## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кримський республіканський науково-дослідний інститут фізичних методів лікування та медичної кліматології імені .М.Сєченова

Кулітка Юлія Едуардівна

УДК: 612.24-0.85:612.17-612.2:57.02

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ

З УРАХУВАННЯМ ЦИРКАДНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ КАРДІОРЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ

14.01.27 – пульмонологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Ялта – 2008

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у Кримському республiканському науково-дослдному iнститутi фiзичних методiв лiкування та медично клматолог м. .M.Сченова.

НАУКОВИЙ КЕРIВНИК:

Заслужений діяч науки и техніки України, професор, доктор медичних наук Солдатченко Сергій Сергійович, Кримський республіканський НД фізичних методів лікування та медичної кліматолог ім. .М.Сєченова, директор.

ОФIЦІЙНI ОПОНЕНТИ:

доктор медичних наук, професор Кілесса Володимир Володимирович, Кримський державний медичний університет ім. С.І.Георгієвського Міністерства охорони здоров’я України, професор кафедри терапії і сімейної медицини факультету післядипломної освіти;

доктор медичних наук Савченко Валентин Михайлович, Кримський республканський НД фiзичних методiв лiкування та медично клiматолог ім. .М.Сєченова, завідувач відділом медичних інформаційних систем і комп’ютерних технологій.

Захист вдбудеться 11 березня 2008 р. о 14 годин на засіданні спеціалізованої вчено ради Д.53.610.01 при Кримському республіканському НД фiзичних методiв лiкування та медично кліматолог м..М.Сєченова МОЗ України (98603, Республіка Крим, м.Ялта, вул.Мухна, 8).

3 дисертацією можна ознайомитися у бiбліотецi Кримського республіканського НД фзичних методв лкування та медично кліматолог м. .М.Сєченова МОЗ України (98603, Республіка Крим, м.Ялта, вул. Мухна, 8).

Автореферат розісланий 7 лютого 2008 р.

Вчений секретар спеціалізованої

вченої ради, доцент О.Ф. П’янков

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Неухильне зростання захворюваності, інвалідності, смертності, значний економічний збиток, що наноситься суспільству, визначають хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) як найважливішу соціально-медичну проблему [Фещенко Ю.И., Солдатченко С.С., 2006; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2006]. Це вимагає удосконалення діагностики, розробки і упровадження нових методів лікування цих хворих [Фещенко Ю.И., 2006; Garcia et al., 2002].

Одним з можливих шляхів рішення цієї задачі є розробка терапевтичних методик з урахуванням циркадної організації організму людини. В даний час визнано, що ритмічність біологічних процесів є однією з фундаментальних властивостей живої матерії [Моисеева Н.И., 1997; Бардов В.Є., Сергета І.В., 1999; Агаджанян Н.А., 2000; Березин М.В., 2003; Allada R.,2003]. Основа циклічних змін функцій організму людини – добові біоритми, які є періодичними змінами характеру інтенсивності фізіологічних процесів. Вони зберігаються при ізоляції від чинників зовнішнього середовища і визначаються трьома специфічними показниками: періодом, амплітудою і фазою [Ионический В.А., 2001; Ohodo S., 2002; Coudert B., Bjarnoson G., 2003]. Важливою характеристикою часової організації організму є синхронізація діяльності різних фізіологічних процесів, що забезпечують гомеостаз і адаптаційні реакції на вплив чинників навколишнього середовища, так, щоб їх дія була направлена на збереження і підтримку цілісності, постійності і врівноваженості внутрішнього середовища [Комаров Ф.И. и соавт., 2002; Красоткина И.Б., 2002; Schultz T., Kau S., 2003]. У результаті дії стресогенних чинників, сила яких перевищує функціональні можливості організму, порушується злагоджена робота усіх систем та їх взаємна синхронізація, що приводить до десинхронозу, який може бути визначений як стан неспецифічного напруження організму [Макаров В.И., 1989; Лемко О.І. і співавт., 2002; Селье Г., 1960] .

Розглядаючи патологічний процес як окремий випадок неспецифічного напруження організму з метою вивчення ефективних методів оптимізації біоритмологічного статусу організму людини, підвищення його адаптаційної здібності до різних стресових чинників, хворі на ХОЗЛ взяті в якості оптимальної моделі хронічного стресу. При ХОЗЛ, в першу чергу, страждають дихальна й серцево-судинна системи, які між собою тісно пов'язані як органічно, так і функціонально [Кубышкин В.Ф., Солдатченко С.С., 1995]. До теперішнього часу відсутня чітка ідентифікація адаптаційно-компенсаторних змін у функціонуванні кардіореспіраторної системи, які пов'язані з характером біоритмологічної активності на момент виникнення патологічного процесу [Баевский Р.М., Береснева А.П., 1997; Van Noord J.A. et al., 2000; Сarrier J., Timothy H., 2000; Головченко Ю.И., Адаменко Р.А., 2000; Воронков Л.Г., Богачова Н.В., 2003].

Вивчення зв'язків між добовими біоритмами кардіореспіраторної системи і функціональними показниками гемодинаміки і зовнішнього дихання в нормі у хворих на ХОЗЛ з позиції хронобіології є актуальним, оскільки відкриває можливості для поліпшення якості діагностики і підвищення ефективності лікувальних заходів у цієї категорії хворих.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Робота виконана в рамках плану наукових досліджень Кримського республіканського НДІ фізичних методів лікування та медичної кліматології ім. І.М.Сєченова «Програми фізичної реабілітації хворих на хронічні обструктивні захворювання легенів на етапі відновлювального лікування» (номер державної реєстрації - 0106U002732).

**Мета і задачі дослідження.** *Мета дослідження* — розробити фізіологічно обґрунтований метод хронотерапії хворих на ХОЗЛ.

*Задачі дослідження*:

1. Вивчити структуру добових ритмів показників зовнішнього дихання і гемодинаміки у хворих на ХОЗЛ і практично здорових осіб.

2. Обґрунтувати доцільність впровадження хронотерапевтичного режиму лікуванні ХОЗЛ.

3. Оцінити вплив хронотерапевтичного режиму лікування на динаміку змін функціонального стану кардіореспіраторної системи при ХОЗЛ.

4. Вивчити ступінь кореляції показника “Індивідуальна хвилина" (здатність оцінки тривалості фізичної хвилини) з важкістю перебігу ХОЗЛ і можливість використовування його як показника десинхронізації ритмічної організації організму.

*Об'єкт дослідження*: функція кардіореспіраторної системи, практично здорові особи, хворі на ХОЗЛ.

*Предмет дослідження*: добові коливання функціонального стану кардіореспіраторної системи у здорових і хворих на ХОЗЛ, патологічні прояви у хворих на ХОЗЛ.

*Методи дослідження*:

* клінічні (опитування, огляд, фізикальне обстеження), рентгенологічний (органів грудної клітки), функціональні (спірографія, електрокардіографія, варіаційна кардіоінтервалографія, визначення тривалості “індивідуальної хвилини“), лабораторно-біохімічні (комплекс показників для оцінки вираженності запального процесу).

*Методи аналізу*: методи параметричної і непараметричної варіаційної статистики, кореляційний і дисперсний аналіз.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У хворих на ХОЗЛ виявлено десинхронізацію добових ритмів діяльності органів дихання й серцево-судинної системи у вигляді порушення циркадної організації їх функціональних показників, яка виявляється зміною середньодобового ритму, амплітуди коливань і зсувом акрофаз цих показників.

Фізіологічно обґрунтована й запропонована у клінічну практику схема хронотерапії при ХОЗЛ, що дозволяє шляхом синхронізації лікування з добовими ритмами організму і нормалізацією циркадної організації функціональних показників кардіореспіраторної системи інтенсифікувати терапію захворювання.

Вперше показано, що тривалість показника «Індивідуальна хвилина», який характеризує ступінь десинхронізації циркадних ритмів організму, корелює із ступенем важкості перебігу ХОЗЛ.

**Практична значення отриманих результатів.** Результати роботи спрямовані на поліпшення діагностики і оптимізації лікування хворих на ХОЗЛ.

Використання методів терапії ХОЗЛ з урахуванням циркадної організації кардіореспіраторної системи в роботі лікувально-профілактичних установ дозволяє зменшити терміни перебування хворого в стаціонарі і медикаментозне навантаження на пацієнтів.

В комплексі клініко-функціонального обстеження хворих на ХОЗЛ показник «Індивідуальна хвилина» можна використовувати як додатковий критерій для оцінки ступеня важкості захворювання.

*Результаті досліджень впроваджені*. Результати дослідження впроваджені у клінічну практику пульмонологічного відділення 5-ої клінічної лікарні м. Львова і пульмонологічного відділення Львівського регіонального фтизіопульмоцентру, пульмонологічного відділення Кримського республіканського НДІ фізичних методів лікування та медичної кліматології ім. І.М.Сєченова. Видано інформаційний лист Українського центру наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи: “Метод прогнозування важкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ)”.

Результати дисертаційної роботи використовуються в учбовому процесі кафедри пульмонології Кримського державного медичного університету ім. С.І.Георгієвского, кафедр нормальної і патологічної фізіології, пропедевтики внутрішніх хвороб, факультетської і госпітальної педіатрії, госпітальної терапії, факультетської терапії, фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедр нормальної фізіології Національного медичного університету імені О.О.Богомольца (м.Київ), Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського.

**Особистий внесок претендента.** Автор здійснив патентно-інформаційний пошук, проаналізував наукову літературу з даного питання, самостійно визначив мету і намітив експериментальні і клінічні напрямки її досягнення, розробив алгоритм і методику досліджень. Здійснив відбір тематичних хворих і контрольної групи, провів їх комплексне клініко-анамнестичне обстеження. Самостійно провів аналіз і статистичну обробку первинного матеріалу, сформулював основні положення, висновки, практичні рекомендації, написав і оформив публікації і всі розділи дисертації. Автор особисто займався впровадженням в практику основних положень дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації представлені на IX міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2005), Ювілейному VIII з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Івано-Франківськ, 2005), VI конференції молодих вчених (Київ, 2005), XVII з'їзді Українського фізіологічного товариства (Чернівці, 2006).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 12 праць, у тому числі 8 самостійних. З них в науково-медичних журналах опубліковано 5 (самостійних – 3), в збірках наукових праць – 1 (самостійних – 1), в збірках матеріалів і тез конференцій – 5 праць (самостійних – 4). Видано 1 інформаційний лист.

**Обсяг і структура дисертації**. Дисертація викладена на 206 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту – 124 сторінки) і складається зі вступу, 4 розділів (у тому числі огляд літератури, матеріали і методи дослідження, результати досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження), висновків і списку використаних літературних джерел. Текст ілюстрований 27 таблицями і 32 рисунками (47 сторінок). Список використаних джерел містить 419 найменувань (його об'єм – 35 сторінок).

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження**

*Матеріали дослідження*. Об'єктом дослідження стали 28 здорових і 170 хворих на ХОЗЛ у віці від 25 до 70 років (середній вік 53,6±1,3 років), які знаходилися на лікуванні в пульмонологічному відділенні 5-ої міської клінічної лікарні м. Львова в період з 2001- 2006 рр. Всі пацієнти розподілені на три групи. I–а (контрольна) група включала 28 здорових осіб, середній вік 56,3±2,9 років. До II-ї групи увійшли 108 пацієнтів хворих на ХОЗЛ (II стадія), середній вік 58,1±1,8 років, середній об'єм форсованого видиху за 1 сек (ОФВ1) – 57,6±2,6% від належної величини, відношення ОФВ1 до форсованої життєвої ємності легенів (ФЖЄЛ) – 54,7±4,9%. Тривалість захворювання склала 12,7±3,6 років. 78 осіб були активними курцями у минулому або є такими в теперішній час, стаж куріння склав 34,8±4,1 років, індекс “пачка/літ” – 18,1±2,8. III-я група пацієнтів включала 62 особи**,** хворих на ХОЗЛ III стадії, середній вік 61,6±2,8 років, тривалість захворювання 18,3±2,4 років. Всі у минулому активно палили, стаж куріння – 46,3±2,6 років, індекс “пачка/літ” – 19,3±3,1. Показники вентиляційної функції легенів наступні: ОФВ1 – 39,2±2,2%, ОФВ1/ФЖЄЛ – 29,8±3,2%.

*Методи дослідження*. Усім особам, які брали участь у дослідженні, проведене комплексне обстеження. Воно включало збір анамнезу, огляд, виявлення фізикальних змін, лабораторні дослідження. Добовий ритм показників функції зовнішнього дихання вивчали за допомогою комп'ютерного спірографа («Master-Lab» фірми «Erich Jaeger» (Німеччина) і пікфлоуметра (фірма Clement Clarke). Стан серцево-судинної системи оцінювався методом електрокардіографії (електрокардіограф "Елкар-6"). Вегетативний гомеостаз вивчали методом варіаційної пульсометрії. Оглядова рентгенографія органів грудної клітки проводилася одноразово.

Одержані результати оброблялися методами параметричної і непараметричної статистики (варіаційний, кореляційний і дисперсний аналіз). Обчислення достовірності добових коливань, зіставлення параметрів проводили з використанням вибіркового методу і критерію Ст’юдента (t).

**Результати власних досліджень і їх обговорення**

При дослідженні хронобіологічних характеристик респіраторної системи встановлено, що середньодобовий рівень частоти дихання (ЧД) здорових людей достовірно менший даного показника у хворих на ХОЗЛ (р<0,001). При цьому, якщо у здорових максимальна ЧД була о 12 год, а мінімальна – о 24 год, то у пацієнтів з ХОЗЛ — о 24 год і о 6 год ранку відповідно.

Зафіксовано достовірне (р<0,001) збільшення середньодобового рівня дихального об'єму (ДО) в групі хворих порівняно з контрольною групою. Добові коливання ДО в групі хворих на ХОЗЛ характеризуються високою амплітудою, величина якої перевищує таку у здорових. Максимальне значення ДО у здорових визначалося о 18 год, мінімальне – о 24 год. При ХОЗЛ акрофаза (час, на який доводиться максимальний рівень функції) реєструвалася о 18 год, а батифаза (час мінімального значення функції) – о 6 год. Порівнюючи одержані дані, можна стверджувати, що внаслідок захворювання виникають істотні функціональні зміни в діяльності дихального апарату, обумовлені обструктивними явищами в бронхіальному дереві, які приводять до зниження вентиляційної потужності легенів. Збільшення ЧД в групі хворих можна розглядати як один з компенсаторних механізмів захисту організму від гіповентиляції.

Добові характеристики хвилинного об'єму дихання (ХОД) в групі хворих на ХОЗЛ достовірно (р<0,001) перевищують такі в групі здорових пацієнтів. Максимальне значення показника у здорових відзначали о 18 год, мінімальне – о 24 год, у хворих на ХОЗЛ – о 12 год і о 24 год відповідно. Середньодобова величина ОФВ1 у хворих на ХОЗЛ була достовірно менше (р<0,001), ніж у здорових пацієнтів. Максимальне значення цього показника при ХОЗЛ реєстрували о 12 год, мінімальне - о 24 год. У здорових максимальне значення ОФВ1 відзначали о 18 год, мінімальне – о 24 год. Денні значення ОФВ1 достовірно перевищують ранішні і вечірні, що підтверджує коливальний характер цього параметра протягом доби. Середньодобовий рівень пікової швидкості видиху (ПШВ) у здорових пацієнтів значно перевищував цей показник у хворих на ХОЗЛ. Акрофаза у здорових фіксувалася о 18 год, батифаза – о 6 год. В групі хворих на ХОЗЛ максимальне значення відмічається о 12 год, мінімальне – о 24 год. Дослідження добової динаміки ПШВ виявило чіткий коливальний характер цього показника, як у здорових, так і у хворих. Його денні значення перевищують ранішні і вечірні.

Зміни в структурі добових хронограм ДО, ХОД в групі хворих виявляються в зсуві акрофаз на ранішні години. Зареєстровані додаткові акрофази ЧД, ДО і ХОД у вечірні години свідчать про напруження адаптаційно-компенсаторних механізмів у цей період доби на відміну від групи здорових осіб, у яких у другій половині дня відбувається поступове зниження вентиляційної потужності легенів.

Зареєстровані зміни у хворих на ХОЗЛ відбуваються внаслідок фіброзних змін в легеневій тканині, які приводять до зменшення поверхні газообміну і, як наслідок, – виникнення гіпоксемії. Компенсаторно-адаптаційні реакції, які направлені на усунення наслідків цього стану, виявляються гіпервентиляцією, при якій збільшення ХОД відбувається за рахунок зростання частоти і глибини дихання. Зміни циркадної організації системи дихання у цієї категорії хворих розвиваються паралельно, або навіть раніше функціональних змін, пов'язаних з порушенням регуляторних впливів з боку дихального центру, який є занадто збудженим внаслідок посиленої аферентної імпульсації зі сторони структурно змінених рецепторів [Амосова К.М. и соавт.,1980; Черняев А.Г. і Самсонов М.И., 2003].

У хворих на ХОЗЛ зареєстровано достовірне підвищення середньодобового рівня для ЧД, ДО і ХОД, а для ОФВ1, ПШВ – зниження порівняно з групою здорових осіб. Добова хронограма ЧД характеризується низькою варіабельністю, почасові відмінності недостовірні. Акрофази ДО, ХОД, ОФВ1 і ПШВ синхронізовані в часі і співпадають з групою здорових досліджуваних. Амплітуда коливань вищезазначених показників значно вища, ніж у здорових.

Бронхіальна прохідність значно знижена у ранішні і вечірні години, а вдень ледве досягає нормальних величин. У зв'язку з цим зберігається високий рівень гіпервентиляції, на що вказують високі значення ЧД, ДО і ХОД. Збільшення бронхіальної обструкції приводить до посиленої роботи дихальної системи, а довго діюче перевантаження дихального центру викликає порушення регуляторних механізмів, що виявляється зміною циркадної організації дихальної системи [Нава­катикян А.В.,1998; David P. and Mellerup E., 2003].

Таким чином, у хворих з обструктивною патологією спостерігаються значні зміни добових ритмів вентиляційної функції легенів. Причиною таких змін, ймовірно, є порушення нормальної функції дихального центру. Можливо, збільшується дихальний «мертвий простір», унаслідок чого зменшується частка альвеолярної вентиляції в загальній вентиляції легенів, що приводить до виникнення компенсаторних реакцій регуляції дихання, які запобігають розвитку гіперкапнії і гіпоксемії.

Відомо, що у відповідь на розвиток дихальної недостатності виникають зміни в діяльності серцево-судинної системи, що підтверджує необхідність комплексної оцінки функції дихання і кровообігу з урахуванням особливостей клінічного перебігу захворювання [Бородина М.А. и соавт.,2003; Гаврисюк В.К. и соавт.,2004; Aronova F., Alain D.,2002]. Враховуючи це, нами здійснено дослідження біоритмологічного статусу показників гемодинаміки з метою виявлення їх залежності від функціонального стану дихальної системи.

Одержані результати свідчать, що у здорових осіб виявлені достовірні добові коливання показників гемодинаміки. При цьому максимальні величини ЧСС, артеріального тиску ( АТ) систоли (АТС), середнього АТ (АТср), ударного об'єму серця (УОС) і хвилинного об'єму серця (ХОС) реєструвалися о 18 год, мінімальні – о 6 год, а АТ діастоли (АТД) мав максимальні значення двічі на добу – о 6 і 24 год, мінімальне – о 18 год. Добові хронограми ЧСС, АТС, АТср, УОС в групі здорових осіб характеризуються одновершинним профілем, добре організовані, мають чітко виражену акрофазу у денні години, що сприяє підвищенню функціональної активності і енергетичних витрат організму в цей період. У ранішній і пізній вечірній час відзначається зниження всіх вищезазначених показників, що можна вважати адекватною реакцією з боку гемодинамічних параметрів, оскільки це обумовлено зменшенням функціонального навантаження на організм в цей період доби. Подальший аналіз хронограм в групі здорових пацієнтів підтверджує наявність зсуву акрофаз АТД і АТС. Такий феномен, ймовірно, призначений для забезпечення постійності середньодинамічного АТ. У протифазі по відношенню до ХОС знаходиться питомий судинний опір (ПСО), величина якого відображає тонус прекапілярного русла. Цей факт свідчить про адекватну реакцію прекапілярів у відповідь на підвищення ХОС, характерного для оптимального стану апарату кровообігу [Портнова О.О. и соавт.,2000; Разумный Р.В., 2002; Фещенко Ю.И. и соавт., 2004].

Таким чином, біоритмологічна організація добової динаміки функціональної активності серцево-судинної системи у здорових досліджуваних характеризується зовнішньою синхронізацією, яка забезпечує адекватне пристосування організму до умов зовнішнього середовища. Разом з тим, має місце і внутрішня синхронізація параметрів гемодинаміки, що забезпечує нормальне функціонування системи в цілому.

В групі хворих на ХОЗЛ максимальна величина ЧСС реєструвалися о 12 год, мінімальна – о 24 год. При порівнянні хронограм ЧСС із здоровими пацієнтами видно, що величина пульсу о 12, 18 і 24 год достовірно відрізняється від показника о 6 год ранку. Характерним є зростання частоти пульсу удень і повернення його до початкового рівня опівночі. Для групи здорових осіб характерна параболоподібна однопікова добова крива ЧСС з вираженою амплітудою коливань. Добові криві ЧСС у групі хворих мають платоподібний характер з менше вираженим, порівняно з групою здорових, ступенем коливання функції протягом доби, нечіткими акрофазами і достовірно (р<0,001) більш високим середньодобовим рівнем.

У хворих на ХОЗЛ максимальна величина АТС була зафіксована о 18 і 24 год, мінімальна – о 12 год. Добові хронограми АТС відрізняються амплітудою, яка у здорових достовірно (р<0,001) менша ніж при ХОЗЛ. Абсолютні величини погодинних значень АТС у здорових достовірно відрізняються від початкового 6-ти годинного рівня. В групі хворих коливання цього параметра протягом доби неістотні (р>0,05). Добові хронограми АТС у групі хворих інвертовані по відношенню до нормального ходу хронограм здорових осіб. Найвищі показники АТС ми спостерігали у хворих ранком і увечері, які знижуються удень, тоді як у здорових осіб вони, весь час зростаючи, досягали максимуму о 18 год, а потім поверталися до початкового рівня. Має місце і відмінність мезора (середньодобового значення показника) між групами, величина якого у хворих на ХОЗЛ достовірно (р<0,05) більша, ніж у здорових пацієнтів.

Максимальна величина АТД реєструвалася о 6 і 24 год, а мінімальна – о 18 год. При порівнянні добових хронограм АТД було виявлене, що основними відмінностями між хронограмами хворих і здорових осіб є достовірно більш високий середньодобовий рівень при ХОЗЛ (р<0,001), мала вираженість ступеня коливання протягом доби і реєстрація мінімальних значень параметра в більш ранній час.

Максимальні значення АТср реєструвалися о 6 і 24 год, мінімальні – о 12 і 18 год. Аналіз результатів виявив, що добові хронограми АТср хворих на ХОЗЛ достовірно більш високі (р<0,001), ніж в групі здорових осіб. Також має місце інверсія кривих у групі хворих на ХОЗЛ по відношенню до групи здорових пацієнтів, яка є слідством розбіжності максимальних і мінімальних значень в часі. Амплітуда коливань АТср в групі хворих, порівняно із здоровими, була знижена, а також є відмінність у величині середньодобового рівня, який достовірно вище (р<0,001) в групі хворих на ХОЗЛ.

У хворих на ХОЗЛ реєстрували дві акрофази УОС – о 6 і 18 год, батифазу – о 12 год. При порівнянні добових хронограм УОС видно, що хронограми у здорових характеризуються значно вищим рівнем, чіткою акрофазою, вираженою амплітудою коливань, тоді як хронограми хворих монотонні, з незначною амплітудою коливань, рівень їх достовірно (р<0,001) низький, фази максимумів і мінімумів виражені нечітко.

Максимальне значення ХОС в групі хворих на ХОЗЛ виявляється о 18 год, мінімальне – о 6 і 24 год. При цьому добові хронограми ХОС характеризуються низьким рівнем, монотонністю, фазовими зсувами, що відрізняє їх від хронограм здорових осіб. При порівнянні параметрів добового ритму ХОС між групами було виявлено, що амплітуда коливань у хворих на ХОЗЛ достовірно нижча, ніж у здорових (р<0,001).

Акрофазу ПСО у хворих на ХОЗЛ спостерігали о 6 год, а батифазу - о 18 год. Аналіз добових хронограм ПСО свідчить, що параметри цього показника у хворих на ХОЗЛ характеризуються більш високим, ніж у групі здорових осіб, рівнем (р<0,001 ). Добова хронограма ПСО у хворих на ХОЗЛ має лише одну точку (о 18 год), відхилення якої від початкового рівня достовірне.

При порівнянні циркадної організації різних параметрів гемодинаміки виявилося, що добові хронограми АТС і АТср в групі хворих на ХОЗЛ були інвертовані по відношенню до аналогічних хронограм у здорових пацієнтів, підйом АТ відбувається ранком та вечірні години, а мінімальні показники реєструються в середині дня. В меншій мірі змінена добова динаміка АТД за винятком того, що мінімальні його значення реєструються о 12 год на відміну від групи здорових осіб, де найменше значення цього параметру спостерігається о 18 год. Параметри УОС протягом доби практично стабільні, що підтверджується монотонністю добової хронограми. Найбільш варіабельним є показник ХОС, величина якого обумовлюється тільки ЧСС. Виявлені порушення взаємозв'язку між ХОС і ПСО є основною причиною того, що реакція прекапілярів не забезпечує адекватного кровопостачання організму. Цим можна пояснити підвищення, порівняно із здоровими особами, середньодобових параметрів АТ.

На підставі аналізу одержаних даних можна зробити висновок, що у хворих на ХОЗЛ спостерігаються порушення в діяльності серцево-судинної системи, які виявляються достовірним збільшенням ЧСС, показників АТ, ПСО і зниженням УОС і ХОС. Також були виявлені зміни з боку циркадної організації вищезазначених параметрів, про що свідчать фазові зсуви АТС і АТср.

При дослідженні гемодинамічних показників у хворих на ХОЗЛ відмічена їх добова динаміка, при якій денні значення достовірно відрізняються від ранішніх і пізніх вечірніх. Структура добових хронограм має істотні відмінності порівняно з даними, які були одержані у здорових осіб. Добові хронограми АТС і АТср мають протилежну спрямованість порівняно з аналогічними хронограмами у здорових. Максимальна ЧСС виявляється у першій половині дня (12 год), тоді як акрофаза ХОС реєструється о 18 год. Не дивлячись на тенденцію до підвищення ЧСС, збільшення ХОС не спостерігається.

Отже, аналізуючи одержані дані, встановлено, що у хворих на ХОЗЛ виявляється значне порушення функціональної організації гемодинамічних параметрів. Воно проявляється не тільки збільшенням величин середньодобових значень досліджуваних показників, але і більш значними змінами структури добових хронограм, що свідчить про неузгодженість показників гемодинаміки, як між собою, так і з чинниками зовнішнього середовища. Тобто має місце виражений внутрішній і зовнішній десинхроноз.

Відомо, що серцевий ритм є індикатором відхилень, які виникають у вегетативній нервовій системі. Тому, для оцінки вегетативного гомеостазу був проведений математичний аналіз серцевого ритму на підставі вивчення добової динаміки таких статистичних характеристик, як мода (Мо), амплітуда моди (Амо), варіаційний розмах (Дх), індекс напруження (ІН), що дає можливість оцінити стан і ступінь напруження регуляторних механізмів [Багиров Т.В., Анисимов В.Г.,2001, Лазарева С.І., 2004].

Одержані дані свідчать, що в групі здорових осіб виявляється добова динаміка вищезгаданих показників з вираженою амплітудою коливань і чіткими фазами максимумів і мінімумів. Середньодобові значення Мо, Амо і Дх вказують на домінування парасимпатичних впливів в екстракардіальних механізмах регуляції серцевої діяльності [Никулина Г.А.,1974; Вадзюк С.Н. і Палінко І.Я.,2001]. Протягом дня у здорових осіб спостерігається зростання активності симпатичної нервової системи, яке триває до 18 год, що підтверджується підвищенням Амо і зменшенням Мо і Дх. Потім поступово, аж до 24 год, значення Амо зменшуються, а Мо і Дх збільшуються, що вказує на посилення парасимпатичних впливів. Середньодобова величина і погодинні значення ІН не виходять за межі норми. Це означає, що вегетативна регуляція здійснюється автономним контуром і не потребує участі більш високих рівнів управління. Така організація добової періодики, при якій гомеостаз забезпечується лише автономними механізмами регуляції, відповідає оптимальному функціонуванню системи в цілому [Баевский Р.М. и соавт.,1997].

Математичний аналіз серцевого ритму у хворих на ХОЗЛ підтвердив значні відмінності від здорових осіб, як по величині середньодобового рівня статистичних параметрів, так і по структурі добових кривих. Почасові і середньодобові значення Мо характерні для нормотонічного типу розподілу. Достовірне збільшення, як середньодобового рівня, так і погодинних величин Амо і ІН і зменшення Дх вказує на зростання центральних впливів і послаблення процесів авторегуляції. Зростання симпатичних впливів, на відміну від контрольної групи, виявляється в другій половині дня і увечері, коли величина ІН значно перевищує таку у здорових осіб. Все це свідчить про те, що у зв'язку з підвищенням функціонального навантаження на дихальну систему у вечірні години відбувається мобілізація компенсаторних механізмів. Таким чином, в природних умовах у здорової людини механізми регуляції кардіореспіраторної системи корелюють з функціональним станом організму.

Зниження інтенсивності дії зовнішніх чинників, яка спостерігається вночі, супроводжується переходом на мінімальний рівень активації вегетативних функцій. При цьому адекватний рівень вегетативного гомеостазу підтримується, переважно, периферичним автономним механізмом у зв'язку з переважанням тонусу парасимпатичної нервової системи, що є необхідною умовою для відновлення енергетичних ресурсів судинно-рухового і дихального центрів. Удень дія фізичних і психоемоційних навантажень на організм вимагає більш високого ступеня напруження регуляторних механізмів систем кровообігу і дихання, щоб забезпечити високу активність, витривалість і працездатність організму. Це досягається завдяки активному впливу центральних структур на автономні механізми регулювання. Централізація периферичних регуляторних впливів спостерігається тоді, коли вимоги до автономних механізмів перевищують їх функціональні можливості, що приводить до перенапруження адаптаційних механізмів, яке виявляється в неузгодженні фаз, амплітуди і періоду ритмів показників вегетативних функцій.

Отже, на основі аналізу даних, які одержані в результаті комплексного біоритмологічного дослідження функції зовнішнього дихання і гемодинаміки встановлено, що у практично здорових осіб має місце внутрішня і зовнішня синхронізація добових біоритмів дихання і кровообігу з акрофазами о 18 год. Це свідчить про адекватну регуляцію з боку вегетативної нервової системи, яка і забезпечує оптимальні умови для раціонального розподілу резервних можливостей організму протягом доби.

У групі хворих на ХОЗЛ з боку показників, які характеризують добову періодику дихальної і серцево-судинної систем, були виявлені істотні зміни. Порушення в діяльності дихальної системи виявляються в гіпервентиляції і зниженні бронхіальної прохідності. З боку серцево-судинної системи реєструється підвищення ЧСС, АТС, АТД, АТср, ПСО і зниження УОС і ХОС. На початкових стадіях легеневої патології такі зміни носять компенсаторно-пристосувальний характер і здійснюються за рахунок активації регуляторних механізмів вищих відділів нервової системи, оскільки автономний контур регуляції вже не в змозі забезпечити адекватний гемодинамічний гомеостаз. Більш виражені порушення дихальної функції, які мають місце при ХОЗЛ, супроводжуються значним погіршенням кровообігу, не дивлячись на зростання центральних впливів управління. В цьому випадку спостерігаються явища внутрішнього і зовнішнього десинхронозу, обумовленого неузгодженням добових ритмів дихання і кровообігу, зсувом їх максимальних значень у порівнянні з групою здорових. Аналіз показників біоритмологічних процесів свідчить, що у хворих на ХОЗЛ ранішні і пізні вечірні години доби є найвірогіднішими для виникнення екстремальних для здоров'я станів, що необхідно враховувати, призначаючи медикаментозні засоби з метою лікування і профілактики.

Механізм виникнення циркадної дезорганізації в діяльності дихальної і серцево-судинної систем полягає в тому, що в результаті гіпоксії, яка виникає унаслідок патологічного процесу в легенях, в гіпоталамо-діенцефальному відділі, де знаходиться «біологічний годинник», який здійснює інтеграцію і синхронізацію всіх ритмів людини, виникає розлад в діяльності “осциляторів” ритму. До того ж, там знаходяться дихальний і судинно-руховий центр, перенапруження якого приводить до порушення його регуляторної функції [Вениаминов Л.И. и соавт., 2003; Henry F., 2002].

Одним з симптомів порушення роботи “біологічного годинника“ є зміна здатності оцінки тривалості фізичної хвилини, яка виражається величиною “індивідуальної хвилини“. Як показали наші дослідження, тривалість індивідуальної хвилини корелює з функціональним стан респіраторної системи пацієнта і може використовуватися як додатковий показник важкості перебігу ХОЗЛ, що свідчить про десинхроноз біоритмів. Так, тривалість індивідуальної хвилини у здорових людей коливалася протягом доби від 59,1 сек до 63,8 сек, а середня величина складала 61,5±1,0 сек. У хворих II-ой групи (ХОЗЛ II стадія) коливання тривалості індивідуальної хвилини протягом доби було від 58,2 до 61,1 сек, середня величина – 59,82±0,08 сек. В III-й групі хворих (ХОЗЛ III стадія) середньодобова величина була 50,42±0,01 сек з коливаннями протягом доби від 49,9 до 50,8 сек.

Проведений кореляційний аналіз між тривалістю індивідуальної хвилини і ступенем важкості перебігу ХОЗЛ, показником якого була величина ОФВ1, підтвердив наявність сильного кореляційного зв'язку між тривалістю індивідуальної хвилини і величиною ОФВ1. Цей факт, на наш погляд, можна пояснити тим, що функціональна організація біологічної системи носить періодичний характер. Циклічні процеси, що відбуваються в живих системах і визначають рівновагу між організмом і зовнішнім середовищем, обумовлені наявністю в організмі “біологічного годинника“, який забезпечує відлік власного часу. Будь-яке захворювання викликає зміну внутрішнього гомеостазу, яка обумовлена необхідністю переходу на інший рівень функціонування не тільки ураженої патологічним процесом системи, а й усього організму. Такі зміни прискорюють ритмічний хід “біологічного годинника“, що приводить до виникнення і розвитку десинхронозу між ендогенними і екзогенними циклічними процесами, а слідством цього є порушення сприйняття часу. Одержані дані підтверджують правомірність такого припущення.

Аналіз добової динаміки біологічних ритмів дає можливість використовувати їх для розробки терапевтичного режиму, при якому прийом лікувального засобу повинен передувати максимальному зниженню функціональної активності системи організму, ураженої патологічним процесом. Враховуючи це, вирішено провести лікування хворих на ХОЗЛ у вищезазначеному терапевтичному режимі (хронотерапія) і порівняти його з традиційним методом.

Після попереднього клінічного і біоритмологічного обстеження хворі були розподілені на дві групи по 54 особи у кожній: 1-а – контрольна, одержувала традиційне лікування; в 2-й, основній, лікування проводилося на основі аналізу добових ритмів бронхіальної прохідності. Хронотерапевтичний підхід у лікуванні хворих здійснювали по відношенню бронхолітиків (комбівент, теопек), муколітиків (лазолван). Найнижчі показники бронхіальної прохідності реєстрували о 6 і 24 год. Погодинні значення показників ОФВ1, ОФВ1/ЖЄЛ, ПШВ і миттєвої об'ємної швидкості видиху на рівні 25-75% ФЖЄЛ (МОШ25-75) у цей час були мінімальними і не перевищували 35-45% належних величин. Виходячи з цього, лікування будувалося так, щоб попередити можливу обструкцію бронхів в критичні періоди доби, яка визначалася на підставі ритмологічних обстежень.

Хворі 1-ї групи одержували холінолітики і β2-агоністи (комбівент) по 2 інгаляційні дози 4 рази на добу. Метілксантин тривалої дії (теопек) призначався 2 рази на добу. Муколітик (лазолван) вводили внутрішньовенно по 4,0 мл 1 на добу о 11 год протягом 5-ти днів, потім хворого переводили на пероральний прийом лазолвану об 11 год протягом 10 днів. Хворі 2-ї групи приймали комбівент по 2 інгаляційні дози 2 рази на добу з 6-ої до 7-ої години і в 21-22 год, тобто тоді, коли функціональні показники респіраторної системи були знижені. Теопек призначався 1 раз на добу в 22 год. Тактика призначення лазолвану була така сама як і в 1-й групі. Тобто, хворі основної групи одержували лікування аналогічне контрольній групі, але час його призначення був фіксований відповідно до показників добових хронограм. Ефективність лікування оцінювали за суб'єктивним станом хворих, даними клінічного і хроноритмологічного обстежень.

Аналіз одержаних даних показав більш значне клінічне поліпшення в групі хворих, яких лікували методом хронотерапії, ніж у хворих контрольної групи (табл.1).

### Таблиця 1.

#### **Зміни середньодобового рівня показників бронхіальної обструкції внаслідок лікування** **(M±m)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Групи | *До лікування* | | Після лікування | | *р* |
| Абсолютні  значення | % від  належних  величин | Абсолютні  значення | % від  належних  величин |
| *ФЖЄЛ, л* | 1 | 2,39±0,12 | 54,3±2,17 | 2,63±0,08 | 59,7±2,21 | <0,05 |
| 2 | 2,20±0,13 | 51,6±2,71 | 2,96±0,12 | 69,4±2,57 | <0,001 |
| ОФВ1,  л/с | 1 | 1,69±0,09 | 56,6±2,11 | 1,82±0,08 | 60,1±2,11 | <0,001 |
| 2 | 1,70±0,11 | 56,7±2,13 | 2,10±0,11 | 69,9±2,17 | <0,001 |
| ОФВ1/ФЖЄЛ,  % | 1 |  | 53,0±1,77 |  | 61,1±1,79 | <0,01 |
| 2 |  | 53,8±1,83 |  | 66,9±2,21 | <0,05 |
| МОШ25,  л/с | 1 | 2,17±0,09 | 25,1±1,15 | 2,69±0,13 | 31,1±1,87 | <0,01 |
| 2 | 2,26±0,11 | 27,1±1,41 | 3,42±0,16 | 41,0±1,89 | <0,001 |
| МОШ50,  л/с | 1 | 1,35±0,07 | 23,5±1,43 | 1,63±0,08 | 28,3±1,57 | >0,05 |
| 2 | 1,42±0,08 | 25,5±1,67 | 2,16±0,11 | 38,7±2,19 | <0,001 |
| МОШ75,  л/с | 1 | 0,70±0,06 | 24,9±1,47 | 0,82±0,06 | 29,1±0,08 | <0,05 |
| 2 | 0,71±0,05 | 25,8±1,53 | 1,03±0,05 | 37,3±2,21 | <0,01  112 |

Після проведеного лікування в обох групах відмічалося підвищення середньодобового рівня ЖЄЛ і показників об'ємної і пікової швидкості видиху. Зіставлення даних, одержаних після лікування, виявило достовірні міжгрупові розбіжності (p<0,05), які свідчать про те, що підвищення середньодобового рівня досліджуваних параметрів в основній групі значно перевищувало ці показники у хворих контрольної групи. У пацієнтів, яких лікували методом хронотерапії, зареєстровано достовірне збільшення усіх погодинних вказаних вище показників, особливо о 6, 18 і 24 год, тоді як в контрольній групі підвищення цих показників відзначалося у середині дня, а у ранішній і вечірній час їх зміни були недостовірні (р>0,05).

Обстеження, проведені після терапії, показало, що фазова структура добових хронограм в контрольній групі не змінилася. В групі хворих, яких лікували методом хронотерапії, акрофази досліджуваних показників перемістилися на денний час, що сприяло поліпшенню бронхіальної прохідності на більш довгий час. Подібна структура добових коливань спостерігалася при обстеженні здорових осіб [Herzel M., Clarc T.,2005]. В результаті лікування змінилася і добова амплітуда коливань показників функції зовнішнього дихання. У хворих, яких лікували традиційним методом, амплітуда коливань збільшилася, а у хворих, яких лікували методом хронотерапії, були відмічені зворотні зміни: амплітуда більшості з досліджуваних показників зменшилася порівняно з початковою. Встановлені зміни можна пояснити тим, що в контрольній групі збільшилися значення денних показників, а у ранковий і вечірній час ці зміни були недостовірними (р>0,05), що привело до збільшення різниці між акрофазами і батифазами у добовому циклі. У хворих, яких лікували методом хронотерапії, в більшій мірі підвищилися ранішні і вечірні показники, внаслідок чого зменшився розрив між максимальними і мінімальними значеннями показників.

Ці дані підтверджують дослідження ряду авторів, які вважають, що при обструктивному захворюванні легенів вираженність добових коливань бронхіальної прохідності значно перевищує добові коливання у здорових осіб, тому ефективність лікування потрібно оцінювати по зменшенню величини амплітуди коливань [Bonini S. et al.,1979; Humm F., Hill T.,2002].

У результаті лікування в обох групах хворих виявляється достовірне зниження середньодобового рівня АТС і АТД. У групі, пацієнтів якої лікували методом хронотерапії, це зниження було більш значним, а добові хронограми АТС набули вид подібний хронограмам здорових осіб з максимумом о 18 год. і мінімумом о 6 і 24 год. Зміна АТД виявилася зсувом батифази на 18 год і значним зниженням амплітуди о 24 год (p<0,05). В контрольній групі структура добових хронограм АТ практично не змінилася. Амплітуда коливань АТС збільшилася в обох групах, але в контрольній групі ці зміни були значно вище, ніж у хворих основної групи. Результати проведеного лікування свідчать, що нормалізацію АТ вдалося досягти без призначення специфічних гіпотензивних препаратів, що підтверджує гіпотезу пульмогенного ґенезу артеріальної гіпертензії [Солдатченко С.С., 1986].

За таких умов лікування середня тривалість стаціонарного лікування у хворих 1-ї групи склала 18,7±0,4 днів, у хворих 2-ї групи – 15,2±0,3 днів.

Таким чином, хронотерапія може грати істотну роль в підвищенні ефективності терапевтичних впливів, оскільки правильно побудований у часі, з урахуванням добових ритмів, процес лікування у багатьох випадках сприяє посиленню клінічного ефекту фармакологічної речовини. У хворих основної групи термін перебування в стаціонарі був на 18,7% менше ніж у пацієнтів, яких лікували без урахування циркадної організації.

Підводячи підсумок наших досліджень, можна стверджувати, що застосування хронотерапії, як комплексу лікувальних засобів, що ґрунтується на попередньому вивченні вентиляційної функції легенів з урахуванням фармакодинаміки патогенетичних лікувальних засобів, дозволяє досягти більш значного терапевтичного ефекту і понизити дози медикаментозних препаратів. Окрім цього, хронотерапія виступає як своєрідний ритмічний стимул, який нав'язує новий ритм функціональним системам організму, що сприяє відновленню зовнішньої і внутрішньої синхронізації, властивої здоровим особам. Вивчення змін добової структури ритму може використовуватися не тільки з діагностичною метою, а і як критерій ефективності лікування.

ВИСНОВКИ

В дисертації подане наукове рішення задачі клінічної пульмонології, що виявляється в клініко-фізіологічному обґрунтуванні і розробці методики лікування хворих на ХОЗЛ з урахуванням біоритмологічної характеристики кардіореспіраторної системи.

1. У здорових осіб виявлена чітка синхронізація добової ритмічності показників роботи органів зовнішнього дихання (частота дихання, дихальний об'єм, хвилинний об'єм дихання, об'єм форсованого видиху за 1 секунду, пікова швидкість видиху) і серцево-судинної системи (частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, ударний і хвилинний об'єми серця, питомий судинний опір, мода, амплітуда моди, варіаційний розмах, індекс напруження), які характеризуються максимумом функціональної активності у денні і вечірні години.

2. При ХОЗЛ порушується синхронізація добової ритмічності показників діяльності респіраторної і серцево-судинної систем.

3. У хворих на ХОЗЛ зміни структури добових хронограм, порівняно з показниками здорових, виявляються значним зниженням бронхіальної прохідності у ранкові та вечірні години (денні значення об'єму форсованого видиху за 1 секунду і пікової швидкості видиху достовірно перевищують ранішні і вечірні), зсувом акрофаз дихального і хвилинного об'ємів дихання на ці часові періоди. Рівень амплітуди коливань цих показників значно вище, ніж у здорових.

4. При ХОЗЛ реєструються значні зміни структури добових хронограм показників серцево-судинної системи порівняно з показниками здорових, що супроводжується збільшенням числа серцевих скорочень, артеріального тиску систоли і діастоли, питомого судинного опору і зниженням ударного і хвилинного об'ємів серця.

5. Тривалість показника «Індивідуальна хвилина», що характеризує ступінь десинхронізації респіраторної системи, корелює із ступенем важкості перебігу ХОЗЛ.

6. При проведенні хронотерапії (введення лікарських препаратів з урахуванням структури добових хронограм) хворим на ХОЗЛ прояви позитивної динаміки клінічної симптоматики, показників діяльності кардіореспіраторної системи були статистично достовірно більш значними, ніж при традиційних методах лікування. При цьому виявляється нормалізація і синхронізація добових ритмів серцево-судинної і дихальної систем.

7. Застосування хронотерапії хворим на ХОЗЛ дозволяє понизити медикаментозне навантаження і зменшити термін перебування хворих в стаціонарі на 18,7 % у порівнянні з результатами лікування без урахування циркадної організації кардіореспіраторної системи.

**Рекомендації по науково-теоретичному й практичному застосуванню отриманих результатів**

1. Для виявлення змін хронобіологічних характеристик функціонального стану кардіореспіраторної системи хворих на ХОЗЛ рекомендується визначення показників, що характеризують стан бронхіальної прохідності (ФЖЄЛ, ОФВ1, ПШВ, ОФВ1/ЖЄЛ) і гемодинаміки (АТС, АТД, ЧСС) 4 рази на добу до початку медикаментозного лікування.

2. У хворих на ХОЗЛ призначення бронхолітиків і муколітиків слід проводити індивідуально залежно від характеру змін хронобіологічних характеристик функціонального стану кардіореспіраторної системи. Лікувальні засоби необхідно призначати переважно вранці і увечері, що дає можливість значно зменшити дозу застосованих препаратів.

3. При оцінці ефективності лікування хворих на ХОЗЛ, окрім вивчення характеру добових змін функціонального стану кардіореспіраторної системи, необхідно оцінювати ступінь порушення синхронізації між показниками систем дихання і кровообігу.

4. Хворим на ХОЗЛ необхідно визначати ПШВ за допомогою індивідуальних пікфлоуметрів 4 рази на добу з метою уточнення часу прийому бронхолітиків і муколітиків з урахуванням добової динаміки бронхіальної прохідності.

5. Показник «Індивідуальна хвилина» можна використовувати як додатковий параметр оцінки важкості перебігу ХОЗЛ. Процедура прогнозування важкості перебігу ХОЗЛ висвітлена в інформаційному листі «Метод прогнозування важкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень» // Укладачі: М.Р.Гжегоцький, Ю.Е.Кулітка. – Київ: Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ), 2005. - № 206. – 3 с.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ

1. Гжегоцький М.Р., Кулітка Ю.Е. Структурно-функціональні аспекти біоритмології // Експериментальна та клі­нічна фізіологія і біохімія. - 2004. - №1. - С.128-131.

2. Кулітка Ю.Е. Хронотерапія хворих на хронічний обструктивний бронхіт середньої ступені важкості // Клінічна та експериментальна патологія. - 2004. - Т.3, №4. -С.37-40.

3. Гжегоцький М.Р., Кулітка Ю.Е. Циркадні коливання пікфлоуметрічних показників у хворих на хронічний обструктивний бронхіт // Клінічна та експериментальна патологія. -2005. -Т.4, №1. -С.25-28.

4. Кулітка Ю.Е. Добові ритми гемодінамики у здорових і хворих на хронічний обструк­тив­ний брон­хіт середнього ступеня важкості // Acta Medica Leopoliensia. - 2005. - Vol.11, №1.-С.18-21.

5. Кулітка Ю.Е. Характеристика вегетативного гомеостазу хворих на хронічний обструк­тивний бронхіт // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2005. - №1. -С.109-112.

6. Кулітка Ю.Е. Лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з урахованням циркадної організації кардіореспіраторної системи // Актуальные вопросы курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации: Труды Крым. респуб. НИИ им. Сеченова. – Ялта: КР НИИ им. Сеченова, 2006. - Т.VII. - С.59-64.

7. Кулітка Ю.Е. Хронобіологічні аспекти гемодинаміки у хворих на хронічний об­структивний бронхіт // IX Міжнарод. медичний конгрес студентів і молодих вчених. Тернопіль, 11-13 травня 2005 р. – Тернопіль, 2005. - С.139.

8. Кулітка Ю.Е. Циркадні коливання показників гемодинаміки у хворих на хронічний обст­рук­тивний бронхіт // Ювілейний VIII з’їзд ВУЛТ (Всеукраїнського лікарського товариства), присвячений 15-річчю організації. Івано-Франківск, 21-22 квітня 2005 р. - Івано-Франківск,2005 – С.104.

9. Ладний О.Я., Хомик Б.М., Чуловська У.Б., Кулітка Ю.Е. Диференціальна діагностика захворювань органів дихання // Ювілейний VIII з’їзд ВУЛТ (Всеукраїнського лікарського товариства), присвячений 15-річчю організації. Івано-Франківск, 21-22 квітня 2005 р. - Івано-Франківск, 2005 – С. 104-105.

10. Кулітка Ю.Е. Хронотерапія бронхіальної прохідності при хронічному обструктивному бронхіті у хворих старшого віку // VI Укр.конференція молодих вчених, присвяченої пам’яті академіка Флоркіса. Киів, 28 січня 2005. – Київ, 2005. – С. 161.

11. Кулітка Ю.Е.. Тривалість індивідуальної хвилини як показник ступеня бронхіальної обструкції // Матеріали ХVII з’їзду Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю. Чернівці, 18-20 травня 2006 р.- Фізіологічний журнал - 2006 – Т.52, №2.- С.149.

12. Метод прогнозування важкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень: Інформаційний лист // Укладачі: М.Р.Гжегоцький, Ю.Е.Кулітка. – Київ: Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ), 2005. - № 206. – 3 с.

**Кулітка Ю.Е. Лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів з урахуванням циркадної організації кардіореспіраторної системи. - Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 - пульмонологія. Кримський республіканський науково-дослідний інститут фізичних методів лікування та медичної кліматології імені І.М. Сєченова, Ялта, 2008 р.

В дисертації подане наукове рішення задачі клінічної пульмонології, що виявляється в розробці фізіологічно обґрунтованого методу хронотерапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) з урахуванням характеру змін хронобіологічних характеристик функціонального стану кардіореспіраторної системи, яка дозволяє підвищити ефективність терапії і зменшити медикаментозне навантаження на пацієнтів. У хворих на ХОЗЛ виявлено десинхронізацію добових ритмів діяльності серцево-судинної системи і органів дихання у вигляді порушення циркадної організації їх функціональних показників, яка виявляється зміною середньодобового ритму, амплітуди коливань і зсувом акрофаз цих показників. Показано, що тривалість показника «Індивідуальна хвилина», що характеризує ступінь десинхронізації циркадних ритмів організму, корелює із ступенем важкості перебігу ХОЗЛ. Запропоновано синхронізувати лікування хворих на ХОЗЛ з добовими ритмами організму.

Ключові слова: хронотерапія, циркадні ритми, хронічне обструктивне захворювання легень.

**Kulitka Y.E. Treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease with regard for circadian organization of cardiorespiratory system**. - Manuscript.

The dissertation is for scientific degree of Candidate of Medical Sciences on the speciality of pulmonology – 14.01.27. Crimean Republican Research Institute of Physical Methods of Treatment and Medical Climatology named after I.M.Sechenov, Yalta, 2008.

Dissertation is devoted to scientific solution of clinical pulmonology task, manifesting in working out of physiologically grounded method of chronotherapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with regard for the type of chronobioligical features of cardiorespiratory functional state changes, which allows to increase the therapy efficiency and to decrease medicament loading on patients. Patients with COPD displayed the daily rhythm desynchronisation of cardiovascular and respiratory systems activity as failure of their circadian organization functional indices which is manifested as average daily rhythm and vibration amplitude change and as acrophases of these indices removal. It is shown that the duration of such index as “Individual minute,” which defines the circadian rhythm of organism desynchronisation, correlates with severity of COPD. Synchronization of patients with COPD treatment with daily rhythms of organism is suggested.

Key words:, circadian rhythms, chronic obstructive pulmonary disease.

**Кулитка Ю.Э. Лечение больных хроническим обструктивным заболеванием легких с учетом циркадной организации кардиореспираторной системы.** – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по спе­циаль­ности пульмонология - 14.01.27. Крымский республиканский научно-исследователь­ский институт физических методов лечения и медицинской климатологии им. И.М.Сече­нова, Ялта, 2008.

В диссертации предлагается научное решение задачи клинической пульмонологии, выражающее­ся в разработке физиологически обосно­ванного метода лечения больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) с учетом характера изменений хронобиологических параметров функцио­нального состояния кардиореспираторной системы, которая позволяет повысить эффективность терапии и уменьшить медикаментозную нагрузку на пациентов.

Для этого изучена структура суточных циркадных ритмов показателей внешнего дыхания и ге­моди­намики у практически здоровых лиц и больных ХОЗЛ. У здоровых выявлена четкая суточная ритмичность показателей кардиореспира­торной системы: частоты дыхания (ЧД), дыхательного объема (ДО), минутного объема дыхания (МОД), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), пиковой скорости выдоха (ПСВ), частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления (АДС), диастолического артериального давления (АДД), ударного объема сердца (УОС), минутного объема сердца (МОС), удельного сосудистого сопротивления (УСС), моды (Мо), амплитуды моды (Амо), вариационного размаха **(**Дх), индекса напряжения, ИН), которые характеризуются максимумом функциональной активности в дневные и предвечер­ние часы.

У больных ХОЗЛ изменения структуры суточных хронограмм в сравнении с по­казателя­ми здоровых проявляются значительным повышением показателей бронхиальной обструкции (ОФВ1, ПСВ) в утренние и вечерние часы, смещением акрофазы ДО и МОД на эти временные периоды. Наблюдаются значительные изменения суточных ритмов вентиляцион­ной функции легких. Амплитуда колебаний ДО, МОД, ОФВ1 и ПСВ значительно выше, чем у здоровых.

У больных ХОЗЛ на­блюдаются нарушения в деятельности сердечно-сосудистой системы, которые проявляются дос­товерным увеличением ЧСС, показателей АД, УСС, снижением УОС и МОС, сопровождающиеся изменениями со стороны циркадной организации выше­упомянутых параметров. При исследовании гемодинамических показателей у больных ХОЗЛ обнаружена их суточ­ная динамика, при которой дневные значения достоверно отличаются от утренних и поздних ве­черних.

У здоровых лиц имеет место синхронизация суточных биоритмов систем дыхания и кровообращения между собой (внутренняя синхронизация) и с ритмами внешних факто­ров (внешняя синхронизация), что обес­печивает оптимальные условия для рационального распределения резервных возмож­ностей организма в течение суток. При ХОЗЛ наблюда­ют­ся явления внутреннего и внешнего десинхроноза, обусловленного несогласованием су­точных ритмов дыхания и кровообращения, смещением их максимальных значений по сравнению с группой здоро­вых. Анализ показателей биоритмологических процессов сви­детельст­вует, что у больных ХОЗЛ утренние и поздние вечерние часы суток являются наиболее вероятными для возникновения экстремальных для здоровья состояний, что необходимо учитывать, назначая медикаментозные средства с целью лечения и профилак­тики.

У больных ХОЗЛ нарушена способность оценки длительности физической минуты, которая выражается величи­ной “индивидуальной минуты“. Длительность индивидуальной минуты коррелирует с функциональным состоянием респираторной системы пациента и может использоваться как дополнительный показатель тяжести течения ХОЗЛ.

Больные ХОЗЛ основной группы получали лечение бронхолитиками и муколитиками аналогич­ное конт­рольной груп­пе, но время его назначения было фиксировано в соот­ветствии с показате­лями суточных хронограмм. Анализ полученных данных показал статистически достоверное более значительное клиническое улучшение в группе больных, которых лечили мето­дом хро­нотерапии, чем у больных контрольной группы. Проведение хронотерапии больным ХОЗЛ позволяет снизить медикаментозную нагрузку и уменьшить срок пребывания больных в стационаре на 18,7 % по сравнению с результатами лечения без учета циркадной организации кардиореспи­ра­торной системы.

Ключевые слова: хронотерапия, циркадные ритмы, хроническое обструктивное заболевание легких.

**СПИСОК ОСНОВНИХ УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АТС – артеріальний тиск систоли

АТД - артеріальний тиск діастоли

АТср - артеріальний тиск середній

Амо - амплітуда моди

# ДО - дихальний об'єм

ЖЄЛ - життєва ємність легенів

ІН – індекс напруження

Мо - мода

МОШ25-75 – миттєва об'ємна швидкість видиху на рівні 25-75% форсованої ЖЄЛ

ОФВ1 - об'єм форсованого видиху за 1 секунду

ПСО - питомий судинний опір

# ПШВ - пікова швидкість видиху

ХОД - хвилинний об'єм дихання

ХОС - хвилинний об'єм серця

УОС - ударний об'єм серця

ФЖЄЛ - форсована життєва ємність легенів

ХОЗЛ - хронічне обструктивне захворювання легенів

ХНЗЛ - хронічні неспецифічні захворювання легенів

ЧД – частота дихання

ЧСС - частота серцевих скорочень

Δх – варіаціний розмах

## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>