

Різноманітність результатів гіперкапнічного тесту та їх регресійний аналіз

Авторами проведено сравнительный анализ использования различных математических методов для определения индивидуальной реактивности системы дыхания. Предложена математическая модель зависимости вентиляции от парциального давления углекислого газа, которая имеет существенное преимущество по сравнению с ранее используемыми.

Вступ

Гіперкапнічна стимуляція дихального центру еволюційно стала головним регулятором дихання у людини. Парціальний тиск вуглекислого газу ($p\text{CO}_2$) в крові здорової людини (4,66 — 5,45 кПа) може стати мірою чутливості апарату регуляції дихання до гіперкапнічного драйву, а ця чутливість значною мірою обумовлює рівень легеневої вентиляції, характерної для індивіда [2]. Залежність між $p\text{CO}_2$ — показником стимулу — та вентиляцією — показником відповіді — на сьогодні є мірою оцінки функції системи регулювання дихання та її чутливості до гіперкапнії. Звичайно така оцінка досягається визначенням природи вентиляції, що викликана вдиханням газових сумішей, до яких додано CO_2 . Частіше за все використовують метод зворотного дихання [1, 4, 7, 10, 15] з прогресуючим збільшенням вмісту CO_2 в суміші, яку вдихають. Починають дослідження або з нульової, або з 6—7 %-вої (метод «відкритої петлі») [2] концентрації CO_2 в дихальній суміші. Реєструють відповідний приріст вентиляції.

В літературі [2] кількісна оцінка реакції на гіперкапнічний стимул заснована на тому, що в деякому діапазоні ($p\text{ACO}_2$ 30—70 мм.рт.ст. — 3,99—9,31 кПа) легенева вентиляція ($\dot{V}\text{E}$), як і активність діафрагми, змінюється майже лінійно. В цьому діапазоні залежність вентиляції від гіперкапнічного стимулу описують прямою $\dot{V}\text{E} = S \cdot (p\text{CO}_2 - B)$, причому коефіцієнт S називають вентиляторною чутливістю апарату регуляції дихання до гіперкапнії, B — порогом гіперкапнічної стимуляції дихання, або точкою апное. Є думка [2, 7], що нахил кривої відображає чутливість периферичних, а точка апное — центральних хеморецепторів. За високих концентрацій $p\text{ACO}_2$ (7,4—9,0 кПа) зростання вентиляції може припинитися або навіть знизитися [11]. Після гіпервентиляції нижня частина кривої $\dot{V}\text{E} / p\text{CO}_2$ утворює перелом, який отримав назву «собачої лапи», або «хокейної клюшки» [2]. Segla [13] взагалі піддає сумніву лінійний характер залежності вентиляції від CO_2 . Cunningham та ін. [14] використали для опису залежності вентиляції від $p\text{ACO}_2$ при константному значенні $p\text{O}_2$ рівняння прямої, а також логарифмічну криву $\dot{V} = S \cdot [\log(p\text{ACO}_2) / B]$. В роботах Березовського та Серебровської [1, 9, 10] поряд з лінійною регресією застосований метод кусково-лінійної апроксимації (за допомогою двох прямих, що перетинаються). Метод дає можливість оцінити дві частини кривої і отримати додаткові характеристики тестованої людини при аналізі результатів експериментів. Тим самим автори також схиляються до думки про нелінійність характеру залежності $\dot{V}\text{E} / p\text{CO}_2$.

Таким чином, з літератури відомі три методи оцінки результатів гіперкапнічного тесту. Найчастіш використовується метод лінійної апроксимації [1, 4, 9, 10, 15], недоліки якого є предметом активного обговорення багатьма авторами [3, 5, 9, 11]. Зображення залежності у вигляді «хокейної клюшки» дозволяє описати початкову фазу процесу, але додаткової інформації не дає. Нарешті, метод кусково-лінійної апроксимації [1, 11] умовно розбиває процес на дві фази і несе деяку додаткову інформацію.

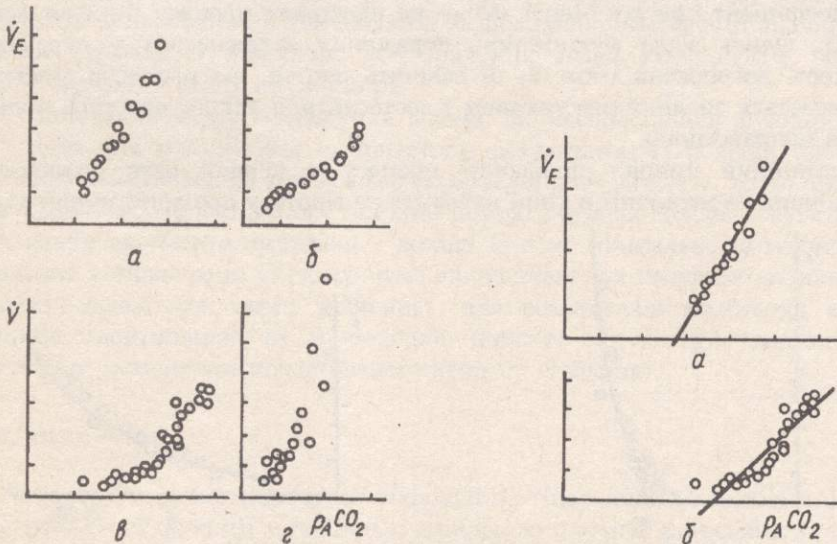
Основною метою, що призвела до написання статті, є аналіз чисельних результатів гіперкапнічного тестування спортсменів циклічних видів спорту.

Методика

Обстежено 250 спортсменів віком від 11 до 20 років, обох статей, від початківців до майстрів спорту. Всі обстежувані були зацікавлені в результатах експерименту. Пробу провадили вранці, лежачи, в стані спокою. Стан дихання спортсмена контролювали за показниками гемодинаміки. Метод зворотного дихання був реалізований на установці, зібраній з газоаналізатора фірми «Вескман» (США) та спірометра «Метатест-1» (Київ). Початкова суміш — 40 % кисню в азоті, фільтр поглинання вуглекислоти — відсутній. Метод первинної статистичної обробки матеріалу стандартний, запозичений з літератури [6].

Результати та їх обговорення

Як результат гіперкапнічного тестування були одержані графічні зображення регресії вентиляції при підвищенні концентрації CO_2 у газовій суміші. Всю різноманітність форм залежностей можна звести до чотирьох типів кривих (мал. 1). Найчастіше зустрічається тип — експонента, — обтяжена розкидом точок на початку кривої (мал. 1, б, г). Іноді кривизна мінімальна, і залежність наближається до лінійної (мал. 1, а). Найбільш сумнівні обстежувані сягають рівня пригнічення вентиляції, що виглядає як зрив кривої у

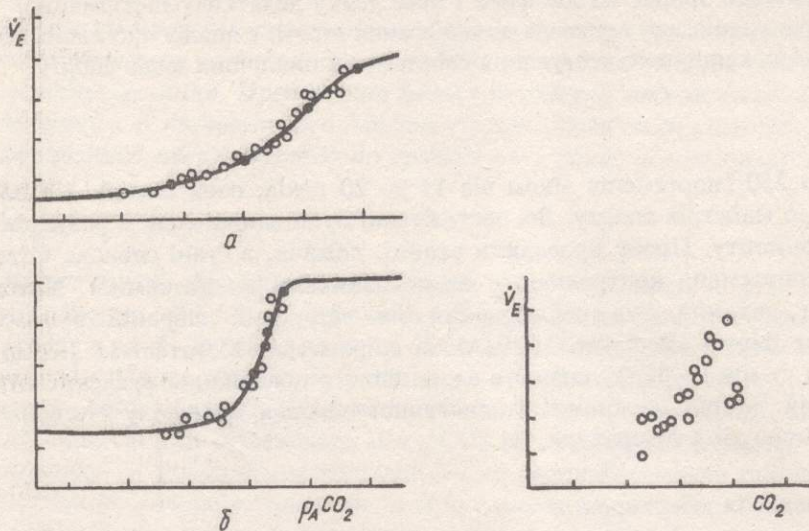


Мал. 1. Чотири основні типи вентиляторної відповіді на гіперкапнію (а, б, в, г). Пояснення у тексті.

Мал. 2. Апроксимація результатів тестування лінійною функцією:

а — випадок, коли використання можливе, б — випадок помилкового використання.

її верхній частині (мал. 1, в). Спортсмени 11—12 років мають більш виражений потяг до «пошуку» оптимального значення $\dot{V}E$ [5], що знаходить відображення у значному розкиді точок на графіку. Буває, що такий результат тестування неможливо аналізувати регресійними методами. Зарадити справі допомагає повторне тестування, що призводить до притуплення новизни відчуттів і дозволяє отримати «фізіологічний» результат.



Мал. 3. Апроксимація результатів тестування логістичною функцією:

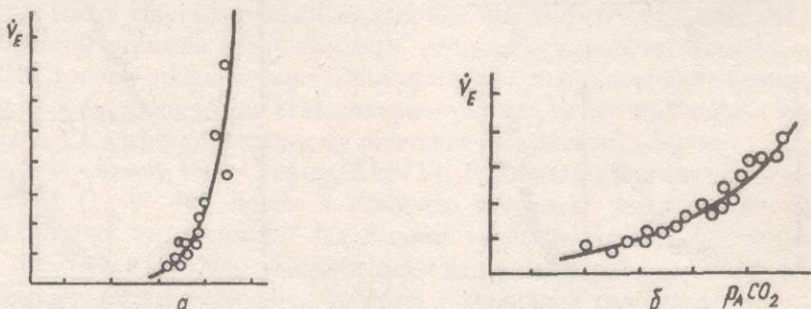
а — більш-менш вдале використання,

б — невдале використання; в обох випадках критичні точки розташовані занадто високо. Світлі кружки — експериментальні точки, темні — розраховані критичні точки.

Мал. 4. «Зрив» вентиляції в кінці тестування.

Намагання апроксимувати залежність за допомогою лінійної регресії в деяких випадках можуть принести користь (мал. 2, а), тому що коефіцієнти рівняння прямої мають конкретний геометричний зміст. Зокрема, коефіцієнт при аргументі (S) — це швидкість процесу (приріст вентиляції). Однак явна нелінійність отриманих залежностей у переважній кількості досліджень (мал. 2, б) свідчить про те, що процес в цілому не розвивається за лінійним законом і застосування такого простого моделювання неправомірно.

Нелінійний приріст швидкості процесу в першій його половині та пригнічення вентиляції в кінці наводить на гіпотезу про логістичний харак-



Мал. 5. Апроксимація результатів тестування за допомогою експоненти:

а — крива залежності $\dot{V}E/p_A\text{CO}_2$, характерна для спортсмена, що займається переважно розвитком швидкісних якостей — «спринтера»; б — крива залежності $\dot{V}E/p_A\text{CO}_2$, характерна для спортсмена, що займається переважно розвитком витривалості — «стайера».

тер функції, що описує вказаний процес. У нестабільності положення верхнього та нижнього порогів гіпотетичної логістичної функції не можна вбачати перепони для апроксимації, бо пороги можна розглядати як коефіцієнти рівняння і включати їх в оптимізацію при розрахунках. Логістична функція за своєю природою гнучка. Використаний нами варіант функції має велику кількість коефіцієнтів, тому вона здатна описати достатньо різноманітні форми S-подібних залежностей (мал. 3). Але лише невелика кількість результатів експериментів була вдало описана цією кривою. Малось на увазі, що початкова критична точка (темні точки на мал. 3) відображає рівень $PaCO_2$, відповідний до стимула периферичних хеморецепторів, середня є найбільшим приростом вентиляції, а остання — показником фізіологічної межі для даного індивіда, після чого настає пригнічення функції зовнішнього дихання. Однак розрахункові критичні точки логістичної кривої в 90 % випадків не співпадають з реальними даними (мал. 3, а, б), що призводить до завищення максимальної швидкості приросту вентиляції та зсуву показників критичної концентрації CO_2 в бік більших значень. Істотною причиною неспівпадання розрахункової логістичної кривої з практичними результатами є також різкий зрив рівня вентиляції в кінці тестування, при тому що попереднє цьому зриву нарощування значення показника не приймає характеру гальмування процесу (мал. 4). Загалом, спроба апроксимації результатів логістичною кривою не призвела до успіху.

Невідповідність реально отриманих результатів гіпотетичним логістичним примусила нас використати для моделювання менш складну експоненціальну залежність (мал. 5), що описується таким рівнянням (оригінальні дослідження Погребняка): $V = A \cdot \exp(B \cdot P)$, де V — вентиляція, P — концентрація CO_2 у суміші, A , B — коефіцієнти рівняння. Експонента — з основою натурального логарифма. При цьому важливо розуміти, що описується основна, центральна частина процесу, в яку наявність початкових та кінцевих результатів тестування вносить певне викривлення. Тому стає зрозумілою необхідність відкинути частину отриманих початкових і кінцевих точок перед розрахунком коефіцієнтів експоненти. Відкидати точки можна із чисто логічних міркувань, або зробити спробу формалізувати цю частину підготовки результатів, використовуючи як показник оптимізації значення помилки (дисперсії) рівняння, або значення зміни коефіцієнтів рівняння після чергового етапу оптимізації.

Із шкільного курсу математики відомо, що експоненційна функція досить невигідна для послідовної інтерпретації результатів. Її похідна (швидкість процесу) змінюється за таким само експоненційним законом, тобто процес не має критичних точок. В такій ситуації автори змушені використовувати деякі показники аргумента, отримані у досліді (а саме мінімальне та максимальне значення концентрації CO_2 , що були використані для побудови експоненти, а також середнє між ними значення), для розрахунків модельних значень функції (вентиляція) та її похідної (приріст вентиляції), вважаючи їх суттєвими моментами модельованого процесу (таблиця).

Висновки

1. Апроксимація вентиляторної відповіді на гіперкапнію за допомогою експоненційної функції є найбільш доцільною формою регресійного аналізу результатів, отриманих при тестуванні, тому що описує найбільш стійко виявлену, не схильну до артефактних викривлень, частину результатів дослідження.

Статистична обробка результатів апроксимації експонентою вентиляторної відповіді на гіперкапнію для групи з 95 чоловік

Показник	M	m	S	V, %
Помилка рівняння (варіювання реальних точок навколо теоретичної кривої), мл/хв·кг	68,0	15,6	151,8	223
Парціальний тиск CO ₂ , кПа CO ₂				
мінімальний	5,18	10	96	19
максимальний	8,32	12	1,20	14
Вентиляція легенів, мл/хв·кг				
мінімальна	195,3	7,8	76,0	39
максимальна	841,8	67,2	655,3	78
Середній парціальний тиск CO ₂	6,7	1	1,0	15
Вентиляція легенів, що відповідає середньому парціальному тиску CO ₂ , мл/хв·кг	392,2	14,0	136,5	35
Приріст вентиляції легенів в точці кривої, що відповідає парціальному тиску CO ₂ , мл·хв ⁻¹ ·кг ⁻¹ ·кПа ⁻¹				
мініальному	86,4	3,7	36,0	42
максимальному	364,6	21,7	212,0	58
середньому	174,3	8,4	82,2	47

2. Встановлені авторами характеристики апроксимаційної кривої (див. таблицю) відкривають широкі можливості для інтерпретації результатів дослідів.

3. При аналізі результатів експериментів методом апроксимації експонентою авторам вдалось виділити два основні типи відповіді, характерні для людей з високою (див. мал. 5, а) та низькою (див. мал. 5, б) реактивністю системи дихання. Однак суттєво, що близько 60 % всіх обстежуваних не підпадають під якийсь з двох типів, а мають проміжні характеристики.

4. Аналізуючи варіювання встановлених нами параметрів експоненти (див. табл. 1), треба відзначити, що показники, встановлені з результатів дослідів (концентрація CO₂), мають найменший коефіцієнт варіації, який не перевищує 20 %. На думку авторів, це значення достатньо мале, щоб вважати виділення показників обґрунтованим. Велике значення показника варіювання дисперсії даних навколо теоретичної кривої (помилка рівняння) свідчить про те, що цей показник можна використати для оцінки психологічного моменту на формування вентиляторної відповіді.

5. Вважаємо найбільш поміркованою експрес-оцінкою швидкості приросту вентиляції показник першої похідної у точці, що відповідає середній концентрації CO₂.

6. Група обстежуваних не була нормована за фізіологічними, загальнобіологічними або соціальними параметрами, однак вона може бути, у першому наближенні, основою для встановлення середніх значень статистичних показників, які можна отримати за допомогою запропонованої методики.

L.V.Bogdanovich, S.G.Pogrebniak, T.N.Kuleshova

VARIATIONS IN RESULTS OF HYPERCAPNIC TEST AND THEIR REGRESSION ANALYSIS

A comparative analysis of different statistic methods for determining individual reactivity of the respiratory system has been made. A mathematical model of ventilation dependence on partial pressure of carbon dioxide has been suggested. It has essential advantage as compared to those used before.

Ukrainian Scientific Centre of Radiation Medicine;
Research Institute of Clinical Radiology, Ministry
of Public Health of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Березовский В.А., Серебровская Т.В. Вентиляторный ответ на гиперкапнический стимул как показатель реактивности системы дыхания человека // Физиол. журн. — 1987. — 33, № 3. — С. 12—18.
2. Бреслав И.С., Глебовский В.Д. Регуляция дыхания. — Л.: Наука, Ленинград. отд-ние, 1981. — 280 с.
3. Брянцева Л.А., Суворов А.В. К анализу реакции дыхания на гиперкапнический стимул // Тез. докл. XIV съезда Всесоюз. физиол. о-ва им.И.П.Павлова (Баку — 1983). — Там же, 1983. — Т. 1. — С. 272—273.
4. Виницкая Р.С., Коганова Н.А. Определение чувствительности дыхательного центра к углекислоте у человека // Физиол. журн. СССР. — 1967. — 53, № 4. — С. 450—454.
5. Виницкая Р.С., Коганова Н.А., Маркосян А.А., Серегин Г.И. Спонтанные колебания состава альвеолярного воздуха в покое и при нагрузке // Физиол. журн. — 1987. — 33, № 3. — С. 7—11.
6. Зайцев Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной ботанике. — М.: Наука, 1984. — 424 с.
7. Иванов Л.А. К методике оценки реакции системы внешнего дыхания на нарастающую гиперкапнию // Космич. биология и авиокосмич. медицина. — 1981. — 15, № 4. — С. 74—76.
8. Исаев Г.Г. Регуляция дыхания при мышечной работе. — Л.: Наука, Ленинград. отд-ние, 1990. — 100 с.
9. Исеев Л.Р., Медных А.Я., Воробев В.Е., Абдрахманов В.Р. Чувствительность аппарата регуляции дыхания к CO₂ в моделируемых условиях космического полета // Тез. докл. XIV съезда Всесоюз. физиол. о-ва им. И.П.Павлова (Баку — 1983). — Там же, 1983. — Т. 1. — С. 273—274.
10. Серебровская Т.В., Вергулис Т.Г. К методу оценки вентиляторной чувствительности человека к гипоксии и гиперкапнии // Вопросы регуляции дыхания и кровообращения / Под ред. проф. Б.Я.Пескова. — Куйбышев, 1985. — С. 56—62.
11. Серебровская Т.В., Дубровская Т.Г. Возрастные особенности регуляции дыхания человека // Тез. III Всесоюз. конф. «Физиология развития человека» (17—19 дек. 1985 г.) — М., 1985. — С. 311—312.
12. Сулимо-Самуйлло З.К. Гиперкапния. — Л.: Наука, 1971. — 124 с.
13. Cegla U.U. Zur Fom der CO₂ — Antwortkurve unter Kunstlicher Hypercapnie / Pneumonologie. — 1973. — Bd. 149. — S. 213—218.
14. Cunningham D.J.C., Patrick J.M., Lloyd B.B. The respiratory response of man to hypoxia // Proc. Symp. «Oxygen in the animal organism». — Oxford etc.: Pergamon press, 1964. — P. 277—293.
15. Dutton K., Blanksby B., Moorton A.R. CO₂ sensitivity changes during the menstrual cycle / J. Appl. Physiol. — 1989. — 67, № 2. — P. 517—522.

Укр. наук. центр радіаційної медицини
М-ва охорони здоров'я і АН України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 17.12.92