

УДК 612.288

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕСТА ОЦЕНКИ ХЕМОРЕФЛЕКТОРНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КАК ПРЕДИКТОРА ВОССТАНОВЛЕНИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

© 2020 г. Ю. Ю. Кирячков^{1, *}, М. В. Петрова¹, А. А. Логинов¹,
А. Е. Скворцов¹, К. А. Артемов¹, А. Л. Парфенов¹

¹ФГБНУ Федеральный научный клинический центр
реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

*E-mail: kirychyu@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.11.2019 г.

После доработки 21.01.2020 г.

Принята к публикации 19.04.2020 г.

Целью исследования являлась разработка информативного метода оценки хеморефлекторной чувствительности и оценка его прогностических возможностей по восстановлению самостоятельного дыхания у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии. В исследование были включены 16 здоровых добровольцев и 38 пациентов, находящихся на пролонгированной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), — после черепно-мозговой травмы, аноксического повреждения головного мозга; нарушений мозгового кровообращения. Выполнена оценка показателей внешнего дыхания от исходного уровня до развития первого эпизода десатурации с spO_2 в диапазоне 90–80% на фоне нормобарической гипоксии, как показателей, отражающих развитие адаптационного вентиляторного ответа и характеризующих состояние периферической хеморефлекторной чувствительности (ПХЧ). Рассчитывали индекс периферической хеморефлекторной чувствительности (ИПХЧ) по формуле: $ИПХЧ = [ЧД(е): ЧД(и)] \times [ДО(е): ДО(и)] \times [МОД(е): МОД(и)] \times ДО(е) \times МОД(е)$, где ИПХЧ — индекс периферической хеморефлекторной чувствительности в $л^2/мин$; ЧД(и) и ЧД(е); ДО(и) и ДО(е); МОД(и) и МОД(е) — частота дыхания, дыхательный объем, минутный объем дыхания исходно (и) до проведения функциональной нагрузочной пробы и при функциональном тесте нормобарической гипоксии с spO_2 в диапазоне 90–80% (е). При значениях $ИПХЧ \geq 15.6 л^2/мин$ прогнозируется успешное отлучение от аппаратов ИВЛ и восстановление самостоятельного дыхания. Чувствительность и специфичность ИПХЧ составила соответственно 78.57% [95% ДИ 49.2–95.26] и 83.3% [95% ДИ 62.6–95.26]. Чувствительность и специфичность традиционного показателя успешности отлучения от аппаратов ИВЛ и восстановления самостоятельного дыхания — *RSBI (Rapid Shallow Breathing Index)* — индекс быстрого поверхностного дыхания у данной когорты пациентов составила 69.23% [95% ДИ 38.6–90.9] и 28.0% [95% ДИ 12.03–49.3], соответственно. Предиктором отлучения пациентов от ИВЛ является оценка состояния периферической хеморефлекторной чувствительности, которая может быть измерена простым неинвазивным прикроватным тестом, основанным на измерении разницы параметров внешней вентиляции до и во время функциональной нормобарической гипоксической пробы.

Ключевые слова: периферическая хеморефлекторная активность, отлучение от аппаратов искусственной вентиляции легких, нагрузочная проба.

DOI: 10.31857/S0131164620050069

Одним из важнейших критериев реабилитации пациентов после черепно-мозговых травм (ЧМТ), повреждения мозга сосудистого генеза, периоперационных нейрохирургических осложнений является возможность самостоятельного дыхания, без использования аппаратов механической вентиляции. По эпидемиологическим данным Американской ассоциации хирургии и травмы, в год в США выполняется 800 тысяч искусственной

вентиляции легких (ИВЛ), в среднем 2.7 эпизода на 1000 жителей, при этом у 20% отмечается затрудненная дисконекция от аппаратов респираторной поддержки. Экономические затраты составляют от 600 до 1500 долларов США в день на одного пациента или суммарно 27 млрд долларов США (12% стоимости затрат на лечение пациента) [1]. Эффективность внешней и внутренней вентиляции человека, возможность самостоятель-

ного дыхания, доминантно зависит от состояния периферического и центрального хеморефлекса. Чувствительность периферического хеморефлекса является важнейшим гомеостатическим показателем адаптационных резервов организма, обуславливающим возможность или невозможность успеха при отлучении пациентов от ИВЛ.

Цель исследования – разработать информативный метод оценки хеморефлекторной чувствительности и оценить его прогностические возможности по восстановлению самостоятельного дыхания у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии.

МЕТОДИКА

Контрольную группу исследования составили 16 здоровых добровольцев (не имеющих соматической патологии) в возрасте 22–55 лет (8 мужчин и 8 женщин, средний возраст: $Mean \pm SEM = 32.2 \pm 1.76$). В основную группу исследования были включены 38 пациентов (18 мужчин и 20 женщин, средний возраст – 53.5 ± 2.58 года), находящихся в Федеральном научном клиническом центре реаниматологии и реабилитологии (г. Москва) в 2017–2018 гг. Исследование у пациентов проводили в период более 20-ти дней с последствиями ЧМТ, ($n = 14$; 36.8%); последствиями острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ($n = 12$; 31.6%); последствиями аноксического повреждения головного мозга ($n = 2$; 5.3%); последствиями субарахноидального кровоизлияния ($n = 10$; 26.3%). Все пациенты были с продолжительностью ИВЛ (искусственной вентиляции легких) более 21 дня. Критериями проведения теста оценки периферической хеморефлекторной чувствительности (ПХЧ) были возраст старше 18 лет, отсутствие инотропов или седативных препаратов. Критериями исключения – закрытая травма грудной клетки, болезни центрального мотонейрона, массивное кровотечение, острая почечная и печеночная недостаточность, температура тела $>38^\circ\text{C}$, частота сердечных сокращений >140 ударов в минуту, высокая зависимость пациента от респиратора ($FI_{O_2} > 50\%$, $PEEP > 8$ см H_2O , отсутствие самостоятельных вдохов). Режим ИВЛ у всех пациентов – СРАР с стандартными установками респиратора: давление в дыхательных путях (PEEP) 5–8 см вод. ст.

Успех отлучения от ИВЛ определяли как отсутствие механической вентиляции в течение 30-ти дней после прекращения респираторной поддержки. Пациентов исследовали на протяжении 60-ти сут интенсивной терапии и реабилитации в ФГБНУ ФНКЦ РР. У здоровых добровольцев и пациентов с зависимостью от ИВЛ в течение 1–3 мин был выполнен функциональный нагрузочный тест с применением газовой гипоксической смеси (“*ReOxy*” 60–2001, *Bitmos*, Германия).

Основной блок-аппарата производит формирование газовой гипоксической смеси с 10% концентрацией кислорода путем разделения атмосферного воздуха на кислород и азот. Прибор обеспечивает одностороннюю подачу газовой смеси в направлении от установки к пациенту, препятствуя обратному току газовой смеси. Индивидуальный дыхательный контур содержит лицевую маску с клапаном выдоха, бактериальный фильтр, коннектор, дыхательную трубку. У пациентов с трахеостомой или интубационной трубкой использовали дыхательный контур с клапаном выдоха, применяемый в аппаратах “*Carina*” (*Dräger*, Германия). Принцип создания гипоксии при нормальном атмосферном давлении исключает возможность возникновения декомпрессионных расстройств. На основании разницы исходных и показателей внешнего дыхания при функциональном тесте, количественно по разработанной в ФНКЦ РР формуле, определяют чувствительность периферического хеморефлекса путем расчета индекса периферической хеморефлекторной чувствительности (ИПХЧ) (патент № 2693442 С1, от 2019.07.02 (RU)). Рассчитывали ИПХЧ по формуле: $ИПХЧ = [ЧД(е): ЧД(и)] \times [ДО(е): ДО(и)] \times [МОД(е): МОД(и)] \times ДО(е) \times МОД(е)$, где ИПХЧ – индекс периферической хеморефлекторной чувствительности в $л^2/мин$; ЧД(и) и ЧД(е); ДО(и) и ДО(е); МОД(и) и МОД(е) – частота дыхания, дыхательный объем, минутный объем дыхания исходно (и) до проведения функциональной нагрузочной пробы и при функциональном тесте нормобарической гипоксии с spO_2 в диапазоне 90–80% (е). Пульсоксиметрия (spO_2) до и во время дыхания нормобарической гипоксической смесью проводили прибором фирмы *Dräger* (Германия). Для сравнительной оценки успешности восстановления самостоятельного дыхания регистрировали традиционный критерий ликвидации респираторной недостаточности: *RSBI* индекса (*rapid shallow breathing index* – f/Vt , соотношение частоты дыхания к дыхательному объему). У всех пациентов была проведена оценка влияния неврологического дефицита и соматической патологии по стандартным шкалам уровня сознания (ШКГ – шкала ком Глазго; шкала *Four*; шкала *CRS-R*) и полиорганной недостаточности (*SOFA*).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы *MedCalc Software*, версия 18.10.2. Достоверными признавали различия при $p \leq 0.05$. “Нулевую” гипотезу оценивали с применением критериев Пирсона (χ^2 – “хи-квадрат”), анализа дисперсий выборок (*Anova-analysis of variance*). Для оценки эффективности предложенного метода, был применен *ROC*-анализ (*Receiver Operating Characteris-*

Таблица 1. Динамика показателей внешнего дыхания при функциональном 5–7-минутном гипоксическом нагрузочном тесте у здоровых лиц и пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), $M \pm m$

Группа исследования	Период исследования	Показатель			
		ЧД в мин ⁻¹	ДО в л/мин ⁻¹	МОД, л/мин ⁻¹	spO ₂ , %
Здоровые лица, $n = 16$	Исходно	13.35 ± 0.67	0.67 ± 0.05	9.06 ± 0.78	97.5 ± 0.3
	Гипоксический тест (spO ₂ в диапазоне 80–90%)	15.38 ± 0.89	1.3 ± 0.08***	19.6 ± 1.25***	82.3 ± 0.82***
Пациенты, находящиеся на ИВЛ	Исходно	26.9 ± 1.3	0.36 ± 0.02	9.04 ± 0.54	97.2 ± 0.41
	Гипоксический тест (spO ₂ в диапазоне 80–90%)	28.4 ± 1.4	0.48 ± 0.02**	13.32 ± 0.77***	86.1 ± 0.74***

Примечание: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$ по отношению к исходному уровню (МОД, л/мин⁻¹, (VE) – минутный объем дыхания, ДО, л/мин (VT) – дыхательный объем, ЧД мин⁻¹ (RR) – частота дыхания), регистрируемых исходно и при дыхании в течение 5–7 мин гипоксической смесью.

tic curve) с вычислением чувствительности (Se) и специфичности (Sp) с подсчетом площади под кривой (AUC-area under curve).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Увеличение параметров внешней вентиляции у здоровых лиц и пациентов, находящихся на различных режимах ИВЛ, в ответ на нормобарический гипоксический стимул, приведены в табл. 1. Очевиден достоверный рост всех регистрируемых параметров, как адаптационный вентиляторный ответ организма в ответ на снижение spO₂ (табл. 1). У здоровых лиц максимальный и минимальный показатель ИПХЧ составил соответственно 870.1 и 15.6 л²/мин, среднее значение 203.28 ± 50.4 л²/мин. У пациентов, находящихся на различных режимах ИВЛ, максимальный и минимальный показатель ИПХЧ составил соответственно 158.19 и 1.36 л²/мин, среднее значение 22.75 ± 5.5 л²/мин (рис. 1). Минимальный показатель ИПХЧ 15.6 л/мин – у здоровых лиц стал служить минимальным значением нормальной функции периферического хеморефлекса с сохранением адаптационной вентиляторной реакции в ответ на нормобарический гипоксический стимул. По минимальному уровню ИПХЧ, характерному для здоровых лиц, выделены две группы пациентов.

1-ю группу ($n = 15$) составили пациенты, находящиеся на ИВЛ, с показателями ИПХЧ ≥ 15.6 л²/мин, сходными со здоровыми лицами (наличие вентиляторного ответа на гипоксическую пробу и положительный прогноз на восстановление самостоятельного дыхания). Средние значения ИПХЧ составили 48.77 ± 10.07 л²/мин (рис. 2). В данной группе пациентов успешная дисконекция от аппарата ИВЛ и восстановление самостоятельного дыхания произошли у 11 пациентов (истинно положительный результат), отсутствовало восстановление самостоятельного

дыхания у 4 пациентов (ложноположительный результат).

2-ю группу ($n = 23$) составили пациенты, находящиеся на ИВЛ, у которых ИПХЧ при функциональном нагрузочном тесте оказался меньше 15.6 л²/мин, что не наблюдалось у здоровых добровольцев (отсутствие вентиляторного ответа на гипоксическую пробу и отрицательный прогноз на восстановление самостоятельного дыхания). Средние значения ИПХЧ составили 6.68 ± 0.66 л²/мин. В данной группе пациентов успешная дисконекция от аппарата ИВЛ и восстановление самостоятельного дыхания произошли только у 3 пациентов (ложноотрицательный результат). 20 пациентов не были отлучены от ИВЛ за весь период наблюдения (истинно отрицательный результат). Чувствительность ИПХЧ составила 78.57% – прогноз положительного результата восстановления самостоятельного дыхания (95% ДИ – доверительный интервал: 49.2–95.26), а специ-

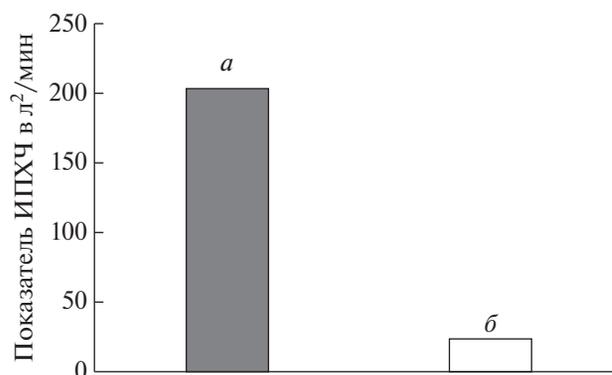


Рис. 1. Индекс периферической хеморефлекторной чувствительности (ИПХЧ) здоровых лиц и пациентов, находившихся на ИВЛ. *a* – здоровые лица; *b* – пациенты, находившиеся на ИВЛ ($p < 0.001$ между *a* и *b*).

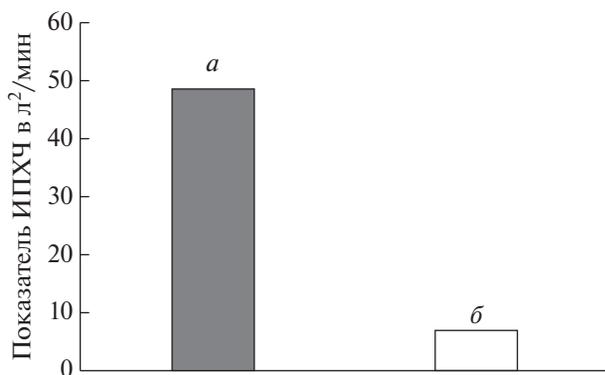


Рис. 2. Индекс периферической хеморефлекторной чувствительности (ИПХЧ) у пациентов с положительным и отрицательным прогнозом восстановления самостоятельного дыхания. *a* – пациенты с ИПХЧ ≥ 15.6 л²/мин (положительный прогноз на восстановление самостоятельного дыхания); *b* – пациенты с ИПХЧ < 15.6 л²/мин (отрицательный прогноз на восстановление самостоятельного дыхания), ($p < 0.001$ между *a* и *b*).

фичность составила 83.3% – прогноз отрицательного результата восстановления самостоятельного дыхания (95% ДИ 62.6–95.26). Изменение параметров внешней вентиляции у пациентов с ИПХЧ ≥ 15.6 л²/мин (положительный прогноз на восстановление самостоятельного дыхания) и < 15.6 л²/мин (отрицательный прогноз на восстановление самостоятельного дыхания) в ответ на нормобарический гипоксический стимул приведены в табл. 2.

По показателю *RSBI*, как традиционному прогностическому параметру успешного или неуспешного восстановления самостоятельного дыхания, у здоровых лиц и пациентов, находя-

щихся на ИВЛ получены следующие показатели. *RSBI* здоровых лиц изменялся в диапазоне 7.27–38.23 мин⁻¹/л, среднее значение составило 22.1 ± 2.03 мин⁻¹/л. У пациентов, находящихся на ИВЛ, диапазон изменений *RSBI* был 23.1–171.27, средние значения 84.56 ± 6.88 мин⁻¹/л. У пациентов со значениями *RSBI* ≥ 105 мин⁻¹/л (отрицательный прогноз на восстановление самостоятельного дыхания) средние значения составили 139.17 ± 6.88 мин⁻¹/л. Неудачное восстановление самостоятельного дыхания у данных пациентов было у 7-ми из них (истинно отрицательный результат), успешное восстановление самостоятельного дыхания – у 4 пациентов (ложноотрицательный результат). У пациентов со значениями *RSBI* < 105 мин⁻¹/л (положительный прогноз на восстановление самостоятельного дыхания) средние значения составили 60.47 ± 10.68 мин⁻¹/л. Удачное восстановление самостоятельного дыхания было у 9-ти пациентов (истинно положительный результат), неудачное восстановление самостоятельного дыхания – у 18-ти пациентов (ложноположительный результат). Чувствительность *RSBI* составила 69.23% (95% ДИ 38.6–90.9), а специфичность составила всего 28% (95% ДИ 12.03–49.3). Кроме того, *RSBI* у пациентов с успешным восстановлением самостоятельного дыхания составил 79.18 ± 11.12 мин⁻¹/л, у пациентов с неуспешным восстановлением самостоятельного дыхания *RSBI* составил 90.2 ± 6.88 мин⁻¹/л, разница статистически недостоверна.

При сравнении пациентов 1-й и 2-й групп с ИПХЧ ≥ 15.6 л²/мин (положительный прогноз на восстановление самостоятельного дыхания) и < 15.6 л²/мин (отрицательный прогноз на восстановление самостоятельного дыхания) критерий

Таблица 2. Динамика показателей внешнего дыхания при функциональном 5–7-минутном гипоксическом нагрузочном тесте у пациентов с различным индексом периферической хеморефлекторной чувствительности (ИПХЧ), $M \pm m$

Группа исследования	Период исследования	Показатель			
		ЧД в мин ⁻¹	ДО в л/мин ⁻¹	МОД, л/мин ⁻¹	spO ₂ , %
1-я группа с ИПХЧ ≥ 15.6 л ² /мин – положительный прогноз на восстановление самостоятельного дыхания, $n = 15$	Исходно	24.53 ± 2.11	0.40 ± 0.04	9.35 ± 1.14	97.5 ± 0.3
	Гипоксический тест (spO ₂ в диапазоне 80–90%)	27.79 ± 2.3	$0.63 \pm 0.04^{***}$	$17.1 \pm 1.29^{***}$	$87.2 \pm 0.82^{***}$
2-я группа с ИПХЧ < 15.6 л ² /мин – отрицательный прогноз на восстановление самостоятельного дыхания, $n = 23$	Исходно	28.4 ± 1.36	0.34 ± 0.02	8.96 ± 0.59	97.2 ± 3.3
	Гипоксический тест (spO ₂ в диапазоне 80–90%)	28.4 ± 1.4	0.39 ± 0.02	10.9 ± 0.69	$85.6 \pm 3.1^{***}$

Примечание: *** – $p < 0.001$ по отношению к исходному уровню (МОД, л/мин⁻¹, (VE) – минутный объем дыхания, ДО, л/мин (VT) – дыхательный объем, ЧД мин⁻¹ (RR) – частота дыхания), регистрируемых исходно и при дыхании в течение 5–7 мин гипоксической смесию.

Таблица 3. Шкалы уровня сознания, органной дисфункции (*SOFA*), возраста пациентов в группах пациентов с сохраненной хеморефлекторной чувствительностью (ИПХЧ ≥ 15.6 л²/мин – 1-я группа) и ее патологическим снижением (ИПХЧ < 15.6 л²/мин – 2-я группа)

Показатель	$M \pm m$		Достоверность (отличия между 1-й и 2-й группами), p
	ИПХЧ ≥ 15.6 л ² /мин – 1-я группа	ИПХЧ < 15.6 л ² /мин – 2-я группа	
ШКГ (шкала комы Глазго), в баллах	9.73 \pm 0.58	8.7 \pm 0.78	>0.05
Шкала уровня сознания <i>Four</i> , в баллах	11.42 \pm 0.66	9.17 \pm 1.09	>0.05
<i>CRS-R</i> , шкала уровня сознания, в баллах	9.42 \pm 1.39	7.11 \pm 1.19	>0.05
<i>SOFA</i> , в баллах	2.73 \pm 0.31	3.61 \pm 0.44	>0.05
Возраст в годах	49.68 \pm 2.57	55.94 \pm 3.67	>0.05

$\chi^2 = 14.017$ ($p < 0.001$), что позволяет отвергнуть “нулевую” гипотезу отсутствия взаимосвязи между хеморефлекторной чувствительностью и возможностью дисконекции пациентов от аппаратов ИВЛ. В тоже время, при сравнении пациентов 1-й и 2-й групп, с применением традиционного $RSBI \geq 105$ мин⁻¹/л (отрицательный прогноз на восстановление самостоятельного дыхания) и < 105 мин⁻¹/л (положительный прогноз на восстановление самостоятельного дыхания) критерий $\chi^2 = 0.142$ ($p > 0.05$), что не позволяет отвергнуть “нулевую” гипотезу взаимосвязи между $RSBI$ и возможностью дисконекции пациентов от аппаратов ИВЛ. При сравнении дисперсии показателей в 1-й и 2-й группах пациентов, выделенных по ИПХЧ, получены также достоверные различия средних величин групп, что нельзя считать случайным ($F = 5.01$, $p < 0.05$). Наконец, при применении *ROC*-анализа и вычислении показателя *Area under ROC curve*, площадь под кривой у пациентов по ИПХЧ ≥ 15.6 л²/мин (положительный прогноз на восстановление самостоятельного дыхания) и < 15.6 л²/мин (отрицательный прогноз на восстановление самостоятельного дыхания ИПХЧ) составила 0.8834 ± 0.05 , что показывает высокую чувствительность метода при бинарной оценки прогноза отлучения пациентов от аппаратов ИВЛ. В свою очередь, *Area under ROC curve*, площадь под кривой у пациентов по $RSBI$ составила 0.5038 ± 0.09 , что фактически близка к случайному результату и не позволяет получать достоверный прогноз восстановления самостоятельного дыхания у пациентов, зависимых от аппаратов ИВЛ. В группах с различной хеморефлекторной чувствительностью (ИПХЧ ≥ 15.6 л²/мин – 1-я группа; ИПХЧ < 15.6 л²/мин – 2-я группа), отличий по уровню сознания, определяемым по стандартным шкалам (ШКГ – шкала комы Глазго; шкала *Four*; шкала *CRS-R*), полиорганной недостаточности (*SOFA*), возрасту, не получено и данные факторы не оказывают достоверного влияния на процесс восстановления самостоятельного дыхания (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Предложенный в данной работе клинический подход определения готовности отлучения от аппаратуры ИВЛ пациентов с повреждениями головного мозга основан на оценке естественной, филогенетически обусловленной, адаптационной реакции организма на воздействие универсального стрессора для организма человека – гипоксии (понижения содержания кислорода во вдыхаемом воздухе). В этом случае, оценивая чувствительность ПХ к гипоксии, можно получить показатели готовности организма человека дышать самостоятельно при проведении ИВЛ. Известно, что нормальной физиологической адаптационной реакцией при появлении различных видов гипоксии является развитие компенсаторной гипервентиляции. Рефлекс появляется при рождении индивидуума и сохраняется на протяжении всей жизни и обеспечивается главным образом функционированием хеморецепторной зоны развилки общей сонной артерии. Данный рефлекс является одним из важнейших приспособительных реакций организма, обеспечивающих сохранение гомеостаза при критических и экстремальных воздействиях. В этой связи, чрезвычайно важным является выделение групп пациентов, находящихся на ИВЛ, с сохраненной хеморецепторной чувствительностью или ее патологическим снижением. На сегодняшний день отсутствует простой неинвазивный тест с количественной оценкой ПХЧ, что затрудняет поиски таргетированной терапии и прогноза отлучения пациентов от ИВЛ. Дисфункция хеморецепторной чувствительности проявляется в 2-х основных вариантах: 1) активация хеморефлекса с тахипноэ, развитием поверхностного дыхания в сочетании с симпатической гиперактивностью; 2) дезактивация (снижение чувствительности) хеморефлекса без развития должного вентиляторного ответа на патологическое развитие гипоксии и гиперкапнии. Ситуация снижения ПХЧ вызывает тяжелые формы дыхательной недостаточности и длительной и тяжелой зависимости

пациентов от аппаратов ИВЛ [2–5]. Определение хеморефлекторной чувствительности является актуальной задачей современных исследований. G. Mirizzi et al. применили оценку хеморефлекса в клинических условиях у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью [6]. Изучена периферическая к гипоксическому и центральная к гиперкапническому стимулу хеморефлекторная чувствительность у 191 пациента с систолической сердечной недостаточностью (фракция выброса левого желудочка меньше 50%). В качестве нагрузочного воздействия использован метод возвратного дыхания (*rebreathing technique*) с одновременным применением гипоксии и гиперкапнии. У всех пациентов оценены клинические и нейрогуморальные показатели: электрокардиограмма (ЭКГ), кардиопульмональный нагрузочный тест, параметры дыхания, соотношение между минутным объемом дыхания (VE) и продукцией углекислого газа (VCO_2) во время нагрузки. Изучение данных параметров указывает на активацию хеморецепторного рефлекса к гипоксии и гиперкапнии у больных с левожелудочковой недостаточностью. При использовании рассматриваемого способа реализована смешанная оценка периферической и центральной хеморецепторной чувствительности с применением и гипоксического и гиперкапнического стимула. К сожалению, авторы данного способа не приводят количественных индексов нормы и патологии хеморецепторной чувствительности, необходимых для решения вопроса о готовности пациента к отлучению от аппаратуры ИВЛ. И.Б. Заболотский и Н.В. Трембач предложили простой и эффективный метод оценки ИПХЧ [7]. По разной длительности произвольного порогового апноэ определяют разную степень чувствительности периферического хеморефлекса. Однако данный метод оценки чувствительности периферического хеморефлекса сложно выполнить у пациентов с нарушением сознания, в связи с необходимостью произвольной задержки дыхания. В другом проспективном исследовании авторы определяли центральную венозную сатурацию гемоглобина ($ScvO_2$) как критерий возможности снятия пациента с механической вентиляции [8]. В исследовании были включены 77 пациентов в возрасте 18–86 лет. Все пациенты переводились на спонтанное дыхание и при этом постоянно мониторировались методом инвазивной оксиметрии $ScvO_2$. Динамика $ScvO_2$ в параметрах до начала и окончания самостоятельного дыхания (дельта — $\Delta ScvO_2$) $<4\%$ между началом и окончанием исследования независимо предсказало успешный результат отлучения у 63.8% от ИВЛ. Методика включает пункцию центральной вены, следовательно, носит инвазивный характер; необходимо использовать дорогостоящее оборудование (фиброоптика). Предложен метод прогнозирования

отлучения от ИВЛ до и после дыхания гиперкапнической смесью с 10% содержанием CO_2 до достижения $PetCO_2 = 70$ мм рт. ст. В качестве предиктора успешности отлучения пациентов от ИВЛ предложено соотношение изменения показателей минутной вентиляции (дельта — ΔVE) к парциальному напряжению углекислого газа в конце выдоха (дельта — $\Delta PetCO_2$) -соотношение $\Delta VE/\Delta PetCO_2$ и при соотношении 0.40 ± 0.16 — происходило успешное восстановление самостоятельного дыхания и отлучение от аппарата ИВЛ, а при 0.28 ± 0.12 л/мин/мм рт. ст. — восстановление самостоятельного дыхания не наступало ($p = 0.036$) [9]. Однако при данном методе отсутствует сопоставление результатов со здоровыми добровольцами, необходимо сложное оборудование (изменение конструкции дыхательного аппарата). Применение гиперкапнического стимула позволяет по современным представлениям оценивать чувствительность не периферического, а центрального хеморефлекса.

Таким образом, использование оценки хеморефлекторной чувствительности открывает перспективы совершенно нового пути ликвидации дыхательной недостаточности пациентов. Чрезвычайно важным является выделение групп пациентов, находящихся на ИВЛ с сохраненной хеморефлекторной чувствительностью или ее патологическим снижением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значения нормы и патологии периферической хеморефлекторной чувствительности имеют достоверную корреляцию с положительным и отрицательным прогнозом восстановления самостоятельного дыхания пациентов и дисконекции проводимой ИВЛ. При значениях ИПХЧ ≥ 15.6 л²/мин возможно успешное отлучение от аппаратов механической вентиляции. Чувствительность и специфичность ИПХЧ составила соответственно 78.57% [95% ДИ 49.2–95.26] и 83.3% [95% ДИ 62.6–95.26]. Чувствительность и специфичность традиционного показателя успешности отлучения от аппаратов механической вентиляции — *RSBI* (*Rapid Shallow Breathing Index*) — индекс быстрого поверхностного дыхания, у данной когорты пациентов составила 69.23% [95% ДИ 38.6–90.9] и 28.0% [95% ДИ 12.03–49.3], соответственно, что не позволяет использовать его для достоверного прогноза удачного или неудачного восстановления самостоятельного дыхания. Показатель ИПХЧ позволяет успешно прогнозировать как восстановление адекватного самостоятельного дыхания, так и невозможность выполнить дисконекцию пациента от ИВЛ.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицин-

ской этики, сформированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Федерального научного клинического центра реаниматологии и реабилитологии 27.05.2019 г. протокол № 1 (Москва).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования. Если пациент, по каким-либо причинам, не мог собственноручно подписать данный документ, когда состояние гражданина не позволяло ему выразить свою волю, настоящий документ заверялся тремя подписями, присутствующих сотрудников ФГБНУ ФНКЦ РР (Москва).

Финансирование работы. Бюджет Федерального научного клинического центра реаниматологии и реабилитологии (Москва).

Вклад авторов. Юрий Юрьевич Кирячков – разработка цели, метода исследования. Применение статистических методов анализа данных; Марина Владимировна Петрова – оптимизация подачи материала, формирование рубрики обсуждения полученных результатов; Алексей Анатольевич Логинов – непосредственное проведение функциональных нагрузочных тестов у пациентов и здоровых лиц; Артем Евгеньевич Скворцов – регистрация спирограммы во время функциональной нагрузочной пробы, Константин Александрович Артемов – работа с литературными источниками, их перевод на русский язык, систематизация материала, Александр Леонидович Парфенов – разработка алгоритма нагрузочной пробы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wunsch H., Linde-Zwirble W.T., Angus D.C. et al. The epidemiology of mechanical ventilation uses in the United States // *Crit. Care Med.* 2010. V. 38. № 10. P. 1947.
2. Polupan A.A., Popugaev K.A., Oshorov A.V. et al. Continuous mechanical ventilation in a neurosurgical intensive care unit (one-year analysis of results) // *Anesteziol. Reanimatol.* 2010. № 4. P. 63.
3. Tubek S., Niewinski P., Reczuch K. et al. Effects of selective carotid body stimulation with adenosine in conscious humans // *J. Physiol.* 2016. V. 594. № 21. P. 6225.
4. Miller A.J., Sauder C.L., Cauffman A.E. et al. Endurance training attenuates the increase in peripheral chemoreflex sensitivity with intermittent hypoxia // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2017. V. 312. № 2. P. 223.
5. Mansukhani M.P., Wang S., Somers V.K. Chemoreflex physiology and implications for sleep apnea: insights from studies in humans // *Exp. Physiol.* 2015. V. 100. № 2. P. 130.
6. Mirizzi G., Giannoni A., Ripoli A. et al. Prediction of the Chemoreflex Gain by Common Clinical Variables in Heart Failure // *PLoS One.* 2016. V. 11. № 4. P. e0153510.
7. Trembach N., Zabolotskikh I. Evaluation of Breath-Holding Test in Assessment of Peripheral Chemoreflex Sensitivity in Patients with Chronic Heart Failure // *Open Respir Med. J.* 2017. V. 27. № 11. P. 67.
8. Georgakas I., Boutou A.K., Pitsiou G. Central Venous Oxygen Saturation as a Predictor of a Successful Spontaneous Breathing Trial from Mechanical Ventilation: A Prospective, Nested Case-Control Study // *Open Respir Med. J.* 2018. V. 26. № 12. P. 11.
9. Lee C.S., Chen N.H., Chuang L.P. et al. Hypercapnic Ventilatory Response in the Weaning of Patients with Prolonged Mechanical Ventilation // *Can Respir J.* 2017. V. 2017. P. 7381424.

Prediction of the Effectiveness of Spontaneous Breathing in Patients with Brain Damage of Various Etiologies

Yu. Y. Kiryachkov^{a,*}, M. V. Petrova^a, A. A. Loginov^a, A. E. Skvortsov^a, K. A. Artyomov^a, A. L. Parfenov^a

^aFederal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

*E-mail: kirychyu@yandex.ru

To develop an informative method for assessing peripheral chemoreceptor sensitivity as one of the main causes of the pathogenesis of respiratory failure in patients in the long-term during brain pathology of traumatic and non-traumatic genesis. Extremely important is the allocation of groups of patients who are mechanical ventilation with preserved chemoreceptor sensitivity or its pathological decline. The study included 16 healthy volunteers and 38 patients on prolonged mechanical ventilation after traumatic brain injury, anoxic damage; disorders of cerebral circulation. The assessment of ventilation dynamics patterns from the initial level to the development of the first spO₂ episode in the range of 90–80% against the background of normobaric hypoxia was carried out. The index of peripheral chemoreflex sensitivity (IPC) was calculated using the formula: $IPC = [RR_e: RR_i] \times [Vt(e): Vt(i)] \times [VE(e): VE(i)] \times [Vt(e) \times VE(i)]$, where IPC is the index of peripheral chemoreflex sensitivity in L/min; RR_i and RR_e; Vt(i) and Vt(e); VE(e) and VE(i) – respiratory

rate (RR, breaths/min), tidal volume (V_t), minute ventilation (VE), (L^2/min) of the starting point – (i) before carrying out a functional stress test and (e) – during a functional test of normobaric hypoxia with spO_2 in the range of 90–80%. At IPC values $\geq 15.6 L^2/\text{min}$, successful process of liberation from mechanical ventilation. The sensitivity and specificity of IPC were, respectively, 78.57% [95% CI 49.2–95.26] and 83.3% [95% CI 62.26–95.26]. The sensitivity and specificity of the traditional RSBI (Rapid Shallow Breathing Index) in this cohort of patients as predictor discontinuation of mechanical ventilation was 69.23% [95% CI 38.6–90.9] and 28.0% [95% CI 12.03–49.3], respectively. A predictor of patient weaning from mechanical ventilation is an assessment of the state of peripheral chemoreflex sensitivity, which can be measured by a simple non-invasive bedside test, based on measuring ventilation dynamics patterns before and during functional normobaric hypoxic test.

Keywords: peripheral chemoreflex sensitivity, predictor discontinuation of mechanical ventilation, functional stress test, recovery of spontaneous breathing.