

О. В. Коркушко, Л. А. Иванов, М. Д. Чеботарьов, А. В. Писарук

Особливості реакції системи дихання на гіпоксію при старінні

Изучали особенности вентиляторной реакции на гипоксию у пожилых и старых людей. Обследовано 27 практически здоровых молодых (20 – 35 лет) и 24 практически здоровых людей пожилого (60 – 74 года) и старческого (старше 74 лет) возраста. Изучалось влияние гипоксии (12-минутное дыхание газовой смесью с содержанием 17 и 12,5% O₂). Показатели вентиляционной функции легких определялись на спирографе СГ-1М. Напряжение O₂ в артериальной крови (p_aO₂) определяли на аппарате «AVL» фирмы «OMNI» (Австрия). Кривые зависимости вентиляции от p_aO₂ для молодых и старых людей построены с использованием математической модели. Показано, что при старении уменьшается “крутизна” кривой зависимости вентиляторного ответа от степени гипоксемии, что свидетельствует о снижении хеморефлекторной чувствительности.

ВСТУП

Газовий гомеостаз крові забезпечується роботою біологічної системи автоматичної регуляції зі зворотним зв'язком – хеморефлекторної системи регуляції вентиляції легень (рис. 1). При зниженні напруження кисню (pO₂) у повітрі, що вдихається, (наприклад, у горах) падає pO₂ в артеріальній крові (p_aO₂) та знижується доставка кисню тканинам. Зниження p_aO₂ викликає стимуляцію хеморецепторів каротидних синусів і дуги аорти. Інформація від хеморецепторів про рівень p_aO₂ надходить по волокнам блукаючого нерва у дихальні центри і змінює їхню активність. У результаті збільшується вентиляція легень і надходження кисню у кров - рівень p_aO₂ відновлюється [1 – 4, 8 – 9].

Вентиляторна відповідь на гіпоксію залежить від багатьох чинників, головними з яких є: чутливість хеморецепторів, реактивність дихальних центрів, енергетична “вартість” вентиляції [10 – 17]. Усі ці чинники визначають ефективність функціо-

нування хеморефлекторної системи регуляції p_aO₂. Характеристикою хеморефлекторної системи регуляції є залежність вентиляції легень від p_aO₂. Змінюючи p_aO₂ (наприклад, при диханні газовими сумішами з різним вмістом O₂) і реєструючи вентиляцію легень можна отримати цю залежність. У нормі вона нелінійна. При зниженні p_aO₂ до 50 мм рт.ст. вентиляція легень збільшується незначно. Подальше зниження p_aO₂ викликає близьке до експоненціального підвищення вентиляції легень.

Відомо, що при старінні внаслідок структурних і функціональних змін системи зовнішнього дихання знижується ефективність її функціонування [5,6]. У людей похилого та старечого віку гірше забезпечується підтримання сталості газового складу крові (розвивається артеріальна гіпоксемія вже в стані спокою) навіть при диханні повітрям з нормальним вмістом O₂. За умов зниження вмісту O₂ в повітрі відбувається подальше падіння p_aO₂, більш виражене у старих людей. Тому вони гірше переносять умови високогір'я.

Метою цієї роботи було вивчити особливості вентиляторної реакції на гіпоксію у людей похилого та старечого віку.

МЕТОДИКА

Обстежено 27 практично здорових людей молодого (20 – 35 років), 24 похилого (60 – 74 років) та старечого (більше 74 років) віку. Вивчали вплив гіпоксії на газообмін при диханні газовими сумішами з 17 і 12,5% вмістом кисню (протягом 12 хв), що відповідає 1500 м і 4000 м над рівнем моря. Гіпоксичні суміші вдихалися з замкнутої системи спірографа СГ-1М. При цьому у правому резервуарі спірографа, з якого дихав обстежений, готувалася необхідна суміш. Лівий резервуар заповнювався чистим киснем. Для контролю вмісту кисню у правому спірографі використовували оксианалізатор ММГ-7, що приєднувався в місці підключення до спірографа приладу для визначення залишкового об'єму легень. За допомогою спірографа визначали: частоту дихання, дихальний об'єм, хвилиний об'єм дихання (ХОД) [7]. Показники газообміну (pO_2 , pCO_2 артеріальної крові) вивчали на апараті «AVL» фірми «OMNI» (Австрія).

Статистичну обробку результатів і математичне моделювання виконано за допомогою програми Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дихання газовою сумішшю з 17% O_2 . При диханні сумішшю, що містить 17% O_2 , в усіх групах обстежуваних було виявлено збільшення дихального об'єму та хвилиного об'єму дихання, а у групі молодих і людей похилого віку, крім того, прискорення дихання. Цей факт узгоджується з численними даними про збільшення легеневої вентиляції при гіпоксії.

Виявлено певні вікові відмінності в реакції на нестачу O_2 у повітрі, що вдихається. Вони полягають у дещо більшому підвищенні ХОД у людей похилого та старечого віку порівняно з молодими. Так, якщо у молодих людей ХОД збільшився на 1,5 л, то в похилому віці – на 1,7 л, а у старечому – на 2,4 л. Слід відзначити, що якщо у молодих і людей похилого віку відмічалось невелике, але вірогідне прискорення дихання, то у людей старечого віку частота дихання при гіпоксії не змінювалася і підвищення легеневої вентиляції досягалось внаслідок поглиблення дихання.

Причина вікових відмінностей в динаміці ХОД при гіпоксії виявляється при аналізі p_aO_2 за умов зниження вмісту O_2 у повітрі, що вдихається. Хоч при цьому p_aO_2 в усіх обстежуваних групах знизилось приблизно на однакову величину (в

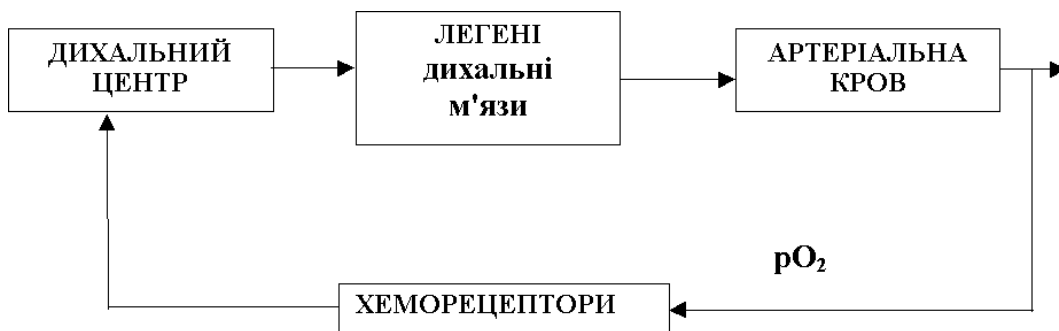


Рис. 1. Блок-схема системи регуляції напруження кисню в артеріальній крові.

зв'язку з більш низьким вихідним рівнем у людей старечого віку), у людей старших вікових груп воно виявилось нижчим, ніж у молодому віці. Так, у обстежуваних похилого віку p_{aO_2} при диханні 17% киснем становить 53,1 мм рт.ст. \pm 2,35 мм рт.ст. порівняно з 60,6 мм рт.ст. \pm 2,19 мм рт.ст. у молодому віці ($P < 0,001$).

Як відомо, гіпервентиляція при гіпоксії зумовлена підсиленням аферентації з синокаротидних і аортальних хеморецепторів, причому відмічена зворотна гіперболічна залежність між p_{aO_2} і частотою імпульсів у синусному нерві [4]. Оскільки при диханні 17% киснем p_{aO_2} знижується у людей старших вікових груп до більш низьких значень, стає зрозумілим вираженіше у них підвищення вентиляції при цьому ступені гіпоксії.

Дихання газовою сумішшю з 12,5% O_2 . При диханні газовою сумішшю, що містить 12,5% O_2 , у обстежуваних молодого віку спостерігалось більш істотне, ніж при диханні 17% киснем, збільшення легеневої вентиляції, причому рівень ХОД був вірогідно (на 2,3 л) вищим, ніж при диханні газовою сумішшю з більшим вмістом O_2 . Це відповідає літературним даним, згідно з якими ХОД збільшується пропорційно ступеню гіпоксії [4].

У цьому зв'язку представляє інтерес динаміка ХОД у людей похилого та старечого віку при зменшенні вмісту O_2 у повітрі, що вдихається, до 12,5%. У них ХОД був також вірогідно підвищеним порівняно з вихідним рівнем, але якщо зіставити легеневу вентиляцію у людей похилого та старечого віку при гіпоксії, відповідній «висоті» 4000 м, з вентиляцією при гіпоксії, відповідній «висоті» 1500 м, то виявиться, що ХОД збільшився незначно (на 0,5 л у людей похилого та на 0,6 л у людей старечого віку). Отже, вже при зменшенні вмісту O_2 до 17% в повітрі, що вдихається, легенева вентиляція у людей похилого та старечого віку близька

до максимальних значень. У людей похилого віку при диханні 12,5% киснем p_{aO_2} становить 44,1 мм рт.ст. \pm 1,40 мм рт.ст. порівнянї з 53,1 мм рт.ст. \pm 2,35 мм рт.ст. при диханні 17% киснем. Отже, при зниженні вмісту O_2 в повітрі відбувається суттєве підвищення ХОД, що у людей похилого та старечого віку не можна пояснити відсутністю подальшої гіпоксичної стимуляції дихання.

Очевидно, наведені результати про значення ХОД у різні вікові періоди при вираженій гіпоксії свідчать про зниження пристоувальних механізмів і більш швидке виснаження функціональних можливостей дихальної системи при старінні. Виникає питання про причини незначного підвищення легеневої вентиляції при наростанні гіпоксичного впливу у людей похилого та старечого віку. Було б природним припустити, що це зумовлено зниженням функціональних можливостей ефекторної системи – дихального апарату, тим більше, що існують численні дані про анатомічні та функціональні зміни системи зовнішнього дихання при старінні. Проте слід відмітити, що максимальна вентиляція легень хоч і знижена у людей похилого та старечого віку порівняно з молодими, має достатньо високі значення – у чоловіків 60 – 69 років – 76,6 л/хв \pm 4,9 л/хв, 70 – 79 років – 73,1 л/хв \pm 5,6 л/хв, 80 – 89 років – 50 л/хв \pm 2,7 л/хв [5, 6]. Як показали наші попередні дослідження [6], ХОД при максимальному навантаженні у людей похилого віку становить 48,3 л/хв \pm 1,62 л/хв. Іншими словами, збільшення легеневої вентиляції, хоча і обмежене при старінні, але достатньо велике. Тому причиною незначного подальшого підвищення ХОД при диханні 12,5% киснем у людей похилого та старечого віку не можна вважати вичерпання резервів вентиляції.

Відновний період. Характерною особливістю обох ступенів гіпоксії є подовження відновного періоду практично всіх

показників легеневої вентиляції, що вивчалися, у людей похилого та старечого віку. Подовжилась у людей похилого та старечого віку також стабілізація парціального тиску O_2 в альвеолярному повітрі та артеріальної крові після гіпоксичного впливу. Слід визначити, що уповільнене відновлення рівня ХОД після гіпоксії у людей похилого та старечого віку не можна пояснити виключно подовженням повернення до вихідного рівня кисневого насичення артеріальної крові. Так, якщо після дихання газовою сумішшю з 17% O_2 у людей старечого віку рівень кисневого насичення артеріальної крові відновився через $239 \text{ с} \pm 23 \text{ с}$, то величина легеневої вентиляції залишалася вірогідно підвищеною у людей старечого віку на 6-й хвилині (на $2,9 \text{ л} \pm 1,0 \text{ л}$; $P < 0,01$).

Аналогічну ситуацію відмічали після гіпоксичного впливу, відповідного «висоті» 4000 м. У людей молодого віку величина легеневої вентиляції нормалізувалася вже через 3 хв. Це відповідало часу стабілізації кисневого насичення артеріальної крові ($148 \text{ с} \pm 22 \text{ с}$). У людей похилого та старечого віку рівень ХОД залишався підвищеним на 9-й хвилині відновного періоду. Що стосується величини кисневого насичення артеріальної крові, то хоча час нормалізації цього показника у людей похилого та у людей старечого віку більший порівняно з молодими, однак значно менший, ніж тривалість нормалізації ХОД. Так, час нормалізації кисневого насичення артеріальної крові після дихання газовою сумішшю з 12,5% O_2 у людей похилого віку становить $226 \text{ с} \pm 22 \text{ с}$, у людей старечого віку – $333 \text{ с} \pm 42 \text{ с}$. Слід зробити висновок, що уповільнена нормалізація ХОД у людей похилого та старечого віку після гіпоксичного впливу зумовлена не лише подовженою гіпоксичною імпульсацією з хеморецепторів внаслідок більш тривалого зниження кисневого насичення та p_{aO_2} . Очевидно, має

значення також ригідність, знижена лабільність процесів у дихальному центрі, що виражається у більш пізньому відновленні рівня легеневої вентиляції, ніж кисневого насичення артеріальної крові, у людей похилого та старечого віку.

Математичне моделювання. Для кількісного аналізу залежності вентиляторної відповіді від p_{aO_2} ми використали математичну модель регуляції вентиляції легень Греєма та Гродінза [2]. У цій моделі залежність вентиляції легень від газового складу та концентрації іонів H^+ в артеріальній крові описується наступним алгебраїчним рівнянням:

$$V = k_1 CaH^+ + k_2 p_{aCO_2} + k_3 (104 - p_{aO_2})^{4,9} + k_4,$$

де: V – вентиляція легень;

CaH^+ – концентрація H^+ в артеріальній крові;

p_{aCO_2} – напруження вуглекислого газу в артеріальній крові;

p_{aO_2} – напруження кисню в артеріальній крові;

k_1, k_2, k_3, k_4 – коефіцієнти моделі.

Згідно з цим рівнянням, вентиляція легень лінійно підвищується при збільшенні p_{aCO_2} , концентрації іонів H^+ в артеріальній крові і нелінійно – при зниженні p_{aO_2} . В останньому випадку спостерігається сту-

Зміна хвилиного об'єму дихання (ХОД) і напруження O_2 в артеріальній крові p_{aO_2} у молодих і старих людей при диханні газовими сумішами з 17 і 12,5 % O_2

Група обстежених людей	ХОД, л/хв	p_{aO_2} , мм рт.ст.
Повітря		
Молоді	$8,26 \pm 1,03$	$84 \pm 2,6$
Старі	$9,16 \pm 1,34$	$75,6 \pm 1,6$
17 % O_2		
Молоді	$9,76 \pm 1,12$	$60,6 \pm 2,2$
Старі	$11,61 \pm 1,44$	$53,1 \pm 2,35$
12,5 % O_2		
Молоді	$12,67 \pm 1,61$	$47,5 \pm 2,8$
Старі	$12,44 \pm 1,74$	$44,1 \pm 1,4$

пенева залежність, що описує спочатку повільне, а потім швидко підвищення вентиляції при зниженні p_{aO_2} . При сталих значеннях CaH^+ та p_{aCO_2} залежність вентиляції від p_{aO_2} можна описати наступним рівнянням:

$$V = V_0 + k(104 - p_{aO_2})^{4.9},$$

де: V_0 – рівень вентиляції при p_{aO_2} 104 мм рт. ст.;

k – коефіцієнт, що характеризує хеморефлекторну чутливість.

Від значення k залежить “крутизна” кривої залежності вентиляції легень від p_{aO_2} . Що більша ця величина (в певних

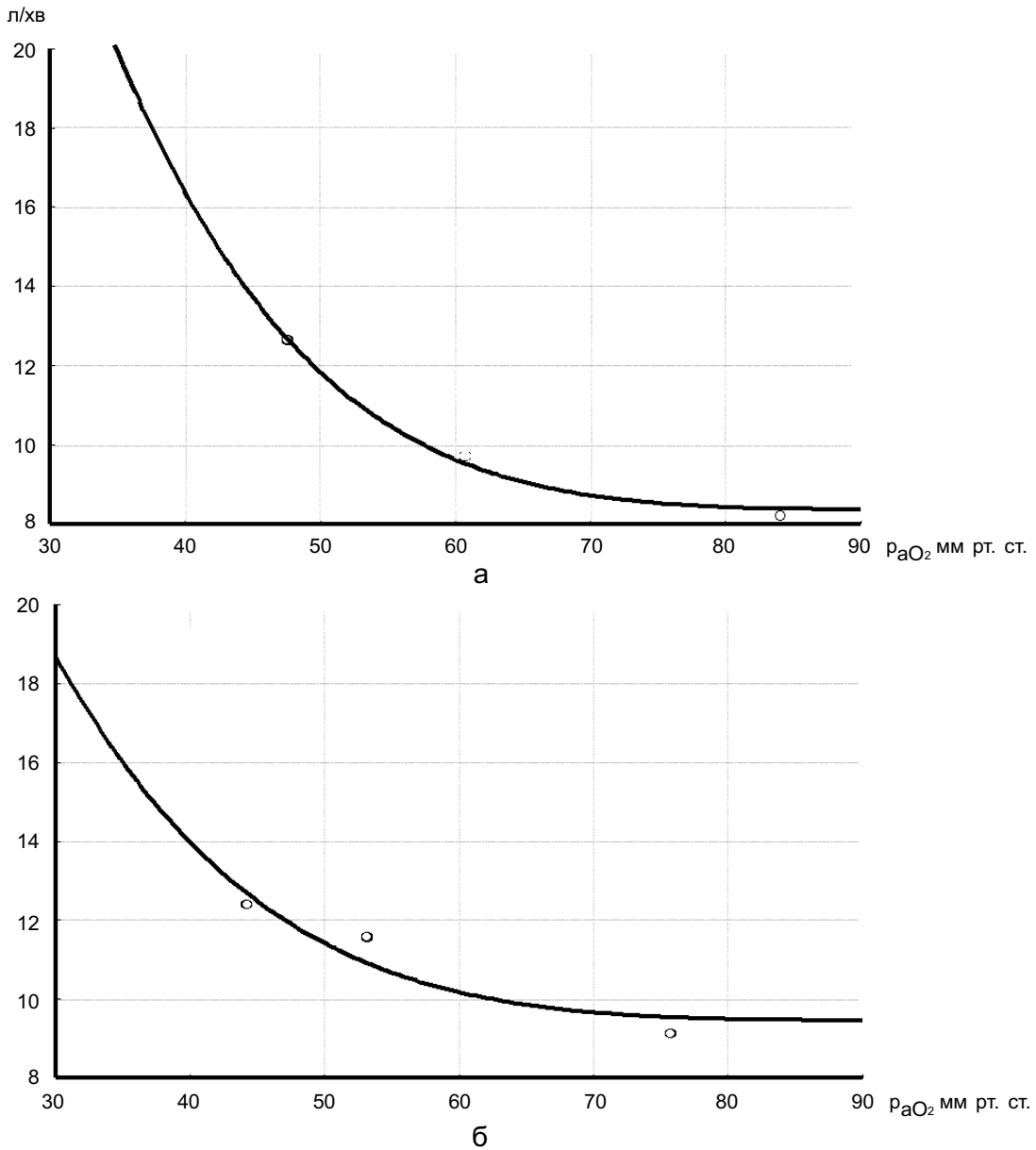


Рис. 2. Залежність вентиляції легень (V) від напруження O_2 в артеріальній крові (p_{aO_2}) у здорових молодих (а) та старих (б) людей. Зображені експериментальні значення ($^{\circ}$) та розрахункові криві, що отримані з використанням моделі.

межах), то вища ефективність компенсації відхилень p_{aO_2} від гомеостатичного рівня при різноманітних впливах на систему.

Використовуючи отримані нами результати про зміни p_{aO_2} і вентиляції легень у молодих і старих людей при диханні газовими сумішами зі зниженим вмістом кисню (таблиця), було розраховано величини k і побудовано теоретичні криві залежності вентиляції від p_{aO_2} у людей різного віку. У молодих людей експериментальні точки практично лежать на теоретичній кривій, що свідчить про високу відповідність моделі експериментальним результатам ($r = 0,99$). У старих людей ця відповідність дещо гірша. Проте коефіцієнт кореляції експериментальних і розрахункових результатів високий – близько 0,97. Слід зазначити, що у старих людей зменшується “крутизна” кривої залежності вентиляторної відповіді від ступеня гіпоксемії, що свідчить про зниження хеморефлекторної чутливості з віком (рис. 2). Коефіцієнт k , що характеризує цю чутливість, значно знижується при старінні.

Хеморефлекторна чутливість при старінні може бути знижена внаслідок наступних причин: меншення чутливості хеморецепторів; зміни характеристик дихальних центрів; збільшення енергетичної “вартості” вентиляції.

У даному дослідженні не забезпечувався сталий рівень p_{aCO_2} і рН крові – чинників, що сильно впливають на вентиляцію легень. При диханні газовими сумішами зі зниженим вмістом O_2 і при підвищенні вентиляції легень, відбувалося деяке зменшення p_{aCO_2} , виражене у молодих людей внаслідок більшого зростання у них вентиляції легень. Зниження рівня p_{aCO_2} зменшує хеморефлекторну чутливість, тому істинне її значення у молодих людей, певно вище. Проте дана обставина не змінює принципового висновку роботи про те, що при старінні зни-

жується хеморефлекторна чутливість.

Друге обмеження нашого дослідження пов'язано з використанням математичної моделі хеморефлекса з попередньо заданою величиною ступеню (4,9), до якого підноситься різниця ($104 - p_{aO_2}$). Це пов'язано з недостатньою кількістю експериментальних точок – значень пар $V-p_{aO_2}$. Для розрахунку цього ступеня необхідно досліджувати вентиляцію та p_{aO_2} при диханні газовою сумішшю з іншою концентрацією O_2 , що є відмінною від тієї, що використовувалася попередньо. Можна припустити, що при старінні цей показник змінюється. Певно, тому у старих людей і не отримано такої точної відповідності експериментальних та розрахункових результатів, як у молодих.

Таким чином, отримані результати та їх аналіз дозволяють зробити наступний висновок: при старінні знижується стійкість організму до гіпоксії, що зумовлено зменшенням хеморефлекторної чутливості системи регуляції вентиляції легень.

O.V. Korkushko, L.A. Ivanov, N.D. Chebotarev, A.V. Pisaruk

PECULIARITIES OF THE REACTION OF RESPIRATION TO HYPOXIA IN AGING

The purpose of the research was to investigate the peculiarities of ventilatory reaction to hypoxia with the elderly and old people. 27 practically healthy young (20-35 years), 24 elderly (60-74 years) and old (older 74 years) people were examined. The influence of hypoxia on the gas exchange was investigated during the respiration of gas mixtures with 17 % and 12,5 % of oxygen content (during 12 minutes), that corresponds to 1500 m and 4000 m above sea level. The parameters of ventilating function of the lung were determined on the spirograf CG-1M. Oxygen tension in arterial blood (p_{aO_2}) was determined with the device «AVL» by «OMNI» (Austria). The curves of ventilating dependence on p_{aO_2} for the young and old people are plotted using the mathematical model. It was shown, that with aging the “steepness” of curve’s dependence on the ventilatory answer from the degree of hypoxemia decreases, that testifies to the decrease of chemoreflex sensitivity.

Institute of gerontology AMS of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агаджанян Н.А., Елфимов А.И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии. – М.: Медицина, 1986. – 272 с.
2. Амосов Н.М., Палец Б.Л., Агапов Б.Г. и др. Теоретические исследования физиологических систем. Математическое моделирование. – К.: Наук. думка, 1977. – 245 с.
3. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. – СПб, ООО “ЭЛБИ-СПб”, 200. – 384 с.
4. Дудел Д., Циммерман М., Шмидт Р. и др. Физиология человека. – М.: Мир, 1985. – 240 с.
5. Коркушко О.В., Джемайло В.И. Возрастные особенности аппарата внешнего дыхания. - В кн.: Старение и физиологические системы организма. – К., 1969. – С. 253 – 267.
6. Коркушко О.В., Иванов Л.А. Гипоксия и старение. – К., 1980. – 276 с.
7. Коркушко О.В., Иванов Л.А., Джемайло В.И. Функциональная диагностика системы внешнего дыхания в пожилом и старческом возрасте // Метод. письмо. – К., 1971, – 15 с.
8. Милсум Дж. Анализ биологических систем управления. – М.: Мир, 1968. – 501 с.
9. Руководство по клинической физиологии дыхания / Под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева. – Л.: Медицина, 1980. – 376 с.
10. Bisgard G.E. The role of arterial chemoreceptors in ventilatory acclimatization to hypoxia // Adv. Exp. Med Biol. – 1994. – **360**. – P. 109 – 122.
11. Bisgard G.E. Carotid body mechanisms in acclimatization to hypoxia // Respir. Physiol. – 2000. – **121**. – P. 237 – 246.
12. Kolesnikova E.E., Serebrovskaya T.V. Age-related peculiarities of catecholamines exchange and ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia under adaptation to intermittent hypoxia // Arkhiv Clin. and Exper. Med. – 2001. – **10(2)**. – P. 165 – 166.
13. Lukyanova L.D. Mechanisms of the organism resistance to hypoxia // Hypoxia Medical J. – 1996. – **4(2)**. – P. 42.
14. Serebrovskaya T.V. Sensitivity to a hypoxic and hypercapnic stimulus as a reflection of the individual reactivity of the human body // Patol Fiziol Eksp Ter. – 1985. – **5**. – P. 65 – 69.
15. Serebrovskaya T.V. Comparison of respiratory and circulatory human responses to progressive hypoxia and hypercapnia // Respiration. – 1992. – **59(1)**. P. – 35 – 41.
16. Weil J.W., Byrne-Quinn E., Sodal I.E., et al. Hypoxic ventilatory drive in normal man // J. Clin. Invest. – 1970. – **49**. P. – 1061 – 1072.

Ін-т геронтології АМН України, Київ