

## АВТОНОМНА ДИСФУНКЦИЯ, КАРДИОПУЛМОНАЛНО ТЕСТВАНЕ И МАСКИРАНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С НЕТЕЖКА ХРОНИЧНА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ

Ж. Чернева<sup>1</sup>, Р. Чернева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кардиологична клиника, Медицински институт на МВР – София

<sup>2</sup>Специализирана болница за активно лечение на белодробни болести "Св. София" – София

## AUTONOMIC DYSFUNCTION, CARDIO-PULMONARY PARAMETERS AND MASKED HEART FAILURE IN NON-SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Zh. Cherneva<sup>1</sup>, R. Cherneva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Hospital of the Ministry of Internal Affairs – Sofia

<sup>2</sup>University Hospital for Respiratory Diseases "Sv. Sofia" – Sofia

### Резюме.

**Въведение:** Автономната дисфункция (АД) и параметрите при кардиопулмоналното тестване (КПТ) се асоциират със сърдечна недостатъчност със запазена систолна функция (heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF) в общата популация. При пациенти с нетежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) тяхното клинично значение и връзка с маскираната HFpEF е неизяснено. **Цел:** Целта на проучването е да се определят връзката и клиничното значение на АД и кардиопулмоналните параметри с HFpEF при пациенти с нетежък ХОББ, които се оплакват от задух при усилие, без клинично изявено сърдечно-съдово заболяване (ССЗ) (исхемична болест, сърдечна недостатъчност, неконтролирана артериална хипертония). **Методи и резултати:** При 68 пациенти с нетежък ХОББ без изявено ССЗ е приложено КПТ. Проведена е ехокардиография в покой и 1-2 минути след натоварването. Пациентите са разделени на две групи въз основа на стрес-индуцираното съотношение E/e': пациенти с левокамерна диастолна дисфункция (ЛКДД) – E/e' > 15 (пациенти с маскирана HFpEF) и пациенти без стрес-ЛКДД (пациенти без маскирана HFpEF). Хронотропната недостатъчност включва намаления индекс на хронотропен отговор (ИХО < 80%) и невъзможността да се достигне таргетната сърдечна честота при натоварване. Неправилно възстановяване на сърдечната честота след натоварването (НВСЧ) (heart rate recovery – HRR) е налице при спадане на сърдечната честота в първата минута след преустановяването на натоварването под 12 удара/min. Унивариантен регресионен анализ показва връзка между маскирана HFpEF, НВСЧ,  $\dot{V}O_2$  (кислородната консумация),  $\dot{V}O_2$  at AT (кислородна консумация при анаеробен праг), кислороден пулс и  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  съотношението. Мултивариантен регресионен анализ установява, че НВСЧ е независим предиктор за маскирана HFpEF – OR 10.28; 95% CI (3.55-29.80). **Заключение:** Неправилното възстановяване на сърдечната честота след натоварването е единственият независим предиктор за маскирана HFpEF при пациенти с нетежък ХОББ. По-ниските нива на  $\dot{V}O_2$ , кислороден пулс, физическо натоварване, както и по-високото  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  съотношение се асоциират с маскирана HFpEF, като вероятно са нейно последствие, а не тригер.

### Ключови думи:

хронотропна недостатъчност, кардиопулмонално тестване, неправилно възстановяване на сърдечната честота, сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, хронична обструктивна белодробна болест

### Адрес

### за кореспонденция:

Д-р Жейна Влаева Чернева, Кардиологична клиника, Медицински институт на МВР, бул. „Ген Скобелев“ № 79, 1606 София, e-mail: jenicherneva@yahoo.com

### Abstract.

**Background:** Autonomic dysfunction (AD) and cardio-pulmonary exercise testing (CPET) parameters have been associated with masked heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in the general population. Their clinical significance for masked HFpEF in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is however elusive. **Aim:** The aim of the study was to determine the prevalence, correlation and clinical significance of AD and CPET with masked HFpEF, in non-severe COPD patients, complaining of exertional dyspnea, without clinically overt cardio-vascular (CV) comorbidities (ischaemic heart disease, heart failure, uncontrolled arterial hypertension). **Methods and results:** We applied CPET and echocardiography in 68 COPD subjects. Echocardiography was performed before CPET and 1-2 minutes after peak exercise. Patients were divided into two groups: patients with and without masked HFpEF. Peak E/e' – 15 was applied

as a cut-off. Chronotropic incompetence (CI) was assumed if both failure to reach the target heart rate (HR) on exercise and diminished heart rate reserve < 80% occurred. Abnormal HR recovery (HRR) was taken if the decline is less than 12 beats within the first minute after exercise cessation. Univariate regression showed association between masked HFpEF, HRR,  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}O_2$  at AT, oxygen pulse and  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope. The multivariate regression demonstrated HRR as the only independent predictor of masked HFpEF – OR 10.28; 95% CI (3.55-29.80). **Conclusion:** Abnormal HRR is the only independent predictor of masked HFpEF in non-severe COPD patients. Despite of being associated with masked HFpEF, the lower  $\dot{V}O_2$ , lower oxygen pulse, higher  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope and lower exercise load seem to be the consequences, rather than the triggers for it.

**Key words:** chronotropic intolerance, cardio-pulmonary exercise, abnormal heart rate recovery, heart failure with preserved ejection fraction, chronic obstructive pulmonary disease

**Address for correspondence:** Zheina Vlaeva Cherneva, MD, Medical Institute, Ministry of Interior, 79 “Skobelev” blvd., Bg – 1606 Sofia, e-mail: jenicherneva@yahoo.com

## ВЪВЕДЕНИЕ

Хронотропната недостатъчност (ХН) – невъзможността да се достигне таргетната сърдечна честота (СЧ) по време на натоварване, е показател за нарушен симпатиков отговор и представлява независим предиктор за сърдечно-съдово заболяване (ССЗ) [23, 24]. Възстановяването на сърдечната честота (heart rate recovery – HRR) през първата минута след натоварването (възстановителен период) отразява ефективността на парасимпатиковата нервна система. Нейното абнормно забавяне (спад на сърдечната честота < 12 уд./min) е индикатор за нарушен парасимпатиков отговор [21, 35]. Неправилното възстановяване на сърдечната честота и хронотропната недостатъчност са проява на автономна дисфункция. Тъй като тези два физиологични параметъри са предиктори за сърдечна смъртност в общата популация, те могат да бъдат използвани за стратифициране на сърдечно-съдовия риск и при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) [9, 19].

Липсват категорични данни относно нарушено възстановяване на сърдечната честота и хронотропната недостатъчност както при хипоксемични, така и при нормоксемични пациенти с ХОББ [15, 38]. Според различните проучвания тяхната честота варира между 56-86%. Още по-малко са данните относно връзката автономна дисфункция и сърдечно-съдова смъртност при пациенти с ХОББ.

Както АД, така и маскираната HFpEF са свързани с абнормен сърдечно-съдов отговор при КПТ и намален физически капацитет [20, 30]. Данните от различни проучвания са противоречиви по отношение на връзката между АД, КПТ и маскираната HFpEF в общата популация. Поради хетерогеността на различните групи пациенти, не са установени кои кардиопулмонални параметри и показатели за АД могат да са предиктори за маскирана HFpEF,

кои от тях са тригери и кои са резултат на патофизиологичните нарушения при маскирана HFpEF. Тъй като и двете патологични състояния са чести при ХОББ, тяхната честота е от клинично значение при тази група пациенти [15, 18, 32, 33]. Имайки предвид това, си поставихме следните цели: 1) да се определи честотата на АД при пациенти с нетежък ХОББ без изявено ССЗ, които се оплакват от задух при физическо усилие; 2) да се анализира връзката на АД с HFpEF; 3) да се определят кардиопулмоналните параметри и тяхната връзка с HFpEF; 4) да се определи клиничното значение на АД и КПТ за HFpEF.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### *Пациенти и протокол на проучването*

Това е проспективно проучване, проведено при 224 пациенти с ХОББ, които са в стабилно клинично състояние, хоспитализирани в Университетската болница за белодробни заболявания “Св. София” – София. Всички пациенти са със задух при усилие, без изяви сърдечно-съдови заболявания, но само 163-ма от тях са с нетежък ХОББ – ФЕО1 > 50%. Като вземе под внимание предварително определените изключващи критерии, само 68 от тях са включени в проучването.

Изключващите критерии са: 1) ФИ < 50%; 2) ЛКДД в покой повече от I степен; 3) ехокардиографски данни за пулмонална хипертония; 4) клапна болест; 5) известна кардиомиопатия; 6) тежка неконтролирана артериална хипертония (систолично артериално налягане > 180 mm Hg и диастолично артериално налягане > 90 mm Hg); 7) предсърдно мъждене или малигнена камерна аритмия; 8) прием на бета-блокери; 9) исхемична болест на сърцето; 10) анемия; 11) захарен диабет; 12) рак; 13) хронично бъбречно заболяване; 14) скорошна гръдна или коремна операция; 15) скорошна екзацербация

(през последните 3 месеца); 16) промяна в терапията (през последните 3 месеца).

Изследването е проведено през периода април 2017-април 2018 г. и е одобрено от Етичната комисия към Медицинския университет – София (протокол 5/12.03.2018). Всички пациенти са запознати с целта на проучването, с неговата научна насоченост, както и че част от данните ще бъдат представяни на научни форуми. При всички пациенти са преустановени инхалаторните бронходилататори ( $\beta_2$ -агонисти и антихолинергици) 24 часа преди КПТ. Нито един от тях не е използвал амбулаторно кислородолечение или неинвазивна вентилация с позитивно налягане.

### Изследвания

#### Функционално изследване на дишането.

Всички изследвани лица са преминали през клиничен преглед, както и през следните изследвания: рентгенография, спирометрия, електродиограма, ехокардиография. Пациентите, които са отговаряли на изключващите критерии, са направили спирометрия, както и тест с натоварване. И двете изследвания са проведени на Vyntus, Carefusion, Германия, следвайки общоприетите изисквания. Спирометрията е осъществена след бронходилататорен тест – приложени са 400  $\mu$ g салбутамол. Съобразно критериите на Европейското дружество по белодробни болести съотношението *форсиран експираторен обем за 1 секунда/форсиран витален капацитет* < 70% се приема като гранична стойност за диагнозата ХОББ [26]. Само пациенти с лека/умерена по степен на тежест обструкция (ФЕО1 > 50%) са допуснати до участие в изследването. Степените на тежест на ХОББ са съобразени с критериите на GOLD [12].

**Протокол на кардиопулмонално тестване (КПТ).** Всички пациенти са подложени на симптом-лимитирано кардиопулмонално тестване с поетапно натоварване, съгласно изискванията [13]. Пациентите дишат през ороназална маска (Hans Rudolf 7450 SeriesV2™ Mask, CareFusion). Анализът на газовете е направен на принципа "дишане след дишане" (Vyntus, CareFusion) в състояние на покой по време на загряващата фаза, както и при поетапното натоварване. Изследването е проведено в изправено състояние, на колело след клиничен преглед и след спирометрия. Осъществени са обемна и газова калибрация преди началото на всяко изследване. Клиничното мониториране на пациентите включва стандартна електрокардиограма по време на цялото тестване; мануално измерване на артериалното налягане; измерване на сърдечната честота – в началото и края на всяка фаза от тестването. Артериална кръв (240  $\mu$ L) е взета в

покой и след натоварването, след което веднага е изследвана чрез анализатор/оксиметър (ABL700, Radiometer, France).

Използван е РАМП протокол. След 2-минутно каране на колело без натоварване (фаза на покой – 0 W), последва триминутна фаза на загряване (20 W). Фазата на натоварване се състои от двуминутни интервали на покачване на натоварването с по 20 W. Пациентите са инструктирани да карат колелото с честота 60-65 оборота за минута. Постигнатото усилие се приема за максимално, ако са изпълнени поне 2 от следните критерия, съгласно изискванията на *Американското торакално дружество/Американската колегия по респираторна медицина* [1]: постигната е предвидената максимална сърдечна честота; постигнато е максималното предвидено натоварване;  $V'E/V'O_2 > 45$ ; RER > 1.10.

Приложен е *дишане след дишане* анализ за определяне на състава на издишаните газове. Пиковите стойности на кислородната консумация, на отделения въглероден диоксид и вентилаторната ефективност са представени чрез най-високите средни стойности, получени по време на последната фаза на натоварване. Пиковата стойност на респираторния квотиент е изчислена въз основа на тези стойности. За оценка на задуха и наличието на болка в крайниците е ползвана модифицираната скала на Борг. Максималната сърдечна честота (МСЧ) е изчислена по формулата:

$$МСЧ = 220 - \text{възрастта.}$$

Таргетната сърдечна честота (ТСЧ) е определена като 80% от МСЧ. Възстановяването на сърдечната честота (ВСЧ) е изчислено като разлика между сърдечната честота на върха на натоварването и по време на първата минута в периода на възстановяване. Като гранична стойност за ВСЧ е приета < 12 уд./min [35]. Индексът на хронотропен отговор (ИХО) е определен по формулата:

$$ИХО = \frac{\text{пикова СЧ} - \text{СЧ в покой}}{\text{((220-възрастта) - СЧ в покой)}} \times 100\%$$

Индексът на хронотропен отговор не зависи от възрастта и физическия капацитет и е самостоятелен предиктор за сърдечно-съдова смъртност [24]. ХН се приема при едновременната неспособност за достигане на ТСЧ и ИХО под 80% [15]. Вентилаторният резерв е изчислен като (максималната волева вентилация – пикова вентилация)/максимална волева вентилация x 100. Максималната волева вентилация е изчислена по формулата ФЕО1 x 35.

### Ехокардиографски методи

Стандартните структурни и хемодинамичните параметри на двете камери са определени чрез едно-, двуразмерна и доплер-ехокардиография – пулсов (PWD) и тъканен доплер (TDI). Систолната

функция на лявата камера е оценена по метода на Simpson. Левокамерната диастолна дисфункция е определена според ръководствата на Американското дружество по ехокардиография и Европейската асоциация на сърдечно-съдова образна диагностика от 2016 г. [28]. За определяне на съотношението  $E/A$  е използван PWD и за измерване на  $e'$  – TDI. Определена е средната стойност на  $e'$ , измерена от медиалната и латералната страна на митралния анулус. Пиковата стойност на съотношението  $E/e' > 15$  е приета като показател за левокамерна диастолна дисфункция – маскирана HFpEF.

### Статистически анализ

За представяне на клиничните и демографските данни е приложена дескриптивна статистика. Тестът на Колмогоров-Смирнов е използван, за да се определи видът на разпределение в извадката. Количествените променливи са представени като медиана и интерквартилен обхват, когато липсва нормално разпределение; при наличие на такива данни са представени като средна и стандартно отклонение. Категорийните променливи са представени като пропорции. Сравнени са данните на пациентите със и без левокамерна диастолна дисфункция. При наличие на количествени променливи с правилно разпределение е използван тестът на Student за независими извадки. U-тестът на Mann-Whitney е използван в останалите случаи. Категорийните променливи са сравнени с помощта на  $\chi^2$ -теста или на точния тест на Fisher. За определяне на връзката между параметрите на КПТ и АД с маскирана HFpEF е приложен унивариантен регресионен анализ. Възрастта, ФЕО1 и БМИ са ползвани като коварианти. Определено е съотношението на шансовете (OR) и 95% доверителен интервал. След това е използван мултивариантен логистичен регресионен анализ чрез прилагането на метод със стъпка напред за определяне на независимите предиктори на маскирана HFpEF. Построени са РОК криви с цел определяне на чувствителността и специфичността на предикторите за стрес-индуцирано повишаване на съотношението  $E/e' > 15$  (маскирана HFpEF).

За статистически значима се приема стойността на  $p$  под 0.05. Използван е статистическият пакет на SPSS® 13.0 Software (SPSS, Inc, Chicago, Ill).

## РЕЗУЛТАТИ

**Демографски и клинични характеристики на пациентите със и без HFpEF.** Пациентите, участвали в изследването, са от кавказки произход, на средна възраст  $62.9 \pm 7.5$  години. Участниците са

разделени на две групи в зависимост от наличието на стрес-индуцирана ЛКДД ( $E/e' > 15$ ): пациенти със и без HFpEF. Двадесет и един от пациентите са без HFpEF, останалите 47 са с маскирана HFpEF. Пациентите не са се различавали значимо по демографски и клинични данни (табл. 1). Въпреки липсата на статистически значима разлика, честотата на маскирана HFpEF е по-голяма в групата с напреднал ХОББ. При пациентите с лек ХОББ (ФЕО1  $> 80\%$ ) маскираната HFpEF е равномерно разпределена – 7 със спрямо 9 без HFpEF. За разлика от тях, при пациентите с умерен ХОББ (80%  $>$  ФЕО1  $> 50\%$ ) честотата на маскирана HFpEF е доста по-голяма от тези без HFpEF, съответно 40/12 (табл. 1).

**Лимитиращи фактори при КПТ при пациенти със и без HFpEF.** Според критериите на Американското торакално дружество/Американската колегия по респираторна медицина натоварването е максимално при всички пациенти. По-голямата част от общата група пациенти – 51/68 (75%), преустановява натоварването поради задух. При пациентите с HFpEF задухът е водещ лимитиращ фактор – 46/47 (98%). При пациентите без HFpEF задухът е причина за преустановяване на натоварването само при 5/21 (24%). Изчерпан дихателен резерв е установен само при 17/47 (36%) от пациентите с HFpEF и само при 1/21 (4%) от тези без HFpEF. Болката в краката е регистрирана като симптом-лимитиращ фактор при 17/68 (25%) от общата група пациенти. Нейната честота при тези с HFpEF 1/47 (2%) е сравнително по-ниска от тази при пациентите без маскирана HFpEF – 16/21 (76%).

**Ехокардиографски, сърдечно-съдови и дихателни параметри при пациенти със и без HFpEF.** Ехокардиографските характеристики на двете групи са представени в табл. 2. Ехокардиографските параметри в покой са сходни и за двете групи – със/без маскирана HFpEF.

Вентилаторните и сърдечно-съдовите параметри по време на натоварване са представени в табл. 3 и 4. Пациентите с маскирана HFpEF са с по-ниска честота на автономна дисфункция – 67%. ХН е на лице при 7 (33%) от пациентите в тази група; НВСЧ – при 13 (62%) от пациентите, а 6 (29%) са едновременно с ХН и НВСЧ. По-голяма част от лицата без маскирана HFpEF – 16 (76%), преустановяват натоварването поради болка в крака и само 5 (24%) – поради задух. Тези пациенти са постигнали по-висок праг на натоварване; имали са по-висока пикова минутна вентилация, по-висок кислороден пулс, по-висока обща кислородна консумация, както и по-висока кислородна консумация към момента на достигане на анаеробния праг.

**Таблица 1. Антропометрични и клинични показатели, параметри за автономна дисфункция при пациентите със и без маскирана HFpEF**

	Пациенти без маскирана HFpEF (21)	Пациенти с маскирана HFpEF (47)	p-value
Демографски данни			
Възраст, години	56.87 ± 5.79	60.79 ± 5.87	0.767*
Мъже: жени	16:5	44:3	0.378‡
Давност на ХОББ	8.89(6.76-10.43)	9.63 (6.91-11.48)	0.349‡
Пакетогодини	25.78 (23.63-31.74)	27.03 (26.43± 32.77)	0.098‡
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.79 (25.82-33.08)	27.81 (24.71-33.54)	0.817†
Медикаменти при изписването			
LABA, n (%)	10 (48%)	13 (28%)	0.187‡
LAMA, n (%)	11 (52%)	19 (40%)	0.097‡
LABA + LAMA, n (%)	–	15 (32%)	0.521‡
Инхибитори на ангиотензин конвертиращ ензим, n (%)	15 (71%)	38 (81%)	0.814‡
Диуретици, n (%)	9(43%)	39 (83%)	0.329‡
Вентилаторни показатели			
ФВК, l/min	4.72 (4.58-5.74)	4.27 (4.13-5.28)	0.069†
ФЕО1 1, l/min	3.27 (3.02-3.47)	2.98 (2.86-3.12)	0.317†
ФЕО1/ФВК%	69.27 (60.45-65.93)	69.78 (59.09-69.24)	0.583 †
GOLD стадии			
GOLD I, n (%)	9 (56%)	7 (44%)	0.701†
GOLD II, n (%)	12 (23%)	40 (77%)	0.435 †
АКР			
pO <sub>2</sub> , mm Hg	97.76 (94.52-98.14)	96.72 (94.78-97.28)	0.061†
pCO <sub>2</sub> , mm Hg	34.83 (31.47-35.73)	36.91 (35.02-39.87)	0.065†
Честота на АД			
Хронотропна недостатъчност, n (%)	7 (33%)	29 (62%)	0.075‡
Неправилно възстановяване на СЧ през 1-вата минута, уд./min	13 (62%)	48 (98%)	0.095‡

\*Тест на Стюдънт; †Mann-Whitney U тест; ‡ chi square тест; §Съкращения: HFpEF – сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; СЧ – сърдечна честота; GOLD – Общоприета инициатива при обструктивна белодробна болест; LABA – дългодействащ β<sub>2</sub>-агонист; LAMA – дългодействащ антихолинергичен инхалатор; АД – автономна дисфункция

**Таблица 2. Ехокардиографски параметри при пациентите със и без маскирана HFpEF**

	Пациенти без маскирана HFpEF (21)	Пациенти с маскирана HFpEF (47)	p-value
ЛК структурни параметри			
Септум, mm	11.00 (10-13)	12.00 (11-13)	0.887*
Задна стена, mm	11.05 (10.75-12)	12.00 (11-13)	0.921*
ЛК функционални параметри в покой			
ФИ, %, Simpson	64.50 (61-66)	61.00 (57-66)	0.653*
E/A съотношение	0.89 (0.75-1.25)	0.75 (0.65-0.90)	0.520*
E/e' съотношение	6.46 (6.05-8.33)	6.97 (5.76-9.15)	0.456*
ЛК функционални параметри след натоварване			
E/A съотношение	1.25(0.8-1.50)	1.53 (1.25-1.86)	0.043*
E/e' съотношение	8.07 (6.7-9.6)	17.43 (15.71-19.46)	0.036*

\*Mann-Whitney U тест; § Съкращения: HFpEF – сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване

Таблица 3. Сърдечно-съдови параметри на върха на натоварването при пациентите със и без маскирана HFpEF

	Пациенти без маскирана HFpEF (21)	Пациенти с маскирана HFpEF (47)	p-value
Показатели в покой			
СЧ в покой, уд./min	75 (63-87)	82 (68-96)	0.261†
Пикова СЧ, уд./min	149 (142-156)	125 (107-143)	0.048†
ИХО	76.32 (67.54-87.38)	55.0 (41.32-70.61)	0.016†
СЧ от максималната, %	86.7 (82.48-93.69)	77.84 (71.24-88.72)	0.146‡
Използваемост на сърдечен резерв, %	79.06 (70.14-88.21)	56.97 (42.18-81.94)	0.984‡
O <sub>2</sub> пулс ml/y	11.7 (10.0-12.4)	10.2 (10-11.6)	0.037†
След натоварване			
ВСЧ през 1-вата минута, уд./min	16.5 (14-18)	9.5 (6-10)	0.021†

† Mann-Whitney U тест; ‡ chi square тест; § Съкращения: HFpEF – сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; СЧ – сърдечна честота; ВСЧ – възстановяване на сърдечната честота; ИХО – индекс на хронотропен отговор.

Таблица 4. Вентилаторни показатели на върха на натоварването при пациентите със и без маскирана HFpEF

	Пациенти без маскирана HFpEF (21)	Пациенти с маскирана HFpEF (47)	p-value
Пиково натоварване, W	97.8 (94.89-118)	89.12 (85.88-98.47)	0.032†
Пикова VE, l/min	72.54 (61.09-84.97)	54.68 (48.17-53.04)	0.019†
Пикова V'O <sub>2</sub> , ml/kg/min	23.78 (21.98-24.97)	18.31 (15.72-19.56)	0.039†
AT, V'O <sub>2</sub> , ml/kg/min	16.0 (15.0-16.6)	12.1 (10.6-14.1)	0.047†
Пиков RER	1.2 (1.1-1.3)	1.2 (1.1-1.3)	0.758†
Пикова VE/VCO <sub>2</sub> slope	26.58 (23.81-30.68)	31.45 (27.24-33.68)	0.034†
Пикова Sat%	95 ± 2	94 ± 1	0.089†
Оценка на задуха по Borg	4 (3-7)	4 (3-5)	0.621†
Оценка на болка в крайниците по Borg	4 (4-7)	4 (3-5)	0.098†

†Mann-Whitney U тест; ‡ chi square тест; § Съкращения: HFpEF – сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; O<sub>2</sub> pulse – кислороден пулс; VE – минутна вентилация; RER – респираторен quotиент; V'O<sub>2</sub> – кислородна консумация; VE/VCO<sub>2</sub> slope – вентилаторна ефективност; AT – анаеробен праг

АД е налице при значителен процент от пациентите с маскирана HFpEF – 46 (98%); ХН има при 29 (62%); НВСЧ при 46 (98%), като 27 (48%) от пациентите са показали едновременно ХН и НВСЧ. Задухът е лимитиращ фактор за преустановяване на теста при 98% от пациентите. Само 1 е с болка в крака.

СЧ в покой не се е различавала съществено между двете групи. Таргетна СЧ не е достигната при 7 (33%) от пациентите без HFpEF. Медианата на коефициента на използваемост на сърдечния резерв при тези лица е 79.06 (70.14-88.21). Таргетна СЧ не е постигната при 29 (62%) от пациентите с маскирана HFpEF, като последните са имали медиана на коефициента на използваемост на сърдечния резерв 56.97 (42.18-81.94).

**Клинични предиктори за HFpEF.** Унивариантният регресионен анализ показва връзка

между сърдечната недостатъчност със запазена фракция на изтласкване с пиковата кислородна консумация при анаеробния праг, с пиковата обща кислородна консумация, с VE/VCO<sub>2</sub> съотношението, с кислородния пулс и възстановяването на сърдечната честота (табл. 5). Мултивариантният логистичен регресионен анализ показва, че единственият независим предиктор за HFpEF е НВСЧ – отношение на шансовете (OR) – 10.28; 95% доверителен интервал (3.550-29.800). Въз основа на РОК анализа най-добрата гранична стойност за разграничаването на маскирана HFpEF е спад на СЧ < 10 уд./min в първата минута на възстановителната фаза (чувствителност – 88.14%; специфичност – 58.06%; площ под кривата (AUC) 0.749; 95% доверителен интервал (0.638-0.860).

**Таблица 5. Унивариантен и мултивариантен регресионен анализ между КПТ параметри и показателите за АД със стрес  $E/e' > 15$**

Унивариантен регресионен анализ	p-value	OR	95% ДИ
Пиково натоварване, W	0.730	1.481	1.232-1.780
Пикова VE, l/min	0.287	1.838	1.384-2.487
Пикова $V'O_2$ , ml/kg/min	0.048	19.731	18.521-21.014
AT, $V'O_2$ , ml/kg/min	0.021	3.827	2.043-7.146
Пиков RER	0.943	0.989	0.821-1.272
Пикова VE/ $VCO_2$ slope	0.026	4.702	1.732-13.240
СЧ в покой, уд./min	0.737	21.56	1.232-38.987
Пикова СЧ, уд./min	0.382	0.735	0.514-0.973
ИХО	0.061	0.714	0.076-0.820
$O_2$ пулс, ml/y	0.032	2.329	0.204-28.697
ВСЧ на 1 мин, уд./min	0.041	9.031	1.322-63.738
Мултивариантен регресионен анализ			
ВСЧ на 1 мин, уд./min	0.017	10.286	3.550- 29.800

Съкращения: HFpEF – сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване;  $O_2$  пулс – кислороден пулс; VE – минутна вентилация; RER – респираторен квотиент;  $V'O_2$  – кислородна консумация; VE/ $VCO_2$  slope – съотношение VE/ $VCO_2$ ; AT – анаеробен праг; СЧ – сърдечна честота; ВСЧ – възстановяване на сърдечната честота; ИХО – индекс на хронотропен отговор; ДИ – доверителен интервал; OR – отношение на шансовете

## ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от нашето проучване показват: 1) висока честота на HFpEF при пациенти с нетежък ХОББ без изявено ССЗ, които се оплакват от задух при физическо усилие – 69%; 2) висока честота на автономна дисфункция (АД) – неправилното възстановяване на сърдечната честота (90%) и хронотропна недостатъчност (53%) при нетежък ХОББ; 3) АД е по-честа при HFpEF; 4) пиковата кислородна консумация ( $V'O_2$ ), кислородната консумация при анаеробен праг ( $V'O_2$  at AT), съотношението  $VE/VCO_2$ , кислородният пулс и възстановяването на сърдечната честота корелират с маскираната HFpEF (стрес- $E/e' > 15$ ); 5) неправилното възстановяване на сърдечната честота е единственият независим предиктор за (стрес  $E/e' > 15$ ) – маскирана HFpEF.

Това е първото проучване, при което са приложени комбинирано стрес-ехокардиография и кардиопулмонално тестване с цел диагностициране и определяне на честотата на маскираната HFpEF при пациенти с нетежък ХОББ без изявено ССЗ, които имат задух при физическо усилие. Ние не можем да сравним резултатите си с други изследвания при пациенти с ХОББ, тъй като повечето от тях описват честотата на диастолната дисфункция в покой [8, 17, 22]. Според нашите данни маскираната HFpEF при пациентите с нетежък ХОББ е 69%.

Нашите резултати се различават от тези при други групи пациенти. Nedeljkovic и сътр. са провели стрес-ехокардиография при 87 пациенти с

хипертония и задух при физическо усилие, при нормална левокамерна функция. Те са установили по-ниска честота – около 9,2% на маскирана HFpEF [30]. Kaiser и сътр. са изследвали 87 пациенти със задух при усилие и са установили  $E/A < 0,75$  при 9% [20].

По-високата честота на маскирана HFpEF в изследваната от нас група пациенти с ХОББ потвърждава, че ХОББ е независим предиктор за съдова увреда [10, 31]. ХОББ се асоциира с повишена артериална ригидност и миокардна фиброза дори при липса на изявено сърдечно-съдово заболяване [2, 36]. Връзката между левокамерната диастолна дисфункция и хроничната обструктивна белодробна болест е сложна и вероятно е резултат от различни механизми – механични/функционални (влошаване на форсирания експираторен обем – ФЕО1, емфизем, свръхраздуване) [7], биологични (системно възпаление, хипоксемия, ендотелна дисфункция) [25, 27] и неврохуморални (повишена симпатikusова активност) [3].

Патофизиологичните фактори, водещи до диастолна дисфункция при пациенти с ХОББ, са свързани с нарушения на левокамерната разтегливост и релаксация. Диастолната дисфункция може да ограничи левокамерното пълнене и аеробния капацитет, независимо от левокамерната функция [5]. Тъй като повечето от пациентите с HFpEF са асимптоматични, натоварването при физическо усилие показва скритите нарушения на диастолната функция, които не могат да се установят в покой [11, 16].

Стрес-ехокардиографията е важна за диагностицирането, особено при пациенти с ХОББ, където задухът от сърдечен произход трудно се разграничава от този с белодробен. Диастолната дисфункция може да бъде независим лимитиращ фактор за физическа активност и да повлияе прогнозата на ХОББ.

От клинична гледна точка е важно наличието на висок процент маскираната HFpEF при пациенти с ХОББ, като много често последната остава скрита поради това, че задухът при усилие се асоциира с белодробното заболяване. Въпреки това само 36% от пациентите с ХОББ и маскирана HFpEF и 4% от тези без HFpEF са с намален дихателен резерв. Това показва, че маскираната HFpEF при нетежък ХОББ допринася за задуха при усилие и намаления физически капацитет, което потвърждаваме и ние с нашите резултати. Пациентите с ХОББ и маскирана HFpEF са достигнали по-малка степен на натоварване при КПТ; по-ниска пикова кислородна консумация ( $VO_2$ ), по-нисък кислороден пулс и по-високо съотношение  $VE/CO_2$ . Те са били с по-голяма честота на неправилно възстановяване на СЧ след натоварването в сравнение с тези без маскирана HFpEF.

Подобна хипотеза потвърждават и нашите резултати. Пациентите с HFpEF в нашето проучване достигат по-ниска степен на натоварване; по-ниски стойности на пикова  $VO_2$ , по-ниски стойности на кислороден пулс и по-високи стойности на съотношението  $VE/CO_2$ . Те показват в по-голям процент неправилно възстановяване на сърдечната честота и хронотропна недостатъчност в сравнение с тези без стрес-индуцирано  $E/e' > 15$ . Резултатите ни съвпадат с тези на предходни проучвания при пациенти с HFpEF. Nedeljkovic и сътр., подобно на нашите резултати описват по-ниски нива на натоварване, по-ниска кислородна консумация и намалена вентилаторна ефективност при пациенти с хипертония, стрес-ЛКДД и данни за задух при усилие [30]. Guazzi et al. доказват връзка между диастолната дисфункция, пиковата кислородна консумация, вентилаторната ефективност и сърдечния резерв [14]. Чрез приложените статистически анализи те установяват, че спадането на сърдечната честота в първата минута след преустановяване на натоварването е с най-добра предиктивна стойност за стрес-диастолна дисфункция.

Патофизиологичните механизми, обясняващи връзката между кардиопулмоналните показатели и стрес- $E/e'$  отношението, са различни. Абнормното повишение на съотношението  $VE/CO_2$  може да е резултат на нарушенията между вентилацията и перфузията [6, 34, 40]. Намалените стойности на  $PetCO_2$  и пиковите стойности на  $VO_2$  съответстват с повишено налягане на белодробното съдово русло

– състояние, което може да предшества левокамерната диастолна дисфункция [4, 39, 41]. Увеличаването на белодробното налягане води до нарушение на газовата обмяна и отношението вентилация-перфузия по време на натоварване, които се проявяват в по-голяма степен при пациенти с HFpEF и ХОББ. Наслагването на различни патофизиологични механизми при пациенти с ХОББ и HFpEF допълнително увеличава усещането за задух.

По-ниските нива на пикова кислородна консумация и кислороден пулс са индиректен показател за намален сърдечен дебит. Намаленият къмплайънс, характерен за маскираната HFpEF, може да доведе до нарушен кардиоваскуларен отговор, особено при физическо натоварване. Stein et al., доказват връзката между диастолната дисфункция и увеличаване симпатиков отговор при пациенти със сърдечна недостатъчност [37]. При тези пациенти вентилаторните нарушения по време на натоварване биха могли да бъдат резултат и от автономна дисфункция – повишен симпатиков отговор [29]. Високата честота на автономна дисфункция при пациенти с ХОББ може да обясни връзката между неправилното възстановяване на сърдечната честота след натоварването и наличието на HFpEF [15, 38].

## НЕДОСТАТЪЦИ НА ПРОУЧВАНЕТО

Недостатък на проучването е малкият брой пациенти. Въпреки това според нашите познания то е първото, при което се анализира връзката стрес-ехокардиография–кардиопулмонално тестване–автономна дисфункция при пациенти с нетежък ХОББ и маскирана HFpEF. За валидиране на описаните резултати са необходими още изследвания при различни групи пациенти с ХОББ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки че е невъзможно да се определи тежестта на всеки един патофизиологичен механизъм, автономната дисфункция, повишеното пулмонално артериално налягане, динамичната хиперинфлация и свързаните с ХОББ вентилация-перфузия нарушения са възможни фактори, които обясняват връзката диастолна дисфункция – нарушен кардиовентилаторен отговор при натоварване-автономна дисфункция при пациенти с ХОББ и HFpEF. Неправилното възстановяване на сърдечната честота след натоварването е единственият независим предиктор за маскирана HFpEF при пациенти с нетежък ХОББ. По-ниските нива на кислородна консумация ( $VO_2$ ), кислороден пулс, физическо натоварване, както и по-високото  $VE/CO_2$  съотношение се асоциират с маскирана HFpEF, като вероятно са нейно последствие, а не тригер.



Не е деклариран конфликт на интереси

### Библиография:

1. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(2):211-277.
2. Anderson WJ, Lipworth BJ, Rekhraj S, et al. Left ventricular hypertrophy in COPD without hypoxemia: the elephant in the room. *Chest* 2013;143:91-7.
3. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, et al. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest* (2005);128:3618-25.
4. Arques S, Roux E, Luccioni R. Current clinical applications of spectral tissue Doppler echocardiography (E/E' ratio) as a non-invasive surrogate for left ventricular diastolic pressures in the diagnosis of heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:16.
5. Aurigemma GP and Gaasch WH. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004;351: 1097-1105.
6. Banning AP, Lewis NP, Northridge DB, et al. Perfusion/ventilation mismatch during exercise in chronic heart failure: An investigation of circulatory determinants. *Br Heart J* 1995;74: 27-33. 36.Reindl I, Wernecke KD, Opitz C, et al. Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: Possible role of pulmonary vasoconstriction. *Am Heart J* 1998; 136: 778-785.
7. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010;362:217-27.
8. Caram LM, Ferrari R, Naves CR, et al. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics (Sao Paulo)*. (2013); 68(6): 772-77.
9. Curtis BM and O'Keefe JH Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 45-54.
10. Fisk M, McEniery CM, Gale N, et al. Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Large Case-Controlled Study. *Hypertension* 2018;71:499-506.
11. Gibby C1, Wiktor DM, Burgess M, et al. Quantitation of the diastolic stress test: Filling pressure vs. diastolic reserve. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14: 223-227.
12. GOLD strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Executive summary update 2018. Available at: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
13. Guazzi M, Arena R, Halle M, et al. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation* 2016;133:694-711.
14. Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1883-90.
15. Gupta M, Bansal V and Chhabra S. Abnormal heart rate recovery and chronotropic incompetence on exercise in chronic obstructive pulmonary disease *Chronic Respiratory Disease* 2013;10(3):117-126.
16. Ha JW1, Oh JK, Pelliikka PA, et al. Diastolic stress echocardiography: A novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18: 63-68.
17. Huang Y, Feng Y, Zhang J, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients. *Clinical Interventions in Aging* 2015;10:81-87.
18. Hulo S, Inamo J, Dehon A, et al. Chronotropic incompetence can limit exercise tolerance in COPD patients with lung hyperinflation *International Journal of COPD* (2016);11 2553-2561.
19. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, et al. Heart rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352: 1951-1958.
20. Kaiser T, Debapriya D. Can Diastolic Dysfunction Be Identified on cardiopulmonary Exercise Testing. *Chest* 2017; 152: 976.
21. Kannankeril PJ, Le FK, Kadish AH, et al. Parasympathetic effects on heart rate recovery after exercise. *J Investig Med* 2004; 52: 394-401.
22. Kubota Y, Asai K, Murai K, et al. COPD advances in left ventricular diastolic dysfunction. *International Journal of COPD* (2016);11: 649-655.
23. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, et al. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999; 281: 524-529
24. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, et al. Impaired heart rate response to graded exercise: prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham heart study. *Circulation* 1996; 93:1520-1526.
25. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax* 2011;66:769-74.
26. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. *Eur Respir J*. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319-38.
27. Mills NL, Miller JJ, Anand A, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax*. 2008;63:306-11.
28. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2016;17:1321-1360.
29. Narkiewicz K, Pesek CA, van de Borne PJH, Kato M, Somers VK. Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure. *Circulation* 1999
30. Nedeljkovic I, Banovic M, Stepanovic J, et al. The combined exercise stress echocardiography and
31. Neilan TG, Bakker JP, Sharma B, et al. T1 measurements for detection of expansion of the myocardial extracellular volume in chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Cardiol* 2014; 30:1668-75
32. Pella G, Calzi M, Pinelli S, et al. Left ventricular structure and remodeling in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1015-1022.
33. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 29-34.
34. Reindl I, Wernecke KD, Opitz C, et al. Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: Possible role of pulmonary vasoconstriction. *Am Heart J* 1998; 136: 778-785.
35. Savonen KP, Lakka AT, Laukkanen JA, et al. Heart rate response during exercise test and cardiovascular mortality in middle-aged men. *European Heart Journal* 2006;27(5):582-588.
36. Schoos M, Dalsgaard M, Kjærgaard J et al. Echocardiographic predictors of exercise capacity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013;13:32-45.
37. Stein PK, Tereshchenko L, Domitrovich PP, et al. Diastolic dysfunction and autonomic abnormalities in patients with systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:364-369.
38. Stewart AG, Waterhouse JC and Howard P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1991; 4: 1207-1214.
39. Straburzynska-Migaj E, Szyszka A, Trojnaraska O, et al. Restrictive filling pattern predicts pulmonary hypertension and is associated with increased BNP levels and impaired exercise capacity in patients with heart failure. *Kardiol Pol* 2007;65: 1049-105
40. Wada O, Asanoi H, Miyagi K, et al. Importance of abnormal lung perfusion in excessive exercise ventilation in chronic heart failure. *Am Heart J* 1993; 125: 790-798.
41. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, et al. Endtidal PCO2 abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005;127:1637-1646.