А. В. Литвиненко, В. В. Куц

СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ИНСПИРАТОРНОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ГИПОКАПНИЕЙ КРОВИ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»

Работа является фрагментом исследований по изучению безопасности и эффективности оксигенотерапии у больных интерстициальными заболеваниями легких.

Согласно основному положению классической теории гуморальной регуляции дыхания, в формировании режима вентиляции ведущее значение имеет высокая чувствительность дыхательного центра к отклонениям в газовом составе артериальной крови. При этом из двух основных факторов – недостатка кислорода в артериальной крови и избытка углекислого газа – главная роль в регуляции дыхания принадлежит последнему [4, 6, 10].

У больных интерстициальными заболеваниями легких, прежде всего – идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА), часто наблюдается выраженная гипокапния, то есть дефицит углекислого газа – основного стимулятора дыхательного центра. Вместе с тем, установлено, что стабильная гипокапния приводит к снижению активности афферентного звена центральной регуляции дыхания [5]. По данным S. Corne и соавт. [7], моделирование стабильной умеренной гипокапнии у здоровых лиц сопровождается существенным уменьшением гипоксического респираторного ответа с риском развития эпизодов апноэ. Таким образом, можно предположить, что оксигенотерапия за счет снижения уровня гипоксемии может привести к гиповентиляции и ухудшению газового состава крови при переходе к дыханию атмосферным воздухом. Все это обусловливает актуальность изучения состояния центральной регуляции дыхания при заболеваниях легких, осложненных гипокапнией.

Метод определения центральной инспираторной активности, характеризующей центральную регуляцию дыхания, основанный на принципе измерения окклюзионного давления, разработан J. Milic-Emili [9] и А. П. Зильбером и соавт. [2, 3].

Суть метода состоит в следующем: если перекрыть вдох на первые 100 мс, то разрежение, возникшее в дыхательных путях в связи с продолжающейся работой дыхательных мышц вдоха, будет характеризовать импульс, идущий к дыхательным мышцам из центральной нервной системы, — так называемую центральную инспираторную активность (ЦИА). Исследованиями канадских и американских клинических физиологов доказано, что разрежение в перекрытых дыхательных путях в первые 100 мс вдоха не зависит от динамических дыхательных сопротивлений (объем практически не увеличивается), от тонуса дыхательных мышц. Это отрицательное давление, называемое индексом P0.1, является объективным критерием ЦИА, то есть характеризует центральную регуляцию дыхания.

© Литвиненко А. В., Куц В. В., 2011

Величина давления зависит от интегральной нейрохимической стимуляции и реактивности ЦНС, которые передаются от мотонейронов дыхательного центра до дыхательных мышц приблизительно за 10 мс, и столько же длятся биохимические процессы в мышцах, готовящие их для сокращения [9]. Даже самая тяжелая мышечная слабость не отражается на величине P0.1, что было проверено специальными исследованиями [8].

Цель исследования — изучение состояния центральной инспираторной активности у больных с гипокапнией крови.

Объект и методы исследования

Обследовано 57 больных — 33 мужчины и 24 женщины в возрасте от 26 до 75 лет. Из них у 34 был диагностирован ИФА, у 7 — неспецифическая интерстициальная пневмония — заболевания, при которых часто развивается гипокапния и дыхательный алкалоз; 16 пациентов находились в клинике по поводу хронического обструктивного заболевания легких (II стадии — 2, III стадии — 13, IV стадии — 1), для которого часто характерна гиперкапния с дыхательным ацидозом.

ЦИА оценивали методом окклюзионной спирометрии с использованием спирометрической системы «VIASIS Healthcare GmbH» с соответствующими модулями. Рассчитывали показатель P0.1 – нейрореспираторный импульс (НРИ) в % от должного. Определение показателей газового состава и кислотно-основного состояния крови проводили с помощью анализатора ABL5 (Radiometer). В данной работе использовали показатели напряжения в капиллярной крови кислорода (PaO_2, мм рт. ст.) и углекислого газа ($PaCO_2$, мм рт. ст.).

Результаты и их обсуждение

В целом группа обследованных пациентов характеризовалась значительным повышением ЦИА — P0.1 составил (185,7 ± 15,6) %. В зависимости от величины $PaCO_2$ больные были распределены на две группы: у 18 пациентов $PaCO_2$ был менее 37 мм рт. ст, у 39 больных наблюдалась нормо- и гиперкапния ($PaCO_2 \geq 37$ мм рт. ст.). У больных с гипокапнией P0.1 составил (236,8 ± 38,1) %, у пациентов с $PaCO_2 \geq 37$ мм рт. ст. — (162,1 ± 13,9) %; $p > 0,05$ (рис. 1). В зависимости от величины PaO_2 были выделены две группы исследуемых: у 37 больных наблюдалась гипоксемия ($PaO_2 < 65$ мм рт. ст.), у 20 больных гипоксемии не наблюдалось ($PaO_2 \geq 65$ мм рт. ст.). У пациентов с гипоксемией величина P0.1 — (204,1 ± 22,5) % — была достоверно выше, чем у больных с нормальными значениями PaO_2 (151,7 ±14,3) %; $p < 0,05$.

У 15 пациентов отмечались нормальные показатели газового состава крови в состоянии покоя. В этой группе обследованных P0.1 составлял (153,7 ± 16,9) %.

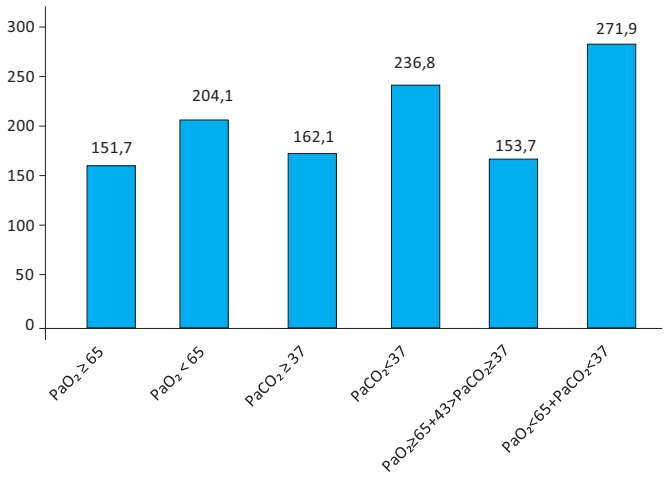

Рис. 1. Средние значения P0.1 в группах исследуемых

У 13 больных наблюдалась гипоксемия в сочетании с гипокапнией. В этой группе величина P0.1 была максимальной — (271,9 ± 48,9) %, она достоверно ($p < 0,05$) отличалась от аналогичного показателя в группе с нормальными показателями газового состава крови.

На основании результатов регрессионного анализа выявлена достоверная обратная зависимость P0.1 от PaO_2: r = –0,2726; p = 0,0384; (рис. 2). Эта зависимость описывается уравнением:

$y = 357,4286 – 2,8943 \times x$, где y — P0.1, x — PaO_2.

Поскольку величина НРИ определяется одновременным влиянием PaO_2 и $PaCO_2$, нами был проведен многофакторный дисперсионный анализ зависимости результирующего признака (P0.1) от изучаемых факторов (PaO_2 и $PaCO_2$). Установлена достаточно сильная зависимость вариационного ряда P0.1 от столбцов (факторов) PaO_2 и $PaCO_2$: F = 139,2; p = 8,1E-17 (то есть 8,1 × 10 в степени -17). Пациенты были распределены на группы в зависимости от следующих градаций факторов: по PaO_2 — ≥ 65, 64–55 , 54–45, ≤ 44; по $PaCO_2$ — ≥ 46, 45–37, 36–33, ≤ 32). При этом зависимости не выявлено.

Далее необходимо было выяснить, от какого именно ряда (PaO_2, $PaCO_2$ или сразу двух рядов) имеется зависимость. Так как неизвестен характер связи между признаками, сначала был выполнен нелинейный корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена. Выявлена обратная зависимость P0.1 от PaO_2

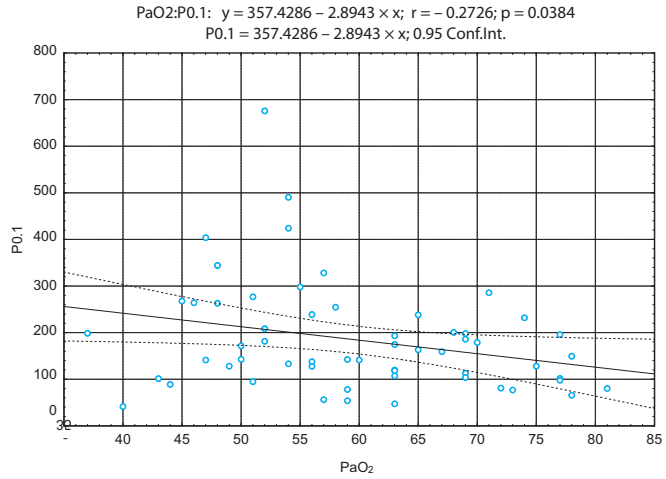

Рис. 2. Корреляционная зависимость между P.01 и PaO_2

(r = –0,26337; t расчетн = 2,024711, t табл = 2,004044; p = 0,0478). Связь является достоверной. Зависимости P0.1 от $PaCO_2$ не выявлено (r = –0,11779; t расчетн = 0,879681, t табл = 2,004044).

Выполнена проверка вариационных рядов PaO_2, $PaCO_2$ и P0.1 на нормальность распределения. Гипотеза о нормальности не отклонялась большинством критериев, в связи с чем для расчетов мы приняли нормальное распределение для всех вариационных рядов и сделали вывод, что возможен корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона. Выявлена обратная зависимость P0.1 от PaO_2 (r = –0,27044; t расчетн = 2,083279, t табл = 2,004045; p = 0,042). Связь является достоверной. Учитывая, что коэффициенты корреляции Спирмена и Пирсона близки по значению, взаимодействие между PaO_2 и P0.1 описывается прямой, то есть зависимость прямолинейная.

Рассчитан коэффициент детерминации (показывает, какую часть из всех факторов, влияющих на P0.1, имеет изучаемый фактор PaO_2): $r^2 \times 100\% = – 0,27044^2 \times 100\% = 7,3\%$.

Суммируя результаты исследования, можно заключить, что у больных с гипокапнией ЦИА поддерживается на достаточно высоком уровне за счет влияния гипоксического стимула. Наряду с гипоксемией, в поддержании ЦИА, по-видимому, принимают участие и другие факторы.

Известно, что хеморецепторы продолговатого мозга, омываемые цереброспинальной жидкостью (ЦСЖ), реагируют на ионы H^+. ЦСЖ отделена от крови гематоэнцефалическим барьером, относительно непроницаемым для ионов H^+ и HCO_3^-, но свободно пропускающим молекулы CO_2, диффундирующие в ЦСЖ из кровеносных сосудов головного мозга, в результате чего в ЦСЖ накапливаются ионы H^+, стимулирующие хеморецепторы. Таким образом, уровень CO_2 в крови влияет на вентиляцию в основном путем изменения pH ЦСЖ. Раздражение хеморецепторов приводит к гипервентиляции, понижающей PCO_2 в крови и, следовательно, в ЦСЖ [4, 6, 10].

В норме pH ЦСЖ составляет 7,32. Поскольку содержание белков в этой жидкости намного ниже, чем в крови, объем ее буферной системы намного меньше. Благодаря этому pH ЦСЖ в ответ на изменение PCO_2 сдвигается гораздо больше, чем в крови. Если такой сдвиг pH ЦСЖ сохраняется длительное время, то бикарбонаты преодолевают гематоэнцефалический барьер, то есть происходит компенсаторное изменение концентрации HCO_3^- в ЦСЖ. В результате pH ЦСЖ через 24–48 ч нормализуется [4].

У больных с хроническими поражениями легких с постоянно повышенным $PaCO_2$ pH ЦСЖ может быть нормальным, поэтому уровень вентиляции у них гораздо ниже, чем следовало бы ожидать, исходя из PCO_2 в артериальной крови. Таким образом, у больных с гиперкапнией повышен порог чувствительности дыхательного центра к углекислому газу. То же можно наблюдать и у здоровых лиц, если предложить им в течение нескольких суток дышать газовой смесью, содержащей 3 % CO_2 — через 1–2 дня у них значительно уменьшается степень гипервентиляции [4, 6].

У больных с гипокапнией, по-видимому, наблюдаются противоположно направленные изменения концент-

рации ионов H^+ с увеличением pH ЦСЖ, компенсаторным уменьшением содержания HCO_3^- и уменьшением порога чувствительности хеморецепторов к углекислому газу. В результате центральная инспираторная активность сохраняется на достаточно высоком уровне.

Кроме того, активность дыхательного центра определяется не только афферентной импульсацией с хеморецепторов, реагирующих на избыток CO_2 и недостаток O_2. Центральная регуляция в значительной мере поддерживается импульсацией с рецепторов растяжения, находящихся в дыхательных путях и легких, с рецепторов дыхательной мускулатуры и других систем организма [6, 10].

Вместе с тем, полученные результаты не отрицают потенциальные побочные эффекты оксигенотерапии у больных с гипокапнией в виде развития гиповентиляции и увеличения степени гипоксемии при переходе к дыханию атмосферным воздухом. Все это обусловливает необходимость изучения динамики ЦИА, режима вентиляции и газового состава крови в восстановительном периоде после окончания сеанса оксигенотерапии.

Выводы

У больных с гипокапнией центральная инспираторная активность поддерживается на достаточно высоком уровне за счет влияния гипоксического стимула, что не отрицает потенциальные побочные эффекты оксигенотерапии в виде развития гиповентиляции и увеличения степени гипоксемии при переходе к дыханию атмосферным воздухом. Это обусловливает необходимость дальнейшего изучения динамики центральной инспираторной активности, режима вентиляции и газового состава крови в восстановительном периоде после окончания сеанса оксигенотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гаврисюк, В. К.* Методы коррекции режима легочной вентиляции в лечении больных с хронической дыхательной недостаточностью [Текст] / В. К. Гаврисюк // Укр. терапевт. журн. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 73–77.
2. *Зильбер, А. П.* Окклюзионное давление P100 как критерий центральной регуляции дыхания при дыхательной недостаточности и анестезиологической пособии [Текст] / А. П. Зильбер, М. С. Раввин, А. Н. Тарасов // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 7. — С. 31–34.
3. *Зильбер, А. П.* Этюды респираторной медицины [Текст] / А. П. Зильбер // Москва:МЕД-пресс-информ, 2007. — 792 с.
4. *Уэст, Дж.* Физиология дыхания. Пер. с англ. [Текст] / Дж. Уэст // Москва: Мир, 1988. — 200 с.
5. *Уэст, Дж.* Патофизиология органов дыхания. Пер. с англ. [Текст] / Дж. Уэст // Москва: БИНОМ, 2008. — 232 с.
6. *Шик, Л. Л.* Регуляция дыхания [Текст] / Л. Л. Шик // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей: В 4 т. Под общей ред. Н. Р. Палеева. Т. 1. — Москва: Медицина, 1989. — С. 70–85.
7. *Corne, S.* Hypoxic Respiratory Response during Acute Stable Hypocapnia [Text] / S. Corne, K. Webster, M. Younes // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 167. — P. 1193–1199.
8. *Holle, R. H. O.* Effect of respiratory muscle weakness on P0,1 induced by partial carrarization [Text] / R. H. O. Holle, R. B. Schoene, E. J. Pavlin // J. Appl. Physiol. — 1984. — Vol. 57. — P. 1150–1157.
9. *Milic-Emili, J.* Resent advances in the evaluation of respiratory drive [Text] / J. Milic-Emili // Int. Anest. Clin. — 1977. — Vol. 15. — P. 39–58.
10. *Remmers, J. E.* A Century of Control of Breathing [Text] / J. A. Remmers // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 172. — P. 6–11.

СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ ІНСПІРАТОРНОЇ АКТИВНОСТІ У ХВОРИХ З ГІПОКАПНІЄЮ КРОВІ

А. В. Литвиненко, В. В. Куц

Резюме

Метою роботи було вивчення стану центральної інспіраторної активності (ЦІА) у хворих з гіпокапнією крові. Обстежено 57 хворих, серед них: 34 особи, що страждають на ІФА, 7 пацієнтів — на неспецифічну інтерстиціальну пневмонію і 16 пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень. Виділено групи в залежності від газового складу крові. В цілому в групі обстежених пацієнтів спостерігалося значне підвищення ЦІА — P0.1 становив (185,7 ± 15,6) %. В групі хворих, що мали гіпоксемію в поєднанні з гіпокапнією, значення індексу P0.1, який є об'єктивним критерієм ЦІА, було максимальним — (271,9 ± 48,9) % і достовірно ($p < 0,05$) відрізнялося від аналогічного показника в групі з нормальним газовим складом крові. Отримані дані свідчать, що у хворих з гіпокапнією ЦІА підтримується на достатньо високому рівні за рахунок впливу гіпоксичного стимулу, що не заперечує потенціальні побічні ефекти оксигенотерапії у вигляді розвитку гіповентиляції і збільшення ступеню гіпоксемії під час переходу до дихання атмосферним повітрям.

CENTRAL INSPIRATORY ACTIVITY IN PATIENTS WITH HYPOCAPNIA

A. V. Lytvynenko, V. V. Kuts

Summary

The aim of the study was to evaluate a central inspiratory activity (CIA) in patients with hypocapnia. 57 patients were examined: 34 patients with IPF, 7 patients with NSIP and 16 patients with COPD. Depending on blood gas composition the patients were distributed in groups. In general in all examined patients we revealed increased CIA - P0.1 reached (185,7 ± 15,6) %. In group of patients with hypocapnia the value of P0.1 index, which was an objective criterion of CIA, was significantly ($p < 0,05$) higher (271,9 ± 48,9) % than in patients with normal blood gases composition. These data suggest that in patients with hypocapnia a CIA is kept on high level due to hypoxic stimuli, but this does not prevent potential side effects of oxygen therapy, i.e. development of hypoventilation and increasing grade of hypoxemia during a transition to atmospheric air breathing.