

УДК 616.24(075.8)	UDC 616.24(075.8)
<b>ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ХЕМОРЕФЛЕКСА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ</b>	<b>PERIPHERAL CHEMOREFLEX SENSITIVITY IN PATIENS WITH CHRONIC HEART FAILURE</b>
Трембач Никита Владимирович – к.м.н. <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия</i>	Trembach Nikita Vladimirovich – MD <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»; SBEA HPE «Kuban state medical university», Krasnodar, Russia</i>
Данилюк Павел Иванович – к.м.н. <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия</i>	Daniljuk Pavel Ivanovich – MD <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»; SBEA HPE «Kuban state medical university», Krasnodar, Russia</i>
Цель исследования – поиск рутинных клинических показателей, которые могут быть полезны в оценке чувствительности периферического хеморефлекса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Чувствительность периферических хеморецепторов к углекислому газу ассоциируется со снижением длительности пробы с задержкой дыхания и толерантностью к физической нагрузке, а также с увеличением концентрации предсердного натрийуретического пептида (BNP).	The aim of the study was to search for routine clinical parameters that can be useful in assessing the sensitivity of peripheral chemo-reflex in patients with CHF. The sensitivity of peripheral chemo-receptors to carbon dioxide these patients is associated with decreasing of duration in the voluntary breath-holding and exercise tolerance, as well as in increasing of BNP concentration.
Ключевые слова: ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ХЕМОРЕФЛЕКСА, ТЕСТ С ЗАДЕРЖКОЙ ДЫХАНИЯ	Key words: PERIPHERAL CHEMOREFLEX SENSITIVITY, BREATH-HOLDING TEST

Комплексная задача прогнозирования течения анестезии у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы до конца не решена [4, 5]. У таких пациентов основная проблема связана с высокой частотой гемодинамических инцидентов [1].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в значительной степени увеличивает риск развития периоперационных инцидентов и осложнений [2, 3]. Несмотря на то, что современные достижения в медицине позволили существенно улучшить результаты ХСН, прогноз при данном заболевании все еще остается неблагоприятным [7, 20].

Одной из основных причин прогрессирования заболевания является нейрогуморальная активация. Определяющее звено нейрогуморального дисбаланса при ХСН – периферический хеморефлекс, увеличение чувствительности которого ассоциируется со снижением чувствительности артериального барорефлекса [11, 21] и увеличением тонуса симпатической нервной системы [14]. Более того, чувствительность периферического хеморефлекса является независимым прогностическим маркером неблагоприятного прогноза при ХСН вследствие возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, увеличивающих летальность при наличии данного заболевания [13, 22]. В настоящее время данный показатель рассматривается не только как маркер исхода, но и как потенциальная терапевтическая мишень [19]. Более того, чувствительность периферического хеморефлекса хорошо зарекомендовала себя в качестве прогностического маркера неблагоприятного течения анестезии, поскольку известно, что имеющийся дисбаланс рефлекторной регуляции в значительной степени увеличивает риск гемодинамических нарушений [6, 25].

Поэтому проблема оценки чувствительности периферического хеморефлекса является крайне важной и актуальной. Наиболее

признанным методом оценки считается гипоксическая проба [10, 12, 27]. Однако ее применение в рутинной практике ограничено побочными эффектами в виде транзиторной гипоксемии, возникающей в процессе проведения [9]. Альтернативой данной методике является метод дыхания гиперкапнической смесью [16], который не связан с развитием угрожающей гипоксемии и хорошо себя зарекомендовал на практике, в частности, при лечении пациентов с ХСН [15]. Этот способ также может быть связан с нарушениями газообмена и для воплощения требует применения сложного оборудования, что ограничивает его использование в рутинной практике. С другой стороны, проба с задержкой дыхания является относительно точным и безопасным способом не прямой оценки периферической хеморецепции [23, 24, 26]. Однако у пациентов с ХСН валидность данной пробы не оценивалась. Существование специфических нарушений при ХСН и наличие клинических методов их оценки свидетельствуют о потенциальной возможности их использования в определении хеморефлекса.

Таким образом, целью исследования являлся поиск рутинных клинических показателей, которые могут быть полезны в оценке чувствительности периферического хеморефлекса у пациентов с ХСН.

### **Материал и методы**

В исследовании приняли участие 65 пациентов с ХСН и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 50 %. К критериям исключения относили: класс IV по NYHA, острый коронарный синдром в предыдущие 6 месяцев, почечную дисфункцию, наличие заболевания легких. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты подписывали информированное согласие на его проведение.

Перед началом исследования всех пациентов взвешивали, определяли индекс массы тела, производили оценку функции внешнего дыхания.

Пациенты получали лечение в соответствии с рекомендациями Российского общества кардиологов.

Для оценки чувствительности периферического хеморефлекса проводили тест с дыханием гиперкапнической смесью. Методика дыхания гиперкапнической смесью осуществлялась следующим образом [16]. 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<sub>2</sub>, 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<sub>2</sub>, так, чтоб 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), а также измеряли фракцию CO<sub>2</sub> в выдыхаемой смеси с помощью газоанализатора в боковом потоке (Nihon Kohden, Япония). Средняя минутная вентиляция, рассчитанная с учетом данных последних 5 дыхательных циклов, перед вентиляцией гиперкапнической смесью определялась как контрольная (MOVк). Таким образом, находили средний показатель FetCO<sub>2</sub> в течение этих дыхательных циклов и принимали его за контрольный FetCO<sub>2</sub> (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 минимизировать влияние вклада центральной хеморецепции), в течение этих циклов находили и стимулирующую  $P_{et}CO_2$  ( $F_{et}CO_2$  (с)). Вентиляторную реакцию в ответ на дыхание гиперкапнической смесью определяли по формуле:

$$MOB(c) - MOB(k) / (F_{et}CO_2(c) - F_{et}CO_2(k)) \cdot (P_{atm} - 47),$$

где  $P_{atm}$  – атмосферное давление, мм рт. ст.; 47 – давление насыщенного водяного пара, мм рт. ст. Средний показатель от всех 10 эпизодов принимали за чувствительность периферического хеморефлекса, выражаемую в  $л \cdot мин^{-1} \cdot мм \text{ рт. ст.}^{-1}$

У всех пациентов проводили пробу с задержкой дыхания следующим образом [23]: троекратно (с интервалом в 10 мин) определяли длительность произвольного порогового апноэ. Для этого пациенты после вдоха объемом, равным  $2/3$  жизненной емкости легких, задерживали дыхание, а длительность произвольного порогового апноэ измеряли от начала пробы до появления рефлекторных сокращений диафрагмы, определяемых пальпаторно, рассчитывали среднее арифметическое значение длительности трех проб.

Всем пациентам также проводили эхокардиографию, оценивали толерантность к нагрузкам методом опроса (выражалась в метаболических единицах (MET)), а также определяли у них предсердный натрийуретический пептид (BNP), перед исследованием оценивали газовый состав крови.

Данные представлены в виде средней  $\pm$  стандартное отклонение ввиду параметрического их распределения (критерий Колмогорова – Смирнова). Для оценки взаимоотношения клинических переменных и чувствительности периферического хеморефлекса применяли корреляцию

Пирсона и многофакторный анализ, значение  $P < 0,05$  принимали статистически значимым.

### Результаты исследования и их обсуждение

Основные характеристики исследуемых пациентов представлены в таблице 1. У пациентов, в основном мужского пола с умеренным снижением систолической функции, нарушений газового состава крови выявлено не было, толерантность к физическим нагрузкам была снижена умеренно, класс по NYHA соответствовал 2–3.

Таблица 1 – Характеристика исследуемых пациентов

Показатель	Значение
Пол, % мужчин	70
Возраст, лет	46 ± 8
Вес, кг	71,2 ± 5,5
Рост, см	171 ± 11
Индекс массы тела	22,7 ± 1,9
Класс NYHA	2,3 ± 0,7
ФВЛЖ, %	32 ± 7
BNP, пг/мл	123 ± 29
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	82 ± 13
SaO <sub>2</sub> , %	98,7 ± 1,2
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	34,2 ± 1,2
PaO <sub>2</sub> , mmHg	84,1 ± 4,8
Длительность пробы с задержкой дыхания, с	43 ± 5
МЕТ, усл. ед.	7,4 ± 2,1

Средняя чувствительность периферического хеморефлекса составила  $0,31 \pm 0,14$  л/мин/мм рт. ст. Для оценки взаимосвязи показателей и результата гиперкапнической пробы использовали унивариантный анализ, в результате которого длительность пробы с задержкой дыхания, уровень BNP, толерантность к физической нагрузке и ФВЛЖ были включены в многофакторный анализ. Из приведенных переменных только длительность пробы с задержкой дыхания, толерантность к физической нагрузке и уровень BNP были определены, как достоверные факторы, ассоциирующиеся с уровнем чувствительности периферического хеморефлекса ( $R^2 = 0,89$ ,  $p < 0,05$ ).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что чувствительность периферического хеморефлекса можно косвенно оценивать с помощью простых клинических показателей, при этом статистически данная модель достоверна и имеет отличную прогностическую ценность.

Выявленная в нашем исследовании чувствительность периферического хеморефлекса согласуется с результатами других работ, в которых оценивали данный показатель у пациентов с ХСН [15]. Взаимосвязь данного показателя и длительности пробы с задержкой дыхания также представляется очевидной с учетом полученных ранее данных. Длительность произвольного порогового апноэ имеет сильную обратную корреляционную связь с результатами гиперкапнического теста [23] у здоровых людей. Несмотря на то, что длительность произвольной задержки дыхания зависит от таких факторов, как уровень метаболизма, газовый состав крови, в большей степени именно периферическая хемочувствительность вносит в нее свой вклад. Следует отметить, что нарушений газового состава крови в нашем исследовании не было, и этот фактор не мог в значительной степени повлиять на результаты. Отсутствие заболеваний легких и параметров биомеханики дыхания также является

причиной столь сильной взаимосвязи, поскольку потенциально эти нарушения могут изменять как результаты пробы с задержкой дыхания, так и гиперкапнической пробы.

Более ранние работы свидетельствуют о том, что нейрогуморальные маркеры также могут быть предикторами периферической хемочувствительности. Так, было показано, что концентрация NT-proBNP коррелирует с результатом гипоксической пробы [17, 18]. Полученные нами данные подтверждают тот факт, что уровень BNP может быть полезен в оценке чувствительности периферического хеморефлекса. Результаты многофакторного анализа показали, что снижение толерантности к физической нагрузке ассоциируется с увеличением хемочувствительности. По итогам исследований пациентов с ХСН, нарушения рефлекторной регуляции кардиореспираторной системы, определенные методом гиперкапнического дыхания, связаны со слабостью мускулатуры, что также может приводить к снижению толерантности к нагрузкам [8].

### **Заключение**

Чувствительность периферических хеморецепторов к углекислому газу у пациентов с ХСН ассоциируется со снижением длительности пробы с задержкой дыхания и толерантности к физической нагрузке, а также с увеличением концентрации BNP.

Подтверждение финансирования. Представленная работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований, проект № 16-34-60147 mol\_a\_dk.



### Список литературы

1. *Аверьянов Д. А.* Возможность прогноза развития критических инцидентов при плановых оперативных вмешательствах в абдоминальной хирургии / Д. А. Аверьянов, С. В. Бокатюк, А. В. Щёголев, К. А. Цыганков // Вестник интенсивной терапии. – 2016. – № 2. – С. 80–84.
2. Периоперационное ведение пациентов с сопутствующими заболеваниями. Руководство для врачей [В 3 т.] / под ред. И. Б. Заболотских. – Т. 1. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Практическая медицина, 2016. – 134 с.
3. Периоперационное ведение пациентов с сопутствующими заболеваниями. Руководство для врачей [В 3 т.] / под ред. И. Б. Заболотских. – Т. 2. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Практическая медицина, 2016. – 156 с.
4. Клинические рекомендации. Анестезиология-реаниматология / под ред. И. Б. Заболотских, Е. М. Шифмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 960 с.
5. *Мясникова В. В.* Ведение пациентов с тахикардиями в периоперационном периоде при внесердечных хирургических вмешательствах / В. В. Мясникова, Н. Б. Карахалис, Т. С., Мусаева И. Б. Заболотских // Вестник интенсивной терапии. 2017. – № 1. – С. 37–55.
6. *Трембач Н. В.* Анестезия у пациентов с сопутствующими заболеваниями центральной нервной системы: обзор литературы // Вестник интенсивной терапии. – 2017. – № 3. – С. 19–34.
7. *Abraham W. T., Fonarow G. C., Albert N. M. et al.* Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program To Initiate lifesaving treatment In hospitaliZEd patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – 52. – P. 347–356.
8. *Callegaro C. C., Martinez D., Ribeiro P. A.* Augmented peripheral chemoreflex in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness // Respir. Physiol. Neurobiol. – 2010. – 171(1). – P. 31–5.
9. *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.
10. *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.
11. *Despas F., Lambert E., Vaccaro A.* Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure // J. Hypertens. – 2012. – 30. – P. 753–760
12. *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.
13. *Giannoni A., Emdin M., Poletti R. et al.* Combined increased chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia as a prognosticator in heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – 53. – P. 197519–80.
14. *Javaheri S.* A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure // N. Engl. J. Med. – 1999. – 341. – P. 949–954.
15. *Maestri R., Bruschi C., Olmetti F.* Assessment of the peripheral ventilatory response to CO<sub>2</sub> in heart failure patients: reliability of the single-breath test // Physiol. Meas. – 2013. – 34(9). – P. 1123–32.
16. *McClellan P. A., Phillipson E. A., Martinez D., Zamel N.* Single breath of CO<sub>2</sub> as a clinical test of the peripheral chemoreflex // J. Appl. Physiol. – 1988. – 64. – P. 84–9.

17. *Mirizzi G., Giannoni A., Ripoli A.* Prediction of the Chemoreflex Gain by Common Clinical Variables in Heart Failure // PLoS One. – 2016. – 21. – 1(4): e0153510.
18. *Niewinski P., Engelman Z. J., Fudim M. et al.* Clinical predictors and hemodynamic consequences of elevated peripheral chemosensitivity in optimally treated men with chronic systolic heart failure // J. Card. Fail. – 2013. – 19. – P. 408–15.
19. *Niewiński P., Janczak D., Rucinski A. et al.* Carotid body removal for treatment of chronic systolic heart failure // Int. J. Cardiol. – 2013. – 168. – P. 2506–2509.
20. *O'Connor C. M., Abraham W. T., Albert N. M. et al.* Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program To Initiate lifesaving treatMent In hospitaliZEd patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) // Am. Heart. J. – 2008. – 156. – P. 662–673.
21. *Ponikowski P., Chua T. P., Anker S. D. et al.* Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure // Circulation. – 2001. – 104. – P. 544–549.
22. *Ponikowski P., Chua T.P., Piepoli M. et al.* Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure // Circulation. – 1997. – 96. – P. 2586–94.
23. *Trembach N., Zabolotskikh I.* Breath-holding test in evaluation of peripheral chemoreflex sensitivity in healthy subjects // Respir. Physiol. Neurobiol. – 2017. – 235. – P. 79–82.
24. *Trembach N.V., Zabolotskikh I.B.* Breath-holding test in assessment of cardiorespiratory system in patients with arterial hypertension // European Journal of Anaesthesiology. – 2017. – T. 34. – № S 55. – C. 343.
25. *Trembach N. V., Zabolotskikh I. B.* Recruitment maneuver in elderly patients with different peripheral chemoreflex sensitivity during major abdominal surgery // BioMed Research International. – 2016. – T. 2016. – C. 2974852.
26. *Trembach N. V., Zabolotskikh I. B.* The influence of age on interaction between breath-holding test and single-breath carbon dioxide test // BioMed Research International. 2017. ID 1010289.
27. *Weil J. V., Byrne-Quinn E., Sodal I. E.* Hypoxic ventilatory drive in normal man // J. Clin. Invest. – 1970. – 49. – P. 1061–72.