СКО}$$

Граничное значение дискриминантной функции составляет 7,70. При d равной или большей граничного значения прогнозируется неконтролируемое течение БА через 6 месяцев базисной терапии.

Вторая модель дополнена мощностью тета-ритма в отведении Fp1 на фоне произвольного спокойного дыхания и имеет вид:

$$d = +10,625 \times \text{СКО} + 0,139 \times \text{МОС}_{50\text{Б}} + 0,544 \times T$$

Граничное значение дискриминантной функции составляет 17,93. При d равной или большей граничного значения прогнозируется неконтролируемое течение БА через 6 месяцев базисной терапии.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ермакова Е.В., Нахамчен Д.Л., Кодак А.В. Изменения показателей биоэлектрической активности головного мозга и церебральной гемодинамики у больных бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2009. Вып.32. С.46-52

2. Нахамчен Д.Л. Особенности регуляции дыхания у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Молодежь XXI века: шаг в будущее: матер. XI региональной науч.-практ. конф. Благовещенск: Изд-во АмГУ, 2010. Ч.3. С.149-150.

3. Нахамчен Д.Л., Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Особенности взаимоотношений регуляции дыхания, проходимости и реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой с различными уровнями контроля // XX Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов. М., 2010. С. 67.

4. Нахамчен Д.Л. Особенности регуляции дыхания и реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.38. С.7-11.

5. Нахамчен Д.Л. Изменения регуляции дыхания и реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой // Медицинский академический журнал. 2010. Т.10, №5. С.24.

6. Нахамчен Д.Л. Особенности реакции электрической активности головного мозга на холодовую гипервентиляцию у здоровых лиц // Молодежь XXI века: шаг в будущее: матер. XII региональной науч.-практ. конф. с межрегио-

нальным и международным участием. Благовещенск: Полиграфическая компания «Макро-С», 2011. Т.6. С.105-106.

7. Нахамчен Д.Л. Изменения ритма и паттерна дыхания у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Матер. Международной научной студенческой конф. «Студент и научно-технический прогресс». Новосибирск: Новосиб. гос. ун-т, 2011. С.31.

8. Реакция электрической активности головного мозга и бронхиальной проходимости на холодовую гипервентиляцию у здоровых лиц // Межвузовский сб. научных работ с материалами трудов участников V международной телеконференции «Фундаментальные науки и практика». Томск, 2011. Т.2, №1. С.32-33.

9. Нахамчен Д.Л. Особенности реакции электрической активности головного мозга и бронхиальной проходимости на холодовую гипервентиляцию у больных бронхиальной астмой // Матер. IV съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего востока. Благовещенск, 2011. С.27-34.

10. Боговин Л.В., Нахамчен Д.Л. Особенности взаимосвязи мотивационной сферы и паттерна спокойного дыхания // Матер. IV съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего востока. Благовещенск, 2011. С.114-118.

11. Нахамчен Д.Л. Особенности взаимоотношения электрической активности головного мозга и паттерна спокойного дыхания у больных бронхиальной астмой // XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов. Уфа, 2011. С. 65-66.

12. Боговин Л.В., Нахамчен Д.Л. Мотивационная сфера и паттерн спокойного дыхания // XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов. Уфа, 2011. С.341.

13. Нахамчен Д.Л., Баткин И.З., Нахамчен Л.Г. Изменения паттерна и вариабельности ритма дыхания у больных бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.43. С.8-12.

14. Nakhamchen D.L., Perelman J.M. Variability of respiratory rhythm and pattern of breathing changes in patients with bronchial asthma and cold airway hyperresponsiveness // European Respiratory Society: 21st Annual Congress. Amsterdam, The Netherlands, 2011. P.377s.

Патенты

Способ исследования механики дыхания: пат. 2414170 Рос. Федерации МПК 61B5/08 / Н.В.Ульянычев, Е.В.Килин, Ю.М.Перельман, Д.Л.Нахамчен; патентообладатель Учреждение Российской академии медицинских наук Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН.

Программы для ЭВМ

1. Спироинтервалометрия: св-во о гос. регистрации программы для ЭВМ №2011615410 / Н.В.Ульянычев, Е.В.Килин, Ю.М.Перельман, Д.Л.Нахамчен; зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 11.07.2011.

2. Исследование механики дыхания: св-во о гос. регистрации программы для ЭВМ №2011616716 / Н.В.Ульянычев, Е.В.Килин, Ю.М.Перельман, Д.Л.Нахамчен; зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 29.08.2011.

Список основных сокращений

А	- Атровент (ипратропия бромид)
Б	- Беротек Н (фенотерол)
БА	- бронхиальная астма
Д	- дисперсия
ДО	- дыхательный объем
ДО/Твд	- средняя скорость вдоха
ДО/ТвдМ	- максимальная скорость выдоха
ДО/Твыд	- средняя скорость вдоха
ДО/ТвыМ	- максимальная скорость выдоха
ЖЕЛ	- жизненная емкость легких
иГКС	- ингаляционные глюкокортикостероиды
ИГХВ	- изокапническая гипервентиляция холодным воздухом
ИТ	- индекс Вотчала-Тиффио
МОД	- минутный объем дыхания
МОС ₅₀	- мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ
МОС ₇₅	- мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ
ОФВ ₁	- объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПД	- паттерн дыхания
ПОС	- пиковая объемная скорость выдоха
СКО	- среднеквадратичное отклонение продолжительности дыхательного цикла
Твд	- время вдоха
Твд/То	- эффективное время вдоха
Твыд	- время выдоха
Твыд/То	- эффективное время выдоха
То	- длительность дыхательного цикла
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
ХГДП	- холодовая гиперреактивность дыхательных путей
ЧД	- частота дыхания
ЭЭГ	- электроэнцефалограмма
Δ	- отношение в процентах к исходной величине

Нахамчен Д.Л. Особенности регуляции дыхания у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Благовещенск, 2012. 23 с.

Подписано к печати 02.04.2012 г. Формат 60х84/16. Усл. печ. л. 1,42. Тираж 100.

Отпечатано ИП Сажин А.А.,
675000, Благовещенск, ул. Калинина, 127-45. Тел.: 54-91-60