

Ю.Ю. Кирычков, М.В. Петрова, А.Л. Парфёнов, А.А. Логинов, А.Е. Скворцов

Федеральный научный клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Москва, Российская Федерация

Сравнительный анализ клинико-диагностических предикторов восстановления самостоятельного дыхания у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии

Обоснование. Восстановление самостоятельного дыхания является важнейшей задачей интенсивной терапии и реабилитации пациентов с зависимостью от искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при черепно-мозговой травме, нарушении мозгового кровообращения, аноксии головного мозга. Пролонгированная ИВЛ затрудняет перевод пациентов из отделений интенсивной терапии в отделения нейрореабилитации, увеличивает летальность, вызывает чрезмерную экономическую нагрузку на учреждения здравоохранения. **Цель исследования** — провести сравнительный анализ эффективности прогноза восстановления самостоятельного дыхания на основе клинико-диагностических критериев у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии. **Методы.** В исследование включены 53 пациента (28 мужчин, 25 женщин; средний возраст $53,69 \pm 2,34$ года), проходивших лечение в Федеральном научном клиническом центре реаниматологии и реабилитологии в 2019 г., из них с последствиями черепно-мозговой травмы — 18 (33,9%), острого нарушения мозгового кровообращения — 24 (45,3%), аноксического повреждения головного мозга — 3 (5,7%), субарахноидального кровоизлияния — 8 (15,1%). Исследование для каждого из пациентов проводилось спустя 6 нед от момента острого повреждения головного мозга. Все пациенты имели вспомогательную ИВЛ (режим CPAP со стандартными установками респиратора: уровни давления в дыхательных путях P_{ins} и PEEP 5–10 см вод.ст.) продолжительностью более 21 дня. Успех отлучения от ИВЛ определялся как отсутствие механической вентиляции в течение 30 дней после прекращения респираторной поддержки. Изучено прогностическое значение важнейших паттернов, от которых зависят успех или неудача восстановления самостоятельного дыхания у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии, а именно: физиологических показателей функции легких, данных томографического импеданса легких, показателей хеморефлекторной чувствительности, клинических данных уровня сознания, тяжести состояния пациентов, коморбидности. **Результаты.** Основным статистически значимым предиктором восстановления самостоятельного дыхания пациентов являлась сохраненная хеморефлекторная чувствительность: чувствительность и специфичность индекса периферической хеморефлекторной чувствительности — 78,57 (95 % ДИ 49,2–95,26) и 83,3 % (95 % ДИ 62,6–95,26) соответственно. Помимо хеморефлекторной чувствительности, наиболее значимыми клиническими параметрами, затрудняющими процесс успешного восстановления самостоятельного дыхания, являются наличие сердечной недостаточности 2Б–III стадии (хроническая сердечная недостаточность по Стражеско–Василенко и III–IV функциональный класс по NYHA – Нью-Йоркской классификации ассоциации кардиологов), двусторонней полисегментарной пневмонии, дисфункции автономной нервной системы, а также уровень сознания, возраст, более высокие параметры давления вдоха и выдоха, установленные на респираторе. **Заключение.** Важнейшим 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 функционального нагрузочного теста.

Ключевые слова: хеморефлекторная чувствительность, функциональная нагрузочная проба, восстановления самостоятельного дыхания.

(Для цитирования: Кирычков Ю.Ю., Петрова М.В., Парфёнов А.Л., Логинов А.А., Скворцов А.Е. Сравнительный анализ клинико-диагностических предикторов восстановления самостоятельного дыхания у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии. Вестник РАМН. 2019;74(6):371–377. doi: 10.15690/vramn1203)

Обоснование

Восстановление самостоятельного дыхания является важнейшей задачей интенсивной терапии и реабилитации пациентов с зависимостью от искусственной вентиляции легких (ИВЛ) после окончания острого и острейшего периодов черепно-мозговой травмы, нарушения мозгового кровообращения, аноксии головного мозга. Пролонгированная зависимость таких пациентов от аппаратов ИВЛ не только делает невозможным их перевод из отделений интенсивной терапии в отделения с меньшей зависимостью от внешнего ухода, но и вызывает чрезмерную экономическую нагрузку на учреждения здравоохранения. По эпидемиологическим данным Американской ассоциации

хирургии и травмы (American Association for the Surgery of Trauma, AAST), у 20 % пациентов отмечается длительная и затрудненная дисконекция (от англ. disconnect — *разъединять*) от аппаратов респираторной поддержки [1]. Важнейшими клиническими задачами являются поиск путей эффективной терапии по восстановлению самостоятельного дыхания, а также определение наиболее значимых клинических и лабораторно-диагностических параметров, ассоциированных с пролонгированной дыхательной недостаточностью. До сих пор прогностическое значение важнейших паттернов, от которых зависит успех или неудача восстановления самостоятельного дыхания пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии, в частности физиологических показателей

функции легких, данных томографического импеданса легких, показателей хеморефлекторной чувствительности, клинических данных уровня сознания, тяжести состояния пациентов, коморбидности, остается неясным.

Цель исследования — провести сравнительный анализ эффективности прогноза восстановления самостоятельного дыхания на основе комплекса респираторных, биохимических, электрофизиологических, клинических показателей у пациентов нейрореанимационного профиля.

Методы

Дизайн исследования

Контролируемое нерандомизированное исследование с параллельным включением участников в сравниваемые группы.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- продолжительность вспомогательной ИВЛ более 21 дня;
- возраст старше 18 лет;
- отсутствие в терапии инотропов или седативных препаратов.

Критерии исключения:

- кома;
- массивное кровотечение;
- острая почечная и печеночная недостаточность;
- температура тела > 38 °С;
- частота сердечных сокращений > 140 уд./мин;
- высокая зависимость пациента от респиратора (FiO₂ > 50 %, РЕЕР > 10 см вод.ст., отсутствие самостоятельных вдохов).

Исследование проведено при стандартных настройках вентилятора: мода вентиляции — СРАР (от англ. Constant Positive Airway Pressure — режим искусственной вен-

тиляции легких постоянным положительным давлением); уровни давления в дыхательных путях — P_{ins} (от англ. inspiratory pressure — инспираторное давление) и РЕЕР (от англ. positive end expiratory pressure — давление на выдохе) — 5–10 см вод.ст.; тревоги выставлены по следующим параметрам: верхняя граница МОД (минутный объем дыхания) — 12 л/мин, нижняя граница МОД — 6 л/мин, верхний предел частоты дыхания — 25 в 1 мин, нижняя граница установленного РЕЕР — 3 см вод.ст. Продолжительность допустимого апноэ — 20 сек, частота вентиляции при апноэ — 15 в 1 мин. Параметры обязательного вдоха при апноэ с дыхательным объемом 650–700 мл.

Условия проведения

Исследование выполнено в стационаре Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва (далее ФНКЦ РР).

Продолжительность исследования

Исследование проводили в 2017–2019 гг. Пациенты исследованы от момента поступления и на протяжении 60 сут интенсивной терапии и реабилитации.

Описание медицинского вмешательства

У пациентов перед началом проведения протокола восстановления самостоятельного дыхания выполнялся функциональный нагрузочный тест с применением газовой гипоксической смеси (аппарат ReOxy 60-2001, фирма 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 установок к пациенту, препятствуя обратному току газовой смеси. Индивидуальный дыхательный контур содержит лицевую маску с клапаном выдоха, бактериальный фильтр, коннектор, дыхательную трубку. У пациентов

Yu.Yu. Kiryachkov, M.V. Petrova, A.L. Parfenov, A.A. Loginov, A.E. Skvortsov

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
Moscow, Russian Federation

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

BACKGROUND: Long-term respiratory support is a severe disabling factor and is accompanied by a long stay of patients in intensive care units. **AIMS:** The analysis of the predictors of the success of disconnection from mechanical ventilation on the basis of clinical and diagnostic criteria in patients with brain damage of various etiologies. **METHODS:** The study included 53 patients (husband — 28, women — 25; cf. age 53.69 ± 2.34) who are in 2019 with the consequences of traumatic brain injury (TBI) (n = 18; 33.9%); consequences of acute cerebrovascular accident (n = 24; 45.3%); the effects of anoxic brain damage (n = 3; 5.7%); consequences of subarachnoid hemorrhage (n = 8; 15.1%). **RESULTS:** The statistically significant predictor of recovery of spontaneous breathing in the 1st and 2nd groups of patients were preserved chemoreflex sensitivity (IPCS), the sensitivity and specificity of IPCS was 78.57% [95 % DI 49.2–95.26] and 83.3 % [95 % CI 62.6–95.26]. The index of peripheral chemoreflex sensitivity (IPCS) was calculated using the formula: $IPCS = [RR_e / RR_i] \times [Vt(e) / Vt(i)] \times [VE(e) / VE(i)] \times [Vt(e) \times VE(i)]$, where IPCS 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 (Vt), minute ventilation (VE), (l/min) of the starting point — (i) before carrying out a functional stress test and (e) — during a functional test of normobaric hypoxia with SpO₂ in the range of 90–80 %. **CONCLUSIONS:** The most significant clinical parameters statistically reliably hampering the process of successful recovery of spontaneous breathing in addition to chemoreflex sensitivity are the presence of severe heart failure, pneumonia, autonomic dysfunction, level of consciousness, age, higher levels of inspiratory and expiratory pressure mounted on a respirator.

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

(For citation: Kiryachkov YuYu, Petrova MV, Parfenov AL, Loginov AA, Skvortsov AE. Prediction of the effectiveness of spontaneous breathing in patients with brain damage of various etiologies. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(6):371–377. doi: 10.15690/vramn1203)

с трахеостомой или интубационной трубкой использован дыхательный контур с клапаном выдоха, применяемый в аппаратах Carina (Dräger, Германия). У пациентов производили регистрацию неинвазивной пульсоксиметрии (SpO₂) и параметров внешнего дыхания — МОД, дыхательный объем (ДО), частота дыхания (ЧД) — с использованием пневмотахометра (спирограф СМП-21/01-“Р-Д”) исходно и в момент снижения показателей пульсоксиметрии до диапазона 90–80 % (1–3-я мин функционального теста). Протокол отлучения от респиратора, принятый в ФНКЦ РР, осуществляют по следующей схеме:

- добиваются стабилизации состояния пациента: частота сердечных сокращений не выше 100; уровни систолического артериального давления не ниже 80 и не выше 140 мм рт.ст.; отсутствие или минимальные дозы вазопрессоров; отсутствие лихорадки (температура не выше 38 °С); гемоглобин не ниже 80 г/л; отсутствие постоянной инфузии седативных препаратов; разрешение острой фазы заболевания, адекватный кашель. Показатели оксигенации артериальной крови (PO₂) должны быть не менее 60 мм рт.ст. при фракции инспираторного кислорода (FiO₂) не более 0,4. Уровень поддержки вдоха и выдоха на аппарате ИВЛ (Pins, РЕЕР) в пределах 5–10 см вод.ст. с модой вентиляции в режиме СРАР. Показатели рН артериальной крови должны быть в пределах 7,36–7,44;
- отлучение от респиратора начинают с постепенного снижения содержания кислорода в дыхательной смеси (FiO₂). При отсутствии тахипноэ и других признаков непереносимости самостоятельного дыхания величину давления поддержки уменьшают до 5 см вод.ст. На фоне вышеперечисленных параметров проводится перевод пациентов на самостоятельное дыхание на 30–120 мин в первый день начала протокола отлучения;
- при отсутствии признаков респираторного дистресса (одышка более 35 в мин⁻¹, десатурация ниже 90 %), гемодинамического дистресса (тахикардия выше 120 уд./мин⁻¹, гипотензия, гипертензия), ажитации на 2–3-й день пациентов переводят на самостоятельное дыхание до 5–7 ч с поддержкой в режиме СРАР в ночные часы;
- при удовлетворительном состоянии пациента и отсутствии гемодинамического, респираторного дистресса и ажитации осуществляют полный перевод пациента на самостоятельное дыхание (4–5-е сут от начала протокола отлучения от респиратора).

Исходы исследования

Основной исход исследования

Успех отлучения от ИВЛ определялся как отсутствие механической вентиляции и восстановление самостоятельного дыхания в течение 30 дней после прекращения респираторной поддержки.

Методы регистрации исходов

Прогностическая значимость влияния на восстановление самостоятельного дыхания изучена по следующему комплексу предикторов.

1. Респираторные параметры регистрировали на ИВЛ-аппаратах (Dräger, Германия) и модой вентиляции на момент исследования был режим СРАР: давление в дыхательных путях (Pins, РЕЕР 5–10) см вод.ст. При этом измерены индекс быстрого поверхностного дыхания (Rapid Shallow Breathing Index, RSBI, мин⁻¹/л) — соотношение частоты дыхания к дыха-

тельному объему (f/Vt); динамичный комплаенс легких по формуле: $C_{dyn} = Vt / (P_{peak} - PEEP)$ в мл/см вод.ст.; респираторный индекс оксигенации вычисляли по стандартной формуле: paO_2/FiO_2 (усл. ед.).

2. Изучены биохимические данные влияния уровня гемоглобина (г/л), количество лейкоцитов ($\times 10^9$ Ед/л), тромбоцитов ($\times 10^9$ Ед/л), сывороточного альбумина (г/л), креатинина (мкмоль/л), билирубина (ммоль/л); концентрации электролитов Na, K, Cl, Ca (ммоль/л); С-реактивного белка (мг/л).
3. Проводилась оценка дисфункции автономной нервной системы по электрофизиологическим показателям variability ритма сердца на фоне проведения вентиляторной поддержки (ВИВЛ). Использовались пятиминутные записи кардиоинтервалов (Полиспектр-8 EX, Нейрософт, Россия). Регистрировали следующие показатели variability ритма сердца: SI — стресс-индекс Баевского (индекс напряжения регуляторных систем, индекс напряжения) в нормализованных единицах (н.е.); SDNN — среднеквадратичное отклонение R-R-кардиоинтервалов (мс); rMSSD — среднеквадратичное отклонение разности двух смежных отсчетов R-R-кардиоинтервалов (мс); pNN50 % — доля R-R-кардиоинтервалов (%), отличающихся от предыдущих более чем на 50 мс; TP — общая мощность спектра частот (мсек²). Параметры variability ритма сердца регистрировали на фоне проведения ИВЛ при режиме СРАР. Симпатическая гиперактивность принималась в пределах следующих значений: для SDNN < 13,31 мс, для RMSSD < 5,78 мс, для pNN50 % < 0,110 %, для SI > 900 н.е. (нормализованные ед.), для TP < 200 мс². Норма параметров variability ритма сердца принималась в пределах следующих значений: для SDNN 13,31–41,4 мс, для RMSSD 5,78–42,3 мс, для pNN50 % 0,110–8,1 %, для SI 80–900 н.е., для TP 200–2000 мс². Парасимпатическая гиперактивность принималась в пределах значений для SDNN > 41,4 мс, для RMSSD > 42,3 мс, для pNN50 % > 8,1 %, для SI < 80 н.е., для TP > 2000 мс². Для верификации симпатической гиперактивности, нормы или парасимпатической гиперактивности в указанных пределах необходимы по крайней мере 3 из 5 параметров variability ритма сердца.
4. Выполнено исследование глобальной и регионарной вентиляции легких на аппарате методом электрической импедансной томографии (аппарат PulmoVista 500; Dräger Medical, Германия). Визуализация легких разделена на 4 смежных области одинакового размера — области интереса (regions of interest, ROI) с регистрацией конечного экспираторного объема легких (в %), распределения дыхательного объема вентиляции в 4 областях анализа ($\Delta EELV^{1-4}$ — конечный экспираторный объем легкого, %): $\Delta EELV^1$ (верхний отдел левого легкого, ROI¹), $\Delta EELV^2$ (верхний отдел правого легкого, ROI²), $\Delta EELV^3$ (нижний отдел левого легкого, ROI³); $\Delta EELV^4$ (нижний отдел правого легкого, ROI⁴).
5. Рассчитывали индекс периферической хеморефлекторной чувствительности (ИПХЧ) по формуле:
$$ИПХЧ = [ЧД(e) : ЧД(i)] \times [ДО(e) : ДО(i)] \times [МОД(e) : МОД(i)] \times ДО(e) \times МОД(e),$$
 где ИПХЧ — индекс периферической хеморефлекторной чувствительности в л/мин; ЧД(i) и ЧД(e), ДО(i) и ДО(e), МОД(i) и МОД(e) — соответственно частота дыхания, дыхательный объем, минутный объем дыхания исходно (i), до проведения функциональ-

ной нагрузочной пробы и при функциональном тесте нормобарической гипоксии с достижением spO_2 диапазона 90–80 % (е). Пульсоксиметрия (spO_2) до и во время дыхания нормобарической гипоксической смесью проводилась прибором фирмы Dräger (Германия).

6. Клинические данные: уровень сознания определялся по стандартным шкалам (шкала ком Глазго; шкала Four; шкала CRS-R). Оценены шкала социальной реинтеграции Рапппорта — DRS (the Disability Rating Scale — шкала инвалидности; максимальный уровень шкалы 29 баллов — экстремальный уровень вегетативного статуса (vegetative state), пациенты с уровнем 0 баллов относятся к категории полного здоровья), шкала выраженности органной дисфункции — Sofa, наличия или отсутствия полисегментарной двусторонней пневмонии, проявления дистресс-синдрома легких, хронической обструктивной болезни легких, сердечной недостаточности 2Б-III стадии, артериальной гипертензии 3-й степени, рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей, эпизодов желудочно-кишечного кровотечения, диабета 1-го или 2-го типа, ишемической болезни сердца.

Этическая экспертиза

Данное исследование одобрено Комитетом по этике ФНКЦ РР (протокол Этического комитета ФНКЦ РР № 1/19/6 от 27.05.2019).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы MedCalc Software, версия 18.10.2. Достоверными признавались различия (p) при $\leq 0,05$. «Нулевая» гипотеза оценивалась с применением критериев Пирсона (хи-квадрат, χ^2), анализа дисперсий выборок (Anova-analysis of variance). Для оценки эффективности изучаемых методов применен ROC-анализ

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

Результаты

Объекты (участники) исследования

Обследованы 53 пациента (28 мужчин, 25 женщин; средний возраст $53,69 \pm 2,34$ года) в период 2017–2019 гг. Исследование проведено у пациентов после завершения острого периода повреждения головного мозга, из них с последствиями черепно-мозговой травмы 18 (33,9 %), с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения — 24 (45,3 %), с последствиями аноксического повреждения головного мозга — 3 (5,7 %), с последствиями субарахноидального кровоизлияния — 8 (15,1 %).

Основные результаты исследования

Для оценки степени влияния изученных параметров на процесс восстановления самостоятельного дыхания были выделены 2 клинические группы пациентов: 1-ю группу ($n = 23$, 10 мужчин, 13 женщин; средний возраст $46,26 \pm 2,5$ года) составили пациенты с успешным восстановлением самостоятельного дыхания; 2-ю группу ($n = 30$; 15 мужчин, 15 женщин; средний возраст $59,4 \pm 2,85$ года) составили пациенты, находящиеся на ВИВЛ, у которых отсутствовало восстановление самостоятельного дыхания. При этом получены статистически значимые различия между группами по следующим клиническим параметрам: сердечная недостаточность 2Б-III стадии (хроническая сердечная недостаточность по Стражеско–Василенко и III–IV функциональный класс по NYHA – Нью-Йоркской классификации ассоциации кардиологов), двусторонняя полисегментарная пневмония, уровень сознания (по всем шкалам — Глазго, Four, CRS-R), Sofa, DRS, возраст, наличие автономной дисфункции оказывали влияние, что на успешность восстановления самостоятельного дыхания (табл. 1, 2).

Таблица 1. Клинико-диагностические данные пациентов 1-й (восстановление самостоятельного дыхания) и 2-й (без восстановления самостоятельного дыхания) групп исследования

Показатель	Число случаев в 1-й группе ($n = 23$), абс.	Число случаев во 2-й группе ($n = 30$), абс.	Различия между группами, χ^2	p
Артериальная гипертензия 3-й степени	12	20	1,143	$> 0,05$
Желудочно-кишечное кровотечение	0	4	3,31	$> 0,05$
Сердечная недостаточность 2Б-III стадии	1	10	6,65	$< 0,05$
Сахарный диабет	2	4	0,279	$> 0,05$
ИБС	8	12	0,151	$> 0,05$
Дисфункция АНС в виде симпатической или парасимпатической гиперактивности	5	17	6,54	$< 0,05$
Двусторонняя полисегментарная пневмония	15	27	4,86	$< 0,05$
Дистресс-синдром легких	2	9	3,59	$> 0,05$
ХОБЛ	0	2	1,59	$> 0,05$
Летальность	0	17	19,18	$< 0,001$
Трансфер (перевод) пациента из отделения интенсивной терапии в отделение нейрореабилитации	22	0	49,06	$< 0,001$

Примечание. АНС — автономная нервная система, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2. Данные по шкалам уровня сознания, социальной реинтеграции (шкала DRS), Sofa, возрасту пациентов 1-й (восстановление самостоятельного дыхания) и 2-й (без восстановления самостоятельного дыхания) групп исследования

Показатель	M ± m		p
	Сняты с ИВЛ (1-я группа)	Не сняты с ИВЛ (2-я группа)	
Шкала комы Глазго, балл	10,73 ± 0,58	7,8 ± 0,78	< 0,001
Шкала уровня сознания Four, балл	11,86 ± 0,66	8,53 ± 1,09	< 0,01
Шкала уровня сознания CRS-R, балл	10,6 ± 1,39	5,9 ± 1,19	< 0,001
Sofa, балл	2,47 ± 0,31	3,93 ± 0,44	< 0,001
DRS, балл	20,21 ± 0,77	24,86 ± 1,3	< 0,001
Возраст, лет	46,26 ± 2,57	59,4 ± 3,67	< 0,01

Не оказывали статистически значимого влияния на восстановление самостоятельного дыхания следующие клинические состояния: артериальная гипертензия 3-й степени, эпизоды желудочно-кишечного кровотечения, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, эпизоды дистресс-синдрома (см. табл. 1). Исследование глобальной и регионарной вентиляции легких методом электрической импедансной томографии также не выявило значимой разницы в 1-й и 2-й группах распределения конечного экспираторного дыхательного объема: $\Delta EELV^1$ (ROI¹) — 30,3 ± 1,97 и 30,6 ± 1,83 %, $\Delta EELV^2$ (ROI²) — 32 ± 0,79 и 27,37 ± 3,89 %, $\Delta EELV^3$ (ROI³) — 17,33 ± 1,9 и 22,3 ± 3,41 %, $\Delta EELV^4$ (ROI⁴) — 16,16 ± 1,4 и 16,75 ± 2,49 % соответственно. Не найдены статистические отличия в 1-й и 2-й группах пациентов при сравнении динамического комплаенса легких (C_{dyn}) —

81,83 ± 6,12 и 69,85 ± 15,2 мл/см вод.ст., RSBI (f/Vt) — 69,56 ± 12 и 98,84 ± 8,25 мин⁻¹/л, PaO₂/FiO₂ — 367 ± 23,7 и 361,47 ± 48,7 усл. ед. соответственно.

По давлению в дыхательных путях получены статистические отличия: P_{ins} — 11,78 ± 0,98 mbar в 1-й группе и 14,7 ± 0,74 mbar во 2-й (p < 0,05), PEEP — 5,07 ± 0,28 и 5,82 ± 0,22 см вод.ст. соответственно (p < 0,05). Не найдены статистически значимые отличия в группах пациентов при сравнении некоторых биохимических, гематологических, показателей, отражающих функцию печени и почек, воспалительные изменения, кислородно-транспортную функцию крови, электролитный баланс, кислотно-щелочное состояние, нутритивный статус (табл. 3).

Достоверные отличия в группах пациентов получены при сравнении ИПХЧ: в 1-й группе пациентов (с восстановлением самостоятельного дыхания) данный параметр намного выше, чем в 2-й группе (без

Таблица 3. Некоторые гематологические, биохимические, респираторные данные пациентов 1-й (восстановление самостоятельного дыхания) и 2-й (без восстановления самостоятельного дыхания) групп исследования, M ± m

Показатель	M ± m		p
	1-я группа	2-я группа	
Гемоглобин, г/л	103,3 ± 4,54	94,7 ± 2,89	> 0,05
Количество лейкоцитов в крови, 10 ⁹ Ед/л	8,16 ± 0,85	9,86 ± 0,89	> 0,05
Количество тромбоцитов в крови, 10 ⁹ Ед/л	285 ± 18,42	295,3 ± 24,48	> 0,05
Билирубин в крови, ммоль/л	10,63 ± 1,22	10,96 ± 0,88	> 0,05
Креатинин в крови, мкмоль/л	82,29 ± 12,47	74,46 ± 11,1	> 0,05
Сывороточный альбумин, г/л	28,21 ± 1,79	25,9 ± 0,87	> 0,05
С-реактивный белок крови, мг/л	68,73 ± 16,89	65,13 ± 8,17	> 0,05
Натрий крови, ммоль/л	137,4 ± 0,83	137,9 ± 1,35	> 0,05
Калий крови, ммоль/л	3,62 ± 0,1	3,74 ± 0,06	> 0,05
Кальций крови, ммоль/л	2,28 ± 0,05	2,02 ± 0,04	> 0,05
Хлор крови, ммоль/л	105,3 ± 0,96	101,8 ± 1,53	> 0,05
RSBI, мин ⁻¹ /л	69,56 ± 12	98,8 ± 8,25	> 0,05
ИПХЧ, л/мин	32,65 ± 16,33	10,28 ± 0,62	< 0,001
PaO ₂ /FiO ₂	345,25 ± 31,8	365,1 ± 36,4	> 0,05
pH артериальной крови	7,43 ± 0,01	7,457 ± 0,008	> 0,05
HCO ₃ , ммоль/л	28,6 ± 1,23	26,33 ± 1,33	> 0,05
pCO ₂ артериальной крови, mmHg	38,5 ± 2,23	37,05 ± 2,01	> 0,05
pO ₂ артериальной крови, mmHg	77,1 ± 4,96	80,6 ± 10,6	> 0,05
Лактат артериальной крови, ммоль/л	1,38 ± 0,21	1,26 ± 0,22	> 0,05

Примечание. ИПХЧ — индекс периферической хеморефлекторной чувствительности.

восстановления самостоятельного дыхания). Наиболее статистически значимым предиктором восстановления самостоятельного дыхания в обеих группах пациентов являлась сохраненная периферическая хеморефлекторная чувствительность: чувствительность и специфичность ИПХЧ составили 78,57 (95 % ДИ 49,2–95,26) и 83,3 % (95 % ДИ 62,6–95,26) соответственно. Чувствительность и специфичность традиционного показателя успешности восстановления самостоятельного дыхания RSBI у данной когорты пациентов составили 69,23 (95 % ДИ 38,6–90,9) и 28,0 % (95 % ДИ 12,03–49,3) соответственно. Отличия ИПХЧ между группами сравнения статистически достоверны, по традиционному показателю RSBI статистически значимых различий нет (см. табл. 3). Площадь под ROC-кривой по ИПХЧ составила $0,8834 \pm 0,05$, что демонстрирует высокую чувствительность метода бинарной оценки прогноза отлучения пациентов от аппаратов ИВЛ. В свою очередь, площадь под ROC-кривой по RSBI у пациентов 1-й группы составила $0,5038 \pm 0,09$, что фактически близко к случайному результату и не позволяет получить достоверный прогноз восстановления самостоятельного дыхания у пациентов, находящихся на ИВЛ.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений во время проведения исследования не отмечено.

Обсуждение

Известно, что нормальной физиологической адаптационной реакцией при различных видах гипоксии является развитие компенсаторной гипервентиляции. Рефлекс появляется при рождении индивидуума, 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 в периоды критических и экстремальных воздействий. Дисфункция хеморецепторной чувствительности проявляется двумя основными вариантами:

- 1) активацией хеморефлекса с тахипноэ, развитием поверхностного дыхания в сочетании с симпатической гиперактивностью;
- 2) дезактивацией (снижение чувствительности) хеморефлекса без развития должного вентиляторного ответа на патологическое развитие гипоксии и гиперкапнии [2–4].

Определение хеморефлекторной чувствительности является актуальной задачей современных исследований [5–10]. С. Лее и соавт. (2017) получили сходные результаты при изучении демографических, клинических и физиологических показателей, влияющих на процесс восстановления самостоятельного дыхания при пролонгированной ИВЛ [11]. В исследовании пациенты ($n = 32$) были разделены на 2 группы — с успешным результатом восстановления самостоятельного дыхания и без такового. Пациенты в группе с безуспешным процессом восстановления самостоятельного дыхания были старше по возрасту: $82,5 \pm 10,3$ года против $70,6 \pm 15,3$ в группе успешного восстановления дыхания, $p = 0,034$. Авторы также не отметили достоверной разницы в успехе или неудаче восстановления самостоятельного дыхания по таким показателям, как уровни гемоглобина

и альбумина; частота развития пневмонии, инфаркта миокарда, гастроинтестинального кровотечения; а также по шкалам индекса массы тела и APACHE II. Наиболее значимым предиктором успешности отлучения пациентов от ИВЛ явилось соотношение изменения показателей минутной вентиляции ($\Delta V'E$) к парциальному напряжению углекислого газа в конце выдоха $\Delta PETCO_2$ (соотношение $\Delta V'E/\Delta PETCO_2$), которое исследовалось в функциональном нагрузочном тесте (гиперкапния). При значении $0,40 \pm 0,16$ выполнялось успешное отлучение от респиратора, а при $0,28 \pm 0,12$ л/мин mmHg восстановления самостоятельного дыхания не происходило ($p = 0,036$).

Можно заключить, что у отдельных пациентов с нормальными показателями ИПХЧ (сохраненный хеморефлекс) не наблюдается восстановления самостоятельного дыхания из-за влияния других патологических сдвигов функциональных систем организма (значительное угнетение функции центральной нервной системы — более низкий уровень сознания, наличие тяжелой степени сердечной недостаточности, возраста), у ряда пациентов с патологическим снижением ИПХЧ (нарушение хеморефлекторной чувствительности) наблюдается восстановление самостоятельного дыхания вследствие отсутствия тяжелых факторов коморбидности, на что, в частности, указывают значения чувствительности и специфичности ИПХЧ, которые находятся далеко от абсолютных величин.

Резюме основного результата исследования

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

Обсуждение основного результата исследования

Проведенное исследование с использованием функциональной нагрузочной пробы позволило выделить 2 типа ответа — с сохраненным хеморефлекторным ответом и его патологическим снижением. Установлено, что сохранение хеморефлекторной чувствительности (реакции) на нормобарическую гипоксию является главным фактором прогноза успешного восстановления самостоятельного дыхания пациентов.

Ограничения исследования

Немногочисленность групп обследования по данным тестам связана со сложностью, трудоемкостью и временными затратами на их выполнение. У пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии, часто развиваются клинические события, соответствующие критериям исключения пациентов из выборки.

Заключение

Сохранение или отсутствие периферической хеморефлекторной чувствительности имеет достоверную корреляцию с положительным и отрицательным прогнозом восстановления самостоятельного дыхания пациентов и дисконекции от проводимой ИВЛ. Не оказывают статистически значимого влияния на процесс отлучения па-

циентов от аппаратов ИВЛ ряд гематологических и биохимических показателей анализа крови (сывороточный альбумин; гемоглобин; число лейкоцитов, тромбоцитов; количество креатинина, билирубина, электролитов крови; концентрация основных показателей кислотно-щелочного состояния, С-реактивного белка), респираторные показатели (динамичный комплаенс легких, RSBI, респираторный индекс оксигенации), показатели глобальной и регионарной вентиляции легких, измеренные методом электрической импедансной томографии. Наиболее значимыми клиническими параметрами, помимо хеморефлекторной чувствительности, статистически достоверно затрудняющими процесс успешного восстановления самостоятельности дыхания, являются наличие сердечной недостаточности 2Б-III стадии, двусторонней полисегментарной пневмонии, дисфункции автономной нервной системы, а также уровень сознания, возраст, более высокие уровни давления вдоха и выдоха, установленные на респираторе.

Дополнительная информация

Источник финансирования. В рамках выполнения государственного задания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Кирячков Ю.Ю. — разработка цели, метода исследования, применение статистических методов анализа данных; Петрова М.В. — оптимизация подачи материала, формирование рубрики обсуждения полученных результатов; Логинов А.А. — непосредственное проведение функциональных нагрузочных тестов у пациентов и здоровых лиц; Скворцов А.Е. — регистрация спирограммы во время функциональной нагрузочной пробы; Парфёнов А.Л. — работа с литературными источниками, их перевод на русский язык, систематизация материала. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC, et al. The epidemiology of mechanical ventilation uses in the United States. *Crit Care Med.* 2010;38(10):1947–1953. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181ef4460.
2. Tubek S, Niewinski P, Reczuch K, et al. Effects of selective carotid body stimulation with adenosine in conscious humans. *J Physiol.* 2016;594(21):6225–6240. doi: 10.1113/JP272109.
3. Miller AJ, Sauder CL, Cauffman AE, et al. Endurance training attenuates the increase in peripheral chemoreflex sensitivity with intermittent hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017;312(2): R223–R228. doi: 10.1152/ajpregu.00105.2016.
4. Mansukhani MP, Wang S, Somers VK. Chemoreflex physiology and implications for sleep apnoea: insights from studies in humans. *Exp Physiol.* 2015;100(2):130–135. doi: 10.1113/expphysiol.2014.082826.
5. Toledo C, Andrade DC, Lucero C, et al. Contribution of peripheral and central chemoreceptors to sympatho-excitation in heart failure. *J Physiol.* 2017;595(1):43–51. doi: 10.1113/JP272075.
6. Andrade DC, Arce-Alvarez A, Toledo C, et al. Revisiting the physiological effects of exercise training on autonomic regulation and chemoreflex control in heart failure: does ejection fraction matter? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314(3):H464–H474. doi: 10.1152/ajpheart.00407.2017.
7. Iturriaga R. Carotid body ablation: a new target to address central autonomic dysfunction. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(6):53. doi: 10.1007/s11906-018-0849-z.
8. Zera T, Moraes DY, da Silva MP, et al. The logic of carotid body connectivity to the brain. *Physiology (Bethesda).* 2019;34(4):264–282. doi: 10.1152/physiol.00057.2018.
9. Keir DA, Duffin J, Millar PJ, Floras JS. Simultaneous assessment of central and peripheral chemoreflex regulation of muscle sympathetic nerve activity and ventilation in healthy young men. *J Physiol.* 2019;597(13):3281–3296. doi: 10.1113/JP277691.
10. Limberg JK. Glucose, insulin, and the carotid body chemoreceptors in humans. *Physiol Genomics.* 2018;50(7):504–509. doi: 10.1152/physiolgenomics.00032.2018.
11. Lee CS, Chen NH, Chuang LP, et al. Hypercapnic ventilatory response in the weaning of patients with prolonged mechanical ventilation. *Can Respir J.* 2017;2017:7381424. doi: 10.1155/2017/7381424.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

*Кирячков Юрий Юрьевич, д.м.н. [Yuri Y. Kiryachkov, MD, PhD,];

адрес: 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2 [address: 25, Build. 2, Petrovka str., Moscow 107031, Russian Federation]; e-mail: kiryachyu@yandex.ru, SPIN-код: 2726-8833, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5113-199X>

Петрова Марина Владимировна, д.м.н., профессор [Marina V. Petrova, MD, PhD, Professor];

e-mail: mail@petrovamv.ru, SPIN-код: 9132-4190, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>

Парфёнов Александр Леонидович, к.м.н. [Alexandr L. Parfenov, MD, PhD]; e-mail: alpar45@mail.ru,

SPIN-код: 5952-1959, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5012-0516>

Логинов Алексей Анатольевич [Anatoly A. Loginov]; e-mail: dr.loginovalexey@yandex.ru, SPIN-код: 1039-3461,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5080-3245>

Скворцов Артём Евгеньевич [Artem E. Skvortsov]; e-mail: artskvor@bk.ru, SPIN-код: 9944-6265,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0759-5054>