

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИОННОГО СИНДРОМА

Бяловский Ю.Ю.¹, Ракитина И.С.¹

¹ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, e-mail: b_uu@mail.ru

В настоящее время предполагается, что в основе патогенеза гипервентиляционного синдрома могут лежать сходные патофизиологические механизмы, ведущие к нарушениям важнейших звеньев регуляции дыхания. Целью настоящего исследования было изучение патофизиологических механизмов возникновения условно-рефлекторной гипервентиляции у здоровых лиц с последующим сопоставлением полученных данных с клинико-диагностическими показателями больных гипервентиляционным синдромом. По условно-рефлекторной методике обследованы 55 практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 18 до 44 лет. Использовалась резистивная дыхательная нагрузка четырех градаций: 11, 28, 54, 76 см вод. ст./л/с. Вместе со здоровыми испытуемыми обследованы 179 больных гипервентиляционным синдромом разной этиологии. Контрольную группу составили 24 практически здоровых испытуемых. В качестве показателей внешнего дыхания изучались вентиляторные (дыхательный объем, легочная и альвеолярная вентиляция), моторные (дифференциальное давление вдоха, выдоха) показатели; оценивались показатели газообмена (парциальное давление кислорода и углекислого газа в альвеолярном воздухе и артериальной крови), показатели кровообращения. В результате проведенных исследований установлено, что условно-рефлекторная гипервентиляция вызывает изменения внешнего дыхания, газообмена и кровообращения, сходные с изменениями при заболеваниях, сопровождающихся гипервентиляционным синдромом легкой и средней степени тяжести. Условный дыхательный рефлекс на дополнительное респираторное сопротивление может использоваться в качестве теста на выявление патологически устойчивой рефлекторной гипервентиляции для выявления лиц группы риска по гипервентиляционному синдрому.

Ключевые слова: гипервентиляционный синдром, резистивные дыхательные нагрузки, условный дыхательный рефлекс.

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF HYPERVENTILATIVE SYNDROME

Byalovski Y.Y.¹, Rakitina I.S.¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ryazan, e-mail: b_uu@mail.ru

Currently, it is assumed that the pathogenesis of hyperventilation syndrome may be based on similar pathophysiological mechanisms leading to disturbances in the most important links in the regulation of respiration. The aim of this study was to study the pathophysiological mechanisms of the onset of conditioned reflex hyperventilation in healthy individuals, followed by comparison of the data obtained with the clinical and diagnostic indicators of patients with hyperventilation syndrome of various etiologies. 55 practically healthy subjects of both sexes at the age from 18 to 44 years were examined by the conditioned reflex method. A resistive respiratory load of four gradations was used: 11, 28, 54, 76 cm H₂O / l / s. Together with healthy subjects, 179 patients with hyperventilation syndrome of various etiology were examined. The control group consisted of 24 practically healthy subjects. As indicators of external respiration, we studied ventilation (tidal volume, pulmonary and alveolar ventilation), motor (differential pressure of inspiration, expiration); parameters of gas exchange (partial pressure of oxygen and carbon dioxide in alveolar air and arterial blood), blood circulation parameters were assessed. As a result of the studies, it was shown that conditioned reflex hyperventilation leads to changes in external respiration, gas exchange and blood circulation, similar to changes in diseases accompanied by mild and moderate hyperventilation syndrome. The conditioned respiratory reflex to external resistance to breathing can be used as a test for detecting pathologically stable reflex hyperventilation to identify individuals at risk for hyperventilation syndrome.

Keywords: hyperventilation syndrome, resistive respiratory loads, conditioned respiratory reflex.

Гипервентиляционный синдром (ГВС) относят к одному из наиболее частых нарушений регуляции дыхания [1–3]. Эта патология является сложным симптомокомплексом, основными (патогномоничными) проявлениями которого являются гипервентиляция,

гипокапния и респираторный алкалоз [3–5]. Этиологические факторы ГВС довольно многочисленны: это патология центральной и вегетативной нервной системы, заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, экзогенные и эндогенные интоксикации и др. [6–8]. Такой полиморфный состав причин развития ГВС дает основание предположить, что в основе патогенеза гипервентиляции могут лежать однотипные патофизиологические механизмы, ведущие к нарушениям важнейших звеньев регуляции дыхания [9–11]. По мнению ряда известных авторов, описывающих механизмы регуляции дыхания [12, 13], у человека наиболее частым сбоем подвержен так называемый супрапонтинный механизм регуляции дыхания, прежде всего, на уровне корково-подкорковых взаимоотношений. Эти нарушения большинству авторов представляются в виде возникновения патологических условных рефлексов, эффект которых проявляется в виде устойчивой гипервентиляции с последующим развитием газовых сдвигов.

Поскольку изучение вышеуказанных патологических механизмов выходит за рамки чисто клинического анализа разных сторон проявления ГВС, мы сочли необходимым дополнить настоящее исследование моделированием гипервентиляции у здоровых испытуемых с помощью разработанной нами оригинальной методики условного дыхательного рефлекса на дополнительное респираторное сопротивление [11].

Цель исследования. Целью исследования явилось изучение ряда патофизиологических механизмов возникновения условно-рефлекторной гипервентиляции у здоровых лиц с последующим сопоставлением полученных данных с клинико-диагностическими показателями больных ГВС.

Материалы и методы исследования. При проведении работы по условно-рефлекторной методике обследованы 55 практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 18 до 44 лет. Все испытуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Условный дыхательный рефлекс формировался по типу короткоотставленного, с периодом изолированного действия 30 сек. В качестве условных сигналов использовались чистые тоны частотой 2000 Гц, интенсивностью 10 дБ над порогом слышимости, безусловными раздражителями являлись резистивные четырех градаций: 11 см вод. ст./л/с (I градация), 28 см вод. ст./л/с (II градация), 54 см вод. ст./л/с (III градация), 76 см вод. ст./л/с (IV градация). Дополнительное респираторное сопротивление формировалось с помощью устройства, плавно изменяющего сечение канала вдоха в диапазоне от 1 см до 76 см вод. ст./л/с [11]. На рисунке 1 приведены ключевые характеристики «поток – давление» использованных резистивных дыхательных нагрузок. Условно-рефлекторный эффект считался сформированным, если после включения условного сигнала (УС) возникали стабильные изменения глубины и частоты дыхания, выраженность которых, рассчитываемая как

отношение $\Delta K/K_{исх.}$ (ΔK – разность между величиной параметра в период изолированного действия УС и исходным значением показателя), принималась $>0,4$. Условно-рефлекторная гипервентиляция, как правило, появлялась через 4–7 сочетаний УС с безусловным раздражителем.

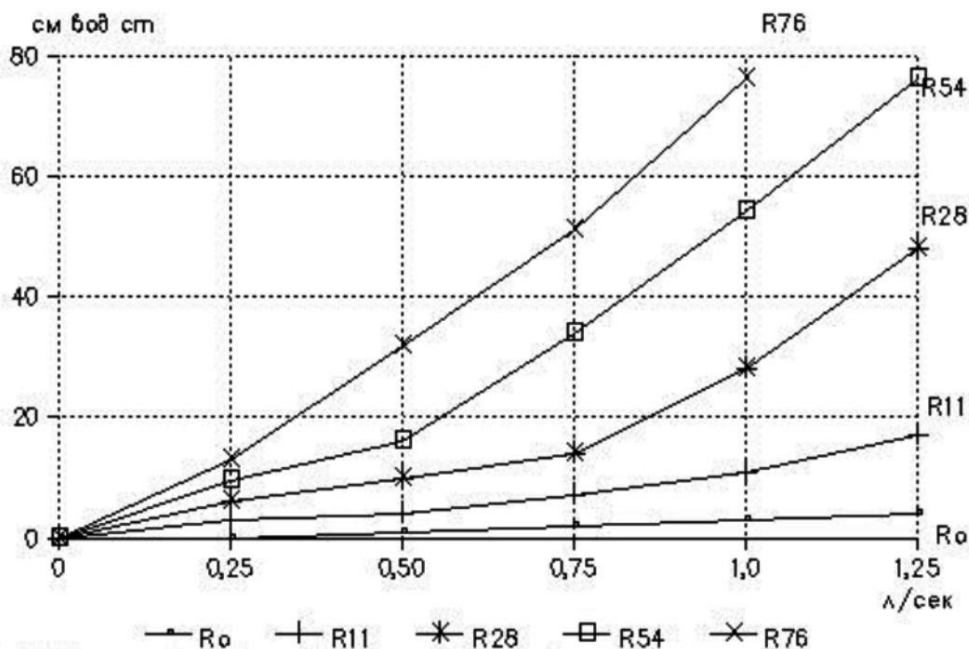


Рис. 1. Семейство кривых зависимости величин исследованных динамических резистивных нагрузок (по ординате) от объемной скорости постоянного воздушного потока (по абсциссе). Индексы R_0 – R_{76} отражают величины сопротивлений при потоке 1 л/с

Наряду со здоровыми испытуемыми обследованы 179 больных ГВС, который развился у 55 больных бронхиальной астмой, 40 больных хронической обструктивной болезнью легких, 9 больных после перенесенной острой пневмонией, 41 больного кардиологической патологией (ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией), 34 человека с иной патологией (заболеваниями периферической нервной системы, желудочно-кишечного тракта, вегетоневрозами и др.). При обследовании больных с ГВС изучались жалобы, анамнестические данные, клинические симптомы, клиническая лабораторная диагностика. Контрольную группу составили 24 практически здоровых человека.

В качестве показателей внешнего дыхания изучались вентиляторные (дыхательный объем, легочная и альвеолярная вентиляция), моторные (дифференциальное давление вдоха, выдоха) показатели; оценивались показатели газообмена (парциальное давление кислорода и углекислого газа в альвеолярном воздухе и артериальной крови), показатели кровообращения. Для статистической обработки полученных результатов использовался программный пакет SPSS Statistics 17 с определением средних значений (M) и ошибки средней (m) методом вариационной статистики. Показатели исследуемых рядов данных имели нормальное

распределение, что позволило использовать параметрические методы статистической обработки. Статистическая значимость различий между группами определялась с помощью критерия t-Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Феноменология условного дыхательного рефлекса на дополнительное респираторное сопротивление заключалась в увеличении вентиляции в период изолированного действия УС (упреждающая гипервентиляция). В качестве иллюстрации на рисунке 2 приведен фрагмент полиграфической записи испытуемого Л., характеризующий условно-рефлекторные изменения на величине подкрепления 54 см вод. ст./л/с. Период изолированного действия УС составлял 30 сек (кривая № 10 на рис. 2). В этот период отчетливо отмечаются углубление и учащение дыхательного рисунка (пневмографическая кривая № 5 на рис. 2), что сопровождалось возрастанием дыхательных потоков (пневмотахографическая кривая 6 на рис. 2) и увеличением вентиляции (кривая вентиляции 9 на рис. 2). Период изолированного действия УС сопровождался повышением амплитуды и частоты кожно-гальванической реакции испытуемого Л (кривая КГР № 2 на рис. 2) и ростом двигательной активности (этографическая кривая № 4 на рис. 2).

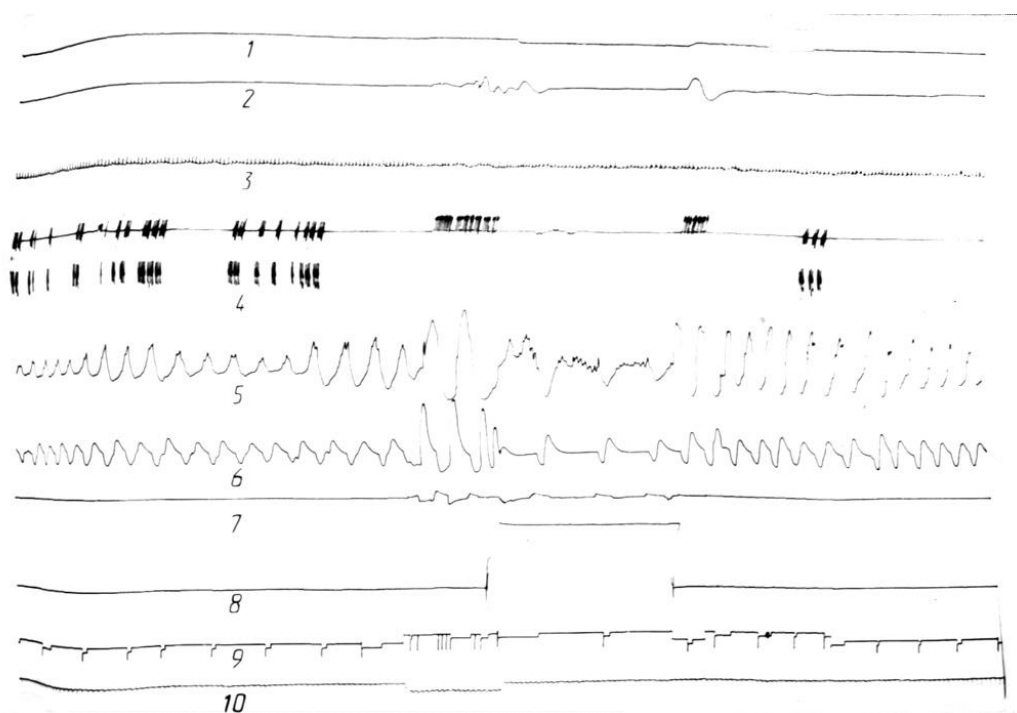


Рис. 2. Фрагмент диаграммной ленты испытуемого Л.: реализация условного дыхательного рефлекса на величине подкрепления 54 см вод. ст./л/с

Обозначения кривых: 1 – отметка субъективного восприятия нагрузки, 2 – кожно-гальваническая реакция (КГР), 3 – электрокардиограмма (ЭКГ), 4 – этограмма, 5 – пневмограмма, 6 – пневмотахограмма, 7 – подмасочное давление, 8 – величина подкрепления, 9 – литраж выдохнутого воздуха и отметка включения дополнительной регистрирующей аппаратуры, 10 – отметка времени (1 с) и включения УС

Во время действия подкрепляющего фактора (дополнительное респираторное сопротивление 54 см вод. ст./л/с – кривая 8 на рис. 2) дыхательный рисунок существенно изменялся. Пневмографически (кривая № 5 на рис. 2) отмечалось урежение дыхания, пневмотахографически – замедление скорости дыхательных потоков (кривая 6 на рис. 2). Указанные изменения характеризуют так называемый резистивный паттерн дыхания (стенотическое дыхание), для которого характерна перестройка объемно-временных параметров дыхательного цикла. Следует отметить адаптивный характер условно-рефлекторной перестройки дыхания: упреждающая гипервентиляция в период изолированного действия УС облегчает эмоциональное восприятие резистивной нагрузки, о чем свидетельствует появление низкоамплитудных волн КГР после выключения подкрепляющего фактора (кривая КГР № 2 на рис. 2).

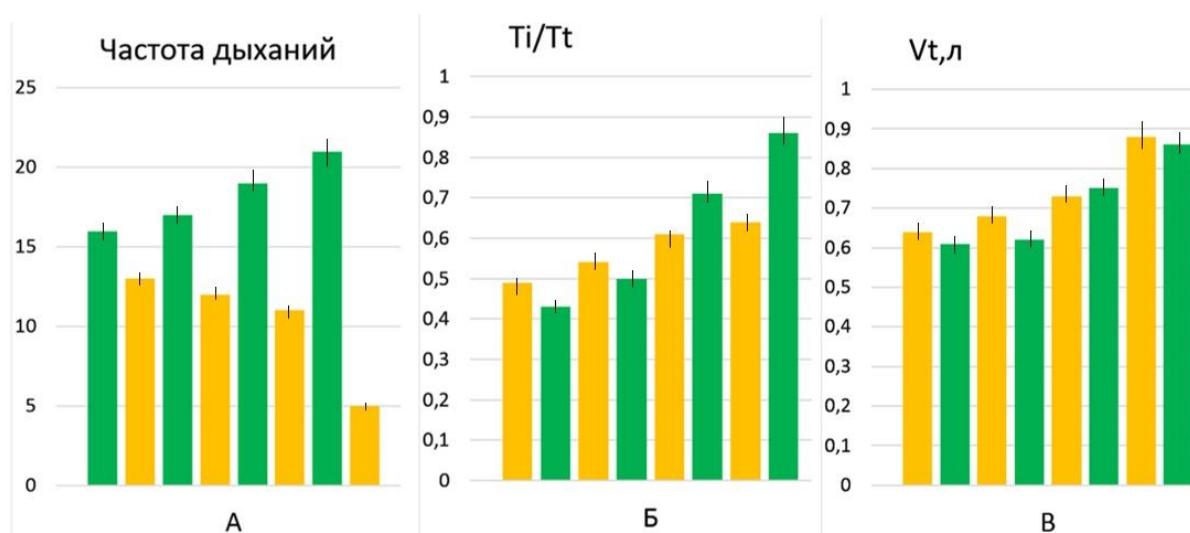


Рис. 3. Показатели частоты дыхательных движений (ЧДД, 1/мин) – А; полезного цикла (T_i/T_t , ед) – Б, дыхательного объема (V_t , л), – В, в выборке практически здоровых испытуемых при ступенчатом изменении величины подкрепления в период изолированного действия УС (зеленые столбики) и во время подкрепления (желтые столбики); I–IV – градации резистивной нагрузки от 11 до 76 см вод. ст./л/с

Рассмотрим характер условно-рефлекторной перестройки дыхательного паттерна на разных величинах подкрепляющего фактора. На рисунке 3 приведены объемно-временные показатели дыхательного цикла исследуемой выборки практически здоровых испытуемых во время действия УС и во время предъявления разных градаций безусловного раздражителя (БР). Как следует из данных, представленных на рисунке 3, отмечаются альтернативные изменения ЧДД в период изолированного действия УС и во время подкрепления. Так, если на I градации резистивной нагрузки достоверность различий средних значений частоты

дыхательных движений (ЧДД) в период изолированного действия УС и ЧДД во время подкрепления не достигала достоверных значений ($p > 0,05$), то уже на II градации, в период изолированного действия УС испытуемые дышали достоверно чаще, чем во время действия БР ($p < 0,05$). На максимальной IV градации БР эти различия достигают существенных значений ($p < 0,001$). Полезный цикл T_i/T_t в период изолированного действия УС и во время подкрепления по мере увеличения БР возрастал, что свидетельствовало о росте инспираторной фазы дыхательного цикла и уменьшении экспираторной. Различие значений T_i/T_t в период изолированного действия УС и во время подкрепления оставалось недостоверным с I по III градацию БР ($p > 0,05$) и только на IV градации достигало достоверных значений ($p < 0,05$). Изменения дыхательного объема у испытуемых при увеличении БР характеризовались возрастанием V_t ($p_{id}V_{tI} - V_{tIV} < 0,05$), что подтверждает стенотический характер возникающих изменений дыхательного рисунка [13].

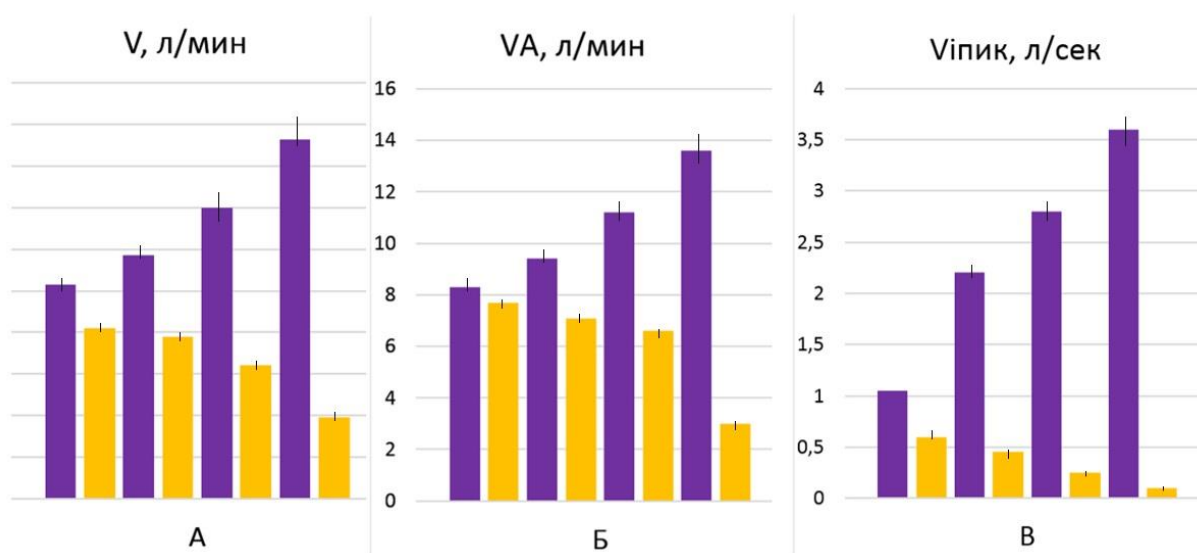


Рис. 4. Показатели общей (V , л/мин) – А; альвеолярной (VA , л/мин) – Б вентиляции и пиковой скорости инспираторного потока (V_{ipik} , л/сек) – В в выборке практически здоровых испытуемых при ступенчатом изменении величины подкрепления в период изолированного действия УС (фиолетовые столбики) и во время подкрепления (желтые столбики)

Оценивая вентиляционные показатели у исследованных добровольцев при осуществлении условного дыхательного рефлекса на дополнительное респираторное сопротивление, следует отметить, что с ростом величины БР во время действия подкрепления существенно уменьшался уровень общей вентиляции V ($p_{id}V_{I} - V_{IV} < 0,001$), снижались альвеолярная вентиляция V ($p_{id}V_{I} - V_{IV} < 0,05$) и пиковая скорость инспираторного потока V_{ipik} ($p_{id}V_{ipik I} - V_{ipik IV} < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что во время реализации подкрепляющего фактора нарушается принцип изовентиляторной перестройки, характерный для резистивного дыхания [13]: с увеличением аэродинамического сопротивления

наблюдается выраженное снижение как легочной, так и альвеолярной вентиляции, т.е. гиповентиляционный тип реализации резистивной нагрузки. Однако изменения вентиляции во время изолированного действия УС носят альтернативный характер: с ростом подкрепляющего фактора обнаруживается выраженный гипервентиляторный сдвиг. Так, во время изолированного действия УС достоверно повышался уровень общей вентиляции V ($p_{td}V_I - V_{IV} < 0,05$), увеличивалась альвеолярная вентиляция VA ($p_{td}VA_I - VA_{IV} < 0,05$) и существенно повышалась пиковая скорость инспираторного потока $V_{пик}$ ($p_{td}V_{пик_I} - V_{пик_{IV}} < 0,001$). Логично предположить, что причиной гиповентиляционных изменений при реализации нагрузки служит предшествующая гипервентиляция, ибо средняя вентиляция за период изолированного действия и во время подкрепления (в сумме) будет определяться изовентиляторной характеристикой [11, 12].

Анализ ряда показателей внешнего дыхания, газообмена и гемодинамики у здоровых испытуемых с условно-рефлекторной гипервентиляцией в период изолированного действия УС (на разные величины резистивных нагрузок) и больных с ГВС разных степеней тяжести [9] показал определенное сходство в динамике состояния представителей этих групп (табл.).

Некоторые показатели внешнего дыхания, газообмена и гемодинамики у здоровых испытуемых с условно-рефлекторной гипервентиляцией в период изолированного действия условного сигнала (на разные величины резистивных нагрузок) и больных ГВС легкой и средней степени тяжести (этиология – бронхиальная астма)

Иссл. группы		РАСО ₂	ЧДД	V	Ti/Tt	МОС	ОПСС
Контрольная группа		40,7±0,57	14,8±0,44	0,42±0,06	0,4±0,01	3,2±0,3	224±17
Условно-рефлекторная гипервентиляция	R28	37,4±0,88*	17,1±0,57*	0,52±0,08*	0,48±0,03	3,5±0,26	255±24
	R54	32,8±0,93**	19,2±0,76**	0,68±0,08**	0,51±0,05*	3,7±0,28*	277±38*
ГВС легкой степени тяжести		29,9±0,90**	18,8±1,19*	0,57±0,07*	0,51±0,08*	3,6±0,59*	268±42
ГВС средней степени тяжести		28,3±0,95**	20,6±1,03**	0,72±0,11**	0,49±0,07*	4,2±0,39**	312±67*

Примечание: РАСО₂ – парциальное давление углекислого газа в альвеолярном воздухе, мм рт. ст.; ЧДД – частота дыхания 1/мин; V – дыхательный объем, л; Ti/Tt – инспираторная нагрузка (полезный цикл), ед.; МОС – минутный объем сердца, л/мин, ОПСС – периферическое сосудистое сопротивление, КПа/с х л.

* – $p < 0,05$ с контрольной группой; ** – $p < 0,01$ с контрольной группой

Прежде всего, на фоне условно-рефлекторной гипервентиляции как в группе добровольцев, получавших резистивную нагрузку 28 см вод. ст./л/с ($p < 0,05$), так и у испытуемых с предъявлением нагрузки 54 см вод. ст./л/с ($p < 0,01$) возникали достоверные гипокапнические сдвиги, сходные с таковыми у больных с ГВС легкой и средней тяжести

($p < 0,01$). Аналогичная динамика наблюдалась в структуре дыхательного рисунка: отмечено условно-рефлекторное увеличение ЧДД в период изолированного действия УС как на величине резистивной нагрузки 28 см вод. ст./л/с ($p < 0,05$), так и 54 см вод. ст./л/с ($p < 0,01$). При этом учащение дыхания наблюдалось в группах больных с ГВС легкой ($p < 0,05$) и средней тяжести ($p < 0,01$). Увеличение дыхательного объема V в период изолированного действия УС отмечалось как на 28 см вод. ст./л/с ($p < 0,05$), так и на 54 см вод. ст./л/с ($p < 0,01$). Сходные изменения дыхательного объема отмечались у больных с ГВС легкой ($p < 0,05$) и средней тяжести ($p < 0,01$).

Изменения гемодинамики (прежде всего, увеличение минутного объема кровообращения) были достоверными во время условно-рефлекторной гипервентиляции на резистивной нагрузке 54 см вод. ст./л/с ($p < 0,05$) и у больных ГВС легкой ($p < 0,05$) и средней тяжести ($p < 0,01$). Это касалось и общего периферического сопротивления сосудов: условно-рефлекторные изменения на величине 54 см вод. ст./л/с ($p < 0,05$), так же как и в группе больных средней тяжести ГВС, вызывали достоверное увеличение ОПСС ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

В настоящем исследовании показаны общие тенденции изменений, происходящих во внешнем дыхании, газообмене и кровообращении у здоровых людей во время рефлекторной гипервентиляции и у больных с ГВС разной степени тяжести. В литературе рефлекторную гипервентиляцию часто рассматривают как адаптивную реакцию, эволюционно сформированную и обеспечивающую подготовку организма к длительной работе (борьбе, бегству, полету и т.п.) или задержке дыхания [3]. В связи с урбанизацией, ускорением темпов жизни, увеличением стрессорных воздействий в последнее время гипервентиляция стала одним из факторов, сопутствующих современной жизни. Причины ее многочисленны: загрязнение окружающей среды, эмоциональные перегрузки, гиподинамия и многое другое. Мнение многих исследователей о том, что главной причиной появления патологической гипервентиляции в виде ГВС является перерождение нормальной физиологической рефлекторной гипервентиляции в стойкий, неугасимый патологический условный рефлекс гиперпиретической одышки [11, 13, 14], подтверждается результатами настоящей работы. Так, у пяти практически здоровых испытуемых нам не удалось угасить гипервентиляторную условно-рефлекторную реакцию даже после 30 неподкреплений условного сигнала. Это подтверждает классические представления Б. Финка [15] о том, что надбульбарная, в частности корковая, стимуляция дыхательного центра поддерживает высокий уровень вентиляции, даже несмотря на значительное снижение $РАСО_2$. Следует согласиться с Б. Финком о том, что именно диссоциация между нейрогенными и гуморальными механизмами регуляции дыхания в виде возникновения длительной циркуляции возбуждения в

надстволовых нервных структурах головного мозга, стимулирующей дыхание, является главной причиной развития тяжелых патологических состояний [15]. В этом смысле используемая нами модель условного дыхательного рефлекса на дополнительное респираторное сопротивление может служить новым диагностическим тестом на устойчивость условно-рефлекторной гипервентиляции, т.е. для выявления группы повышенного риска по возникновению ГВС.

Выводы

1. Условно-рефлекторная гипервентиляция влечет изменения внешнего дыхания, газообмена и кровообращения, сходные с изменениями при заболеваниях, сопровождающихся ГВС легкой и средней степени тяжести.

2. Ряд испытуемых демонстрировал условно-рефлекторную гипервентиляцию, устойчивую к угашению, что является одним из важных механизмов развития патологических гипервентиляторных синдромов.

3. Условный дыхательный рефлекс на дополнительное респираторное сопротивление может использоваться в качестве теста на выявление патологически устойчивой рефлекторной гипервентиляции для выявления лиц группы риска по ГВС.

Список литературы

1. Дараган Н.В., Чикина С.Ю. Гипервентиляционный синдром в практике врача-пульмонолога: патогенез, клиника, диагностика // Пульмонология. 2011. № 5. С. 87-96.
2. Трушенко Н.В., Чикина С.Ю., Лукашенко Е.П., Махнач Г.К., Чучалин А.Г. Гипервентиляционный синдром и бронхиальная астма: роль вербальных характеристик одышки в дифференциальной диагностике // Терапевтический архив. 2012. Т. 84. № 3. С. 31-37.
3. Гришин О.В. Психогенная одышка и гипервентиляционный синдром. Новосибирск: Филиал "Гео" Издательства СО РАН, Издательский дом "Манускрипт", 2012. 224 с.
4. Левченко В.А., Сарабай Д.В. Способ объективизации гипервентиляционного синдрома при нейроциркуляторной дистонии у девушек // Слобожанский научно-спортивный вестник. 2013. № 2 (35). С. 154-156.
5. Коряков В.В. Инструментальная диагностика и комплексное лечение гипервентиляционного синдрома // Терапевтический архив. 2012. Т. 84. № 3. С. 28-31.
6. Abrosimov V.N., Glotov S.I., Ponomareva I.B., Zhukova L.A., Alekseeva E.A. Hyperventilation syndrome in patients with essential hypertension. 14th European congress of internal medicine. 2015. P. 269.

7. Stroev Y.I., Churilov L.P. Hyperventilation hypocapnia as the leonardo da vinci's syndrome. *Psychiatria Danubina*. 2019. Vol. 31. P. 75-78.
8. Staszewski J., Tomczykiewicz K., Piusińska-Macoch A., Stępień A. Prevalence and extent of right-to-left shunt on contrast-enhanced transcranial doppler in patients with chronic hyperventilation syndrome: results of a case-control study. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2019. Vol. 53. № 1. P. 57-61.
9. Абросимов В.Н., Глотов С.И., Жукова Л.А., Алексеева Е.А. Многообразие синдрома одышки при гипертонической болезни // Вестник современной клинической медицины. 2015. Т. 8. № 5. С. 13-18
10. Бяловский Ю.Ю. Условный дыхательный рефлекс на увеличенное сопротивление дыханию как экспериментальная модель адаптивной деятельности // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2012. № 2. С. 75-85.
11. Бяловский Ю.Ю., Булатецкий С.В. Физиологические механизмы резистивного дыхания человека. Воронеж: РИТМ, 2018. 402 с.
12. Бреслав И.С., Волков Н.И., Тамбовцева Р.В. Дыхание и мышечная активность человека в спорте. М.: Советский спорт, 2013. 336 с.
13. Горбанёва Е.П., Камчатников А.Г., Солопов И.Н., Сегизбаева М.О., Александрова Н.П. Оптимизация функции дыхания посредством тренировки с дополнительным резистивным сопротивлением // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2011. Т. 97. № 1. С. 83-90.
14. Бяловский Ю.Ю., Булатецкий С.В., Глушкова Е.П. Системная организация неспецифических механизмов адаптации в восстановительной медицине. Воронеж: РИТМ, 2017. 406 с.
15. Fink B.R. Influence of cerebral activity in wakefulness on regulation of breathing. *J. Appl. Physiol.* 1961. Vol. 16. № 1. P.15-20.