

На правах рукописи

УРЮМЦЕВ
ДМИТРИЙ ЮРЬЕВИЧ

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ
ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ПРИ СЛАБОМ ДОПОЛНИТЕЛЬНОМ
РЕСПИРАТОРНОМ СОПРОТИВЛЕНИИ**

03.03.01 – Физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2016

Работа выполнена в лаборатории физиологии дыхания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» (НИИФФМ, г. Новосибирск).

Научный руководитель – Олег Витальевич Гришин, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией физиологии дыхания НИИФФМ

Официальные оппоненты:

Алексей Николаевич Шмаков – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Борис Борисович Пинхасов – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эндокринологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины» (г. Новосибирск).

Ведущая организация – Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск).

Защита диссертации состоится “__” _____ 2016г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 001.014.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (630117, а/я 237, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4), тел. (383)335-98-01, факс (383) 335-97-54, эл. почта: dissovet@physiol.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИФФМ и на сайте <http://www.physiol.ru/>.

Автореферат разослан “__” _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 001.014.01

доктор биологических наук
В. Н. Мельников

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Увеличение резистивной нагрузки на систему внешнего дыхания человека часто встречается как в физиологических условиях жизнедеятельности (работа в респираторах, масках, противогазах, дыхание в среде с повышенной плотностью и при низких температурах), так и в условиях патологии при заболеваниях легких, сопровождающихся обструктивным синдромом (бронхиальная астма, хронический бронхит, эмфизема).

Распространенность хронических заболеваний с обструктивным синдромом (ХОБЛ) составляет 10% (Чучалин, 2014). По официальным данным Министерства здравоохранения, в стране насчитывается около 1 миллиона больных, в то время как по данным эпидемиологических исследований, их число в нашей стране может превышать 11 миллионов человек. Это связано, прежде всего, с тем, что респираторные симптомы (одышка, кашель, мокрота) часто недооцениваются пациентом, который рассматривает их как последствия возраста или курения (Petty, 1998, Rudolf, 2000). По заключению экспертов American Thoracic Society (ATS, 2013) одышка имеет более сложную и до конца непонятную природу, при этом отмечается, что фактически любое нарушение механизмов, обеспечивающих массоперенос кислорода, может восприниматься человеком как чувство одышки (Parshall et al., 2012). Особо отмечается фактор субъективности этого ощущения, основанного на предшествующем опыте человека (Mahler et al., 2007). Одышка (один из симптомов ХОБЛ) определяется как «субъективное ощущение дыхательного дискомфорта» (ATS, 2013), однако субъективное восприятие больных ХОБЛ плохо отражает степень обструкции и повышение сопротивления дыхательных путей (Воег, 2012). Вместе с этим приходится признать, что до сих пор нет метода общепринятой объективной диагностики ХОБЛ на её начальных стадиях развития. Это становится причиной поздней диагностики ХОБЛ и формирования дыхательной недостаточности (Carlone, 2014).

По нашему мнению, решение проблемы ранней диагностики ХОБЛ, в основе которой лежит постепенное и необратимое нарушение бронхиальной проходимости, можно искать на уровне регуляторных механизмов, связанных с сопротивлением дыханию, и независящих от субъективного восприятия одышки. Известно, что морфофункциональная организация центрального регулятора дыхания позволяет различать самые незначительные изменения вентиляционной

функции легких. Однако далеко не все компенсаторные реакции осознаются человеком. Наша гипотеза заключается в том, что реакция организма на слабое дополнительное сопротивление у больных с нарушением бронхиальной проходимости в анамнезе будет отличаться от реакции у здоровых. Анализ литературы показал, что именно эта область фактически остается не исследованной. В частности, неизученным остается влияние минимального дополнительного сопротивления, уровень которого находится ниже порога осознаваемой чувствительности.

Цель и задачи исследования

Целью исследования явилось изучение влияния слабого дополнительного респираторного сопротивления на систему внешнего дыхания у людей с различным её функциональным состоянием.

Были сформулированы следующие задачи:

1. Выявить и сравнить изменения показателей функции и аппарата внешнего дыхания у здоровых, физически нетренированных людей, физически тренированных (горных туристов) и больных с хронической патологией легких при слабом дополнительном респираторном сопротивлении;
2. Установить влияние гипоксии и гипероксии на изменения газообмена, вызванные дополнительным сопротивлением дыханию;
3. Определить характер изменений скорости потребления кислорода и выделения углекислого газа в период восстановления после дополнительного сопротивления дыханию;
4. Оценить зависимость изменения энерготрат от функционального состояния системы внешнего дыхания.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Воздействие слабого респираторного сопротивления на систему внешнего дыхания вызывает её функциональную перестройку;
2. При воздействии слабого дополнительного сопротивления дыханию наблюдается снижение газообмена в легких и энерготрат организма;
3. Реакция снижения газообмена при действии дополнительного респираторного сопротивления у больных с хронической патологией легких, в отличие от здоровых, сопряжена со снижением диффузионной способности легких.

Научная новизна исследования:

1. Впервые установлено, что в ответ на слабое дополнительное респираторное сопротивление у человека изменяется паттерн дыхания. Направленность и

выраженность реакции зависит от исходного функционального состояния системы внешнего дыхания;

2. Впервые обнаружено снижение альвеолярной вентиляции у здоровых нетренированных людей и больных хроническими заболеваниями легких при воздействии слабого респираторного сопротивления. Установлена связь изменения газообмена с функциональным состоянием аппарата внешнего дыхания, так у больных с хроническими заболеваниями легких снижение скорости $\dot{V}O_2$ и $\dot{V}CO_2$ более выражено, чем у здоровых;

3. На основе результатов сочетанного воздействия слабого сопротивления с гипоксией и гипероксией впервые обоснован функциональный смысл реакций снижения альвеолярной вентиляции и скорости потребления кислорода, который заключается в снижении энергопотребления организма.

Теоретическое и научно-практическое значение работы

Результаты проведенных исследований раскрывают механизмы регуляции паттерна дыхания, функции газообмена и энергетических процессов в организме человека на уровне системы внешнего дыхания при слабом дополнительном респираторном сопротивлении. В работе впервые применен подход для исследования совместного воздействия дополнительного сопротивления дыханию и воздушной смеси с различным процентным уровнем кислорода. Выявленные различия у здоровых и больных могут быть использованы для ранней диагностики хронических заболеваний легких сопровождающихся обструктивным синдромом. Результаты настоящего исследования применяются в исследовательской и диагностической практике работы лаборатории физиологии дыхания НИИФФМ.

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на 6 отечественных и зарубежных конференциях:

1. VII Сибирский съезд физиологов. – Красноярск, 2012;
2. XXII Съезд физиологического общества имени И.П. Павлова, – Москва - Волгоград: ВОЛГГМУ, 2013;
3. 1-й Национальный Конгресс по регенеративной медицине. – Москва, 2013;
4. Нейрогуморальные механизмы регуляции висцеральных функций в норме и при патологии: Научно-практическая конференция, посвященная памяти профессора Е.Ф.Ларина. – Томск: СибГМУ, 2013;

5. ERS International congress. Munich: Germany, 2014;
6. Современные проблемы системной регуляции физиологических функций. Материалы международной междисциплинарной конференции. – Москва: Перо, 2015.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, результатов исследования, обсуждения, выводов и списка цитированной литературы, который включает 266 источников: из них 128 отечественных и 138 зарубежных. Иллюстративный материал представлен 32 таблицами и 13 рисунками.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован автором лично.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Испытуемые. Исследование вентиляционной функции легких и легочного газообмена проведено в четырех группах:

первая группа состояла из 14 практически здоровых испытуемых (6 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 23 до 48 лет, физически не тренированных и не занимающихся спортом;

вторая группа состояла из 9 практически здоровых испытуемых (7 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 20 до 52 лет, активно и регулярно занимающихся спортом. Они являлись горными туристами (альпинистами-любителями), которые обследовались на пике физической формы перед восхождением;

третья группа состояла из 21 человека (10 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 33 до 73 лет больных ХЗЛ, имеющих в анамнезе признаки обструктивного синдрома (ХОБЛ, эмфизема, ХБ, бронхиальная астма);

четвертая группа состояла из 8 практически здоровых испытуемых (4 мужчин и 4 женщин) в возрасте от 30 до 63 лет, физически не тренированных и не занимающихся спортом.

Первую и четвертую группы составляли лица специально не занимающиеся спортом. Вторая группа состояла из людей, которые занимались высокоинтенсивной мышечной деятельностью аэробного характера (бег, велосипед, лыжи). Все испытуемые были практически здоровые и не имели известных им хронических заболеваний и ОРВИ на момент обследования, некурящие. При объек-

тивном обследовании в кабинете функциональной диагностики у этих людей не было обнаружено скрытых патологических изменений системы внешнего дыхания.

Группу больных составили пациенты преимущественно с диагнозом ХОБЛ, как отдельно, так и в сочетании с ИБС или АГ. Основанием для диагноза служили данные функциональной диагностики системы внешнего дыхания и системы кровообращения, а также данные истории болезни или выписки из истории болезни пациентов, которые находились на плановом лечении в клиниках НИИФФМ и НИИЭКМ.

Общая процедура исследования: 1) Заполнение анкет и опросников, ознакомление с процедурой; 2) Антропометрия и определение состава тела; 3) Спирография; 4) Адаптация испытуемого к процедуре минимально в течение 15 мин.; 5) Регистрация состояния физиологического покоя; 6) Процедура исследования в рамках экспериментальной модели.

Дизайн исследования

Для решения поставленных задач и определения реакций системы дыхания и кровообращения на резистивную нагрузку, были проведены однократные сеансы с дополнительным инспираторно-экспираторным (резистивным) сопротивлением (ДС) не вызывающим чувство одышки, а так же его сочетанием с нормобарической нормированной гипоксией и гипероксией у трех групп людей с различным состоянием аппарата внешнего дыхания (протокол №1). На дополнительной группе здоровых добровольцев при непрерывной записи газообменной функции легких было рассмотрено влияние резистивного воздействия и следующей за ней реакции восстановления (протокол №2).

Первый протокол.

В 1 - 3 группах было проведено четыре этапа обследования:

- a) Дыхание атмосферным воздухом (21 об%O₂) без ДС;
- b) Дыхание атмосферным воздухом (21 об%O₂) + ДС (0,4 см вод. ст.×л⁻¹×с);
- c) Дыхание гипоксической смесью (17 об%O₂) + ДС (0,4 см вод. ст.×л⁻¹×с);
- d) Дыхание гипероксической смесью (24 об%O₂) + ДС (0,4 см вод. ст.×л⁻¹×с);

В течение 15 минут перед измерением показателей все испытуемые находились в положении сидя в удобном кресле, в состоянии покоя. Далее обследуемые адаптировались к дыханию через загубник 2 - 3 минуты. Затем в течение 5 минут проводили запись показателей газообмена и вентиляции. В 7 минутные перерывы между этапами запись не проводилась (дыхание обычным воздухом

без загубника). На первом этапе обследования регистрировали данные для исходного состояния. На втором этапе - с дополнительным сопротивлением (ДС), равным 0,4 см вод. ст.×л⁻¹×с, которое создавали клапанной системой Intersurgical (Великобритания). На третьем этапе использовали ДС и нормобарическую гипоксию 17об.%. На четвертом этапе ДС сочетали с гипероксической смесью 24об.%.

Первый этап		Второй этап		Третий этап		Четвертый этап	
Исходно		ДС		Гипоксия +ДС		Гипероксия+ДС	
Запись	Перерыв	Запись	Перерыв	Запись	Перерыв	Запись	Перерыв
5 мин	7 мин	5 мин	7 мин	5 мин	7 мин	5 мин	7 мин

Второй протокол.

В четвертой группе здоровых испытуемых было проведено исследование влияния дополнительного сопротивления дыханию (0,4 см вод. ст.×л⁻¹×с) на газообменную функцию легких при непрерывной записи в течение 21 минуты. Первоначально в течение 7 минут записывался исходный газообмен, затем 7 минут - при дополнительном сопротивлении дыханию и далее в течение 7 минут - реакция восстановления.

Исходно	ДС	Восстановление после ДС
7 мин	7 мин	7 мин
Непрерывная запись в течение 21 минуты		

Подготовительный этап, оборудование и регистрировавшиеся параметры соответствовали первому протоколу измерения газообмена.

Антропометрия и состав тела. Учитывая связь показателей внешнего дыхания с антропометрическими параметрами человека, у всех обследованных измеряли рост и массу тела. Для определения состава тела использовался жиросодержательный анализатор OMRON BF-306, позволяющий рассчитать процент жировой ткани методом биоэлектрического импеданса.

Пульсоксиметрия. Частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) и уровень оксигенации гемоглобина в крови (SpO₂, %) регистрировали пульсоксиметром (N-200, NELLCOR, США).

Спирометрия и измерение диффузионной способности легких. Показатели внешнего дыхания определяли с помощью спирометрической системы «CareFusion IOS System» (Германия). Обследование проводили в помещении при температуре воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$ в положении сидя. Определяли жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость (ФЖЕЛ), резервный объем выдоха (РОВЫД.), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), максимальную объемную скорость (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅), пиковую объемную скорость выдоха (ПОСВЫД) и рассчитывали индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ). В программном обеспечении компьютера заложены значения европейских должных величин (ECCS), принятых условно за 100%, по отношению к которым рассчитывался процент отклонения показателей. Исследование диффузионной способности легких проводили в аналогичных условиях на автоматизированном спирометаболическом комплексе Ultima PFX (США).

Измерение легочного газообмена и энерготрат. Регистрацию параметров легочного газообмена и энерготрат за каждый дыхательный цикл (методом breath-by-breath) проводили на автоматизированном спирометаболическом комплексе Ultima PFX (США). При этом регистрировались: дыхательный объем (ДО), объем легочной вентиляции в минуту (МОД), частота дыхания за минуту (ЧД), потребление кислорода (ПО₂) и выделение углекислого газа (ВСО₂) на общую массу и на тощую массу тела, коэффициент использования кислорода (КИО₂), газообменное отношение или дыхательный коэффициент (ДК) и парциальные давления кислорода (P_{et}O₂) и углекислого газа (P_{et}CO₂) в конечной порции выдоха. Показатели паттерна дыхания: минутная альвеолярная вентиляция (МАВ), минутная вентиляция функционального мертвого пространства (МВМП), длительность экспираторной и инспираторной фазы (Т_{выд.}, Т_{вд.}), время общего дыхательного цикла (Т_{общ.}) и энерготраты (ЭТ ккал в минуту) при непрямой калориметрии. Расчет показателей осуществлялся программным обеспечением, встроенным в оборудование комплекса Ultima PFX (уравнение *Weir J.B.*).

Статистический анализ полученных данных. Статистическую обработку данных с нормальным внутригрупповым распределением проводили с вычислением средних значений (M) и стандартных отклонений (SD). Для показателей, где нормальность распределения отсутствовала, рассчитывали медиану (Me), а так же нижний и верхний квартили – Quartile (Lower / Upper), соответствующие 25 и 75 перцентиллям. При статистическом анализе повторных

измерений при нормальном распределении количественных показателей, а также для сравнения между группами использовали ANOVA repeated measures with post - hoc Бонферрони. При отсутствии нормального распределения, для проверки достоверности различий между группами использовали непараметрические критерии статистики (Гублер и др.,1973), а именно, U-критерий Манна-Уитни и T- критерий Вилкоксона. Предварительно группы оценивались с помощью методов ANOVA Фридмана и Краскела - Уоллиса. При сопоставлении выборок и в парных сравнениях уровень достоверности принимался с учетом поправки Бонферрони в зависимости от количества сравниваемых пар групп. Для определения связей между изменениями газообмена и исходными параметрами внешнего дыхания, а также изменениями вентиляции проводили корреляционный анализ по методу Спирмена и Пирсона. Значения с $p < 0,05$ принимались как статистически значимые. Статистический анализ выполнен в среде Statistica v.10.0 для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Реакция системы внешнего дыхания на дополнительное респираторное сопротивление (ДС)

В группе здоровых людей воздействие дополнительным сопротивлением дыханию привело к достоверному увеличению времени выдоха на 14% и длительности дыхательного цикла на 8% (рис. 1).

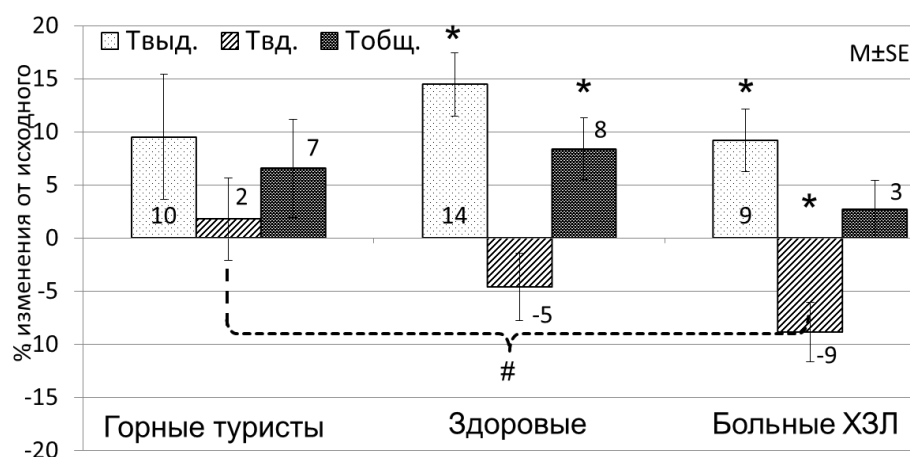


Рис.1

*Изменение временной структуры дыхательного цикла. Твд.- время выдоха, Твд.- вдоха, Тобщ.- длительность ДЦ $p < 0.05$: * - различие с исходным уровнем; # - различие групп*

В группе больных оно увеличило время выдоха на 9%, при уменьшении длительности вдоха на 9%. У горных туристов в дыхательном цикле не было

обнаружено достоверных изменений. При сравнении изменений между группами выявлено отличие только по времени вдоха между больными и горными туристами: у больных оно снизилось значительно. Отличий в изменениях времени выдоха и длительности дыхательного цикла в трех контингентах обследованных не обнаружено.

Анализ изменений частоты дыхания и дыхательного объема показал, что дыхательный объем увеличивается при действии дополнительного сопротивления только у здоровых, как тренированных (16%), так и нетренированных (11%), в то время как у больных ДО остается без изменений (рис.2). Частота дыхания достоверно на 7% снижается только у здоровых нетренированных, однако отличий по ней между группами не выявляется.

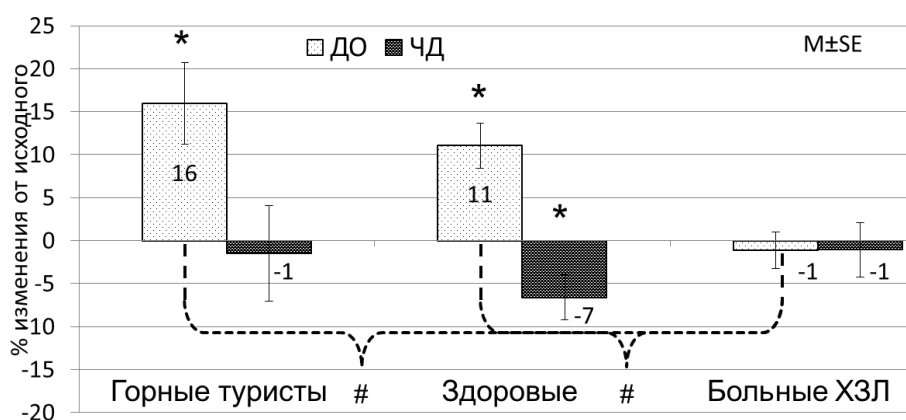


Рис.2

*Изменение частоты дыхания и дыхательного объема. ДО – дыхательный объем, ЧД – частота дыхания $p < 0.05$: * - различие с исходным уровнем; # - различие групп*

Таким образом, слабое дополнительное респираторное сопротивление во всех группах вызывает изменение паттерна дыхания, что показывает его влияние на функцию дыхательного центра. Направленность изменения паттерна дыхания во всех группах характеризуется увеличением времени выдоха, а у больных и снижением времени вдоха. У всех здоровых лиц, в отличие от больных, происходит увеличение дыхательного объема.

У здоровых нетренированных людей при действии слабого дополнительного сопротивления вентиляции функционального мертвого пространства (МВМП) достоверно увеличивается, а альвеолярная вентиляция (МАН) снижается (табл. 1). В группе больных наблюдаются аналогичные изменения. У горных туристов в отличие от других групп при воздействии ДС выявляется рост вентиляции функционального мертвого пространства с увеличением минутного объема дыхания, без снижения альвеолярной вентиляции.

Таблица 1

Реакция вентиляционных показателей на воздействие дополнительного сопротивления дыханию, в % изменения от исходного, n=44, M±SE

Показатели	Горные туристы	Здоровые	Больные	p между группами		
	1	2	3	1-2	2-3	1-3
МВМП	59,63±8,86*	53,68±6,96*	48,03±5,74*	-	-	-
МАВ	-3,50±3,55	-10,86±1,79*	-16,09±1,57*	0.053	0.03	0.00
МОД	8,65±3,76*	2,28±2,28	-1,35±1,72	-	-	0.01

Примечание: МВМП – минутная вентиляция функционального мертвого пространства; МАВ – минутная альвеолярная вентиляция; МОД – минутный объём дыхания; * - $p < 0.05$, достоверность изменения по сравнению с исходным уровнем.

Таким образом, при воздействии слабого респираторного сопротивления для всех обследованных характерным было увеличение вентиляции функционального мертвого пространства и снижение альвеолярной вентиляции у здоровых нетренированных и больных, приводящее к снижению эффективности легочного газообмена.

Основным результатом работы системы внешнего дыхания является газообмен между внешней и внутренней средой. Одновременно с изменением паттерна дыхания и вентиляции у здоровых и больных достоверно снижается скорость лёгочного газообмена на 9-17%, как потребления кислорода, так и выделения углекислого газа (рис. 3). Наибольшая величина снижения показателей отмечается у больных.

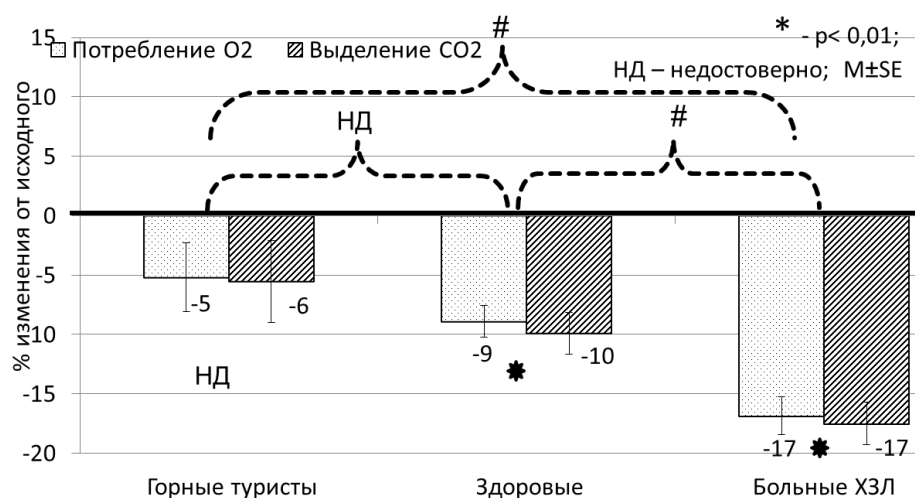


Рис. 3

Изменение скорости газообмена в ответ на дополнительное сопротивление дыханию (ДС). $p < 0.05$: * - различие с исходным уровнем; # - различие групп

При расчете энерготрат методом непрямой калориметрии обнаружено, что у здоровых и больных они достоверно снижаются, причем у больных это снижение выражено значимо сильнее (табл. 2).

Таблица 2

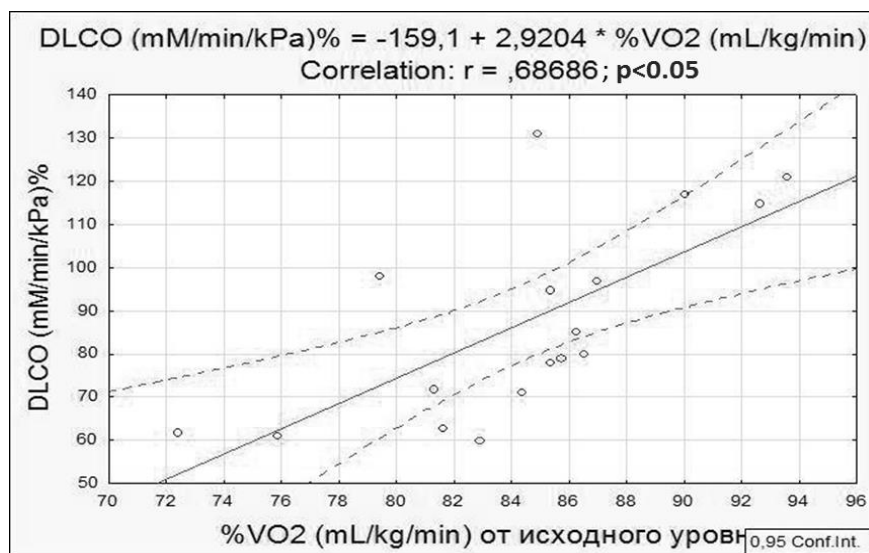
Реакция показателей энерготрат на воздействие дополнительного сопротивления дыханию, в % изменения от исходного, (n=44), (M ± SD)

Показатели	Горные туристы	Здоровые	Больные	p между группами		
	3 (n= 9)	1 (n= 14)	2 (n= 21)	1-2	2-3	1-3
ΔЭТ(ккал/5мин)%	-5,09±2,79	-8,10±2,09***	-17,18±1,63***	***	***	—

Примечание: значимые величины реакций и межгрупповые различия обозначены знаками (***) - $p < 0.001$.

Таким образом, изменение легочного газообмена и непрямых энерготрат на слабое дополнительное сопротивление дыханию имеет общую направленность, причем у больных снижение выражено достоверно сильнее, чем у здоровых.

Для изучения взаимосвязей показателей функции и аппарата внешнего дыхания мы провели корреляционный анализ между изменением скорости потребления кислорода на слабое ДС дыханию и диффузионной способностью легких (рис. 4), который показал наличие положительной корреляции только в



группе больных ($r=0.68$, $p < 0.05$). Это указывает на то, что реакция снижения газообмена у больных с хронической патологией легких сопряжена со снижением их диффузионной способности.

Рис.4

Корреляция диффузионной способности легких и изменения скорости потребления кислорода на дополнительное сопротивление дыханию (ДС).

Примечание: DLCO – диффузионная способность легких по монооксиду углерода в % к должному, VO2 – изменение скорости потребления кислорода в мл/кг тощей массы тела в % к исходному.

Схему функциональной организации изменений в системе внешнего дыхания при действии слабого ДС можно представить в следующем виде (рис. 5), которое у здоровых людей приводит к снижению альвеолярной вентиляции. Так как сатурация кислорода в крови не меняется, а изменение парциальных

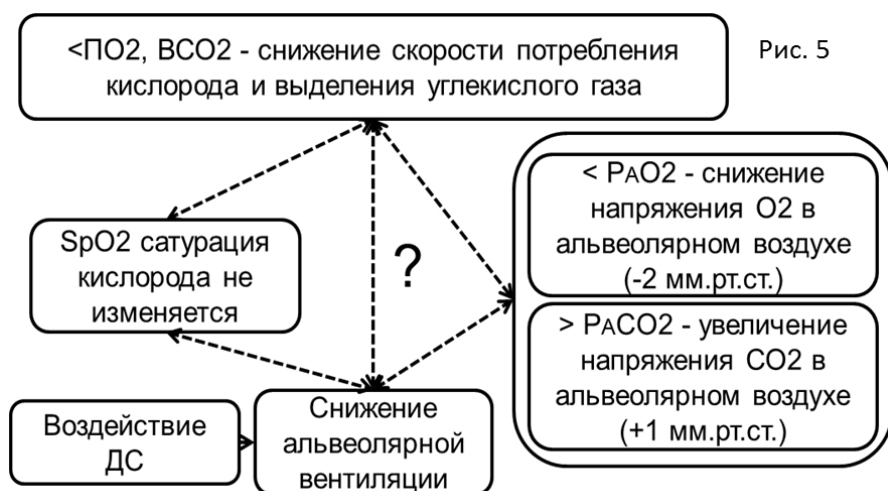


Рис. 5

давлений O_2 и CO_2 очень мало (1-2 мм.рт.ст.), то возникает вопрос: можно ли объяснить снижение газообмена исключительно снижением альвеолярной вентиляции? Для ответа на него мы провели тест

с ДС на фоне гипоксии 17 об.% и гипероксии 24 об.%, которые изменяют массовую долю кислорода во вдыхаемом воздухе.

Реакция системы внешнего дыхания на гипоксию и гипероксию на фоне ДС

В ответ на дополнительное сопротивление дыханию с гипоксией 17 об.% произошло снижение потребления кислорода во всех обследованных группах лиц, при этом межгрупповые отличия показывают только горные туристы и больные (рис. 6).

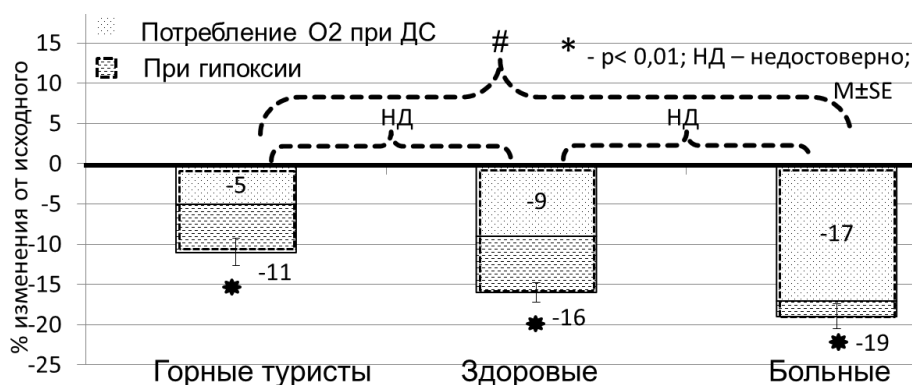


Рис. 6

Изменение скорости потребления кислорода в ответ на ДС + гипоксия 17 об.% $p < 0.01$: * - различие с исходным уровнем; # - различие групп

Таким образом, реакция снижения газообмена при дополнительном сопротивлении дыханию на фоне гипоксии сохраняет свою направленность. Падение скорости потребления кислорода становится более выраженным, чем только при ДС, при этом межгрупповые отличия уменьшаются.

В ответ на дополнительное сопротивление дыханию и гипероксию (рис. 7) скорость потребления кислорода от исходного уровня также снижается, причем наиболее выражено у больных -16%, что выявило отличие этой группы от здоровых нетренированных -10% и группы горных туристов -7%. Здоровые лица, как тренированные, так и не тренированные по величине изменения PO_2 достоверно не различались. Заметим, что данное снижение при ДС на фоне гипероксии значимо не отличается от уровня при ДС.

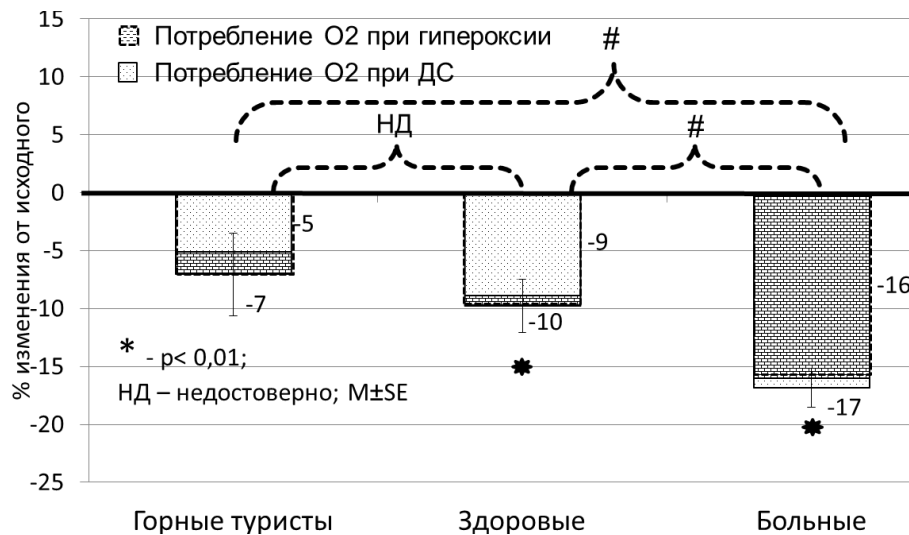


Рис. 7

*Изменение скорости потребления кислорода в ответ на ДС + гипероксию 24об.%; $p < 0.01$: * - различие с исходным уровнем; # - различие групп*

Воздействие дополнительного сопротивления дыханию на фоне гипероксии приводит к снижению потребления кислорода во всех обследованных группах. Таким образом, применение повышенной концентрации кислорода в воздушной газовой смеси не отменяет реакцию снижения газообмена при ДС. Если бы снижение скорости газообмена было вызвано только уменьшением альвеолярной вентиляции и уровнем напряжения кислорода, то увеличение доли кислорода во вдыхаемом воздухе должно было бы увеличить скорость потребления кислорода. Из полученных данных мы делаем вывод, что снижение альвеолярной вентиляции в легких не является ведущим механизмом реакции снижения скорости газообмена. В основе данной реакции, вероятно, лежит другой механизм, который может быть связан:

- с накоплением кислородного долга;
- со снижением энергопотребления.

Чтобы выяснить, имело ли место накопление кислородного долга, мы по второму протоколу изучили период восстановления газообмена (рис.8) после отмены дополнительного сопротивления дыханию.

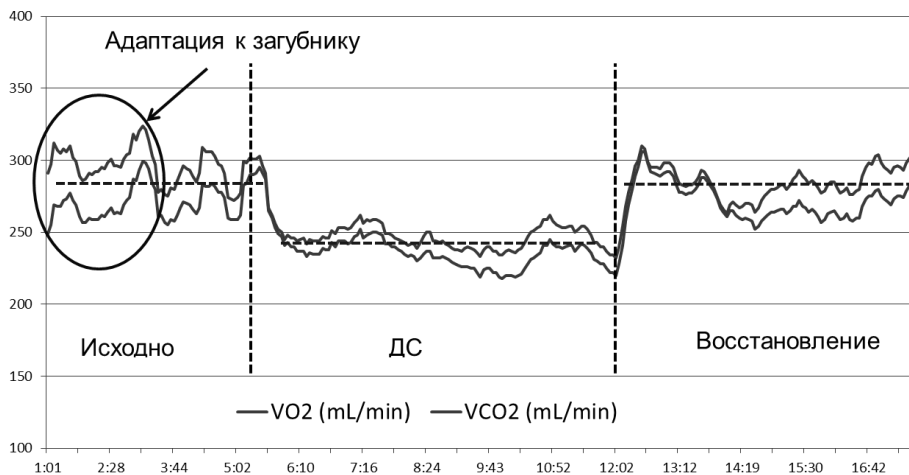


Рис. 8

На рисунке представлена кривая изменения скорости газообмена (потребление кислорода и выделение углекислого газа в мл/мин) в процессе исследования у здорового испытуемого.

Видно, что воздействие дополнительного сопротивления дыханию приводит к снижению скорости потребления кислорода и выделения углекислого газа (рис. 8, 9), а после отмены ДС происходит восстановление газообмена до исходного уровня без его компенсаторного усиления.

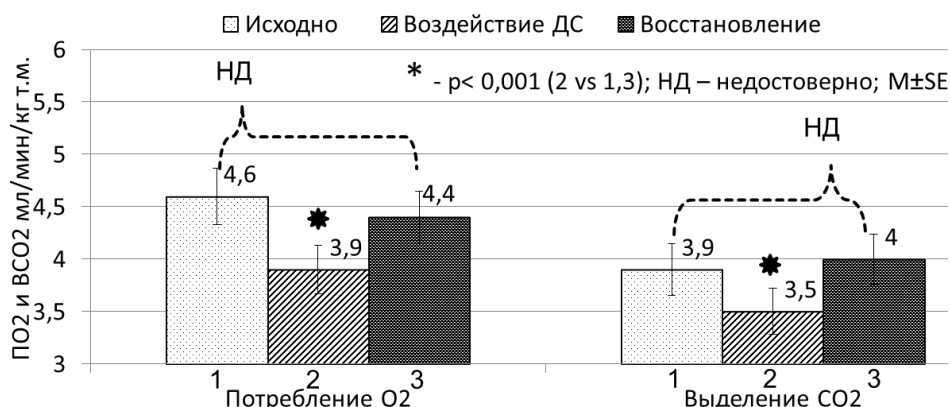


Рис.9

Результаты сравнения изменений газообмена по второму протоколу.

1 – исходный уровень газообмена, 2 – уровень при ДС, 3 – при восстановлении.

Таким образом, результаты, полученные при непрерывной записи данных, показывают, что реакция снижения газообмена на слабое ДС не связана с накоплением кислородного долга.

Основываясь на собственных данных и данных литературы, механизм снижения легочного газообмена и непрямых энергозатрат, может выглядеть следующим образом. В ответ на дополнительное сопротивление дыханию у человека проявляется эффект мышечно-симпатической активации MSNA (muscle sympathetic nerve activity) (St Croix et al., 2000), который сопровождается сим-

патической вазоконстрикцией в конечностях. Снижение потребления кислорода может осуществляться за счет тканей, в покое не участвующих в выполнении жизненно важных функций (мышцы конечностей / limb muscles), где отмечается снижение кровотока и увеличение сосудистого сопротивления (Sheel, et al., 2001). Подтверждением этому может служить снижение оксигенации периферических тканей при дополнительном сопротивлении дыханию (Romer, 2006; Chiappa, 2009). Таким образом, эффект снижения легочного газообмена и энергопотребления, может быть связан со снижением кровоснабжения и оксигенации периферических тканей.

Заключение. Таким образом, при слабом дополнительном респираторном сопротивлении в организме человека запускаются механизмы регуляции паттерна дыхания, функции газообмена и энергетических процессов, регистрируемых на уровне системы внешнего дыхания. Реакция снижения газообмена является характерным ответом на легкое (подпороговое) резистивное и гипоксическое воздействие и проявляется как в норме, так и при патологии. При этом уровень снижения скорости потребления кислорода зависит от функционального состояния системы внешнего дыхания.

ВЫВОДЫ

1. Воздействие внешнего слабого респираторного сопротивления сопровождается изменениями показателей паттерна дыхания и легочного газообмена. У здоровых нетренированных людей увеличивается дыхательный объем и длительность дыхательного цикла за счет экспираторной фазы, а также снижается альвеолярная вентиляция на 11%. У горных туристов наблюдается увеличение глубины дыхания и объемной скорости вентиляции (МОД) на 9%. У больных хроническими заболеваниями легких при изменении временных показателей паттерна дыхания, наблюдается снижение альвеолярной вентиляции на 16%.

2. Слабое дополнительное сопротивление дыханию вызывает у больных и нетренированных здоровых лиц снижение скорости потребления кислорода и выделения углекислого газа на 9-17%, при сохранении величины дыхательного коэффициента.

3. Дыхание гипероксической газовой смесью 24 об. % O₂ не отменяет реакцию снижения скорости потребления кислорода, возникающую на дополнительное сопротивление дыханию.

4. После отмены дополнительного сопротивления дыханию скорости потребления кислорода и выделения углекислого газа восстанавливаются до исходных значений без признаков кислородного долга.

5. Действие гипоксии 17 об. % O_2 усиливает падение скорости потребления кислорода (PO_2) и эффективности вентиляции на дополнительное сопротивление дыханию во всех обследованных группах. При этом снижение скорости PO_2 на 19% в покое у больных можно считать критическим уровнем, когда происходит снижение сатурации ниже уровня нормы (95%).

6. Снижение энерготрат в ответ на слабое дополнительное респираторное сопротивление зависит от функционального состояния системы внешнего дыхания: у больных хроническими заболеваниями легких оно составляет 17,2%, у здоровых нетренированных 8,1%.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи:

1. Гришин О.В., Гришин В.Г., **Урюмцев Д.Ю.** Капнографические параметры паттерна дыхания в норме и при психогенной одышке // Физиология человека. 2012. Т. 38. № 4. С. 59-66;
2. Grishin O.V. Grishin V.G., **Uryumtsev Yu.D.**, Smirnov S.V., Jilina I.G. Metabolic Rate Variability Impact on Very Low-Frequency of Heart Rate Variability // World Applied Sciences Journal. 2012. Т. 19. № 8. С. 1133-1139;
3. Гришин О.В., **Урюмцев Д.Ю.** Действие дополнительного сопротивления дыханию на вентиляцию и газообмен в легких у больных ХОБЛ // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. № 50. С. 16-19;
4. Гришин О.В., **Урюмцев Д.Ю.**, Гришин В.Г. Изменение легочного газообмена при резистивной нагрузке, не вызывающей чувство одышки // Физиология человека. 2014. Т.40. № 1. С. 101-106;

Тезисы:

1. **Урюмцев Д.Ю.**, Гришин О.В. Изменение параметров газообмена системы дыхания в норме и при резистивной нагрузке // VII Сибирский съезд физиологов. Материалы съезда физиологов с международным участием. Под ред. Л.И. Афтанаса, В.А. Труфакина, В.Т. Манчука, И.П. Артюхова. Красноярск, 2012. С.546;

2. **Урюмцев Д.Ю.**, Гришин О.В. Изменение легочной вентиляции при резистивной нагрузке // XXII Съезд физиологического общества имени И.П. Павлова, Материалы съезда. Москва - Волгоград: ВОЛГГМУ, 2013. С.538;
3. **Урюмцев Д.Ю.** Действие дополнительного сопротивления дыханию на вентиляцию у больных ХОБЛ // 1-й Национальный Конгресс по регенеративной медицине. Материалы конгресса. М., 2013. С.253;
4. Зинченко М.И., **Урюмцев Д.Ю.** Изменение легочного газообмена при гипоксии в сочетании с дополнительным сопротивлением дыханию // Нейрогуморальные механизмы регуляции висцеральных функций в норме и при патологии: Материалы научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Е.Ф. Ларина. Томск: СибГМУ, 2013. С. 38;
5. **Урюмцев Д.Ю.**, Гришин В.Г. Действие дополнительного сопротивления дыханию на вентиляцию у больных ХОБЛ // Нейрогуморальные механизмы регуляции висцеральных функций в норме и при патологии: Материалы научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Е.Ф. Ларина. Томск: СибГМУ, 2013. С. 137;
6. **Uryumtsev D.**, Grishin O., Grishin V. Physiological effects associated with the use of respiratory devices // *European Respiratory Journal*. 2014; 44: Suppl. 58, P. 4269;
7. **Урюмцев Д.Ю.**, Гришин О.В., Гультяева В.В., Зинченко М.И., Гришин В.Г. Влияние гипоксии и гипероксии на легочный газообмен при резистивном дыхании // Современные проблемы системной регуляции физиологических функций. Материалы международной междисциплинарной конференции. Москва: Перо, 2015. С. 644-647.

Список сокращений

- $ВСО_2$ – выделение углекислого газа
ДО – дыхательный объем
ДС – дополнительное сопротивление
МАВ – минутная альвеолярная вентиляция
МВМП – минутная вентиляция функционального мертвого пространства
МОД – минутный объем дыхания
 $ПО_2$ – потребление кислорода
Твйд. – длительность экспираторной фазы дыхательного цикла
Твд. – длительность инспираторной фазы дыхательного цикла
Тобщ. – общее время дыхательного цикла
ЧД – частота дыхания
ЭТ – энерготраты ккал в минуту при непрямой калориметрии
 $СО_2$ – двуокись углерода
 O_2 – кислород
 P_ACO_2 – напряжение CO_2 в альвеолярном воздухе
 P_AO_2 – напряжение O_2 в альвеолярном воздухе
 SpO_2 – насыщение гемоглобина кислородом при пульсоксиметрии