

УДК 616.24(075.8)	UDC 616.24(075.8)
ВЛИЯНИЕ ГЕНДЕРНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ НА ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЕСТА С ЗАДЕРЖКОЙ ДЫХАНИЯ И ТЕСТА С ДЫХАНИЕМ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ СМЕСЬЮ	GENDER EFFECT IN RELATIONSHIP OF BREATH-HOLDING TEST AND SINGLE-BREATH CARBON DIOXIDE TEST
Трембач Никита Владимирович – к.м.н. <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Trembach Nikita Vladimirovich – MD <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Данилюк Павел Иванович – к.м.н. <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Daniljuk Pavel Ivanovich – MD <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Целью исследования является сравнение теста с задержкой дыхания и теста с дыханием гиперкапнической смесью в оценке чувствительности периферического хеморефлекса у здоровых мужчин и женщин. Тест с задержкой дыхания отражает чувствительность периферического хеморефлекса независимо от гендерной принадлежности.	The aim of the study is comparison of breath-holding test and single-breath carbon dioxide test for assessment the sensitivity of peripheral chemo-reflex in health men and women. The breath-holding test reveals the sensitivity of peripheral chemo-reflex independently from gender.
Ключевые слова: ГЕРИАТРИЯ, ТЕСТ С ЗАДЕРЖКОЙ ДЫХАНИЯ	Key words: GERIATRY, BREAST-HOLDING TEST

Роли хеморефлекса в патогенезе различных патологических состояний в последнее время уделяют повышенное внимание. Степень нарушения рефлекторной регуляции кардиореспираторной системы является маркером прогрессирования заболевания и благоприятности прогноза [5, 12]. Увеличение чувствительности периферического хеморефлекса приводит к снижению чувствительности артериального барорефлекса при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях [13], что является фактором риска гемодинамической нестабильности. При оценке чувствительности периферического хеморефлекса появляется возможность прогнозировать вероятность развития респираторных и сердечно-сосудистых нарушений у пациентов на протяжении всего лечения, проведения у них операции под общей анестезией, а также течение заболевания и его исход.

Изучение чувствительности периферического хеморефлекса традиционно проводится с помощью гипоксических тестов [3, 4, 17], однако возникающая при использовании некоторых методик персистирующая гипоксия может привести к депрессии дыхания вследствие центральных эффектов [2]. Кроме того, существует потенциальный риск развития неблагоприятных инцидентов, связанных с гипоксией, особенно у пациентов высокого риска. Разработанный Р. А. McClean [11] способ дыхания гиперкапнической смесью является альтернативным методом оценки чувствительности периферического хеморефлекса. Этот метод обладает относительной безопасностью по сравнению с гипоксическими пробами, кроме того, он хорошо зарекомендовал себя на практике [9]. Тем не менее, данный способ также может быть связан с нарушениями газообмена и требует использования сложного оборудования, что ограничивает его применение в рутинной практике.

Благодаря использованию метода произвольной задержки дыхания на вдохе потенциально можно получить информацию о состоянии рефлекторной регуляции кардиореспираторной системы [6]. Длительность данной пробы зависит от нескольких факторов, одним из главных является чувствительность периферического хеморефлекса.

Половые гормоны влияют на рефлекторную регуляцию дыхания как через центральные, так и периферические хеморефлексы [1, 15]. Прогестерон увеличивает центральную и периферическую хемочувствительность к гиперкапнии и гипоксии [1, 15]. Этот эффект усиливается эстрогеном [1, 15]. Кроме того, тестостерон повышает чувствительность периферического хеморефлекса [1, 10, 15]. Учитывая влияние половых гормонов на рефлекторный контроль дыхания, а также гендерные различия в эндокринном статусе, разумно ожидать, что характеристики периферического хеморефлекса могут отличаться у здоровых мужчин и женщин во время бодрствования.

Целью исследования является сравнение теста с задержкой дыхания и теста с дыханием гиперкапнической смесью в оценке чувствительности периферического хеморефлекса у здоровых мужчин и женщин.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 42 здоровых добровольца в возрасте от 25 до 38 лет. Исследуемые были разделены на две группы в зависимости от пола – 20 мужчин и 22 женщины. Все исследуемые не имели хронических респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний, не злоупотребляли алкоголем, не курили.

Перед исследованием всех пациентов взвешивали, у них определяли индекс массы тела, производили оценку функции внешнего дыхания.

Для всех исследуемых пациентов проводили тест с произвольной задержкой дыхания, а на следующий день – тест с дыханием гиперкапнической смесью. Исследование одобрено локальным этическим

комитетом. Все исследуемые подписывали информированное согласие на проведение тестов.

Методика дыхания гиперкапнической смесью осуществлялась следующим образом. Нос исследуемых зажимался мягким зажимом, дыхание происходило через рот с помощью загубника, соединенного с пневматическим респираторным клапаном, отделяющим вдыхаемую газовую смесь от выдыхаемой. Порт вдоха соединяли с T-образным клапаном таким образом, чтобы вентиляция осуществлялась либо из резинового мешка-резервуара объемом 2 л, который наполнялся после каждого вдоха газовой смесью, содержащей 13 % CO_2 , либо атмосферным воздухом. После непродолжительного периода спокойного дыхания атмосферным воздухом (в пределах 5 мин) в экспираторную фазу T-образный клапан переключался на дыхание смесью с повышенным содержанием CO_2 так, чтобы следующий вдох был произведен этой смесью. Затем клапан переключался на дыхание атмосферным воздухом. В среднем осуществляли 10 вдохов гиперкапнической смесью с интервалом в 2 мин. Минутная вентиляция определялась от вдоха к вдоху (волюметр наркозного аппарата Blease, Великобритания), также производилось измерение содержания фракции CO_2 в выдыхаемой смеси с помощью газоанализатора в боковом потоке (Nihon Kohden, Япония). Средняя минутная вентиляция, рассчитанная из данных последних 5 дыхательных циклов перед вентиляцией гиперкапнической смесью, определялась как контрольная (МОВк). Определяли средний показатель FetCO_2 в течение этих дыхательных циклов и принимали его за контрольный FetCO_2 (к). Вентиляторную реакцию в ответ на стимул определяли как среднее значение двух наибольших показателей МОВ (с) (показатели МОВ в течение первых 20 с после стимула исключались с целью минимального влияния вклада центральной хеморецепции), в течение этих циклов определяли и стимулирующую PetCO_2 (FetCO_2 (с)).

Вентиляторную реакцию в ответ на дыхание гиперкапнической смесью определяли по формуле: $\text{MOB (с)} - \text{MOB (к)} / (\text{FetCO}_2 \text{ (с)} - \text{FetCO}_2 \text{ (к)}) \cdot (\text{Pатм} - 47)$, где Pатм – атмосферное давление (в мм рт. ст.), а 47 – давление насыщенного водяного пара (в мм рт. ст.). Средний показатель от всех 10 эпизодов принимали за чувствительность периферического хеморефлекса, выражаемую в $\text{л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мм рт. ст.}^{-1}$.

Пробу с задержкой дыхания проводили следующим образом. Троекратно (с интервалом в 10 мин) определяли длительность произвольного порогового апноэ, для чего после вдоха объемом, равным $2/3$ жизненной емкости легких, производится задержка дыхания. Длительность произвольного порогового апноэ измеряли от начала пробы до появления рефлекторных сокращений диафрагмы, определяемых пальпаторно. Рассчитывали среднее арифметическое значение длительности трех проб.

Данные представлены в виде средней \pm стандартное отклонение ввиду параметрического их распределения. Для оценки связи двух методов производили корреляционный анализ. Для сравнения двух групп использовали непарный t-тест (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика исследуемых пациентов

Группа	Возраст	Вес	Рост	ОФВ1* (% от должного)	ЖЕЛ* (% от должного)
Мужчины	31 \pm 5	74 \pm 4	173 \pm 4	96 \pm 4	96 \pm 4
Женщины	29 \pm 5	71 \pm 4	164 \pm 5	98 \pm 6	99 \pm 5

*–ОФВ – объем форсированного выдоха; ЖЕЛ – жизненная емкость легких.

Результаты исследования и их обсуждение

В общей группе исследуемых средняя чувствительность периферического хеморефлекса составила $0,333 \pm 0,110$ л/мин/мм рт. ст., средняя продолжительность пробы с задержкой дыхания – 48 ± 11 с.

В общей группе обнаружена сильная обратная корреляционная связь между результатами двух тестов ($r = -0,73, <0,001$) (рисунок 1).

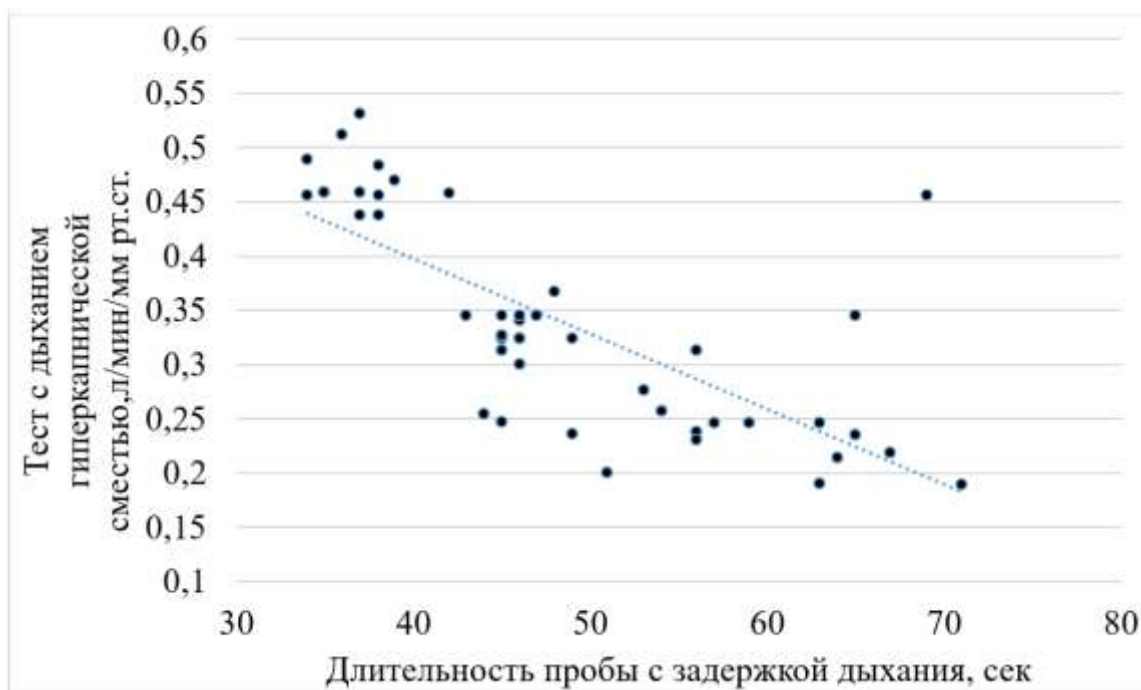


Рисунок 1 – Взаимосвязь двух тестов

В двух группах пациентов не отмечено достоверной разницы между средними значениями длительности пробы с задержкой дыхания и результатами теста с дыханием гиперкапнической смесью (таблица 2). Во всех группах обнаружена достоверная сильная обратная корреляция длительности пробы с задержкой дыхания и результатом теста с дыханием гиперкапнической смесью.

Таблица 2 – Результаты проб у пациентов в возрастных группах и их корреляция

Группа	Длительность пробы с задержкой дыхания, с	Проба с дыханием гиперкапнической смесью, л/мин/мм рт. ст.	r
Мужчины	$49 \pm 13^*$	$0,353 \pm 0,121^*$	$-0,69^*$
Женщины	48 ± 11	$0,341 \pm 0,102$	$-0,75^*$
Примечание: $*p < 0,001$.			

В литературе имеются немногочисленные работы, исследовавшие гендерные различия в рефлекторной регуляции дыхания [7, 8, 16, 18]. Однако в большей части исследований использовали изокапнический гипоксический тест, что часто приводит к чрезмерной переоценке или недооценке чувствительности периферических хеморефлексов вследствие разного уровня напряжения углекислого газа в конце выдоха, выбранного в качестве изокапнического. Метод кратковременного дыхания гиперкапнической смесью лишен данного недостатка.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что чувствительность периферического хеморефлекса не различается у мужчин и женщин. Это подтверждают данные других источников [7, 8, 14, 16]. В некоторых работах показано, что чувствительность вентиляторной реакции, по данным литературы, во время гипоксических проб была значительно выше у мужчин, чем у женщин [18]. Однако после коррекции по отношению к исходной жизненной емкости легких эта разница нивелировалась, что соотносится с данными, полученными в нашем исследовании [7]. Анализ полученных данных показал, что проба с задержкой дыхания отражает вентиляторную реакцию периферических рецепторов к углекислому газу как у мужчин, так и у женщин, при этом уменьшение чувствительности периферического хеморефлекса компенсируется меньшими легочными объемами, характерными для них, поскольку длительность пробы зависит и от жизненной емкости легких.

Заключение. По чувствительности периферических хеморецепторов к углекислому газу отличий у мужчин и женщин не наблюдается. Проба с задержкой дыхания отражает эту чувствительность независимо от гендерной принадлежности.

Подтверждение финансирования. Представленная работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований, проект № 16-34-60147 mol_a_dk.

Список литературы

1. *Behan M., Zabka A. G. Thomas C. F. and Mitchell G. S.* Sex steroid hormones and the neural control of breathing // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2003. 136. P. 249–263
2. *Chua T. P., Coats A. J.* The reproducibility and comparability of tests of the peripheral chemoreflex: comparing the transient hypoxic ventilatory drive test and the single-breath carbon dioxide response test in healthy subjects // *Eur. J. Clin. Invest.* 1995. 25. P. 887–92.
3. *Cormack R. S., Cunningham D. J. C., Gee J. B. L.* The effect of carbon dioxide on the respiratory response to want of oxygen // *Q. J. Exp. Physiol.* 1957. 42. P. 323–34.
4. *Edelman N. H., Epstein P. E., Lahiri S., Cherniack N. S.* Ventilatory responses to transient hypoxia and hypercapnia in man // *Respir. Physiol.* 1973. 17. P. 302–14.
5. *Giannoni A., Emdin M., Bramanti F.* Combined increased chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia as a prognosticator in heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. 53. P. 1975–80.
6. *Ilyukhina V. A., Zabolotskikh I. B.* Physiological basis of differences in the body tolerance to submaximal physical load to capacity in healthy young individuals // *Human Physiology.* 2000. V. 26. № 3. P. 330–336.
7. *Jensen D., Wolfe L. A., O'Donnll D. E.* Chemoreflex control of breathing during wakefulness in healthy men and women // *Journal of Applied Physiology.* 2005. Vol. 98. №. 3. P. 822–828.
8. *Kunitomo F., Kimura H., Tatsumi K.* Sex differences in awake ventilatory drive and abnormal breathing during sleep in eucapnic obesity // *Chest.* 1988. 93. P. 968–976.
9. *Maestri R., Bruschi C., Olmetti F.* Assessment of the peripheral ventilatory response to CO₂ in heart failure patients: reliability of the single-breath test // *Physiol. Meas.* 2013. 34(9). P. 1123–32.
10. *Mateika J. H., Omran Q., Rowley J. A.* Treatment with leuprolide acetate decreases the threshold of the ventilatory response to carbon dioxide in healthy males // *J. Physiol.* 2004. 501. P. 637–646.
11. *McCLean P. A., Phillipson E. A., Martinez D., Zamel N.* Single breath of CO₂ as a clinical test of the peripheral chemoreflex // *J. Appl. Physiol.* 1988. 64. P. 84–9.
12. *Ponikowski P., Chua T. P., Anker S. D.* Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure // *Circulation.* 2001. 104. P. 544–9.
13. *Ponikowski P., Chua T. P., Piepoli M.* Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure // *Circulation.* 1997. 96. P. 2586–2594.
14. *Tarbichi A. G. S., Rowley J. A., Shkoukani M. A.* Lack of gender difference in ventilator chemoresponsiveness and post-hypoxic ventilatory decline // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2003. 137. P. 41–50.
15. *Tatsumi K., Moore L. G., Hannhart B.* Influences of sex hormones on ventilation and ventilatory control // *Lung Biology in Health and Disease. Regulation of Breathing*, edited by Dempsey J. A. and Pack A. I. New York: Dekker. 1995. p. 829–864.
16. *Van Klaveren R. J., Demedts M.* Determinants of the hypercapnic and hypoxic response in normal man // *Respir. Physiol.* 1998. 113. P. 157–165.
17. *Weil J. V., Byrne-Quinn E., Sodal I. E.* Hypoxic ventilatory drive in normal man // *J. Clin. Invest.* 1970. 49. P. 1061–72.
18. *White D. P., Douglas N. J., Pickett C. K.* Sexual influence on the control of breathing // *J. Appl. Physiol.* 1983. 54. P. 874–879.