

А. В. Литвиненко

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ОКСИГЕНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ С ГИПОКАПНИЕЙ КРОВИ*ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»*

В 2011 году было опубликовано Официальное положение Американского торакального общества, Европейского респираторного общества, Японского респираторного общества и Латиноамериканской торакальной ассоциации «Идиопатический легочный фиброз: доказательно-основанное руководство по диагностике и ведению» [8].

Новое руководство по ведению идиопатического легочного фиброза — ИЛФ — (идиопатического фибризирующего альвеолита) основано на принципах доказательной медицины. По каждому препарату или методу лечения все доступные доказательства были градуированы по степени качества (высокое, умеренное, низкое и очень низкое), а рекомендации были определены как «за» и «против», а также как «сильные» (strong) и «слабые» (weak).

Сила рекомендаций определяется качеством доказательств и отражает количество больных, у которых желательные эффекты уверенно перевешивают нежелательные. Рекомендация, предусматривающая использование специфических лекарственных средств и методов терапии, обозначена как «yes», рекомендация против использования — как «no». Таким образом, рекомендации определяются как «strong-yes», «strong-no», «weak-yes», «weak-no».

Единственной рекомендацией категории «strong-yes», которая была принята экспертным комитетом после длительной дискуссии без наличия каких-либо доказательств эффективности, была рекомендация оксигенотерапии. В примечании указано, что «рекомендация определена как строгая, учитывая физиологическую целесообразность, этические аспекты, связанные с лечением без кислорода пациентов с клинически значимой гипоксемией, а также экстраполируя данные, полученные у больных ХОЗЛ, на пациентов с ИЛФ». В заключение была подчеркнута необходимость изучения эффективности оксигенотерапии у больных ИЛФ.

В настоящее время неизвестно, насколько эффективны при ИЛФ режимы оксигенотерапии, принятые для больных ХОЗЛ, учитывая утолщение альвеоло-капиллярной мембраны, снижающее скорость диффузии газов.

Не изучены и вопросы безопасности применения этого метода при ИЛФ. У больных интерстициальными заболеваниями легких, прежде всего ИЛФ, часто наблюдается выраженная гипоксемия, то есть дефицит углекислого газа — основного стимулятора дыхательного центра. Вместе с тем, установлено, что стабильная гипоксемия приводит к снижению активности афферентного звена центральной регуляции дыхания [6, 7, 11]. По дан-

ым S. Corne и соавт. [9], моделирование стабильной умеренной гипоксемии 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.

Учитывая вышеизложенное, целью данной работы было изучение влияния оксигенотерапии на показатели газового состава крови, центральной инспираторной активности и легочной вентиляции у больных интерстициальными заболеваниями легких с гипоксемией.

Объект и методы исследований

В исследовании приняли участие 11 пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (мужчин — 6, женщин — 5; возраст — от 34 до 72 лет). Основным критерием включения больных было наличие гипоксемии, уровень которой соответствовал показаниям к назначению оксигенотерапии ($PaO_2 \leq 55$ мм рт. ст.), и гипоксемии ($PaCO_2 < 37$ мм рт. ст.). Учитывая цель исследования, нозологическая принадлежность больных не имела принципиального значения. У 3 пациентов был диагностирован ИЛФ, у 6 — идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония, у 1 — лимфангиолейомиоматоз и у 1 — хроническая форма экзогенного аллергического альвеолита. Легочная недостаточность II степени наблюдалась у 7 больных, III степени — у 4.

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.).

Центральную инспираторную активность (ЦИА) оценивали методом окклюзионной спирометрии с использованием спирометрической системы «VIASIS Healthcare GmbH» с соответствующим модулем. Рассчитывали показатель P0.1 — нейрореспираторный импульс (НРИ) в % от должного.

Метод определения центральной инспираторной активности, характеризующей центральную регуляцию дыхания, основанный на принципе измерения окклюзионного давления, разработан J. Milic-Emili [10] и А. П. Зильбером и соавт. [2, 3].

Суть метода состоит в следующем: если перекрыть вдох на первые 100 мс, то разрежение, возникающее 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.

Изучение показателей легочной вентиляции проводили методом спирометрии с помощью спирометрической системы «VIASIS Healthcare GmbH». Анализировали величину дыхательного объема (VT, л), частоту дыхания (BF, в 1 мин) и минутный объем дыхания (MV, л/мин).

Исследования проводили в следующем порядке.

В положении больного сидя, после 15-минутного отдыха, определяли исходные показатели газового состава крови капиллярной крови (PaO₂ и PaCO₂), затем выполняли определение НРИ (P0.1), VT, BF и MV.

Через носовые канюли больного подключали к концентратору кислорода (New Life Elite 5LPM, «AirSep»), поток кислорода по дозиметру — 5 л/мин (максимальный безопасный поток при использовании носовых канюль, создающий 40 % концентрацию [3]). Ингаляцию кислорода больные проводили в положении сидя.

На фоне ингаляции кислорода (на 30-ой минуте) повторно определяли показатели газового состава крови, P0.1, VT, BF и MV. Исследуемый продолжал дыхание кислородом еще в течение 30 минут, затем переходил на дыхание атмосферным воздухом.

На 5-ой и 30-ой минуте дыхания атмосферным воздухом определяли показатели газового состава крови, P0.1, VT, BF и MV.

Результаты обработаны методом вариационной статистики и методом оценки различий сопряженных вариантов с использованием критерия Стьюдента (t).

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований представлены в таблице и на рисунках 1 и 2.

Газовый состав крови в исходном состоянии характеризовался умеренно выраженной гипоксемией и гипоканией. Вследствие влияния гипоксического стимула ЦИА была значительно повышена: P.01 составил в среднем 174,3 % к должному. В результате уже в состоянии

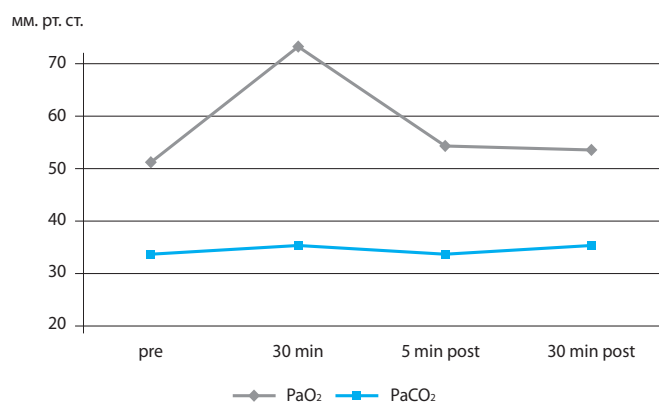


Рис. 1. Влияние оксигенотерапии на показатели газового состава крови

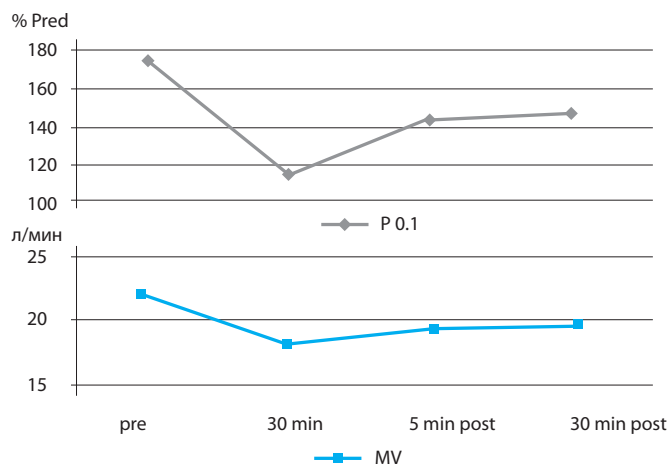


Рис. 2. Влияние оксигенотерапии на состояние инспираторной активности и легочной вентиляции

покоя наблюдалась выраженная гипервентиляция легких: средняя величина MV составила 22,0 л/мин (в норме — 6–7 л/мин [4, 5]), BF — 24,9 в 1 мин (в норме — 15–18 в 1 мин [4, 5]), VT — 0,92 л (в норме — 0,5–0,6 л [4, 5]).

У больных интерстициальными заболеваниями легких именно гипервентиляция, обусловленная гипоксемией, является причиной развития гипоканией крови. Это объясняется тем, что растворимость углекислого газа в биологических мембранах в 20 раз превышает аналогичный показатель для кислорода [6]. В связи с этим утолщение альвеоло-капиллярной мембраны при интерстициальных заболеваниях легких, резко ограни-

Таблица

Влияние сеанса оксигенотерапии на показатели газового состава крови, центральной инспираторной активности и легочной вентиляции (M ± m, n = 11)

Показатель	1 В исходном состоянии	2 Гипероксическая смесь — 30-я мин	t ₁₋₂	3 Атм. воздух — 5-я мин	t ₁₋₃	4 Атм. воздух — 30-я мин	t ₁₋₄
PaO ₂ (мм рт. ст.)	51,1 ± 3,4	73,5 ± 5,1	3,65*	54,1 ± 2,8	0,68	53,3 ± 3,0	0,49
Δ PaO ₂		+22,5 ± 3,3	6,90*	+3,0 ± 2,0	1,48	+2,2 ± 2,4	0,92
PaCO ₂ (мм рт. ст.)	32,7 ± 1,0	34,5 ± 1,3	1,10	33,5 ± 1,2	0,51	34,3 ± 1,1	1,08
Δ PaCO ₂		+1,8 ± 0,8	2,39*	+0,8 ± 0,6	1,33	+1,6 ± 0,4	4,02*
P.01 (% к должн.)	174,3 ± 44,6	114,8 ± 16,2	1,25	143,6 ± 31,1	0,56	147 ± 26,6	0,53
Δ P.01		-59,5 ± 30,1	1,97	-30,7 ± 15,6	1,96	-27,3 ± 20,4	1,34
VT (л)	0,92 ± 0,10	0,81 ± 0,10	0,78	0,82 ± 0,10	0,71	0,84 ± 0,10	0,57
Δ VT (л)		-0,11 ± 0,03	4,03*	-0,10 ± 0,02	4,09*	-0,07 ± 0,02	2,83*
BF (в 1 мин)	24,9 ± 2,7	23,4 ± 1,9	0,45	24,3 ± 2,4	0,17	23,7 ± 2,0	0,36
Δ BF		-1,4 ± 1,5	0,96	-0,5 ± 0,8	0,67	-1,1 ± 1,3	0,89
MV (л/мин)	22,0 ± 2,1	18,1 ± 1,7	1,44	19,2 ± 1,7	1,04	19,6 ± 1,7	0,89
Δ MV		-3,9 ± 1,6	2,39*	-2,7 ± 0,7	3,74*	-2,4 ± 0,8	3,03*

Примечание: * — различия статистически достоверны.

чиваюче дифузію кислорода, практично не оказує негативного впливу на швидкість дифузії вуглекислого газу. Тому при гіпервентиляції у хворих спостерігається виведення з крові CO_2 і розвиток дихального алкалозу [1, 3].

На 30-й хв дихання гіпероксическою сумішшю показувач PaO_2 збільшився в середньому на 22,5 мм рт. ст. і досяг нормального рівня. Зниження ЦІА на фоні оксигенотерапії спостерігалося у 10 з 11 хворих, що, з нашої точки зору, є не випадковим і обумовлено нормалізацією вмісту в крові кислорода. Відповідно, достовірно зменшилася ступінь гіпервентиляції легень переважно за рахунок зменшення \dot{V}_T .

На фоні дихання гіпероксическою сумішшю спостерігалося достовірно збільшення показувача PaCO_2 , тобто зменшення ступеня гіпокапнії, однак PaCO_2 все ще залишався значно нижче нормального рівня. Збільшення PaCO_2 на фоні дихання гіпероксическою сумішшю, з найбільшою ймовірністю, обумовлено зменшенням ступеня гіпервентиляції. Однак не виключено, що це частково є проявом відомого феномену затримки CO_2 внаслідок дихання кислородом [3].

На 5-й хв після переходу на дихання атмосферним повітрям відзначалася динаміка всіх показувачів в бік початкового рівня.

Припущення про можливу загрозу падіння рівня легочної вентиляції з посиленням ступеня артеріальної гіпоксемії в цілому по групі не підтвердилося: незважаючи на наявність гіпокапнії, зниження PaO_2 обумовило адекватне збільшення ЦІА і збільшення \dot{V}_T . В результаті значення PaO_2 на 5-й хв відновительного періоду було вище початкового в середньому на 3 мм рт. ст. Аналіз динаміки PaO_2 в кожному окремому випадку показав, що у 2 пацієнтів напруження кислорода на 5-й хв стало нижче початкового рівня на величину, перевищуючу коефіцієнт виробимості показувача PaO_2 , тобто було не випадковим. Однак це були хворі з початково високими (в межах варіаційного ряду) значеннями PaO_2 , в зв'язі з цим рівень гіпоксемії на 5-й хв відновительного періоду не був суттєвим.

На 30-й хв відновительного періоду відзначалася подальша динаміка всіх показувачів в бік початкових величин, однак показувач PaCO_2 зберігався на достовірно вищому рівні, а величина \dot{V}_T була достовірно менше початкової.

Сумуючи результати дослідження показувачів газообміну у хворих з гіпоксемією і гіпокапнією в процесі проведення і після закінчення сеансу оксигенотерапії, можна зробити висновок, що динаміка основних параметрів відповідає нормальному фізіологічному відклику на вплив гіпероксическої дихальної суміші. Гіпокапнія не є обмеженням для проведення оксигенотерапії у хворих інтерстиціальними захворюваннями легень.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврисюк, В. К. Методи корекції режиму легочної вентиляції в лікуванні хворих з хронічною дихальною недостатністю [Текст] / В. К. Гаврисюк // Укр. терапевт. журн. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 73–77.
2. Зильбер, А. П. Оклюзионное давление P100 как критерий центральной регуляции дыхания при дихательной недостаточности и анестезиологической помощи [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. Покровский, В. М. Физиология человека [Текст]: / В. М. Покровский, Г. Ф. Коротко. — Москва: Медицина, 2007. — 656 с.
5. Уэст, Дж. Физиология дыхания. Пер. с англ. [Текст] / Дж. Уэст // Москва: Мир, 1988. — 200 с.
6. Уэст, Дж. Патология органов дыхания. Пер. с англ. [Текст] / Дж. Уэст // Москва: БИНОМ, 2008. — 232 с.
7. Шик, Л. Л. Регуляция дыхания [Текст] / Л. Л. Шик // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей: В 4 т. Под общей ред. Н. Р. Палева. Т. 1. — Москва: Медицина, 1989. — С. 70–85.
8. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management [Text] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 183. — P. 788–824.
9. 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.
10. Milic-Emili, J. Recent advances in the evaluation of respiratory drive [Text] / J. Milic-Emili // Int. Anest. Clin. — 1977. — Vol. 15. — P. 39–58.
11. 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.

РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ БЕЗПЕКИ ОКСИГЕНОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІНТЕРСТИЦІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ З ГІПОКАПНІЄЮ КРОВІ

Г. В. Литвиненко

Резюме

Стабільна гіпокапнія веде до зниження активності аферентної ланки центральної регуляції дихання, в зв'язку з чим можна припустити, що оксигенотерапія за рахунок зменшення впливу гіпоксичного стимулу може призвести до гіповентиляції та погіршення газового складу крові під час переходу до дихання атмосферним повітрям. Проведено вивчення показувачів газового складу крові, центральної інспіраторної активності та легеневої вентиляції у 11 хворих на інтерстиціальні захворювання легень з гіпоксемією та гіпокапнією в процесі проведення та після сеансу оксигенотерапії. В результаті встановлено, що динаміка основних показувачів відповідає нормальній фізіологічній відповіді на вплив гіпероксическої дихальної суміші. Гіпокапнія не є обмеженням для проведення оксигенотерапії у хворих на інтерстиціальні захворювання.

THE RESULTS OF SAFETY STUDY OF OXYGEN THERAPY IN PATIENTS WITH INTERSTITIAL LUNG DISEASES AND BLOOD HYPOCAPNIA

A. V. Lytvynenko

Summary

A stable hypocapnia decreases an activity of afferent link of respiratory control center. Based on this fact we can assume that oxygen therapy due to an insufficient hypoxic stimulation can cause hypoventilation and deterioration of blood gas composition during the transit of patients to an atmospheric air breathing. We conducted a study of blood gas composition, central inspiratory activity and lung ventilation in 11 patients with interstitial lung diseases with hypoxia and hypocapnia throughout the course and upon completion of oxygen therapy. We established that the change of major studied indices corresponded to the normal physiological response on inhalation of hyperoxic gas mixture. Hypocapnia itself is not a contraindication for oxygen therapy in patients with interstitial lung diseases.