

Государственное бюджетное образовательное учреждение
«Челябинская государственная медицинская академия
Министерства здравоохранения и социального развития»

Областное государственное учреждение здравоохранения
Центр организации специализированной медицинской помощи
Челябинский государственный институт лазерной хирургии

На правах рукописи

Астахов Алексей Арнольдович

АДАПТАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ВАРИАНТАХ АНЕСТЕЗИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ РЕАНИМАЦИОННОГО ОТДЕЛЕНИЯ

диссертация
на соискание учёной степени доктора
медицинских наук

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

Научный консультант –
доктор медицинских наук Зислин Борис Давидович
доктор медицинских наук, профессор Давыдова Надежда Степановна

Екатеринбург – 2012 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	10
Глава 1. Обзор литературы.....	22
1.1.1 Адаптационный синдром	22
1.1.2 Адаптация	24
1.2.1 Хирургическая стресс-реакция	31
1.2.2 Адекватная и неадекватная реакция адаптации.....	33
1.3.1 Мера регуляции определяет норму и патологию	34
1.3.2. Вариабельность – мера адаптации	35
1.4.1 Методика изучения адаптивных реакций гемодинамики.....	36
1.5.1 Вегетативная нервная система и ритм сердца.....	36
1.5.2 Нейрогенная многоуровневая модель регуляции сердечного ритма.....	46
1.6.1 Нестационарные процессы вариабельности сердечного ритма	47
1.6.2 Многосигнальный анализ.....	49
1.7.1. Оценка врс при критических состояниях	51
1.8.1. Некоторые сведения о термодинамике и нелинейных процессах	52
1.8.2 Медикаментозные и экспериментальные модели	53
1.8.3 Анализ вариабельности колебаний гемодинамики в палате интенсивной терапии	54

1.8.4 Анализ вариабельности гемодинамических параметров в анестезиологии	56
1.8.5 Периоперационные изменения вариабельности гемодинамических параметров и гемодинамическая стабильность	58
1.8.6 Оценка вариабельности гемодинамических параметров при нейроаксиальных блокадах	58
1.8.7 Возможности вариабельности гемодинамических параметров при оценке волемического статуса пациента	61
1.9 Нерешенные вопросы адаптации гемодинамики при критических состояниях (резюме)	63
Глава 2 материал и методы исследования	68
2.1. Общая характеристика больных	68
2.1.1 Влияние возрастного фактора на регуляцию гемодинамики..... у здоровых людей	72
2.1.2 Влияние респираторной механики на адаптацию системной гемодинамики	74
2.1.3 Адаптация гемодинамики при оперативном родоразрешении в условиях спинальной анестезии	77
2.1.4 Влияние выбора местного анестетика п ри спинномозговой анестезии на регуляцию гемодинамики в травматологии и ортопедии	78
2.1.5 Адаптация гемодинамики при общей анестезии с использованием различных анестетиков	79
2.1.6 Общие принципы ведения больных	81
2.2 Методы исследования	82
2.2.1 Исследование метаболизма	84

2.2.2 Спектральный анализ с использованием быстрого преобразования Фурье (БПФ)	87
2.2.3 Спектральный анализ на плоскости комплексных частот (СКЧ)	94
2.3 Методы статистической обработки полученных результатов.....	98
Глава 3 Адаптивные реакции гемодинамики у здоровых людей (влияние возрастного фактора на регуляцию гемодинамики)	99
3.1 Влияние возраста на регуляцию гемодинамики	100
3.2 Влияние пассивной антиортостатической пробы на регуляцию гемодинамики.....	110
3.3 Резюме	115
Глава 4. Адаптивные реакции гемодинамики критических состояний в реаниматологии и интенсивной терапии	117
4.1 Регуляция гемодинамики у больных общехирургического профиля	117
4.1.1 Регуляция гемодинамики у больных общехирургического профиля с различным исходом интенсивной терапии	122
4.2 Резюме	126
4.3 Прогноз исхода интенсивной терапии больных хирургического профиля	127
4.4 Адаптации центральной и периферической гемодинамики при различных режимах респираторной поддержки	129
4.5 Резюме	137
Глава 5. Адаптивные реакции гемодинамики критических состояний в анестезиологии	140

5.1 Адаптивные реакции гемодинамики в условиях нейроаксиальной блокады	140
5.1.1. Влияние различных вариантов са на адаптивные процессы гемодинамики.....	140
5.1.2 Гемодинамика в условиях спинальной анестезии ропивакаином	141
5.1.3 Гемодинамика в условиях спинальной анестезии бупивакаином (маркаином).....	144
5.1.4 Гемодинамика в условиях спинальной анестезии лидокаином	147
5.1.5 Сравнительная оценка гемодинамического статуса при различных вариантах спинальной анестезии.....	150
5.1.6 Резюме	152
5.2. Влияние инфузионной поддержки на адаптивные процессы гемодинамики в условиях спинальной анестезии при операции кесарево сечение.....	159
5.4 Практическая значимость проведенного исследования.....	168
5.5 Адаптация гемодинамики при общей анестезии	169
5.5.1 Особенности адаптивных реакций гемодинамических параметров в условиях общей анестезии севофлюраном и изофлюраном	170
Глава 6. Некоторые механизмы реализации адаптивных реакций гемодинамики при критических состояниях.....	179
6.1 Механизмы, контролируемые гормональным и метаболическим статусом	180
6.2 Особенности механизмов реализации адаптивных реакций гемодинамики при критических состояниях.....	193

Резюме	205
Заключение	207
Практические рекомендации	228
Список литературы:	230

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

APACHE – the Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation

SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessments or Score Sequential Organ Failure Assessment

MODS – Multiple Organ Dysfunction System

SAPS – Simplified Acute Physiology Score

БПФ – быстрое преобразование Фурье

СКЧ – спектр комплексных частот

СП – спектральная плотность

P_1 – ультранизкочастотная составляющая спектра

P_2 – очень низкочастотная составляющая спектра

P_3 – низкочастотная составляющая спектра

P_4 – высокочастотная составляющая спектра

ROC – Receiver Operator Curve

AUROC – Area Under Receiver Operator Curve

NO – монооксид азота

САД – среднее артериальное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

УО – ударный объем

СВ – сердечный выброс

АПМ – амплитуда пульсации микрососудов пальца

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ЛЖ – левый желудочек

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ВЧС ИВЛ – высокочастотная струйная искусственная вентиляция легких

ВГП – вариабельность гемодинамических параметров

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ВАД – вариабельность артериального давления

ВУО – вариабельность ударного объема

ВАППС – вариабельность амплитуды пульсации периферических сосудов

ЧБР – чувствительность барорефлекса

ЭКГ – электрокардиография

ШКГ – шкала ком Глазго

АГ – артериальная гипертензия

ВНС – вегетативная нервная система

ДСА – дыхательная синусовая аритмия

ВКС – внезапная коронарная смерть

МА – мерцательная аритмия

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ВЧД – внутричерепное давление

ЦПД – церебральное перфузионное давление

ТВА – тотальная внутривенная анестезия

ССВО – синдром системного воспалительного ответа

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

f в мин. – частота вентиляции в минуту

EtCO₂ – концентрация углекислоты в конце выдоха

ДО – дыхательный объём

МОД – минутный объём дыхания

VO₂ – потребление кислорода

VO₂/кг – индекс потребления кислорода к массе тела

VCO₂ – продукция углекислоты

VCO₂/кг – индекс продукции углекислоты

ВЭО₂ – вентиляционный коэффициент по кислороду

ВЭСО₂ – вентиляционный коэффициент по углекислоте

РЭ – суточный расход энергии

ДК – дыхательный коэффициент

F_iO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой смеси

ТТГ – тиреотропный гормон

Т₄ - тироксин

Т₃ - трийодтиронин

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЛГ – лютеинизирующий гормон

СТГ - соматотропный гормон

АКТГ - аденокортикотропный гормон

МНП - мозговой натриуретический пептид

ВВЕДЕНИЕ

По мере того как анестезиология становится все более сложной и изощренной, сложнее становятся мониторы и их показатели. Происходит замена органов чувств анестезиолога кардиомониторами, пульсоксиметрами, анализаторами выдыхаемого газа, эхокардиографами, реографами. Однако монитор может только предупреждать, как это следует из названия. Ни один электрический или механический прибор не может заменить осознанное наблюдение врача-анестезиолога за пациентом.

Вместе с тем оценка функции сердечно-сосудистой системы помогает определить потребность в интенсивной терапии. Получаемые данные о работе сердечно-сосудистой системы имеют большое значение для выбора терапии, анестезии, а также в диагностике и прогнозе.

Этим задачам не в полной мере отвечают существующие шкалы оценки тяжести состояния, традиционно используемые в анестезиологии, такие как SAPS, APACHE, MODS [53].

Они не укладываются в понятия адекватности анестезии и не соответствуют понятиям фармакокинетики и фармакодинамики, такие как концентрации анестетика в альвеолярном воздухе или внутривенная концентрация анестетика.

Тем не менее имеются попытки сформировать представление об адаптивных (адаптационных) реакциях к ноцицептивным раздражениям и комплексной защите от ноцицептивных реакций, включая общую ингаляционную анестезию, нейроаксиальную, проводниковую, варианты комбинированной анестезии. Среди прочего не существует анестетика или анестезии вообще, способной полностью защитить больного от операционной травмы, поскольку использование даже комбинированной анестезии (общая + нейроаксиальная) не исключает возможности болевой афферентной ноцицепции. Дополнительно сами анестетики способны оказывать влияние, требующее от

больного приспособительных реакций, которые могут иметь и повреждающее воздействие.

Для анестезиолога важно иметь представления о механизмах адаптации гемодинамики и ее регуляции, реализованных на клинических (гемодинамических) параметрах. Это относится, прежде всего, к оценке роли сердечного выброса (сердечного индекса), ударного объема (ударного индекса), периферической (капиллярной) гемодинамики (индекса общего периферического сопротивления). Применение существующего гарвардского стандарта мониторинга не всегда позволяет оценить адекватность анестезиологического пособия. Правильность принятия анестезиологом-реаниматологом решения о дальнейшей тактике во время анестезиологического пособия или в процессе интенсивной терапии зависит, прежде всего, от понимания текущей клинической ситуации. Быстрый анализ большого количества физиологических данных представляет собой довольно сложную задачу.

Попытки решить подобную задачу реализуются несколькими способами: в представлении гемодинамических данных в графическом варианте [79], в использовании возможности прогностического моделирования с функциональными тестами [54], в оценке глубины (адекватности) анестезии вариантами мониторинга электроэнцефалограммы и вариационной пульсометрии (вариабельности ритма сердца) [66] [22], в основе которой лежит концепция о сердечно-сосудистой системе как индикаторе адаптационно-приспособительной деятельности целостного организма в ответ на раздражающий фактор [19]. Данная концепция реализуется в изучении предоперационного вегетативного статуса с последующей оптимизацией анестезиологического пособия с использованием анестетиков преимущественно ваголитического либо симпатомиметического механизма действия в зависимости от оценки вегетативного тонуса [34], а также в комбинированной оценке центральной и вегетативной нервной системы, которая позволяет дополнить классическую оценку адекватности анестезии (гарвардский стандарт) [66]. Существуют также работы, в которых проводилось сравнительное сопостав-

ление разных подходов к прогнозированию исходов заболеваний [340]. Кроме того, имеются сведения о том, что комплексное изучение вариационных характеристик ряда показателей гемодинамики, наряду с вариабельностью сердечного ритма, у тяжелых реанимационных больных с различной патологией позволяет получить более объективную оценку их состояния и увеличить точность предсказания исхода интенсивной терапии [12].

Все это делает актуальными исследования, посвященные оценке адаптации через регистрацию вариабельности комплекса гемодинамических параметров. В связи с этим определение диагностической значимости данного метода в оценке регуляции у критических (реанимационных) больных и возможности его применения в качестве мониторинга при анестезиологическом пособии и как маркера эффективности интенсивной терапии определяет актуальность предпринятого нами исследования.

Цель исследования: Обосновать значимость изменений адаптивных процессов гемодинамики и объективности прогноза исхода интенсивной терапии в РАО на основании изучения вариабельности основных гемодинамических параметров здоровых людей, больных во время анестезии и операции, в первые сутки интенсивной терапии.

Задачи исследования

1. Исследовать на основе флуктуирующей модели кровообращения особенности механизмов регуляции гемодинамики через оценку вариабельности таких параметров, как ритм сердца, артериальное давление, ударный объем и амплитуда пульсации дистального сосудистого русла, здоровых людей с учетом возрастного аспекта и при пассивной антиортостатической пробе.

2. Оценить состояние регуляции гемодинамики, обеспечивающее адаптацию пациентов при критических состояниях и на этапах обезболивания при различных вариантах анестезиологического пособия.

3. Обосновать необходимость комплексного анализа стационарной вариабельности параметров центральной и периферической гемодинамики для

определения факторов риска, тяжести и оценки исходов у больных с поражением головного мозга травматического генеза.

4. Определить особенности адаптации хирургических больных, требующих наблюдения и лечения в условиях реанимационного отделения, при различных режимах респираторной поддержки и газообмена.

5. Исследовать состояние механизмов адаптации показателей гемодинамики пациентов, оперированных в условиях спинальной анестезии с различными анестетиками (ропивакаин, бупивакаин, лидокаин).

6. Изучить особенности адаптации центральной и периферической гемодинамики, вегетативной нервной системы, а также оценить энергообмен, газообмен, кислородный статус, уровень стресс-гормонов у пациентов с калькулезным холециститом при различных вариантах общей ингаляционной анестезии.

7. Определить закономерность изменений колебательных процессов в системе центрального и периферического кровообращения при физиологических (старение) и патофизиологических условиях (болезни, травмы, анестезии) и место энтропии в реализации адаптивных процессов.

Научная новизна исследования

1. Впервые применен на практике единый теоретический и методический подход к анализу физиологических процессов, в основе которого лежит анализ флюктуационных процессов центральной и периферической гемодинамики. Специалисту дана возможность использовать медленноволновые процессы гемодинамики как интегральные показатели функционального состояния организма на этапах интенсивной терапии для оценки ее эффективности.

2. Впервые в клинической практике предложена и внедрена методология оценки информации о динамике медленноволновых процессов, которая позволяет врачу оценивать индивидуальные, реальные адаптационные процессы гемо-

динамики конкретного больного с целью коррекции выбора тактики обезболивания и препарата для анестезии. Дана объективная оценка некоторых ингаляционных и региональных методов анестезиологической защиты пациента с позиции реализации адаптационных процессов, оцениваемых через спектральный анализ variability гемодинамических параметров.

3. Впервые обоснована необходимость оценки адаптивных процессов системы кровообращения при критических состояниях, реализованная через анализ стационарной variability комплекса гемодинамических параметров. Создано общетеоретическое представление о функционировании организма, его взаимосвязях со средой и управлении этими процессами. Определена закономерность колебательных процессов в системе центрального и периферического кровообращения, что создаёт основу для новой общебиологической идеологии, сопоставимой с универсальными физиологическими законами, такими, как закон гомеостаза.

4. Впервые проведена оценка стационарной variability комплекса гемодинамических параметров у здоровых и больных на этапах общей, региональной анестезии и интенсивной терапии.

Теоретическая значимость исследования

Определена закономерность изменений колебательных процессов в системе центрального и периферического кровообращения при физиологических (старение) и патофизиологических (болезни, травмы) условиях. Полученные результаты являются основой общебиологической идеологии, сопоставимой с универсальными физиологическими законами, такими, как закон гомеостаза. На основе полученных данных создано представление о функционировании организма, его взаимосвязях со средой и управлении этими процессами.

Практическая значимость исследования

Полученные результаты исследования позволили внедрить в клиническую практику новый метод оценки вариабельности гемодинамических параметров с использованием спектрального анализа комплексных частот, реализованного в программном обеспечении сертифицированного монитора анестезиолога-реаниматолога МАРГ 10-01 (производитель: фирма «Микролюкс», г. Челябинск, Россия, рег. удостоверение № 29/08050902/ 4634-02 от 27.11.2002 г.) и монитора дыхания и газообмена МДГ 12-01 («Микролюкс», рег. удостоверение № ФСР 2008/03644 от 12.11.2008 г. № 8930-Пр/08).

Полученные результаты являются основанием для практического использования развитой на основе оригинальной технологии флуктуирующей модели кровообращения с использованием спектрального анализа на плоскости комплексных частот (СКЧ) для оценки вероятности неблагоприятного прогноза у больных с тяжёлой черепно-мозговой травмой в первые сутки наблюдения за ними в ОРИТ.

Доказана прогностическая значимость комплексной оценки стационарной вариабельности ряда гемодинамических параметров с целью выявления больных с высокой вероятностью летального исхода при черепно-мозговой травме.

В качестве маркеров адаптационных сдвигов при критическом состоянии используется: депрессия осцилляций всех регуляторных механизмов (P_1 – P_4) для ритма сердца, уменьшение симпатических (P_2) и снижение метаболических влияний (P_1) на ударный объем, уменьшение сенсорно-пептидергических (P_2) и гуморально-метаболических (P_1) влияний на функцию микрососудов при одновременном увеличении объемрегуляторных (дыхательных) (P_4) влияний на среднее артериальное давление и пульсацию микрососудов. Комбинация указанных маркёров позволяет с 80,0-процентной специфичностью, 84,0-процентной чувствительностью и 83-

процентной достоверностью прогнозировать исход тяжелой черепно-мозговой травмы.

В рамках интенсивной терапии тяжелой травматической патологии головного мозга временная гипокапния должна быть реализована исключительно методикой ВЧС ИВЛ с учетом отсутствия неблагоприятного влияния на адаптивные процессы центральной и периферической гемодинамики и наличия положительных модулирующих влияний на насосную функцию сердца и микроциркуляцию при высокочастотной вентиляции.

Определена малая эффективность прединфузии 1000 мл 0,9 % раствора NaCl с целью профилактики гемодинамической нестабильности у беременных, оперированных в условиях СА. Проведенное исследование позволяет обосновать нейроаксиальную блокаду при травматологических операциях ропивакаином или бупивакаином как оптимальный вариант анестезиологической защиты.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Здоровые люди с возрастом приобретают более низкую вариабельность ритма сердца и вариабельность ударного объёма на всех частотах в результате депрессии всех звеньев вегетативной (сегментарной) регуляции, обеспечивающих адаптацию. В микроциркуляции с возрастом происходит нарастание вазомоторной (миогенной) и объемрегуляторной активности. Адаптация к увеличению преднагрузки обеспечивается увеличением вазомоторной активности в микроциркуляции и объемрегуляторных осцилляций для ритма сердца и ударного объёма.

2. При проведении респираторной поддержки тяжелым больным происходит смена всех звеньев регуляции, обеспечивающих адаптацию ритма сердца, уменьшение симпатических и снижение метаболических влияний на ударный объём, уменьшение симпатических и гуморально-метаболических воздействий при одновременном увеличении объемрегуляторных влияний на

капиллярную гемодинамику и на артериальное давление. При этом срыв адаптации, который проявляется в нарушении регуляции ритма сердца, падении вазомоторной активности микрососудов, депрессии вегетативной регуляции инотропной функции и в снижении симпатических влияний на артериальное давление, определяет неблагоприятный исход для хирургических больных.

3. Факторами риска неблагоприятного исхода тяжелой черепно-мозговой травмы являются значения: RR интервалов, спектральная плотность P1 и P4 диапазонов среднего артериального давления, величина амплитуды пульсации микрососудов, величина P4 – высокочастотного диапазона и энтропия пульсации микрососудов, которые с 80,0-процентной специфичностью, 84,0-процентной чувствительностью и 83-процентной достоверностью позволяют прогнозировать исход травмы.

4. Основной особенностью гемодинамики является депрессия инотропной функции сердца с нарушением ауторегуляции ударного объема при традиционной вентиляции в условиях гипокпапии. Традиционная ИВЛ, прежде всего, модулирует сосудистую функцию, на ее фоне происходит увеличение объемрегуляторных адаптивных реакций. Проведение ВЧС ИВЛ не сопровождается подобными негативными влияниями на адаптацию.

5. При нейроаксиальной анестезии с ропивакаином и бупивакаином при ортопедических операциях происходят наиболее благоприятные адаптивные реакции с большим участием объемрегуляторной (парасимпатической) системы в регулировании САД и РС при использовании бупивакаина. Нейроаксиальный блок с использованием лидокаина приводит к большей активации объемрегуляторных влияний на инотропную функцию и, как следствие, к депрессии ударного объема. Наиболее серьезные расстройства в адаптации гемодинамики в условиях нейроаксиальной анестезии возникают в регионе микроциркуляции при всех видах анестезии, при этом использование инфу-

зионной нагрузки не предотвращает гемодинамической нестабильности при операции кесарева сечения.

6. Изофлюран и севофлюран не имеют существенных различий на реализацию адаптивных реакций во время ингаляционной анестезии. Адаптация к ингаляционной анестезии проявляется в депрессии variability ритма сердца и ударного объема и активации variability пульсации микрососудов. Оптимизация анальгезии послеоперационного периода возможна с назначением интраоперационно 8 мг в/в лорноксикама.

7. Адаптация гемодинамики при критическом состоянии в целом регулируется путем смещения колебательной активности variability большинства гемодинамических параметров в сферу преобладания вегетативных механизмов, которые реализуются преимущественно реакциями ударного объема и амплитуды пульсации микрососудов, в меньшей степени – регуляцией среднего артериального давления, а ритм сердца в них практически не участвует. Энтропия в реализации адаптивных процессов является мерой тяжести стресса, служит резервным механизмом адаптации в случаях высокой агрессивности стрессовой ситуации.

Внедрение полученных результатов в практику

По результатам проведенного исследования разработаны методические рекомендации для врачей анестезиологов-реаниматологов. Метод спектрального анализа на плоскости комплексных частот, а также алгоритмы интенсивной терапии, респираторной поддержки и прогноза исходов при критических состояниях внедрены в клиническую практику отделений анестезиологии и реаниматологии и отделений реанимации и интенсивной терапии городской клинической больницы № 3 и других больниц г. Челябинска и Челябинской области, а также в практику работы отделения анестезиологии-реанимации НУЗ «ДКБ на ст. Челябинск ОАО «РЖД». Результаты также

внедрены в практику Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн и практику работы Государственного учреждения здравоохранения Свердловской области детскую клиническую больницу восстановительного лечения «Научно практический центр «Бонум», МУ ЦГКБ № 1, № 40 г. Екатеринбурга.

Результаты исследования используются в научно-педагогическом процессе на кафедре анестезиологии и реаниматологии Челябинской государственной медицинской академии и на кафедре анестезиологии и реаниматологии с курсом трансфузиологии ФПК ПП Уральской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на:

- областной научно-практической конференции "Совершенствование онкологической помощи населению на основе новейших технологий диагностики, лечения и профилактики злокачественных новообразований" 25-27 мая 2005г., г. Екатеринбург;
- I Всероссийском симпозиуме «Колебательные процессы гемодинамики, пульсация и флуктуация сердечно-сосудистой системы» (Челябинск, 2005),
- Всероссийском съезде анестезиологов и реаниматологов «Современные направления и пути развития анестезиологии и реаниматологии в Российской Федерации, г. Москва, 7 – 10 ноября 2006 г.;
- Всероссийском конгрессе анестезиологов и реаниматологов с международным участием «Современные достижения и будущее анестезиологии и реаниматологии в Российской Федерации», г. Москва 25 – 27 октября 2007 г.;
- на II Международном симпозиуме «Медленные колебательные процессы в организме человека – теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике», г. Новокузнецк, 2007 г.,

- научно-практической конференции "Регионарная анестезия, современные возможности. Лечение острой и хронической боли" 23 апреля 2008г. в г. Челябинске;
- на XXII ежегодной конференции Европейского общества интенсивной терапии (ESICM) в октябре 2009г. в г. Вена (Австрия);
- на расширенном совместном заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии Государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава), Областного государственного учреждения здравоохранения Центра организации специализированной медицинской помощи «Челябинского государственного института лазерной хирургии» Министерства здравоохранения Челябинской области и проблемной комиссии по специальности «Анестезиология и реаниматология» при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (ГОУ ВПО УГМА Росздрава) от 18 февраля 2010 г.
- на VI Челябинской областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии », г. Челябинск, 2010г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 32 печатных работы, в т.ч. 15 научных статей в журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 263 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, раздела, посвященного материалам и методам исследования, четырех глав собственных исследований, обсуждения, за-

ключения, выводов и приложения. Библиографический указатель содержит 344 источников, из них 244 – иностранной литературы. Диссертация иллюстрирована 68 таблицами и 8 рисунками.

Анализ литературных данных по теме диссертации, разработка методических подходов, сбор и систематизация первичного клинического материала, статистическая обработка полученных данных, их анализ и интерпретация, написание диссертации на 90 процентов выполнены лично автором.

*«Вариабельность – мера адаптации»
(Э. Адольф, 1990)*

Глава 1. Обзор литературы

1.1.1 Адаптационный синдром

Клинический опыт анестезиологии-реаниматологии и неотложной хирургии, особенно в диагностике и лечении тяжелых критических (реанимационных) больных, свидетельствует о существовании явных причинно-следственных связей между индивидуальными особенностями жизнедеятельности организма и исходами критического состояния.

Ключевым моментом предлагаемой концепции критического состояния является функциональная система организма со сложной саморегуляцией, которая вынуждена решать различные функциональные задачи, часто на фоне сниженных индивидуальных возможностей адаптации к стрессу.

Способность организма к адаптации в ограниченные сроки определяет многое. Степень восстановления саморегуляции влияет не только на количество и тяжесть последствий (осложнений), но и определяет исход самого критического состояния.

Опосредованные генетические, конституциональные и метаболические особенности образуют сложный комплекс функциональных состояний, в связи с чем их итоговая составляющая не может быть выражена простой формулой или уравнением.

Эти особенности и их роль в общепатогенетических механизмах не всегда удастся описать в достаточно полной мере, пользуясь понятиями и терминологией теории неспецифической адаптационной реакции (стресса).

Требуется комплексный многофакторный, полифункциональный подход, выраженный более сложным интегральным уравнением, реализация которого на практике не всегда представляется возможным.

Создание реально работающей общей теории адаптации, которая послужила бы основой для понимания физиологических аспектов любой деятельности человека, занимало умы исследователей достаточно давно.

Сформулированная П.К. Анохиным теория функциональных систем оказалась весьма удобной для того, чтобы постараться понять, как единичные процессы, детали, результаты поведенческого акта соединяются в некоторую гармоническую систему самоорганизующегося характера [5, 4, 8].

Примерно в это же время Г. Селье (1936) обнаружил комплекс схожих изменений в различных органах и тканях исследуемого материала, сформулированных им как «синдром ответа на повреждение как таковое», первоначально включавшего знаменитую «триаду» обнаруженных в органах и тканях изменений в виде стимуляции коры надпочечников, атрофии тимико-лимфатического аппарата и желудочно-кишечных язв [76] [301] [300].

Проводимые далее Г. Селье (1960) «неспецифические» параллели между генерализованной неспецифической реакцией организма и местной воспалительной реакцией приводят его к мысли о предельной близости и едва ли не идентичности этих процессов, то есть происходит объединение общего адаптационного синдрома и воспаления. [76] [77].

В дальнейшем утверждение Г. Селье о том, что «стрессорное действие вызывает типичные гормональные реакции общего адаптационного синдрома», позволило ряду исследователей определить количественные изменения хотя бы одного из «адаптивных гормонов» (катехоламинов и гормонов щитовидной железы) – адренкортикотропного, тиреотропного и соматотропного – достаточным для свидетельства о наличии в организме неспецифической реакции – «стресс» [35] [221]. Было показано, что стресс-синдром варьируется по интенсивности в зависимости от выраженности агрессивного стимула и проявляется разными гормональными и метаболическими профилями в зави-

симости от предшествующего опыта субъекта [145] [205], а также от вида стрессора [220] [281] [288].

Таким образом, была сформулирована концепция, в которой два главных интегрирующих механизма, гормональная и нервная системы, должны вовлекаться в системные приспособительные и защитные реакции. В дальнейшем сделан вывод о том, что «стресс представляет собой сложную общую адаптивную реакцию организма, в формировании которой принимают участие нервная и нейроэндокринная системы» [35].

В дальнейшем в понимании Г. Селье стресса произошла некоторая эволюция. Помимо существования «медиатора повреждения» им допускается возможность существования «медиатора защиты», что в дальнейшем находит свое отражение в работах других исследователей, в которых обнаружено, что в основе стресс-реакции лежит активация комплекса регуляторных систем организма, объединенных в понятие стресс-системы [311], реализующей эту реакцию, а также активация систем, ограничивающих реализацию стресс-системы и повреждающие ее эффекты. Эти эффекты были обозначены Ф.З. Меерсоном как «стресс-лимитирующие системы» [62].

1.1.2 Адаптация

Само определение понятия «адаптация» в настоящее время является дискуссионным. Так, И.А. Аршавский (1980) считает, что «адаптацией является лишь та реакция, которая обогащает развивающийся организм новыми структурно-энергетическими потенциалами» [10]. С ним солидарен Ф.З. Меерсон (1981) [61], понимающий адаптацию как процесс однонаправленного, напрямую зависящего исключительно от неспецифической адаптационной реакции «стресс» и однозначно ведущего к повышению функции. Однако, по мнению П.К. Анохина и С.Е. Павлова, адаптация не обязательно должна приводить к увеличению функции [6, 7, 68].

В связи с этим необходимо упомянуть и о достаточно широко распространенном среди современных исследователей мнении о том, что о системных механизмах адаптации можно судить только на основе всестороннего

учета совокупности реакций целостного организма. По их мнению, «не может быть какой-либо одной константы, отражающей адаптивные изменения в организме» [80]. Для этой цели пригоден лишь комплекс показателей, характеризующих деятельность различных функциональных систем [42]. Конечный эффект адаптации зависит от значительного числа условий, влияющих на формирование конкретной функциональной системы и приводящих к получению конкретного запрограммированного результата с учетом взаимодействия всех компонентов системы [5, 6, 7].

Поскольку адаптационный синдром является проявлением стресса в временном развитии, то его следует расценивать как совокупность неспецифических приспособительных реакций, возникающих в ответ на действие стрессорного фактора и направленных на преодоление неблагоприятного влияния указанного агента на здоровье.

В развитии большинства адаптационных реакций Ф.З. Меерсон и М.Г. Пшенникова (1988) выделяют два этапа: начальный этап – срочная, но несовершенная адаптация и последующий этап – совершенная долговременная адаптация. «Срочная адаптация» протекает «на пределе физиологических возможностей организма, при почти полной мобилизации функционального резерва и далеко не в полной мере обеспечивает необходимый адаптационный эффект» [60].

Однократная реализация «срочной адаптации» не приводит к возникновению этапа «долговременной адаптации», необходимо многократное повторение срочного этапа адаптации: долговременный этап адаптации возникает постепенно, в результате длительного или многократного действия на организм факторов среды, и связывается исключительно с положительными адаптационными изменениями [60].

Однако при реализации первого фактора (что бы ни представлял собой этот первый фактор), если цель не будет достигнута, последующего этапа («долговременной адаптации») может вообще не быть в связи с гибелью ин-

дивидуума. Если же цель достигнута, то говорить о несовершенстве данного этапа (кратковременной адаптации) не приходится [68].

В развитии общего адаптационного синдрома Г. Селье выделил три стадии.

Первая стадия ОАС – стадия тревоги (*alarm reaction*). Эта стадия становления реакций адаптации. Реакция тревоги означает немедленную мобилизацию защитных ресурсов организма и одновременное угнетение тех функций, которые для выживания организма имеют меньшее значение (регенерации, пищеварения, репродуктивных функций, лактации и др.).

Стрессовые стимулы вызывают, прежде всего, активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) [82].

Вопрос об активации продукции тиреотропного гормона (ТТГ) при стрессорных воздействиях остается спорным. По мнению большинства авторов, функция щитовидной железы при стрессе ингибируется [56], однако некоторые, наоборот, находят усиление секреции ТТГ [36].

Стадия тревоги, возникающая в момент действия стрессорного фактора, подразделяется на две фазы: шок (потрясение) и контршок. В фазе шока возникает угроза всем жизненно важным функциям организма, при этом развиваются гипоксия, артериальная гипотензия, мышечная гипотония, гипотермия, гипогликемия, начинают преобладать катаболические реакции.

Наиболее заметные нейроэндокринные маркеры стресса – быстрый подъем уровней кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ), кортикотропина (АКТГ) и глюкокортикоидов, описанные в обзоре [175], активизация гипоталамической норадренергической импульсации, увеличивающей образование глюкозы в печени [306] и повышенный выброс гипергликемических гормонов – адреналина и глюкагона [336]. Наблюдается также падение уровня инсулина [248], медиатором которого является адреналин [270] [306]. Из этих эндокринных изменений проистекает метаболический ответ, включающий повышение плазменных уровней глюкозы и свободных жирных кислот, по-

вышенное потребление кислорода, гликолиз, расщепление белка, гликогенолиз и глюконеогенез [126].

Фаза контршока представляет собой переходный этап к следующей стадии ОАС – **стадии резистентности** (stage of resistance).

Продолжается усиленная выработка адаптивных гормонов – катехоламинов, глюкокортикоидов, усиливается продукция соматотропного гормона, пролактина [40] [161].

Выброс пролактина является реакцией, которую могут вызвать многие медицинские и хирургические манипуляции [260] в результате общего повышения адренергической активности гипоталамуса [190] [243], которая приводит к секреции пролактинвысвобождающих факторов [195]. Со времени первой демонстрации радиоиммунологическими исследованиями того, что эфир, лапаротомия и серьезное кровотечение вызывают высвобождение пролактина у крыс [257], широкие исследования были направлены на половые различия [146] [205] [260] [284] и онтогенез этой реакции [156] [189] [264]. Хотя были выявлены различные механизмы выброса пролактина при разных стрессорных стимулах, сопровождающихся хирургическим стрессом [161] [172] [193], имеется мало информации об относительной роли каждого источника стресса в высвобождении пролактина при операциях.

До сих пор остается открытым вопрос о том, какие эффекты пролактина отвечают за физиологические настройки стресса и вообще участвуют ли они в этом. Помимо лактации, пролактин обладает многими метаболическими и поведенческими эффектами, которые могут участвовать в общем адаптационном синдроме. Он вызывает повышенную секрецию глюкокортикоидов [150], индуцирует защитное поведение [151], повышает болевой порог [279] и обеспечивает защиту против острых язв желудка [150] и стрессиндуцированной гипертермии [149].

Стрессиндуцированный выброс пролактина – не просто побочный эффект адренергической активации ЦНС, но и фактор сглаживания гомеостати-

ческих нарушений, играющий роль в поведенческой адаптации к неблагоприятным условиям окружающей среды.

Другим важным признаком хирургического стресса является выраженное повышение уровня глюкозы в крови [236] [281] [283] [322]. Механизмы стрессиндуцированной гипергликемии до сих пор не вполне понятны. Установлена ключевая роль мозгового вещества надпочечников в возникновении гипергликемии [271] [116] [227] [336], а также эфферентных путей, связывающих гипоталамус с печенью [227] [271] [306] [336].

Определенный интерес вызывает также вопрос, пропорциональна ли степень хирургической гипергликемии интенсивности стресс-синдрома в целом или она является отдельной реакцией, не обязательно отражающей степень нейроэндокринной активизации.

В случае прекращения влияния стрессорного агента или ослабления его интенсивности вызванные им изменения в организме (гормональные, структурно-метаболические сдвиги) постепенно нормализуются. Сколько-нибудь выраженных патологических последствий не наступает.

Когда же патогенный раздражитель имеет чрезмерную силу или действует длительно, многократно, то адаптационные возможности организма могут оказаться несостоятельными.

Это вызовет потерю резистентности и развитие конечной стадии ОАС – **стадию истощения** (stage of exhaustion). Эта стадия характеризуется снижением активности симпато-адреналовой системы, угнетением всех защитных процессов в организме, малой сопротивляемостью организма к любым стрессорам. Развивается уже абсолютная недостаточность глюкокортикоидов (ГК), обусловленная истощением пучковой зоны коры надпочечников. Изменения носят необратимый характер и нередко приводят организм к гибели. Стадия истощения характеризует собой переход адаптивной стресс-реакции в патологию.

Главное содержание общего адаптационного синдрома, как известно, составляет значительное возбуждение высших вегетативных центров адре-

нергической и гипофизарно-адреналовой систем. В результате реализуется эффект высоких концентраций катехоламинов и глюкокортикоидов. Однако «нельзя считать любую адаптивную реакцию организма стрессовой» [35].

Другими словами, стресс не всегда относится исследователями исключительно к патологическому процессу. Еще Г. Селье предложил различать два типа стресса – эустресс и дистресс (англ. distress – истощение, несчастье). Эустресс – это физиологический адаптационный стресс. Он мобилизует и тренирует защитные ресурсы организма, не причиняя ему вреда. Дистресс – это патологический, вредоносный стресс, приводящий к развитию патологии [76]. Подобное противопоставление способно нивелировать различия между понятиями «стресс» и «адаптация»; между адаптацией и дезадаптацией [84].

Человек располагает рядом механизмов, препятствующих чрезмерной активации стресс-системы и, соответственно, реализации повреждающих эффектов избыточных концентраций стресс-гормонов. Это так называемые стресс-лимитирующие механизмы [62].

Стресс-лимитирующие системы могут быть подразделены на центральные, главная задача которых состоит в ограничении активации центральных звеньев стресс-системы, и периферические, действие которых направлено на повышение устойчивости клеточных структур и органов к повреждениям [62]. Другим центральным стресс-лимитирующим фактором является опиоидергическая система [67] [99] и система оксида азота [58].

«Нормальная» изменчивость (вариабельность) является неотъемлемым свойством живого организма только в рамках законов его взаимоотношений со средой, сложившихся в процессе эволюции живой материи [6] [7]. Она одновременно обусловлена и гомеостатическими [129] [130], и гомеоретическими механизмами ее развития [83].

Термины «гомеостаз» [129] [130] и «гомеорез», характеризующие стабилизированное состояние и способность организма к направленной изменчивости [83], взаимообусловлены [81].

Для описания взаимосвязи этих процессов существует философское определение, утверждающее, что организм не скатывается вниз по термодинамическому желобу, а шагает вверх – к гомеостатическим вершинам по гомеостатическим ступеням [30].

Реакция организма не должна нарушать основных принципов его строения и функционирования. Они получили название приспособительных (адаптационных). В массе приспособительных (адаптационных) реакций принято выделять так называемые компенсаторные реакции, возникающие в организме вследствие любых (совместимых с жизнью) его повреждений [68].

Выделение компенсаторных реакций в достаточной степени условно, поскольку в их основе лежат те же механизмы, что и в основе нормальных приспособительных (адаптационных) реакций организма.

Очевидно, именно поэтому чаще встречается словосочетание «компенсаторно-приспособительные» реакции, как раз указывающее на то, что компенсация сниженных или утерянных функций происходит по тем же законам и механизмам, что и «нормальное» приспособление к средовым изменениям [3].

Понятие о приспособлении организма к средовым изменениям шире понятия о компенсации. В то время как под первым принято подразумевать любые проявления адаптации организма, под вторым понимают только те изменения, которые обуславливают восстановление или замещение функций организма после тех или иных его повреждений [68].

В биологии под адаптивной реакцией организма понимается процесс приспособления организма и его функций к меняющимся условиям среды. Адаптивная реакция организма определяется врожденной и приобретенной приспособительными реакциями на клеточном, органном, системном и организменном уровнях.

Потребность введения целостного подхода при объяснении функций организма ощущалась большинством исследователей, поскольку физиологический анализ на уровне функциональной системы способен охватить функ-

цию целого организма без потери физиологического уровня трактовки [3] и отражает системный подход в физиологии [57].

В связи с тем, что в клинической практике стадии общего адаптационного синдрома, описанные Г. Селье применительно к острым опытам на животных, не могут быть использованы в практике оценки состояния человека, подвергающегося воздействию неадекватных факторов [15], предложена рабочая классификация состояний организма по степени напряжения регуляторных систем [23] [93], в которой появляются термины «автономный контур управления» и «иерархичность системы».

1.2.1 Хирургическая стресс-реакция

Изучение хирургического стресс-синдрома важно для более рационального лечения пациентов, поскольку позволяет лучше охарактеризовать значимость каждого элемента, вносящего свой вклад в хирургический стресс.

Реакция на хирургическую травму – это совокупность метаболических и гормональных изменений, вызванных страхом, кровопотерей, манипуляциями на внутренних органах, а также анестезиологическими препаратами и процедурами [322].

До сих пор нет полной ясности, являются ли физиологические изменения, индуцированные хирургическим стрессом, единым синдромом, возникающим от суммирования нескольких стрессоров, или они являются параллельными реакциями на каждый стрессор с некоторыми конечными точками конвергенции.

Итак, с точки зрения стрессовой реакции не имеет значения характер требования, предъявляемого к организму, будь это неожиданная радость или конфликтная ситуация, угрожающая жизни или вызывающая отрицательное эмоциональное состояние: страх, душевный дискомфорт и др. Для становления стрессовой реакции не имеет значения сила стрессорного воздействия. Решающим для возникновения стрессовой реакции является лишь то, предъявляет ли раздражитель дополнительные требования к организму, вызывает ли потребность к адаптации, включению новых приспособительных меха-

низмов. Однако выраженность стрессовой реакции будет, безусловно, зависеть от интенсивности, длительности, частоты воздействия стрессорного фактора. Кроме того, интенсивность стресс-реакции будет определяться адаптационным потенциалом самого организма, его приспособительных возможностей.

Однако стресс-реакция – это не только способ достижения резистентности. В ряде случаев возможна трансформация реакции адаптации в реакцию дезадаптации (повреждения), когда стрессорная реакция способствует развитию болезней, называемых Г. Селье «болезнями адаптации». Болезнь станет той ценой, которой расплачивается организм за борьбу с факторами, вызывающими стресс. Болезни адаптации – это заболевания, возникающие в результате несовершенства механизмов ОАС, его относительной целесообразности. Это результат или недостаточного стрессового ответа, или продолжительной и выраженной гиперфункции стрессовых механизмов.

Таким образом, стрессорная реакция состоит из многих компонентов, регулируемых, однако, независимо.

Это подтверждается двумя экспериментальными подходами: эффектами разной величины одинакового стресса и эффектами разных стрессов на ряд гормональных и метаболических реакций. Значительные расхождения между профилями секреции АКТГ и кортикостероидов наблюдались у лиц, подвергавшихся общей анестезии двумя классами анестетиков при ингаляционной и внутривенной анестезии [117]. Предполагается, что разные стрессы (кровотечение, формалин, холод, иммобилизация и инсулин) вызывают разные реакции АКТГ, не коррелирующие, однако, с различиями, выявленными в выбросе катехоламинов [210].

Очевидно, что стрессорный ответ не следует рассматривать как единый ответ на различные стимулы, поскольку каждый компонент этого ответа может усиливаться или смягчаться различным образом в зависимости от выраженности источника стресса. Хирургические операции сопровождаются несколькими источниками стресса, включая и те, которые вызываются анесте-

зией. Рядом авторов были проанализированы изменения глюкозы и пролактина в плазме, вызванные фиксацией тела больного, эфирным наркозом, лапаротомией под эфирным наркозом или острой геморрагической гиповолемией. Результаты показывают, что механизмы, регулирующие выброс пролактина и метаболизм глюкозы во время хирургического стресса, по крайней мере частично независимы [282].

Гиперпролактинемия может быть показателем не столько хирургического (от операционной травмы), сколько психологического стресса [116] [117], не исключая и весь периоперационный период [126].

Гипофизарный выброс пролактина, отражающий острый нейроэндокринный ответ, более интенсивен при психологической модели стресса (фиксации), в то время как гипергликемия (ранний метаболический ответ) тесно связана с физическим повреждением, а не со степенью тревоги.

В основе стрессорных патологических состояний лежит нарушение способности организма отвечать на действия стрессоров адекватной защитной реакцией.

1.2.2 Адекватная и неадекватная реакция адаптации

Адекватная реакция – это состояние, которое обеспечивает максимальное приспособление индивидуума к новым условиям жизнедеятельности. При недостаточном развитии стресс-реакции организм не может адекватно реагировать на стрессор и изменять вегетативные функции в соответствии с «требованиями» ситуации (по И.П. Павлову это имеет место при слабом типе нервной деятельности). При этом признается, что при затянувшихся адаптивных процессах все составляющие адаптивный процесс могут вызывать повреждения (дезадаптацию).

Различают дезадаптацию физиологическую и патологическую. Механизмы их одинаковы. Однако, если физиологическая адаптация обратима, то при патологической адаптации позитивного результата достичь не удастся [61]. Ведущая роль в течении адаптивных процессов принадлежит системе кровообращения. Она отличается высокой реактивностью и играет первосте-

пенную роль в адаптационных перестройках функционального состояния организма. При быстром течении стрессовых реакций сердечная деятельность во многих случаях является наиболее информативным показателем изменения состояния организма [84].

1.3.1 Мера регуляции определяет норму и патологию

Механизмы адаптации обеспечивают физиологическую меру регуляции. Без этой особенности физиологическая реакция теряет свое адаптивное значение, перестает соответствовать потребностям организма и модели запрограммированного результата (Г.Н. Крижановский, 1997). Такая реакция может приобрести дезадаптивный и патологический характер.

По мнению Г.Н. Крижановского, *мера регуляции отличает физиологическую реакцию от патологической*. Нарушение регуляции является стержневой патофизиологической проблемой. В том или ином виде и в той или иной мере нарушение регуляции функций имеется при всех патологических процессах и болезнях. Г.Н. Крижановский считает, что характерным признаком такого типового патологического процесса, как воспаление, является нарушение функции (*functio laesa*) органа, в котором возникло воспаление. Патология, возникающая вследствие нарушения механизмов регуляции, является дизрегуляторной патологией. Болезнь начинается с недостаточности регуляторного аппарата [52].

Универсальный подход к пониманию адаптивных процессов диктует настоятельную необходимость определения понятия меры регуляции. Иначе говоря, необходимо определить, какими критериями можно оценивать выраженность адаптивных реакций.

В настоящее время всеми признано, что мерой адаптации является вариабельность физиологического (патологического) сигнала (параметра любой функциональной системы организма). Этот элегантный постулат: вариабельность – мера адаптации [1] – был сформулирован Э. Адольфом еще в прошлом веке.

1.3.2. Вариабельность – мера адаптации

Уровень (величина амплитуды) вариабельности позволяет отличить физиологическую реакции от патологической [52].

Одним из современных направлений, продолжающих развивать классические исследования Г. Селье, является донозологическая диагностика. Это новая методология оценки функционального состояния организма на грани нормы и патологии [16], так называемые донозологические состояния. Они являются пограничными между нормой и патологией и отличаются от состояния физиологической нормы только тем, что для поддержания гомеостаза основных жизненно важных систем организма требуется более значительное напряжение регуляторных систем («цена адаптации») к условиям внешней среды. Именно степень напряжения регуляторных систем, необходимая для сохранения гомеостаза, определяет текущее функциональное состояние человека [20].

Известно, что адаптация живых систем к действию возмущающих факторов среды формировалась на основе активных и пассивных способов защиты, а также специфических и неспецифических механизмов, обеспечивающих поддержание гомеостаза на оптимальном для жизнедеятельности уровне

Н.В. Дмитриевой на основе применения метода полипараметрии, на основе концепции Н. Винера (2004) о системном подходе [29] установлено, что увеличение вариабельности в системе нарастает по мере напряжения. При развитии стадии перенапряжения адаптационного синдрома возникает резонанс. Отсутствие резонансной реакции, напротив, свидетельствует об отсутствии резервов функциональных возможностей организма. Главной характеристикой состояния адаптационных процессов является степень гармоничности соотношений электрофизиологических параметров [38].

Исследование вариабельности ритма сердца как меры регуляции стало весьма популярным в последние два десятилетия [231] [315].

В связи с тем, что в 1970 – 1980-е годы появились сведения о том, что абсолютно регулярный синусовый ритм может быть негативным прогности-

ческим фактором, вариабельность ритма сердца рассматривалась особенно пристально с позиции меры регуляции. Первые публикации о том, что вариабельность ритма сердца можно использовать в оценке степени нейропатии появились менее двадцати лет назад [231] [233].

1.4.1 Методика изучения адаптивных реакций гемодинамики

Жизнь на земле связана с колебательными и динамическими процессами, происходящими вокруг существования человека.

Оценка свойств ритма сердца крайне важна в диагностике кровообращения. Наиболее часто в ритм сердца вмешиваются только при его нарушениях. В настоящее время ритм сердца рассматривается как инструмент коррекции гемодинамических расстройств.

Неустранимые нарушения амплитуды ударного объема сердца компенсируются только адаптацией (приспособлением) частоты сердечных сокращений (ритма сердца), равно как нарушения ритма компенсируются адаптацией ударного объема.

Оценка РС – ключ к коррекции усугубляющих нарушения кровообращения и/или угрожающих жизни больных аритмий. Оценка РС – это также ключ к управлению ритмами в лечении неаритмогенных нарушений гемодинамики.

Однако, базируясь только на оценке ритма сердца, невозможно поставить и правильно решать задачи соответствия показателей гемодинамики и функционального состояния организма пациента.

В клинике при принятии решения о терапии нарушений гемодинамики всегда возникают задачи определения ресурсов здоровья пациента, и оценка РС не всегда является определяющей. Например, брадикардия при высоком артериальном давлении – это вынужденная мера, проблема давления, но не ритма сердца.

1.5.1 Вегетативная нервная система и ритм сердца

В нотной записи традиционный итальянский термин «модерато» первоначально означал количество прогулочных шагов (78–80 шагов в минуту)

или сердцебиений (72 уд/мин). Композиторы и музыканты использовали сердцебиение для определения скорости музыки, подразумевая, что периодичность, с которой сокращается сердце, – величина постоянная.

Несмотря на более чем 150-летнюю историю медленных волн, только в последнее время найдено физиологическое обоснование дыхательной аритмии [316]. Сигналы парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) заставляют водителя ритма сердца удлинять промежутки времени между своими разрядами, в то время как симпатический отдел укорачивает их. Так, во время сна ночью «царствует» вагус и сердцебиение становится реже, в дневное время преобладают симпатические влияния – частота сердечных сокращений увеличивается.

В действительности все обстоит несколько сложнее. Разряды как симпатической (СНС), так и парасимпатической (ПНС) нервной системы поступают к сердцу постоянно, и при уменьшении плотности потока парасимпатической системы частота сердечных сокращений увеличивается. Примерно это происходит и во время вдоха. Размах дыхательных колебаний ЧСС отражает интенсивность колебаний притока только парасимпатических сигналов [168].

Отклонение сердцебиений от нормы может указывать на серьезные сердечно-сосудистые заболевания и предсказывать неблагоприятный исход [158] [166] [217] [315].

Сложившееся на основе основополагающих работ Дж. Ленгли представление о вегетативной (автономной) нервной системе как о сугубо эфферентной и состоящей в основном из двух антагонистически реагирующих частей – симпатической и парасимпатической – постепенно уступает место более развернутому и сложному толкованию.

Известно, что повреждение спинного мозга, сопровождающееся выпадением ряда соматических функций ниже уровня повреждения, не ведет к прекращению висцеральных процессов [65]. Сформировались представления о двух уровнях управления висцеральными функциями – центральном и относительно автономном периферическом. Исследованиями И.А. Булыгина,

А.Д. Ноздрачева [24] [64] установлена организация рефлекторного контроля деятельности внутренних органов в эрго- и трофотропном обеспечении взаимодействия организма с внешней средой, в защитных реакциях и поддержании гомеостаза.

Вегетативная (автономная) нервная система приобретает статус сложного, глубоко интегрированного комплекса центральных и периферических нервных структур, поддерживающего определенный функциональный уровень внутренней «жизни» организма и обеспечивающего необходимое для адекватной реакции сопряжение всех функциональных систем.

Анализ variability сердечного ритма – это современная методология и технология исследования и оценки состояния регуляторных систем организма, в частности, функционального состояния различных отделов вегетативной нервной системы.

Исследования по variability сердечного ритма были начаты в СССР в 1960-х годах. Стимулом для их развития послужила космическая медицина. К этому же времени относятся исследования РС, анализирующие физиологические основы variability сердечного ритма, при обследовании спортсменов, больных терапевтической и хирургической патологии. Обобщенный анализ этих исследований весьма подробно представлен в книге Р.М. Баевского [19]. Несколько позднее (1970–1980-е годы) данная методика получила развитие в клинике. Результаты исследования были приведены в монографии Д.И. Жемайтите (1982) [39].

В дальнейшем количество работ, посвященных изучению ВСР, лавинообразно нарастало и в 1996 году реализовалось в рекомендациях (стандартах) группы экспертов Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества электрофизиологии по измерению, физиологической интерпретации и клиническому использованию методов анализа variability сердечного ритма [315]. В России подобные методические рекомендации появились в 2001 году [14].

Указанные рекомендации, несмотря на наличие противоречий, невозможность объяснения некоторых клинико-физиологических феноменов, на имеющиеся ограничения в анализе переходных, нестационарных процессов, все же послужили «стабилизационным» фактором, позволившим унифицировать подходы к физиологической интерпретации методики ВРС. Были определены частоты variability PC [315].

Эти частоты были классифицированы следующим образом:

1) ультранизкие частоты с получасовой и более длительностью цикла, которые включают циркадный ритм [109] [125] [265] [341];

2) очень низкие частоты с 25-секундными циклами, которые модулированы температурным регулированием [103] [121] [265] [331] [327] и гуморальными системами [125] [277];

3) низкие частоты с длиной цикла более 6–10 секунд, чувствительные к активности барорефлекса [313], к изменениям в симпатической (вероятно, и парасимпатической) нервной деятельности [217] [235], а также имеющие отношение к волнам Mayer, которые были признаны независимым феноменом, связанным прежде всего с вазомоторной регуляцией [209] [139]. В последующих исследованиях симпатический отток от сосудов был признан ключевым элементом в происхождении P_3 ритма [192];

4) высокие частоты с 2,5–6,0-секундной длиной цикла, которые синхронизировались с дыхательным ритмом [107], прежде всего модулировались сердечной парасимпатической иннервацией [285].

Из всех перечисленных частотных диапазонов менее всего ясна физиологическая сущность диапазонов P_1 и P_2 . Более того, наличие специфического физиологического процесса, которому могут быть приписаны колебания в этом диапазоне, вообще спорно. Негармонический компонент, который не имеет когерентных свойств и может быть выделен при применении алгоритмов корректировки дрейфа нулевого уровня, составляет основную часть P_2 . Таким образом, смысл полученного при обработке коротких записей (например, менее 5 минут) компонента P_1 и P_2 не ясен и спорен. Особенно отчетли-

во это проявляется при наиболее часто применяемом в физиологических и медицинских исследованиях методе спектрального анализа быстрых преобразований Фурье (БПФ).

Таблица 1.

Механизмы, модулирующие регуляторную активность
изучаемых диапазонов

P ₁	P ₂	P ₃	P ₄
ЭРГОТРОПНАЯ			ТРОФОТРОПНАЯ
Надсегментарный уровень	Сегментарный уровень ВНС		
Циркадные (суточные) ритмы 0,0003 Гц	Высшие вегетативные центры, гуморальные механизмы, симпатические влияния 0,0033 – 0,05 Гц	Симпатическая и парасимпатическая нервная система 0,05 – 0,15 Гц	Парасимпатическая нервная система 0,15 Гц
метаболизм, терморегуляция < 0,05 Гц		Барорефлекторный механизм 0,1 Гц	Невегетативный (внутрисердечный) > 0,15 Гц
Эндотелиальная регуляция (Оксид азота) < 0,02 Гц	Нейрогенно-симпатический и/или сенсорнопептидергический 0,02 – 0,07 Гц	Миогенный 0,07 – 0,15 Гц «Волны Майера»	Объемрегуляторный (дыхательные влияния) > 0,2 Гц
Активные механизмы (для микрососудов)			Пассивные механизмы (для микрососудов)

Как следует из текста и данных, приведенных таблице 1, в записях принято выделять несколько диапазонов, для длительных записей (околосуточные) выделяют четыре пика, в коротких записях выделяют три основных пика при анализе с использованием *быстрого преобразования Фурье* (БПФ).

Доступные отечественные методические рекомендации по анализу вариабельности сердечного ритма (ВСР), обобщающие многолетний опыт отечественных исследований в данной области, распространяются только на так называемые «короткие» записи сердечного ритма (от нескольких минут до нескольких часов, к которым относятся и результаты данной работы. В кратковременных записях в настоящем исследовании длительность ограничена

500 кардиоинтервалами, что составляет запись длительностью примерно более 5 минут (в среднем 6–10 минут).

На представленном рисунке 1 можно увидеть наличие нескольких колебательных составляющих в тренде ритма сердца.

Опыт российских исследований и результаты исследований, проведенных многими зарубежными авторами, показывают необходимость коррекции европейских рекомендаций. Это относится главным образом к диапазону очень низкочастотному (P_2). Предлагается скорректированная схема частотных диапазонов при спектральном анализе variability сердечного ритма:

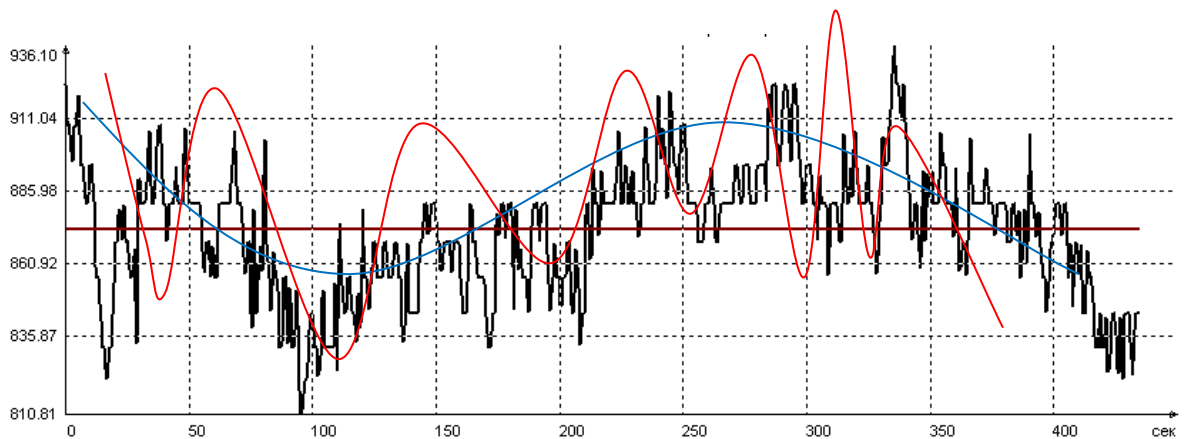


Рис. 1. Временной тренд variability ритма сердца (видно наличие трех видов variability: медленный тренд (период около 300 с.) – синий, средней продолжительности (период 50–70 с.) – красный и быстрый тренд (период около 6–10 с.) – черный).

Предлагается все колебания с периодом более минуты относить к ультранизкочастотному диапазону – P_1 , т. е. критичным для границы данного диапазона является частота между 0,015 – 0,025 Гц.

Диапазон менее 0,15 Гц представляет собой колебания сердечного ритма с периодами выше 6 – 7 секунд. Соответственно, менее 6 секунд – это высокочастотный P_4 дыхательный диапазон.

В последние несколько лет в литературе увеличивается количество статей, посвященных изучению флуктуации микроциркуляции, из которых следует, что для микрососудов также регистрируются пульсовые колебания в

диапазоне 0,6 – 1,6 Гц. Для их структуры характерны как скоростной, так и объемные компоненты [133], обусловленные колебаниями градиента давлений в артериолах на входе в микроциркуляторное русло.

В периферическом кровотоке регистрируются также осцилляции с частотой 0,2 – 0,4 Гц, которые лучше выражены при повышенном тоне артериол и низком градиенте артериовенозного давления, следовательно, и респираторные колебания лучше выражены [122], что, на наш взгляд, создает предпосылки для использования спектрального анализа variability амплитуды пульсации микрососудов для оценки жидкостной реактивности у пациентов, находящихся не только на респираторной поддержке, но и на спонтанном дыхании.

Диагностическое значение дыхательной волны заключается в ее связи с функцией веноулярного звена. Возрастание осцилляций 0,15 – 0,4 Гц одновременно с увеличением амплитуды пульсации указывает на элементы застойных явлений в микроциркуляторном русле, уменьшение осцилляций свидетельствует об ухудшении венозного оттока.

Высокочастотные симпатические ритмы участвуют в поддержании сосудистого тонуса и не вызывают колебаний гемодинамики, низкочастотные – формируют нейрогенные осцилляции кровотока за счет периодических сокращений и расслаблений гладкой мускулатуры иннервируемых сосудов, в т. ч. артериол [234] [235]. Нейрогенный сосудистый тонус резистивных сосудов обратно пропорционален амплитуде нейрогенных осцилляций, а локальный объемный кровоток прямо пропорционален ей при отсутствии других доминант [47] [51] [50], что создает предпосылки для существования не только стационарного, но и колебательного компонента нейрогенного тонуса.

Низкочастотные ритмы симпатической импульсации, иннервирующие артериолы, соответствуют колебаниям кровотока в диапазоне 0,02 – 0,052 Гц, [47] [51], т. е. нейрогенно-симпатическим осцилляциям; в диапазоне 0,052 – 0,7 Гц это осцилляции под влиянием нейропептидо-сенсорных нервных волокон [48] [50]. Диагностическое значение нейрогенных колебаний заключа-

ется в возможности оценивать нейрогенный тонус артериол (на входе в микроциркуляторное русло) и шунтов, состояние периваскулярной иннервации.

Таким образом, для симпатических осцилляций микрогемодинамики существенным является диапазон от 0,02 Гц до 0,07 Гц, что необходимо учитывать при совместной многосигнальной оценке нескольких гемодинамических параметров.

При спектральном анализе обычно для каждого из компонентов вычисляют абсолютную мощность в диапазоне и относительное значение в процентах от суммарной мощности.

Происхождение вазомотий связывают с локальными пейсмейкерами внутри артериальных мышечных волокон, вызванных осцилляциями концентрации ионов Ca^{++} через мембраны мышечных клеток [309]. Миогенный тонус – последнее звено контроля микрокровотока перед капиллярным руслом.

Сами по себе частотные диапазоны каждого из вышеуказанных спектральных компонент не однозначные и являются дискуссионными.

Например, европейские рекомендации по вариабельности ритма сердца предлагают исключить из анализа осцилляции меньше 0,04 Гц (P_1 и P_2 диапазоны). Активность этих диапазонов может быть вызвана негармоническим нестационарным компонентом в записи вариабельности, поэтому рекомендовано исключать P_2 и P_1 диапазоны из рассмотрения при спектральном анализе коротких (2–5 минут) записей сердечного ритма [315].

А исследования на бодрствующих собаках [101] [100] и испытания на молодых здоровых людях [274] показали, что блокаторы холинорецепторов (гликопирролат, атропин) не только практически полностью устраняют P_4 – высокочастотные колебания, дыхательную аритмию, но и существенно уменьшают интенсивность низкочастотных колебаний (P_3).

В целом показатель указывает на смещение баланса между P_3 и P_4 диапазонами, но не отвечает на вопрос, за счет снижения или увеличения P_3 или P_4 соответственно это происходит [154], что приводит к неоднозначности в трактовке результата.

Продолжая изложение данных о методиках оценки variability РС, необходимо учитывать, прежде всего, исторический аспект этих исследований.

Вегетативная нервная система (ВНС) модулирует сердечный пейсмейкер и обеспечивает, от удара к удару, регулирование сердечно-сосудистой системы через комплекс взаимодействия между симпатическим и парасимпатическим влиянием нервной системы на синусовый узел, variability сердечного ритма (ВСР). Исследование этой variability междурядного сигнала кардиограммы может использоваться как неинвазивная методика для оценки автономного влияния на сердце [315].

Клиническое значение variability сердечного ритма было впервые оценено в 1965 году, когда Е.Н. Нон и S.T. Lee (1965) [176] отметили, что дистрессу плода предшествовала альтернация интервалов между сокращениями до того, как произошли какие-либо различимые изменения в собственно сердечном ритме.

Взаимосвязь более высокого риска смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда со сниженной ВСР, была впервые продемонстрирована Wolf M.M. и соавторами в 1977 году [334].

Меньше исследовалась variability артериального давления, ударного объема и плетизмограммы периферических сосудов. Тем не менее имеются попытки систематизировать эти данные в современных представлениях о регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) [132].

Колебаниями в кровяном давлении и сердечном ритме одними из первых предложили отразить динамическое взаимодействие разнообразных физиологических процессов S. Akselrod с коллегами (1985) [100]. По их мнению, ВАД может представлять важную информацию о сердечно-сосудистом регулировании.

Однако в доступной нам литературе таких работ крайне недостаточно. Что же касается изучения variability объемных показателей кровообращения (УО, СВ) и периферического кровотока, то такие работы представлены буквально единичными публикациями. За несколько последних лет с ро-

стом количества статей и экспериментальных исследований меняются и представления о вариабельности ритма, о вегетативной регуляции функции сердца и сосудов, и в первую очередь регуляции ритма сердца.

Новые фундаментальные представления имеют более адекватную в практике теоретическую базу, основанную на представлениях регуляции гемодинамики в рамках вероятностных и синергетических концепций, основанных на новых знаниях об автономных регуляторных нелинейных системах. В настоящее время считается, что в основе колебательных процессов гемодинамики и их структуры находятся три взаимодополняемых процесса: энергетический, нейроавтономный и процесс самоорганизации [89] [69] [70].

Нейровегетативная (автономная) регуляция рассматривается как основной регулятор деятельности сердечно-сосудистой системы и метаболизма. Существующее до последнего времени разделение вегетативной нервной системы (ВНС) на симпатический и парасимпатический отделы с соответствующими нейротрансмиттерами (для парасимпатической иннервации это ацетилхолин, продуцируемый холинергическими нейронами, для симпатической системы – катехоламины, используемые адренергическими нейронами) в последнее время значительно расширилось представлениями о существовании трех типов периферических катехоламиновых систем.

В нейроэндокринной регуляции как центрального, так и периферического звена установлена взаимосвязь лепинов с ВНС. Выявлена связь ВНС с общими молекулярными механизмами клинически различных процессов на уровне натриевых и кальциевых каналцев, а также ГАМК-рецепторов.

В противоположность взгляду на ВНС как состоящую из двух антагонистических компонентов сегодня утверждается концепция о ВНС как о сложной системе, которая содержит множество компонентов, способных иметь независимую регуляцию.

Под процессами самоорганизации понимают синергетические процессы раздела нелинейной динамики [94]. Нелинейно-динамические показатели ВНС оцениваются уже сегодня. Результативность этого направления демон-

стрируется в работах А.Н. Флейшмана и С.А Клещенко (2006) по прогнозированию осложнений беременности [92].

Определенный интерес представляет классификация волновых процессов variability сердечного ритма на основе динамики спектральной плотности мощности низкочастотного спектра [90] и мощностей низкочастотного и высокочастотного спектров в зависимости от отношения к нормированному коридору средних значений [87]. Нормированный «коридор Флейшмана» ассоциируется с работами по нормированной энтропии и нормированной хаотичности [2]. Указанная классификация позволяет перейти к клиническим медленно-волновым синдромам, которые, по мнению автора, могут помочь в определении тактики и стратегии лечебного процесса.

1.5.2 Нейрогенная многоуровневая модель регуляции сердечного ритма

Нейрогенная многоуровневая модель регуляции ВРС возникла в 80-е годы прошлого столетия преимущественно на основе статистического временного анализа ВРС и была эффективна у здоровых лиц. В клинической практике эта модель оказалась неэффективной. По мнению А.Н. Флейшмана, корковый уровень не имеет преимуществ в генерации очень медленных колебаний ВРС по сравнению с гипоталамическим уровнем, с прилежащей гипофизарной железой, которые являются областью нейроэндокринно-соматического сопряжения, откуда только и возможно получение высоких колебаний ВРС большого периода [91].

С. Аксельродом предложена нейрогенная модель, состоящая из симпатической, парасимпатической и ренин-ангиотензиновой систем [100]. Р.М. Баевским с соавторами (2001, 2002) предложена двухконтурная модель регуляции сердечного ритма [17] [18]. В теоретических моделях Саула, Базелли, Де Бойера уделяется большое внимание двум показателям частотных характеристик высокочастотных колебаний кардиоритма (P_3 и P_4), отражающих барорефлекторную активность. Респираторные модуляции артериального давления рассматриваются как следствие изменения внутригрудного дав-

ления, влияющего на венозный возврат и ударный объем. Очень низкочастотная модуляция (P_2) в данных моделях не рассматривается [214].

Модель, в которой оцениваются все три компонента (P_1+P_2 , P_3 , P_4), предложена А.Н. Флейшманом (1994–2001) [88]. Нейрометаболическая модель регуляции гемодинамики основана на оценке энергетических состояний с использованием связей энергетических показателей P_2 и P_4 спектра ВРС с показателями метаболизма (уровень холестерина и глюкозы крови), иммунных процессов, активности щитовидной железы (А.Н. Флейшман) [87].

В настоящее время нейрометаболическая модель уже трансформировалась в нейроэндокринометаболическую. Получены данные о тесной связи между P_2 компонентом и метаболическими процессами, в частности, определена суточная динамика уровня концентрации в сыворотке крови гормона жировых клеток лептина, который повторяет суточную динамику уровня P_2 компоненты ВРС и вариабельности систолического и диастолического артериального давления [314]. Необходимо отметить, что нейроэндокринометаболическая модель не противоречит другим моделям, а дополняет их.

В критическом обзоре, представленном G. Parati и G. Mancia (2006) [267], авторы пришли к выводу, что полученные ими данные указывают, что анализ спектральным методом вариабельности АД и РС может обеспечить полезную информацию и представляет инструмент для изучения механизмов, вовлеченных в сердечно-сосудистое регулирование в физиологических исследованиях, а также при патологических состояниях в больничных условиях. Потенциальная важность этих методов заключается в возможности получать информацию о сердечно-сосудистом регулировании в реальных условиях, то есть в условиях, свободных от искусственной лабораторной стимуляции.

1.6.1 Нестационарные процессы вариабельности сердечного ритма

Нестационарные или случайные процессы, возникающие при регистрации, оказывают существенное влияние на конечные результаты спектрального анализа Фурье. Одним из таких процессов может быть глотание, влияние которого проявляется в завышении низкочастотного диапазона спектра, что

искажает результаты исследований, а следовательно, и оценку состояния симпатической системы [95]. Позже автором диссертации определено критическое число глотательных движений, влияющих на результат [13]: по нашим данным, значимым влиянием на результат обладают четыре и более глотательных движения.

Поэтому при Фурье-анализе variability сердечного ритма необходимо учитывать это явление: зарегистрированные на ритмограмме моменты, во время которых происходили глотательные движения, в последующем следует искусственно устранять из анализа.

К нестационарным процессам относят также ряд других факторов как со стороны внешней (звуковое или световое воздействие), так и со стороны внутренней (внезапное усиление перистальтики кишечника) среды [46].

Временные изменения параметров, вызывающие нестационарность динамики ВСР, не отражаются зависимостью спектральной плотностью мощности (СП), и в этом случае классический спектральный анализ теряет информативность.

Несмотря на широкое использование спектрального анализа ВСР при решении диагностических и исследовательских задач, к настоящему времени можно выделить нерешенные методические вопросы, остающиеся актуальными при постановке диагноза. Например, идентификацию стационарности (нестационарности) временной зависимости variability гемодинамических сигналов отдельно по общепринятым частотным диапазонам.

Действие механизмов регуляции на протяжении регистрации сердечного ритма и других гемодинамических показателей должно оставаться постоянным (стационарность условий наблюдения). В этом случае колебание гемодинамического параметра на определенной частоте, выделяемое при спектральном анализе, можно соотнести с конкретным физиологическим механизмом.

Для спектрального анализа ВСР в стационарных и переходных состояниях предлагается применять технологию спектрального анализа на плоско-

сти комплексных частот [71]. Понятие стационарности (стабильности) действия (за время регистрации) механизмов регуляции обычно переносится на понятие стационарности временной записи сердечного ритма с требованием постоянства во времени среднего значения. Иначе говоря, временная запись variability гемодинамического сигнала должна быть реализацией стационарного случайного процесса, то есть процесса в среднем однородного во времени (неизменность во времени дисперсии).

Перед проведением спектрального анализа необходимо проверять стационарность записи сердечного ритма отдельно по частотным диапазонам, что позволяет не утрачивать важной информации (исключение P_2 диапазона согласно европейским рекомендациям), а также достоверно исключать из рассмотрения частотные диапазоны, соответствующие нестационарным компонентам [75].

1.6.2 Многосигнальный анализ

Модуляции сердечных циклов являются не единственным проявлением вегетативных регуляторных механизмов. В настоящее время существует оборудование, позволяющее одновременно регистрировать ЭКГ, дыхание, кровяное давление и т. п. Однако, несмотря на простоту, с которой эта информация может быть записана, не существует широко распространенной методики для полноценного многосигнального анализа. Каждый сигнал может быть проанализирован по отдельности, например, при помощи спектральных параметрических методов, а результаты анализов подвергнуты сравнению. Анализ связей между физиологическими сигналами позволяет количественно измерить характеристики этих связей.

Анализ колебаний инотропного состояния миокарда представляет значительный интерес. Исследователями отмечалась невозможность характеризовать интенсивность симпатических сигналов по мощности низкочастотных (P_3) колебаний частоты сердечных сокращений (В.М. Хаютин, 2000) [96]. Однако периодическое усиление и ослабление возбуждения может быть присуще и тем симпатическим нейронам, которые регулируют инотропию желу-

дочков, хотя вагусное влияние в условиях целостного организма на сокращение мышц желудочков не действует [326].

На незначительное парасимпатическое влияние на инотропную функцию левого желудочка указывают в своей более ранней работе А.М. Fujii и S.F. Vatner (1985), однако оговариваются, что влияние автономной (нейровегетативной) нервной системы обычно страхуется реципрокными отношениями между симпатической и парасимпатической нервной деятельностью [159]. Спектральный анализ колебаний силы сокращений желудочков мог бы решить проблему оценки интенсивности отклика сердца на симпатические сигналы. Симпатические сигналы усиливают сокращения мышцы, чем способствуют более быстрому повышению давления в замкнутой полости желудочков и, следовательно, укорочению периода предызгнания. Поэтому длительность ПП может служить индикатором силы сокращения желудочков и интенсивности потока симпатических импульсов. Одновременное изучение спектров колебаний частоты и силы сокращений сердца открывает несравненно большие возможности понимания закономерностей нервной регуляции сердца человека [96]. Косвенная оценка интенсивности симпатической импульсации миокарда возможна через регистрацию вариабельности ударного объема. Информация при оценке вариабельности ударного объема (ВУО) отличается от информации, получаемой при анализе вариабельности ритма сердца (ВРС) [223].

Данные о вариабельности артериального давления свидетельствуют, что спектральный анализ интервала вариабельности R-R и вариабельности артериального давления могут быть использованы для косвенной оценки вегетативной деятельности [255] [100] [274] [290].

Существуют определенные противоречия в оценке наличия корреляции осцилляции P_3 диапазона с симпатическим тонусом [251] и их отсутствия [292], что объясняется, с одной стороны, взаимодействием по системе обратной связи, т. е. увеличение симпатической активности повышает артериальное давление, а подъем артериального давления подавляет мышечную сим-

патическую активность через артериальный барорефлекторный механизм [144], с другой – большим влиянием активности низкочастотного (P_3) диапазона МСНА на артериальное давление, чем на ритм сердца [255].

Результаты по спектральному анализу на здоровых представлены в работах [339] [342] [63], в которых проводилась оценка гендерных различий variability нескольких гемодинамических показателей у взрослых.

1.7.1. Оценка ВРС при критических состояниях

Большинство прогностических моделей разработано для применения в первые часы поступления пациента в ОРИТ и к концу очередных суток.

Прогностические тесты идеальны тогда, когда они независимы во времени, а информация о пациенте, полученная при стандартном лечебном процессе, доступна с первых минут и интегрирована в компьютер.

В настоящее время использование балльных оценок в прогнозе исходов при критических состояниях широко применимо на практике, но данные шкалы не могут быть основой каждодневного применения для принятия решения в клинической практике у конкретного больного [141].

Использовать variability биологических сигналов впервые предложено в работах А. Malliani (1994), в которых было показано ослабление variability ритма сердца у больных [232].

Первые шаги в прогнозировании делались при попытке определить прогноз у больных инфарктом миокарда. Клиническое значение variability сердечного ритма четко осознали лишь в конце 1980-х, когда была показана ее прямая и независимая от других факторов связь со смертностью от ОИМ [118] [206].

Исследованиями, выполненными в эти годы, была установлена тесная корреляция нарушений автономной нервной регуляции с аритмиями и внезапной смертью [278] [131]. Вместе с тем остается неясным, насколько учет variability ритма сердца в дополнение к другим общепризнанным факторам риска (клинические данные, биохимические показатели и т. д.) увеличивает точность предсказания неблагоприятного исхода. До сих пор не опре-

делен оптимальный набор показателей гемодинамики, позволяющих наилучшим образом определить прогноз заболевания. Для преодоления этой неопределенности рекомендуют прибегать к многофакторному анализу с использованием пошагового подхода.

Сообщения о построении многофакторных моделей, включающих помимо вариабельности ритма сердца и результатов биохимического исследования клинические факторы риска, пока немногочисленны. Одна из первых работ, посвященных оценке параметров гемодинамики для прогноза исходов у хирургических больных, принадлежит Б.М. Говорову, который установил, что для объективной оценки состояния хирургического больного в послеоперационном периоде необходимо исследование двух основных процессов в системе кровообращения: барорегуляции и регуляции объемной пульсации крови [32] [33].

Комплексное изучение вариационных характеристик ряда показателей гемодинамики наряду с ВСР у тяжелых реанимационных больных с различной патологией потенциально позволяет получить более объективную оценку состояния больного и увеличить точность предсказания неблагоприятного исхода [12], что впервые нами показано в 2001 году у больных с острым инфарктом миокарда [11] при оценке вариабельности нескольких гемодинамических показателей в первые сутки развития заболевания.

По-видимому, расширение исследований в области колебательных характеристик параметров гемодинамики у больных в критическом состоянии, находящихся в реанимационных отделениях, может быть весьма целесообразным.

1.8.1. Некоторые сведения о термодинамике и нелинейных процессах

В математике понятие нелинейности характеризует определенный вид дифференциальных уравнений. В общем плане научного мировоззрения нелинейность понимается как многовариантность или, точнее, как альтернативность. Этим подчеркивается сопряженность нелинейности с жесткостью решения, с идеей выбора пути, после чего процесс становится необратимым.

Нелинейные, необратимые процессы характерны для естественных, природных явлений вообще и имеют особое распространение в сложных биологических системах, определяя принцип их функционирования. Основу нелинейности, необратимости процессов составляет энтропия, та самая категория, которая не просто относится к сфере термодинамики, но и занимает в ней ключевое положение, определяет сущность современных термодинамических подходов, является базисным понятием второго начала термодинамики.

В упрощенной интерпретации энтропия выражает различие между «полезным» обменом энергии и диссипированной (рассеянной) энергией, теряемой безвозвратно и непроизводительно по отношению к целевому результату процесса.

В последние годы активно используется возможность оценки энтропии и ее значения для анестезиологической практики. Энтропия variability сердечного ритма применяется для оценки парасимпатических влияний при севофлюрановой анестезии у нейрохирургических пациентов [266].

В анестезиологической практике спектральная энтропия оценивается для контроля глубины анестезии в хирургии, что потенциально может уменьшить потребление средств для наркоза и сократить время восстановления после общей внутривенной пропофоловой анестезии [335].

Энтропия также способна предсказывать моторный ответ на интубацию [329] и гемодинамическую нестабильность в течение индукции пропофолом и фентанилом [160].

Энтропию используют в комплексной оценке variability ритма сердца и артериального давления для оценки эффектов различных анестетиков [332] [196].

1.8.2 Медикаментозные и экспериментальные модели

Соответствие данных спектрального анализа variability биологических сигналов и состояния вегетативного баланса продемонстрировано в работах по оценке различных эффектов холодной пробы и атропинового теста у здоровых [225].

Вегетативная модуляция сердечной деятельности, измеренная спектральным анализом вариабельности сердечного ритма, значительно снижена при экспериментальном грамм-отрицательном септическом шоке по сравнению с контролем [165], а вариабельность артериального давления существенно увеличивается в пределах диапазона от 0,2 до 0,6 Гц, что связывают с увеличением содержания субстанции NO [254].

В экспериментальном исследовании проведена оценка влияния режимов респираторной поддержки с положительным давлением в конце выдоха. ПДКВ оказывает депрессивное действие на P_3 и P_4 диапазоны вариабельности ритма сердца (ВРС) и P_3 диапазон вариабельности артериального давления (ВАД), что связано с ухудшением функции мозга, вызванной ПДКВ [212].

В экспериментальной работе по изучению влияния изофлюрана на сердечно-сосудистую систему и симпатовагусный баланс показал, что сердечно-сосудистые эффекты, вызванные изофлюраном у животных, подобны эффектам наблюдаемых у людей [237].

Исследования эффектов двух препаратов (фенобарбитал и этомидат) на вариабельности систолического артериального давления и сердечного ритма показали, что фенобарбитал уменьшает деятельность автономной нервной системы, тогда как этомидат не вызывает изменения [241].

1.8.3 Анализ вариабельности колебаний гемодинамики в палате интенсивной терапии

Полимодалный подход может обеспечить базу для объединения физиологических и клинических знаний с дальнейшим применением многомерного анализа данных, что позволит обеспечить более проникательное представление и описание высокоинтегрированной и сложной системы, какой является сердечно-сосудистая вариабельность [215] .[268] [276].

Прогрессивное увеличение колебаний в низкочастотном (P_3) и очень низкочастотном (P_2) диапазоне артериального давления и сердечного ритма связаны с выздоровлением, а уменьшение колебаний – с ухудшением и смертью [338].

Изменения variability ритма сердца оценивают как доступный, неинвазивный, ранний маркер тяжести сепсиса [108], способный идентифицировать пациентов с септическим шоком [138] и предсказать развитие СПОН при сепсисе [275] [211], дифференцировать сепсис, септический шок и состояние восстановления [320], а также кардиогенный СПОН [296] как сигнал риска у пациентов с застойной сердечной недостаточностью [169]. Низкое отношение P_3/P_4 – независимый фактор риска развития неблагоприятных событий при сердечной недостаточности [226]. Потеря взаимосвязанности между сердцем и другими органами приводит к возникновению септического шока у пациентов с тяжелым сепсисом [253].

Активация вагуса уменьшает производство цитокинов и улучшает выживание в экспериментальном сепсисе, геморрагическом шоке, при ишемическом повреждении и других условиях гиперпродукции цитокинов, что служит основанием развития новой терапии, нацеленной на непосредственное стимулирование вагуса или на определенные компоненты, модулирующие его активность [191].

Вариабельность ритма сердца – независимый предсказатель исхода при остром поражении головного мозга [167]. Пониженное отношение P_3/P_4 ВРС связано с плохим прогнозом при нейрохирургической патологии [171] [120]. Variability артериального давления не обладает такими характеристиками [171]. С вегетативной дисфункцией и плохим прогнозом связывают повышение внутричерепного давления (ВЧД) более 30 мм рт.ст. или снижение церебрального перфузионного давления (ЦПД) до 40 мм рт.ст. [194].

Пациенты, которые перенесли ишемический инсульт, имели значительно более низкую общую мощность спектра variability ритма сердца (ВРС) и более короткий средний интервал RR [216]. Спектральная мощность P_3 и P_2 диапазонов ВРС коррелирует с летальностью [167].

1.8.4 Анализ вариабельности гемодинамических параметров в анестезиологии

В последние годы растет количество работ по анестезиологии и интенсивной терапии, в которых вариабельность различных биологических сигналов используется для оценки адекватности проведенной анестезии и терапии [219] [228] [238].

Анестетики существенно изменяют ВРС, значительно уменьшаются P_3 и мощность P_4 галотаном, изофлюраном, дезофлюраном и ксеноном из-за уменьшения эфферентной сердечной парасимпатической и симпатической деятельности [197] [157] [162] [184] [163] [200] [181] [330] [185] [256].

Ксенон притупляет чувствительность барорефлекса и уменьшает мощности P_3 и P_4 больше, чем изофлюран. [185]. Несколько исследований показали уменьшение мощности P_4 при постоянных значениях P_3 , что служит признаком уменьшения эфферентной сердечной парасимпатической деятельности и снижения чувствительности барорефлекса пропофоловой анестезии у животных и людей [162] [289] [152] [153] [299] [201] [196].

Оценка ВРС позволила говорить о барорефлексохраняющем эффекте мидазолам-пропофоловой коиндукции перед пропофолом [332].

Тиопентал, этомидат и пропофол оказывают различные влияния на вариабельность сердечного ритма и артериального давления. Эти различия, по мнению авторов, можно объяснить их специфическими эффектами на сердечно-сосудистую систему [294].

Оценка ВРС – это чувствительный метод для обнаружения людей, которые могут подвергнуться риску нестабильного артериального давления в течение общей анестезии [180].

Индукция тиопенталом приводит к тахикардии, снижению энтропии и мощности P_4 и P_3 диапазонов [323]. Колебания артериального давления в течение индукции были значительно больше у пациентах с низкими значениями энтропии, т. е. энтропия может предсказать артериальные колебания кровяного давления во время анестезии [160].

Результаты исследования по сравнению индукции с пропофолом и севофлюрановой индукции [196] демонстрируют, что пропофоловая индукция снижает артериальное давление, энтропию и мощность P_4 диапазона ритма сердца, указывая на то, что пропофол уменьшает сердечный парасимпатический тонус. Севофлюран не оказывает влияния на вегетативную регуляцию ритма сердца.

Влияние пневмоперитонеума при лапароскопической холецистэктомии проявляется увеличением P_3 мощности variability сердечного ритма [117]. Значение спектрального индекса P_3/P_4 перед и после индукции имели прогностическое значение для изменений артериального давления на этапе операции [298] [148]. В то же время в других работах не найдено различий в показателях ВРС при лапароскопических операциях в оперативной гинекологии [324] [325].

В восстановительный период у детей после общих хирургических вмешательств по сравнению с этапом анестезии происходит увеличение P_3 мощности в спектре ритма сердца и артериальном давлении [140], что указывает на значительное преобладание симпатических сердечно-сосудистых влияний.

В ряде исследований было показано, что мощность P_3 и P_4 значительно уменьшилась при севофлюрановой и пропофоловой анестезии [262] [229].

У детей оценка взаимосвязей между вдыхаемой концентрацией севофлюрана в конце выдоха и вегетативным тонусом показала, что уменьшение парасимпатического тонуса является главной детерминантой в изменении частоты сердечных сокращений, вызванных севофлюраном [333].

Изучение влияния мидазолама на спектральную variability РС у пациентов в абдоминальной хирургии показала, что вегетативная регуляция оказывается под большим вагусным влиянием в результате симпатодепрессивного действия мидазолама [198].

Наличие дисфункции вегетативной нервной системы приводит к более частому развитию гипотензии, которая проявляется в 67–83 % у пациентов с автономной дисфункцией нервной системы против 9–17 % у пациентов без

признаков дисфункции [218]. В другом исследовании показано, что пневмоперитонеум увеличивает симпатические влияния на сердце. Выбор анестетик, при этом, не имеет существенного влияния на изменения вегетативной нервной системы [291].

1.8.5 Периоперационные изменения variability гемодинамических параметров и гемодинамическая стабильность

Оценка variability ритма сердца может быть полезной в дооперационной стратификации риска гемодинамической нестабильности пациентов на индукцию [207] [208].

Спектральный анализ variability ритма сердца обеспечивает информацию о вегетативном состоянии, которое не очевидно по артериальному давлению или частоте сердечных сокращений. Отмечается увеличение мощности P_3 и отношение P_3/P_4 , что отражает симпатическую активацию [298].

При сравнении эффектов пропофола и севофлюрана обнаружено, что в группе севофлюрана низкочастотный компонент (P_3) variability артериального давления (АД) уменьшился более значительно, чем в группе пропофола. При отсутствии изменений в variability интервала R-R между группами. Обнаружено большее сокращение периферической симпатической возбуждающей модуляции при севофлюране, чем в группе пропофола [263].

1.8.6 Оценка variability гемодинамических параметров при нейроаксиальных блокадах

Исследования эффектов спинальной анестезии на ВРС показывают противоречивые результаты, которые также зависят от уровня сенсорного блока [173] [174] [199] [183] [240] [318].

Обнаружено, что значение P_4 мощности может идентифицировать больных, склонных к развитию тяжелой брадикардии во время спинальной анестезии [136] [137], и к тяжелой гипотонии при спинальной анестезии [173] [174] [240].

Оценка регуляции ритма сердца и артериального давления между спинальной анестезией и общим наркозом показала, что лучше сохранены ком-

пенсационные механизмы автономной нервной системы при спинальной анестезии, чем при общей анестезии [318]. Поскольку не было обнаружено изменения в P_3 и P_4 мощности при низком спинномозговом блоке.

Таким образом, изолированная оценка только variability ритма сердца приводит к неоднозначным результатам, что, на наш взгляд, является дополнительным основанием для расширения количества гемодинамических показателей, используемых для оценки их variability.

Изучению эффектов торакальной эпидуральной анестезии (ТЭА) на вегетативный баланс посвящен ряд исследований. Рядом исследований показано, что ТЭА уменьшает симпатический тонус и эндокринный ответ на хирургическую агрессию снижением ЧСС, уменьшением концентрации циркулирующих катехоламинов, нейропептидов, эндорфинов и кортизола [310] [188] [178] и увеличением уровня вазопрессина [179].

Эпидуральная симпатическая блокада уменьшает только колебания низкочастотные (P_3) сердечного ритма и артериального давления [295].

Оценка эффектов высокой (Т5–6) и низкой (Т10–11) поясничной перидуральной анестезии показала отсутствие изменений в variability сердечного ритма. Однако P_3 мощность АД уменьшалась при высокой перидуральной анестезии, а при низком перидуральном блоке, напротив, увеличивалась [105].

Распространение спинного блока снижает симпатический тонус вегетативной нервной системы [337]. После нейроаксиального блока P_4 мощность variability ритма увеличилась, а отношение P_3/P_4 ВРС уменьшилось. P_4 и P_3 колебания variability кровяного давления уменьшались [147]. Торакальная эпидуральная анестезия обладает лучшей модуляцией вегетативного, нейроэндокринного и метаболического ответа по сравнению с контролируемой пациентом анестезией в постоперационном периоде [222].

Авторы Yien H.W. et al. предлагают считать анализ мощности спектра АД и ЧСС альтернативным способом прогноза исходов у пациентов в ОРИТ.

Прогнозируемый исход имел положительную корреляцию с оценкой по системе APACHE II [340].

Таким образом, комплексный метод анализа может достаточно эффективно применяться для выявления больных с высоким риском осложнений.

В настоящее время расширяется число параметров с оценкой флуктуационных характеристик этих параметров, все чаще используется оценка вариабельности ударного объема [177][302].

Амплитуда пульсации фотоплетизмограммы – очередной биологический сигнал, используемый для оценки вариабельности. Вариабельность фотоплетизмограммы относят к простым и удобным средствам оценки адекватности симпатической функции нервной системы у больных с диабетом [127], оценка изменчивости параметров фотоплетизмограммы перспективна для оценки функции вегетативной нервной системы [259] [113] [102].

В другом исследовании получены данные, подтверждающие гипотезу о том, что низкочастотные волны вариабельности сердечного ритма могут быть генерированы барорецепторами, распознанными от флуктуаций кровяного давления [112]. Результаты работы [304] также подтверждают наличие активности барорефлекса на частотах около 0,1 Гц при спектральном анализе вариабельности ритма сердца.

Низкочастотные колебания артериального давления, вероятно, происходят из-за вазомоторной деятельности, которая обычно заглушается активностью ренин-ангиотензиновой системы [100]. Одна из первых работ показывает, что существенный вклад в спектральную мощность ритма сердца вносит симпатическая и парасимпатическая деятельность и что деятельность ренин-ангиотензиновой системы модулирует амплитуду спектрального пика, расположенного около 0,04 герц [101].

Вариабельность частоты пульса предлагают использовать как суррогатный показатель вариабельности ритма сердца для ортостатического теста у здоровых, а в периоперационном периоде у стабильных пациентов [128] [203] [164].

1.8.7 Возможности вариабельности гемодинамических параметров при оценке волевического статуса пациента

Оценка внутрисосудистого объема – одна из основных клинических задач анестезиолога.

Хотя ограничения оценки изменений в сердечном ритме (РС) и артериальном давлении (АД) при кровопотере известны, клинический диагноз «гиповолемиа» часто основан на этих параметрах [119].

Когда эти показатели остаются в пределах нормальных значений, диагностика гиповолемии особенно затруднена.

Неоднократно показано, что респираторно вызванные изменения в инвазивном артериальном давлении и плетизмографической форме волны у механически вентилированных пациентов являются чувствительными индикаторами гиповолемии, так же как чувствительные предсказатели ответа сердечных выбросов на инфузию жидкости [245] [244] и на другие виды изменения преднагрузки типа пассивного подъема ног или динамики давления в воздухоносных путях [250] [252] [269] [286]. Эти динамические показатели лучше отражают ответ сердечного выброса на инфузионную нагрузку, чем традиционные статические переменные типа центрального венозного давления или давления заклинивания легочной артерии, или даже данные от трансэзофагальной эхокардиографии [106] [272] [142] [273].

Для оценки небольших объемов кровопотери предлагается использовать спектральные методики оценки вариабельности [246]. Проведенное на добровольных донорах крови исследование показало, что спектральный анализ фотоплетизмограммы с пальца руки может обеспечить ценную информацию о характере гиповолевического ответа.

Уже после эксфузии $1/2$ запланированного объема происходит существенное увеличение P_3 и P_4 мощности вариабельности фотоплетизмограммы, которое сохраняется до окончания эксфузии [246].

Сообщают также об изменениях в спектральной мощности вариабельности фотоплетизмографии пальца руки после гемодиализа. Увеличение P_2 и

P_3 мощности в фотоплетизмограмме может быть признаком восстановления периферической симпатической сосудистой модуляции в результате уменьшения объема у первоначально гипervолемичных пациентов, в то же самое время увеличение дыхательной мощности P_4 в фотоплетизмограмме может быть признаком уменьшения преднагрузки. При том что по ВРС не отмечалось существенного изменения [186].

Спектральный анализ пульсации фотоплетизмограммы пальца может обеспечить ценную информацию относительно вегетативного сосудистого ответа на уменьшение объема при гемодиализе (удаление более 2 л) и может потенциально использоваться как неинвазивный инструмент для оценки регуляции микроциркуляции во время диализных процедур [187].

Вариабельность ударного объема традиционно оценивалась на инвазивных/малоинвазивных гемодинамических мониторах. Например, оценка variability ударного объема системой Vigileo, использующей уникальный малоинвазивный метод измерения сердечного выброса непосредственно с артериальной линии, может предсказать жидкостную реактивность у пациентов с недостаточностью кровообращения [115]. В последний год появилась возможность использовать неинвазивный биореактансный монитор сердечного выброса NICOM фирмы Cheetah Medical (Израиль), который имеет сопоставимые значения при гемодинамической оценке хирургических пациентов вышеназванной инвазивной системой Vigileo [239].

Все это позволяет значительно расширить область применения неинвазивного мониторинга для получения и использования данных о сердечной гемодинамике (сердечный выброс, сердечный индекс, ударный объем, изменения ударного объема, общее периферическое сопротивление, количество внутригрудной жидкости и т. д.), для оптимизации лечения пациентов [307]. Позволяет иметь информацию о сердечном выбросе пациента там, где эта информация в настоящее время недоступна, служит для достижения целевой терапии [280] в рамках динамического (функционального) мониторинга при проведении теста с пассивным подъемом ног [110], что расширяет возможно-

сти самого гемодинамического мониторинга [272], делает его функциональным. В ряде случаев биореактансный мониторинг может быть альтернативой эхокардиоскопической методики оценки ударного объема [202].

Вариабельность ударного объема (ВУО) оказалась более чувствительным предсказателем жидкостной реактивности, чем индекс variability фотоплетизмограммы [328].

Вариабельность пульсового давления и variability ударного объема оцениваются как надежные индикаторы жидкостной реактивности при механической вентиляции у лежащих на спине пациентов и в prone-позиции в исследовании [115].

Вариабельность ударного объема помогает в определении преднагрузки у вентилированных пациентов после кардиохирургических операций с целью контроля эффектов нагрузки как часть управления гемодинамикой [287]. Существуют ограничения возможностей оценки жидкостной реактивности с использованием variability пульсового давления при острой легочной гипертензии в условиях экспериментальной эндотоксемии. Поскольку даже после тяжелого кровоизлияния при эндотоксемии значения variability пульсового давления оставались критичными [143].

1.9 Нерешенные вопросы адаптации гемодинамики при критических состояниях (Резюме)

Проблема адаптации гемодинамики при критических состояниях в последнее время все больше привлекает внимание патологов и клиницистов. Чрезвычайно важно и то, что проявление адаптивных реакций предшествует возникновению патологических сдвигов в функциональных системах организма. Следовательно, объективная регистрация адаптивных реакций открывает возможности для предсказания, предупреждения, а в необходимых ситуациях и интенсивной терапии критических состояний.

При выборе объекта для изучения адаптивных реакций все чаще используются интегральные параметры гемодинамики, т. к. именно гемодинамика является центральным звеном, обеспечивающим взаимодействие ос-

новых функциональных систем жизнедеятельности организма. Основным математическим инструментом для регистрации адаптивных процессов является спектральный анализ variability возникающего в организме физиологического сигнала (в нашем случае гемодинамического параметра).

Литература, посвященная проблеме адаптации гемодинамики, отражает 70-летнюю историю, от момента возникновения «адаптивного синдрома» Н. Selye и до настоящего времени – времени появления концепции «синдром системного реактивного воспаления и антагонистический синдром» [124], продолжает дальнейшее углубленное изучение адаптивных процессов.

Однако как теоретические, так и особенно практические аспекты адаптивного синдрома оцениваются исследователями неоднозначно, некоторые из них вызывают серьезные дискуссии и даже являются спорными. Остановимся на наиболее существенных дискуссионных вопросах. Подавляющее большинство исследований адаптивных реакций базируются на изучении variability общей плотности спектра (ОПС) и плотности спектра в частотных диапазонах параметров сердечного ритма (ВРС), в меньшей степени ВРС и variability среднего артериального давления (ВСАД) и в значительно меньшей степени variability объемных параметров центрального и периферического кровообращения: ударного и минутного объемов (ВУО, ВСВ) и пульсации сосудов в регионе микроциркуляции. Между тем не вызывает сомнений, что недостаточность такой информации значительно снижает ценность проведенных исследований, т. к. игнорирует адаптивные реакции таких важных функций, как инотропная функция сердца и периферическая циркуляция.

Основной причиной такого положения, по нашему мнению, является необходимость регистрации данных параметров в режиме on line, что сопряжено с использованием специальной аппаратуры, не всегда доступной для исследователя, особенно на первых этапах изучения адаптационного синдрома. Однако наиболее существенная причина состоит в следующем. Для корректной регистрации variability периферического кровотока, впро-

чем, как и вариабельности сердечного ритма, необходимо иметь достоверные данные о СМП в низкочастотных (P_1 и P_2) диапазонах, т. к. регуляция этих параметров осуществляется гуморально-метаболическими влияниями. Между тем, по мнению большинства авторов, использование наиболее часто применяемого в исследованиях математического инструмента – спектрального анализа методом быстрых преобразований Фурье (БПФ) – не позволяет получить такие данные, т. к. в этой методике на результаты расчетов оказывает влияние присутствие нестационарных гармоник. Данное обстоятельство послужило для некоторых авторов основанием осторожно относиться к оценке корректности полученных фактов, а порой даже недоверчиво. Очевидно, что необходим поиск альтернативных математических инструментов.

Одним из таких инструментов является метод спектрального анализа на плоскости комплексных частот (СКЧ), который позволяет анализировать только стационарные гармоники. Однако, насколько свидетельствуют данные из известной нам литературы, этот метод совершенно не используется в биологии и медицине. Во всяком случае, помимо работ, опубликованных А.Н. Рогозиным (2000, 2001, 2004) [72] [73] [74], в том числе совместно с автором диссертации (2009) [71], других публикаций нам не известно.

Большинство клинических исследований как в плане анестезиологического обеспечения операций, так и в плане проведения интенсивной терапии посвящены двум основным вопросам: особенностям адаптивных реакций при различных методах и способах анестезии и изучению возможностей прогноза расстройств гемодинамики во время операции (гипотония, брадикардия), а также раннему прогнозированию исхода интенсивной терапии при критических состояниях.

Если суммировать полученные большинством авторов результаты, то можно прийти к заключению, что повышение общей и частотной СМП сопровождается активизацией адаптивных реакций, способствует стабилизации гемодинамического фона во время операции и является достоверным прогностическим признаком благоприятного исхода интенсивной терапии. В про-

тивном случае, т. е. при угнетении адаптивных реакций, следует ожидать неудовлетворительных результатов вплоть до фатального исхода.

Однако следует отметить, что у некоторых исследователей возникают серьезные сомнения в справедливости такого заключения.

Во-первых, потому, что они не получили столь убедительных фактов. Во-вторых, в некоторых работах, посвященных прогнозированию исходов, несмотря на достаточно высокие корреляционные связи вариабельности РС и САД с фактическими исходами, что зарегистрированы при статистической обработке традиционными методами, при более углубленной обработке (ROC-анализ и др.) не продемонстрировано достаточно высоких величин чувствительности и информативности.

Последнее, как нам представляется, является еще одним доводом в пользу настоятельной необходимости расширения круга параметров для исследования адаптивных процессов гемодинамики при критических состояниях.

Итак, основные неизученные или малоизученные и дискуссионные вопросы проблемы адаптации гемодинамики при критических состояниях можно сформулировать следующим образом:

1. Сомнительная корректность применяемого при подавляющем большинстве исследований математического инструмента (БПФ), затрудняющего корректный анализ вариабельности ритма сердца и периферического кровотока.
2. Недостаточное число исследований вариабельности объемных параметров гемодинамики (ударного объема сердца, периферического кровотока), ограничивающее возможности углубленного анализа адаптивных реакций при критических состояниях.
3. Отсутствие единого мнения о возможности прогнозирования исходов интенсивной терапии при критических состояниях.
4. Недостаточное число исследований, посвященных проявлению адаптивных реакций при различных способах и режимах искусственной

вентиляции легких – методу, являющемуся одним из центральных в протоколе интенсивной терапии критических состояний.

5. Отсутствие четкой схемы патогенеза реализации адаптивных реакций гемодинамики при критических состояниях.

Обсуждению этих и некоторых других вопросов проблемы адаптации гемодинамики при критических состояниях посвящены последующие главы диссертации.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения механизмов адаптации организма в ответ на анестезию и операцию мы избрали путь многоэтапного контроля за реакцией регуляторных систем организма. У здоровых людей это адаптация к возрастным изменениям и анализ гендерных отличий, у пациентов на этапе предоперационного обследования, на этапах хирургической помощи, в послеоперационном периоде – как возможность стратифицировать тяжесть состояния и оценить прогноз исходов.

Работа представляет собой проспективное, рандомизированное, одноцентровое, наблюдательное, лонгитудинальное (типа «случай – контроль») исследование, которое проводилось в отделении реанимации и интенсивной терапии № 1 и в отделении анестезиологии и реаниматологии № 1 с привлечением группы мониторингового наблюдения МУЗ ГКБ № 3 г. Челябинска.

2.1. Общая характеристика больных.

Клиническим материалом послужили хирургические больные с различной основной хирургической патологией. Обследование проводилось перед предстоящей плановой операцией в операционных и при поступлении в ОРИТ № 1 и ОРИТ № 3 после экстренного и планового хирургического лечения.

Критерии включения в исследование и исключения из него

Для оценки задач послеоперационного периода

В исследование включались больные обоих полов госпитализированные в ОРИТ, которым требовалось проведение искусственная или вспомогательная вентиляция лёгких, после планового или экстренного оперативного

вмешательства, а также неоперированные на момент обследования, требующих восстановления, стабилизацию и поддержание основных жизненно важных функций при таких патологических синдромах как: острый церебральный синдром (нарушение сознания, шкала Глазго < 15, необходимость создания «метаболического покоя») и (или) синдром тяжёлой воспалительной реакции (критерии РАСХИ, 2004) и (или) тяжелые формы остро развивающихся метаболических расстройств (рН менее 7.2) и (или) синдром острой дыхательной недостаточности (PaO_2/FiO_2 менее 250) и (или) синдром сердечно-сосудистой недостаточности (среднее АД менее 60 мм.рт.ст или снижение систолического АД на 40% от нормы), требующей гемодинамической поддержки вазопрессорами.

- возраст старше 18 лет
- больные, находившиеся в клинике не более 24 часов к моменту проведения обследования;

для оценки задач интраоперационного периода

- больные с диагнозом острый калькулёзный холецистит, на этапах ингаляционного анестезиологического пособия при лапароскопической холецистэктомии;
- больные с диагнозом «перелом шейки бедра» на этапах нейроаксиальной блокады при ортопедических вмешательствах на костях нижних конечностях и таза (тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов и остеосинтез шейки бедра);
- роженицы на этапах оперативного родоразрешения в условиях нейроаксиальной блокады.

В исследование не были включены:

- больные возрастом старше 65 лет
- больные в терминальном состоянии
- больные послеоперационного периода имеющие более 25 баллов по шкале АРАСНЕ- II на момент обследования
- больные с сопутствующей декомпенсированной хронической патология почек, печени, сердца, легких, в т.ч. больные с тяжелыми

клапанными пороками сердца; с нарушением ритма сердца и проводимости; с наличием гидроторакса и (или) отёка лёгких.

- больные интраоперационного периода с оценкой физикальный статуса III и более по ASA

С января 1999-го по май 2009 года адаптивные процессы гемодинамики были исследованы у 939 пациентов. Для реализации поставленных задач они были разделены на 6 групп (табл. 2.1.1 и 2.1.2).

Таблица 2.1.1

Группы пациентов, занятых в исследовании

№	Название группы	Цель исследования	Число пациентов	Число исследований
1	Здоровые люди (контрольная группа)	Влияние возрастного и гендерного фактора	489	489
2	Общереанимационная группа	Оценка тяжести состояния больного и прогноз исхода в первые сутки	206	206
3	Нейрохирургическая группа	Влияние респираторной механики на адаптацию гемодинамики	69	138 (дважды)
4	Группа оперативного акушерства	Адаптация гемодинамики при кесаревом сечении в условиях спинальной анестезии (СА)	70	210 (3 этапа)
5	Травматологическая группа	Адаптация гемодинамики при СА с разными местными анестетиками	69	207 (3 этапа)
6	Анестезиологическая группа	Адаптация гемодинамики при общей анестезии с использованием различных анестетиков	65	130 (2 этапа)
ВСЕГО			968	1380

Таблица 2.1.2

Виды оперативного вмешательства в изучаемых подгруппах, гендерное распределение

Виды операций	Мужчины (%)	Женщины (%)	Всего (%)
Абдоминальная хирургия	33 (24,6)	30 (41,7)	63 (30,6)
Оперативное пособие при острой кишечной непроходимости (интубация кишечника, рассечение спаек)	7 (5,2)	3 (4,2)	10 (4,9)
Радикальные операции при опухолях желудочно-кишечного тракта (резекция желудка, кишечника)	10 (7,5)	11 (15,3)	21 (10,2)
Оперативное пособие при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (санация брюшной полости, холецистэктомия)	5 (3,7)	9 (12,5)	14 (6,8)
Ушивание повреждений и язвенных дефектов органов брюшной полости,	8 (6,0)	2 (2,8)	10 (4,9)
Паллиативные операции при опухолях желудочно-кишечного тракта (колостомия)	3 (2,2)	4 (5,6)	7 (3,4)
Реконструктивные операции на кишечнике	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (0,5)
Нейрохирургия	71 (53,0)	16 (22,2)	87 (42,2)
Трепанация черепа, удаление внутричерепных гематом при травме	60 (44,8)	9 (12,5)	69 (33,6)
Трепанация черепа при аневризме	5 (3,7)	1 (1,4)	6 (2,9)
Трепанация черепа при опухоли мозга	6(4,4)	6(8,3)	12(5,8)
Урология	24 (17,9)	14 (19,4)	38 (18,4)
Радикальные операции при опухолях уrogenитальной сферы (нефрэктомия, простатэктомия, резекция мочевого пузыря)	12 (9,0)	0 (0,0)	12(5,8)
Оперативное пособие при воспалительных заболеваниях уrogenитальной сферы (резекция и ревизия почки)	12 (9,0)	14 (19,4)	26(12,5)
Гинекология (Операции с клиникой острого живота: по поводу внутреннего кровотечения: внематочной беременности; апоплексии яичника; перфорация матки)	0 (0,0)	9 (12,5)	9 (4,4)
Гнойная хирургия (Ампутация нижней конечности)	6 (4,5)	3 (4,2)	9 (4,4)
Итого в группах	134 (100)	72 (100)	206 (100)

2.1.1 Влияние возрастного фактора на регуляцию гемодинамики у здоровых людей

Для проведения исследования нами была отобрана группа людей обоего пола, признанных практически здоровыми по результатам профилактических осмотров на предприятиях и в организациях, близкая по составу к группе больных, задействованных в данной работе. В эту группу (табл. 2.2) включено 489 человек в возрасте от 16 до 64 лет (средний возраст – $37,0 \pm 12,9$ лет).

Таблица 2.2

Половой и возрастной состав группы контроля

Пол, возраст	Число n (%)	Возраст (лет) M±m
Мужчины/Женщины	219 (44,8%) / 270 (55,2%)	37,0±12,9
Всего	489 (100%)	
20 – 44 лет	329 (67,3%)	22,0±7,3
45 – 64 лет	160 (32,7%)	49,0±7,7
Всего	489 (100%)	37,0±12,9

Контрольная группа не имела гендерных отличий ($P = 0.13$).

При обследовании пациентов соблюдались требования к стандартизации исследования кровообращения по физической активности (пребывание 15 минут до исследования в состоянии покоя), по эмоциональному состоянию (отсутствие психоэмоционального напряжения), по приему пищи (пациенты не употребляли перед исследованием пищу, алкоголь, не курили), по режиму в помещении (исследование проводилось при оптимальной температуре окружающей среды – 20–22 °С, что особенно важно при оценке микрокровотока).

2.1.2 Оценка тяжести состояния больного и прогноз исхода

В эту группу было включено 206 больных, поступивших в отделение интенсивной терапии после плановых и urgentных хирургических вмешательств (табл. 2.3). Мужчин было 134, женщин – 72.

По характеру основной хирургической патологии это были, главным образом, больные с патологией желудочно-кишечного тракта (опухоли, воспалительные заболевания, кишечная непроходимость), различными травмами

и заболеваниями центральной нервной системы (черепно-мозговые травмы, острые нарушения мозгового кровообращения и др.).

Таблица 2.3

Распределение больных по видам операций

Виды операций	Мужчины	Женщины	Всего
Абдоминальная хирургия	33 (24,6%)	30 (41,7%)	63 (30,6%)
Нейрохирургия	71 (53%)	16 (22,2%)	87 (42,2%)
Урология	24 (17,9%)	14 (19,4%)	38(18,4%)
Гинекология	0	9 (12,5)	9 (4,4%)
Гнойная хирургия	6 (4,5%)	3 (4,2%)	9 (4,4%)
Всего	134 (100%)	72 (100%)	206 (100%)

Данные об исходах интенсивной терапии за 28 дней послеоперационного периода приведены в таблице 2.4.

Таблица 2.4

Исходы послеоперационной интенсивной терапии

Исход	Мужчины	Женщины	Всего
Благоприятный (число больных)	104 (64,2%)	58 (35,8%)	162 (100%)
Летальный (число больных)*	30 (68,1%)	14 (31,9%)	44 (100%)
Всего (число больных)	134 (65%)	72 (35%)	206 (100%)

*Общая летальность в этой группе составила 21,35%.

Основными причинами летального исхода были сепсис, полиорганная недостаточность, тяжелая черепно-мозговая травма с отеком головного мозга.

Больные групп фатального и благоприятного исходов не отличались по полу ($P\chi^2 = 0,62$). Средний возраст больных составил 57 (ДИ 48;75) лет в группе умерших и 56 (ДИ 44;69) лет – в группе выживших ($P=0,1$).

Преморбидный фон характеризовался достаточно типичным спектром различной сопутствующей соматической патологии. Доминировала патология сердечно-сосудистой системы в виде гипертонической болезни – 31 %, ИБС – 15,1 %, ожирения – 24 % и сочетанной патологии – 20 %. Патология печени, почек и желудочно-кишечного тракта встречалась существенно реже – 9,9 %. Важно отметить, что ни в одном из наблюдений сопутствующая соматическая патология не носила тяжелый, декомпенсированный характер.

Оценка групп благоприятного и фатального исходов по шкале АРАСНЕ II приведена в таблице 2.5, из которой видно, что больные с неблагоприятным исходом имели достоверно более высокие значения уже в первые сутки пребывания в ОРИТ.

Таблица 2.5

Значения шкалы АРАСНЕ II [104] в изучаемых группах

Благоприятный исход Медиана (Q25;Q75)	Фатальный исход Медиана (Q25;Q75)	p-level
11,0 (7,0; 13,0)	14,00 (12,0;16,0)	<0,02

Всем больным проводилась базовая синдромальная интенсивная терапия, принятая в лечебном учреждении на основании отраслевых стандартов.

2.1.2 Влияние респираторной механики на адаптацию системной гемодинамики

Для решения этой задачи было проведено сравнительное исследование адаптационных процессов гемодинамики при двух способах искусственной вентиляции легких, существенно различающихся по параметрам респираторной механики: традиционной (конвективной) ИВЛ и высокочастотной струйной ИВЛ (ВЧС ИВЛ).

С этой целью была сформирована группа нейрохирургических больных численностью 69 человек, которым регистрация гемодинамики проводилась последовательно сначала при традиционной ИВЛ, затем при ВЧС ИВЛ.

Учитывая известные в литературе данные о благоприятном влиянии гипокапнии на уровень повышенного внутричерепного давления, мы исследовали гемодинамические параметры при обоих способах вентиляции в условиях нормо- и гипокапнии.

Материалы по клинической характеристике больных приведены в таблицах 2.6 – 2.9.

Традиционная (конвективная) ИВЛ осуществлялась аппаратом РО-6 в следующих режимах: дыхательный объем (V_T) – 5-7 мл/кг, частота вентиля-

ции (f) – 12 циклов/мин., минутный объем вентиляции (V_E) – 6-8 л/мин., отношение вдох/выдох (I:E) – 1:2.

ВЧС ИВЛ осуществлялась аппаратом ZisLINE JV-100 в следующих режимах: V_T – 2.4-2.8 мл/кг, f – 100-120 циклов/мин., V_E – 17-20 л/мин., I:E – 1:2.

Гипокапнический режим проводился при P_aCO_2 ($P_{ET}CO_2$) в диапазоне 20-35 мм рт.ст., нормакапнический режим – в диапазоне 35-45 мм рт.ст.

Таблица 2.6

Половой и возрастной состав наблюдаемых больных

Возраст	Пол	Диагноз				Всего
		ЧМТ	Инсульт геморрагич.	Инсульт ишемич.	Опухоль	
До 20 лет	М	0	0	1	0	1
(число б-х)	Ж	1	0	0	0	1
Всего		1	0	1	0	2
20-29 лет	М	5	0	0	0	5
(число б-х)	Ж	0	0	0	0	0
Всего		5	0	0	0	5
30-39 лет	М	4	1	0	0	5
(число б-х)	Ж	2	0	0	0	2
Всего		6	1	0	0	7
40-49 лет	М	11	4	1	1	17
(число б-х)	Ж	1	0	0	0	1
Всего		12	4	1	1	18
50-60 лет	М	13	2	1	0	16
(число б-х)	Ж	2	1	1	0	4
Всего		15	3	2	0	20
> 60 лет	М	11	2	1	0	14
(число б-х)	Ж	3	0	0	0	3
Всего		14	2	1	0	17
ВСЕГО		53	10	5	1	69

Вид оперативного вмешательства

Вид оперативного вмешательства	Диагноз				
	ЧМТ	Инсульт геморрагич.	Инсульт ишемич.	Опухоль	Всего
Удаление внутричерепной гематомы	43	7	0	0	50
Удаление опухоли	0	0	0	1	1
Проч. вмешательства	6	0	0	0	6
Неоперированные	4	3	5		12
ВСЕГО	53	10	5	1	69

Таблица 2.8

Сопутствующая патология

Сопутствующая патология	Диагноз				
	ЧМТ	Инсульт геморрагич.	Инсульт ишемич.	Опухоль	Всего*
Гипертоническая болезнь	35	10	4	0	49
ИБС	30	6	2	0	38
Постинфарктный кардиосклероз	4	3	1	0	8
Сердечная недостаточность	6	1	1	0	8
ХОБС	2	1	0	0	3
Дыхательная недост.	53	10	5	1	69
Диабет	5	0	1	0	6
Избыточный вес	2	2	0	0	4
ВСЕГО	137	33	14	1	185

* Сочетание двух сопутствующих заболеваний у 22% больных, трех заболеваний – у 9%.

Таблица 2.9

Уровень сознания наблюдаемых больных

Уровень сознания (баллы по шкале Glasgow)	Диагноз				
	ЧМТ	Инсульт геморрагич.	Инсульт ишемич.	Опухоль	Всего
> 9 (число больных)	3	1	1	1	6
8 – 7 (число больных)	10	1	0	0	11
6 – 4 (число больных)	30	5	1	0	36
<4 (число больных)	10	3	3	0	16
ВСЕГО	53	10	5	1	69

Из материалов, представленных в таблицах, следует, что в данной группе преобладали больные мужского пола (84,1%), старше 50 лет (53,6%), преимущественно с черепно-мозговой травмой (76,8%).

Из сопутствующей патологии преобладали гипертоническая болезнь (26,5%) и дыхательная недостаточность (37,3%). У 22% больных диагностировано два и у 9% три сопутствующих заболевания.

У всех больных отмечалось нарушение сознания различного уровня, в том числе в 86,9% – коматозное состояние; у 23,2% больных – глубокая кома.

82,6% больных были оперированы. Наиболее частой операцией было удаление субдуральной (56,5%) и внутримозговой (15,9%) гематом.

Всем пациентам исходно выполнялась стандартная терапия согласно принятым в ОРИТ протоколам обследования и интенсивной терапии. Регистрировались физикальные, антропометрические данные и лабораторные исследования: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), спектр биохимических анализов крови.

К моменту первичного обследования все пациенты были в стабильном состоянии: отсутствовали грубые волевые, электролитные и метаболические нарушения, а также критическая анемия.

2.1.3 Адаптация гемодинамики при оперативном родоразрешении в условиях спинальной анестезии

В группу оценки влияния нейроаксиального блока в акушерстве включено 70 пациенток в возрасте от 15 до 49 лет, средний возраст 26 ± 5 лет. Пациентки были рандомизированы методом конвертов в две группы:

1-я группа (основная) – 35 пациенток, которым применяли изобарический раствор 0,5% бупивокаина (маркаин-спинал) из расчета 0,1 мг/кг массы, но не более 8 мг;

2-я группа (группа сравнения) – 35 пациенток, средний возраст 26 ± 4 года использовался изобарический 0,5% бупивокаин (маркаин-спинал) из расчета 0,2 мг/кг массы, но не более 14,0 мг.

Пункция спинального пространства осуществлялась на уровне LII–LIII или LIII–LIV иглой Квинке калибром 26 или 27 G. Правильное положение иглы определяли по появлению ликвора в канюле. Затем к канюли присоединяли шприц, наполненной необходимой дозой местного анестетика, и производили субарахноидальную инъекцию.

После того как раствор анестетика был введен, иглу удаляли и пациента медленно переворачивали на спину. Через маску начинали ингаляцию увлажненного кислорода 3–4 л/мин.

Проводили клиническую оценку болевой чувствительности в ответ на раздражение иглой. Сохранение болевой чувствительности оценивали как 0 баллов, ощущение тупого прикосновения – 1 балл (анальгезия), отсутствие ощущений – 2 балла (анестезия). Длительность эффекта анестезии оценивалась по времени двухсегментной регрессии сенсорной блокады, то есть по времени от полного распространения блока до момента, когда его верхняя граница снизится на два дерматома. Оценка моторной блокады проводили, используя шкалу Bromage.

Оценку параметров гемодинамики проводили на следующих этапах:

- 1-й этап – исходно в операционной;
- 2-й этап – после появления сенсорного блока;
- 3-й этап – после наложения кожных швов, в конце операции.

2.1.4 Влияние выбора местного анестетика при спинномозговой анестезии на регуляцию гемодинамики в травматологии и ортопедии

Для оценки влияния нейроаксиального блока на регуляцию гемодинамики у травматологических больных в исследование было включено 69 больных в возрасте 16–44 лет, объединенных в 3 группы:

в 1-й группе – 24 пациента (мужчин 17, женщин 7), использовался раствор лидокаина в разведении из расчета 0,9 мг/кг массы больного, в сочетании с фентанилом не более 100 мкг.

во 2-й группе – 26 пациентов (мужчин 15, женщин 11), использовался раствор маркаин-спинала из расчета 0,3 мг/кг массы больного, но не более 20 мг;

в 3-й группе – 19 пациентов (мужчин 12, женщин 7), использовался раствор наропина в разведении 0,4 мг/кг массы больного, но не более 22,5 мг.

Параметры гемодинамики регистрировались на следующих этапах:

1-й этап – исходно на операционном столе;

2-й этап – через 6 минут после интратекального введения лидокаина (1-я группа), а также через 8–9 минут после интратекального введения маркаина и наропина (2-я и 3-я группы).

3-й этап – после разреза мягких тканей, приблизительно через 20–30 минут после проведения спинномозговой анестезии.

2.1.5 Адаптация гемодинамики при общей анестезии с использованием различных анестетиков

Изучено влияние различных анестетиков (севофлюран, изофлюран) на гемодинамику (табл. 2.10).

Таблица 2.10

Методы анестезии

Метод анестезии	Число	Возраст	Пол		Waiters
	больных		М	Ж	
1. Тиопентал + севофлюран + фентанил	34	40,2± 2,4	0	34	2,2± 0,5
2. Тиопентал + изофлюран + фентанил	19	42,0± 3,1	0	19	2,5± 0,7
3. Тиопентал + севофлюран + фентанил + лорноксикам	12	37,0±3,4	0	12	2,2±0,5
Всего	65				

В исследование 1-й и 2-й групп включено 30 больных I–II ФК по ASA. Всем больным проводили стандартную премедикацию: атропин в дозе 0,3–0,7 мг и сибазон в дозе 0,15±0,01 мг на 1 кг массы внутримышечно за 30 минут до вводного наркоза.

Для вводного наркоза в 1-й группе использовали пропофол в дозе 2-3 мг/кг, во 2-й группе – тиопентал натрия в дозе 5-7 мг/кг; поддержание анестезии осуществляли фентанилом (3 мкг/кг/час), фторотаном (0,5-0,7 об%) и 50% воздуха. Перед интубацией вводился ардуан в дозе 0,1 мг/кг, миорелаксацию поддерживали ардуаном из расчета 0,05 мг/кг/ч. В 3-ю груп-

пу включены 39 женщин I–II класса по классификации ASA, в качестве основного анестетика использовался севофлюран. Больным всех трех групп были произведены лапароскопические операции по поводу калькулезного холецистита.

Традиционная ИВЛ проводилась аппаратом «Тициан» или «Венар-Омега» МОД – 150 мл/кг в мин. в режиме нормовентиляции в сочетании со вспомогательным режимом ПДКВ – уровень в среднем составлял 3–4 см вД.ст.

Основные этапы операции выполнялись в основном с приподнятым на 20–25° головным концом (положение Фовлера) и наклоном стола влево на 15–20°.

Больным 1-й и 2-й групп регистрацию параметров проводили на двух этапах: 1-й этап – после интубации, 2-й этап – в конце операции.

Больным 3-й группы были проведены исследования влияния операционной травмы на гормональный статус, показатели параметров гемодинамики и вегетативной регуляции, состояния газо- и энергообмена. Изучено влияние операционной травмы во время травматического этапа операции (выделение желчного пузыря), в качестве контроля выбран этап операции, характеризующийся наличием анестезии и отсутствием какой-либо хирургической агрессии (сразу после интубации трахей и насыщения).

С целью оценки выраженности патофизиологических изменений в организме, индуцированных операционной травмой, определялся уровень концентрации маркеров эндокринно-метаболического ответа, проводилось сравнительное изучение уровня гормонов (ТТГ, Т4св, Т3общ, кортизол, ФСГ, ЛГ, пролактин, СТГ, АКТГ, лептин, BNP), лактата и уровня глюкозы крови на двух этапах: 1-й этап – после интубации, насыщения и стабилизации гемодинамических параметров; 2-й этап – сразу после выделения желчного пузыря (травматичный этап операции).

С помощью модуля MARG 10-01 проводили измерение следующих базовых параметров: потребление кислорода (VO_2), экскрецию двуокси углерода (VCO_2), дыхательный коэффициент (RQ) и расходы энергии (EE).

Контроль режима карбоксиперитонеума осуществляли с помощью электронного инсуфлятора «Olympus» (Япония), обеспечивающего подачу CO_2 в брюшную полость для создания необходимого пространства и поддерживающего заданное давление в процессе операции – верхний предел внутрибрюшного давления составлял 15 мм рт.ст.

2.1.6 Общие принципы ведения больных

Медикаментозная подготовка была общепринятой. Анестезия осуществлялась как отечественными, так и импортными аппаратами «Тициан», «Венар». ИВЛ в ОРИТ проводили, как аппаратами типа РО-6, так и аппаратами «Дрегер», «Хиролог», «Пуритан-Беннет».

Основные исследования проводили с применением в качестве основных анестетиков изофлюрана, севофлюрана с потенцированием наркотическими анальгетиками. При использовании современных анестетиков применяли низкопоточную анестезию.

Дополнительно в ряде случаев анализировались данные газового состава артериальной и венозной крови, гемоглобин, гематокрит, содержание электролитов (K, Na, Cl) в плазме.

Для анестезии у больных общехирургического профиля применяли сбалансированную анестезию. Использовали для введения в анестезию барбитураты, бензодиазепины. Перед анестезией применяли фентанил. В течение анестезии адекватно ее травматичности применялась, как правило, закись азота с кислородом, вводился фентанил под контролем основных гемодинамических параметров.

В данной группе в качестве основного контроля за глубиной анестезии использовали неинвазивное измерение АД (ручным и автоматическим мето-

дом), а также ЦВД, почасовой диурез, градиент температуры, параметры центральной и периферической гемодинамики.

Больным травматологического профиля и при оперативном родоразрешении для обеспечения нейроаксиального блока применялась спинномозговая и эпидуральная анестезия лидокаином, бупивокаином, ропивакаином.

2.2 Методы исследования

Основным методом исследования в данной работе был метод импедансной кардиографии (реокардиографии). В 1-й главе мы подробно осветили достоинства и недостатки этого метода и установили, что он вполне удовлетворяет необходимым требованиям для проведения научных исследований.

Для мониторинга гемодинамических параметров мы использовали оригинальный прибор МАРГ 10-01, в разработке и апробации которого принимали непосредственное участие.

Основу этого монитора составляет методика грудной импедансной кардиографии.

Метод импедансной реокардиографии включает в себя электродную систему, предназначенную для пропускания высокочастотного (40–100 кГц) низкоамплитудного (0,1–0,4 мА) тока и регистрации пульсовых изменений импеданса грудной клетки.

В основе метода импедансной кардиографии лежит несколько постулатов:

- Прохождение электрического тока через живую ткань сопровождается возникновением электрического сопротивления – импеданса, которое описывается формулой известного закона Ома: $I=V/R$ (где I – сила тока, проходящего через живую ткань, V – падение напряжения на участке между электродами; R – импеданс (полное электрическое сопротивление))
- Кровь обладает наибольшей электропроводностью в сравнении с другими тканями организма, в связи с чем изменения кровенаполнения органа увеличивает электропроводность (снижает импеданс).

- Токи высокой частоты (40–120 кГц) и малой силы (0,1-0,4 мА) создают условия для регистрации очень малых величин электрического сопротивления, что позволяет использовать их в приборе для определения объемного кровенаполнения органа.
- Колебания массы крови в изучаемом участке сосудистого русла отражают состояние пульсового кровенаполнения, что регистрируется кривой реограммы и выражается величиной амплитуды реографической волны.

Специальная обработка реограммы позволяет довольно точно определить ударный выброс сердца (УВС, SV).

$$УВ = K_{\text{тела}} \cdot \rho \cdot \frac{l^2}{Z^2} \cdot dZ \quad \{1\}$$

, где

$K_{\text{тела}}$ – поправочный коэффициент, учитывающий антропометрические параметры тела пациента,

ρ – удельное сопротивление крови,

l – расстояние между измерительными электродами,

dZ – изменение импеданса в фазе изгнания определяется по формуле 2:

$$dZ = VET \cdot \left(\frac{dZ}{dt} \right)_{\max} \quad \{2\}$$

, где

VET – время изгнания (комбинация времени изгнания как для левого, так и для правого желудочка)

$\left(\frac{dZ}{dt} \right)_{\max}$ – положительная максимальная амплитуда первой производной кривой реокардиограммы (рис. 1),

Z – базовый импеданс.

$$УВ = V_{\text{эфф}} \cdot \frac{dZ}{Z} \quad \{3\}$$

, где

dZ – изменение импеданса в фазу изгнания, определяемое по формуле (2),

Z – базовый импеданс.

$V_{\text{эфф}}$ – электрически эффективный объем грудной клетки, который вычисляется по регрессионным зависимостям от конституционных параметров:

$$V_{\text{зфф}} = K \cdot P_{\text{груди}}^2 \cdot \frac{l}{4 \cdot \pi}, \quad \{4\} \quad \text{где}$$

K – экспериментальная константа,

$P_{\text{груди}}$ – периметр груди,

l – расстояние между измерительными электродами.

Определение ударного выброса в алгоритме В. Sramek базируется на том,

что максимальная амплитуда $\left(\frac{dZ}{dt}\right)_{\text{max}}$ пропорциональна средней скорости потока крови в аорте в фазу изгнания из левого желудочка, а изменение импеданса dZ за время изгнания VET пропорционально ударному выбросу. Это положение подтверждено прямыми экспериментами, в которых установлено, что в генезе реокардиограммы в основном преобладают объемные изменения аорты и левого желудочка, а вклад объемных изменений легочной артерии и правого желудочка незначителен.

Несомненное достоинство импедансной кардиографии состоит в возможности определения степени индивидуальной нестабильности параметров гемодинамики, что позволяет объективизировать течение процессов адаптации гемодинамики.

2.2.1 Исследование метаболизма

Поскольку основной функцией органов кровообращения является обеспечение адекватного метаболизма, несомненный интерес представляет изучение влияния адаптации гемодинамики на состояние метаболизма.

Исследование метаболизма осуществлялось с помощью метаболического модуля монитора МАРГ 10-01.

Метаболический модуль использует математическую интеграцию потока и временную синхронизацию непрерывного отбора газов, что позволяет обеспечивать получение данных непрерывным и неинвазивным способом (рис. 2).

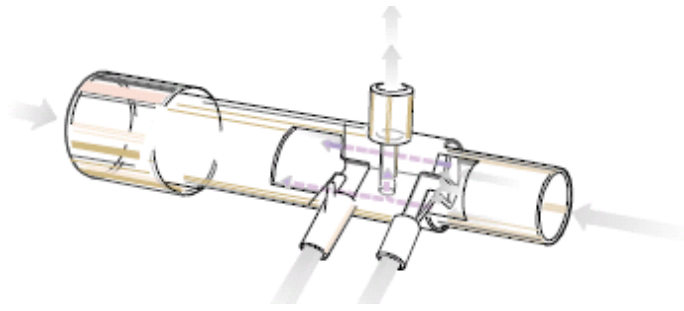


Рис. 2. Датчик потока метаболического модуля монитора MAPГ 10-01

Дыхательные газообменные параметры вытекают из расчета измеренного потребления кислорода (VO_2) и экскреции углекислого газа (VCO_2).

Эти параметры отражают метаболический компонент функционирования систем организма и могут использоваться для дальнейшего вычисления дыхательного коэффициента (RQ) и расходов энергии (EE).

Непрерывное и неинвазивное измерение дыхательного газового обмена, также известного как непрямая калориметрия, является потенциально ценным для использования в диагностических и терапевтических целях.

Клиническое применение непрямой калориметрии используется для оценки энергетических потребностей в различных физиологических состояниях, а также для анализа вентиляции и транспорта кислорода при респираторной и гемодинамической помощи пациентам в критическом состоянии.

Датчик потока является неотъемлемой частью измерения газового обмена. Он непосредственно связан с воздухоносными путями пациента и обеспечивает трубопровод для измерения газообмена. Датчик может использоваться с активным увлажнением или в соединении с дыхательными фильтрами.

Для оценки газообмена требуется, чтобы в модуле использовались обе линии датчика потока (рис. 2). Измерение газообмена будет точным только с 2-метровой линией отбора газов. Это происходит из-за синхронизации и деконволюции газовых кривых, которые имеют место в модуле.

Модуль обеспечивает также спирометрию и измерение биомеханики легкого (аэродинамическое сопротивление – R_{aw} ; комплайнс – C ; дыхательный объем – V_T на вдохе и выдохе; MV – минутный объем вентиляции).

Технология измерения

Чтобы обеспечивать наиболее точное измерение дыхательного газа в режиме «от дыхания к дыханию», модуль должен алгоритмически объединить поток и газовые концентрации (CO_2 и O_2) так же, как потоки и объемы, произведенные с каждым вдохом. Датчик потока соединен с быстрым электрохимическим кислородным сенсором и инфракрасной газовой камерой для измерения CO_2 . Таким образом, измерения потоков и концентраций газов синхронизированы, что позволяет вычислить газовые объемы.

Потребление кислорода (VO_2) и экскреция углекислоты (VCO_2) могут быть одновременно измерены путем сравнения концентраций содержания газов в инспираторной и экспираторной фракции дыхательного цикла. Это реализуется путем умножения каждой части объема (dV), соответствующей газовой концентрации $f\text{O}_2$ или $f\text{CO}_2$:

$$\text{VO}_2 = \int_{\text{insp}} f\text{O}_2 dV - \int_{\text{exp}} f\text{O}_2 dV$$

$$\text{VCO}_2 = \int_{\text{insp}} f\text{CO}_2 dV - \int_{\text{exp}} f\text{CO}_2 dV$$

Используя минутные объемы дыхания на вдохе и на выдохе MV_i и MV_e так же, как усредненные объемы и концентрации f_i и f_e на вдохе и на выдохе, данное выше уравнение может быть записано:

$$\text{VO}_2 = f_i\text{O}_2 \times \text{MV}_i - f_e\text{O}_2 \times \text{MV}_e \text{ [ml/min]}$$

$$\text{VCO}_2 = f_e\text{CO}_2 \times \text{MV}_e - f_i\text{CO}_2 \times \text{MV}_i \text{ [ml/min]}$$

При измерении концентрации газа в боковом потоке имеет место существенная задержка (1,5 s), возникающая в измерении из-за времени прохождения образца через линию забора к модулю. В нашем метаболическом модуле расхождение во времени регистрации содержания газов и скорости потока не превышает 10 мс, что позволяет синхронизировать концентрации газов и скорости потоков.

Чтобы минимизировать ошибки при измерении респираторных объемов, мы использовали поправку Холдена. Она основана на постулате, что азот,

являясь инертным газом, не потребляется и не производится организмом.

Количество азота в объеме вдоха равно его количеству в объеме выдоха:

$$f_{iN_2} \cdot M_{Ve} = f_{eN_2} \cdot M_{Ve}$$

С учетом приведенной формулы мы можем теперь написать V_{O_2} и V_{CO_2}

как:

$$V_{O_2} = (f_{iO_2} - F_{Hald} \times f_{eO_2}) M_{Vi} \text{ [ml/min]}$$

$$V_{CO_2} = (F_{Hald} \times f_{eCO_2} - f_{iCO_2}) M_{Vi} \text{ [ml/min]}$$

$$F = \frac{\overline{f_{iN}}}{f_{eN}} = \frac{(1 - f_{iCO_2} - f_{iO_2})}{(1 - f_{eCO_2} - f_{eO_2})} \quad (5),$$

2.2.2 Спектральный анализ с использованием быстрого преобразования Фурье (БПФ)

Биоимпедансный метод мониторинга гемодинамики позволяет анализировать информацию о состоянии кровообращения на всех основных этапах от левого желудочка сердца до мелких периферических сосудов. Состояние систолической функции сердца отражает величина сердечного выброса, диастолической функции – величина волны диастолического наполнения левого желудочка, функцию крупных и мелких сосудов – кровонаполнение аорты и сосудов пальца ноги.

Известно, что в пульсирующей системе, которой является и сердечно-сосудистая система человека, вариабельность какого-либо гемодинамического параметра количественно отражает уровень и вид его регуляции, а также энергетические затраты системы ауторегуляции [1] [15] [12]. Существует мнение [1] [12] [15], что плотность общей мощности спектра (СП) колебаний гемодинамических параметров отражает интенсивность адаптационных процессов. Следовательно, по вариабельности гемодинамических параметров можно судить о состоянии адаптации гемодинамики пациента к влиянию различных факторов внешней и внутренней среды.

Регистрация гемодинамических параметров производилась «от удара к удару» на протяжении 500 сердечных циклов. Такой режим регистрации был

избран в соответствии с необходимостью проведения спектрального анализа variability гемодинамических параметров. Считается, что для корректного расчета плотности мощности спектра (СП) variability сердечного ритма (ВСР) продолжительность записи ВСР должна быть больше, чем один период самой низкочастотной компоненты, отражаемой СП ВСР. Например, для устойчивого наблюдения зависимости СП ВСР от частоты пика амплитуды на частоте 0,01 Гц длительность записи ВСР не должна быть короче $1/0,01=100$ секунд. Для гарантии необходимой точности расчета спектральных параметров рекомендуется усреднение семи-деяти 100-секундных сегментов с 50% перекрытием по времени. Поэтому продолжительность анализируемой зависимости ВСР должна составлять в этом случае минимум 400 секунд. В качестве базового метода для расчета СП гемодинамических параметров использовался периодограммный метод Уэлча с лежащей в его основе процедурой быстрого преобразования Фурье (БПФ). Метод Фурье основан на постулате, что любая периодически повторяющаяся кривая сложного вида может быть расчленена путем гармонического анализа на ряд простых синусоидальных колебаний. Иначе говоря, сложное периодическое колебание может быть представлено как сумма простых гармонических колебаний, периоды и частоты амплитуды которых кратны периоду или частоте одного сложного колебания.

Известно, что мощность любой величины пропорциональна квадрату ее амплитуды. Следовательно, мощность каждой спектральной гармоники любого гемодинамического параметра будет пропорциональна квадрату его амплитуды, а мощность всего спектра является суммой мощностей всех составляющих его гармоник. Характеристиками величины колебаний гемодинамических параметров являются среднеквадратичное отклонение и мощность спектра.

Важным фактором для анализа variability гемодинамических параметров является не только мощность, но еще и плотность спектра, которая отражает зависимость распределения мощности (колебательной активности)

от частоты и представляет мощность, рассчитанную на 1 Гц частоты спектра. Таким образом, плотность мощности спектра может быть представлена как квадрат амплитуды данного параметра, приходящаяся на 1 Гц, а плотность общей мощности спектра – как сумма квадратов амплитуды всех гармоник на Гц. Например, плотность общей мощности спектра ударного объема сердца выражается в $\text{мл}^2/\text{Гц}$.

Такая технология расчетов позволяет анализировать плотность общей мощности спектра в разных ее частотных диапазонах. Дело в том, что максимумы плотности спектра колебаний различных гемодинамических параметров проявляются в различных частотных диапазонах. Так, если общая шкала частот всех основных гемодинамических параметров располагается в диапазоне от 0,001 до 0,6 Гц, то максимум мощности спектра колебаний, например кровенаполнения периферических сосудов, располагается в диапазоне 0,001–0,025 Гц, а ударного объема сердца – в диапазоне 0,15–0,4 Гц. В связи с этим вариабельность колебаний основных гемодинамических параметров принято анализировать в четырех частотных диапазонах.

Ультранизкочастотный диапазон (УНЧ, P_1) основная частота – 0,0015 Гц., охватывает частоты от 0,001 до 0,025 Гц; Вариабельность гемодинамических параметров в этом диапазоне, по-видимому, является выражением метаболической (продукты гликолиза, эндотелиальной функции) регуляции и центральной эрготропной регуляции [315], а также обусловлены влиянием эндотелиального оксида азота (NO) на микрососуды [47]

Очень низкочастотная составляющая (ОНЧ, P_2) соответствует частотному диапазону от 0,025 до 0,075 Гц, основная частота – 0,05 Гц. Мы приняли ее за выражение гуморальной (ангиотензин, вазопрессин, кортизол, катехоламины, серотонин, ренин, альдостерон и свободные радикалы) и симпатической регуляции. В данном диапазоне влияние этого механизма возможно как на АД, так и ЧСС [315]. Диапазон 0.02–0.046 Гц – осцилляции, обусловленные низкочастотной ритмичкой импульсацией симпатических адренергиче-

ских вазомоторных волокон, непосредственно иннервирующих микрососуды кожи. [47] [48] [49]

Низкочастотный диапазон (НЧ, P_3) связан с медленными колебаниями 0,075–0,15 Гц; основная частота – 0,1 Гц. Мы приняли его в качестве влияния преимущественно барорегуляции, отражающей реципрокные взаимоотношения симпатической и парасимпатической систем. Имеются объективные доказательства того, что в основном этот механизм осуществляет регуляцию АД [315]. Диапазон 0.07– 0.15 Гц – осцилляции, обусловленные, также, собственной миогенной активностью миоцитов микрососудов [47] [48] [49]

Высокочастотный диапазон (ВЧ, P_4) формируется дыхательными волнами в диапазоне 0,15–0,6 Гц. Этот диапазон принят нами за выражение объемной (дыхательной) регуляции, отражающей тонус преимущественно парасимпатической системы (ацетилхолина, допамина, эндорфинов, кофермента Q_{10} , антиокислителей и др.). Этот механизм осуществляет регуляцию УО, СВ и ФВ [315] (0.16–0.18) Гц – осцилляции, обусловленные парасимпатическими или симпатическими холинергическими влияниями; в тканях конечностей непостоянные и носят преимущественно пассивный характер, а также пассивные осцилляции, формирующиеся вне системы микроциркуляции, (0.2–0.4) Гц – дыхательные волны, реализуются через веноулярное звено и отражают дыхательную модуляцию оттока крови [47] [48] [49] .

Частотные составляющие (УНЧ, ОНЧ, НЧ, ВЧ) выражались в долях (процентах) спектральной плотности.

После регистрации 500 кардиоинтервалов или по истечении 400 секунд при помощи быстрого преобразования Фурье по методике А.А. Астахова (ст.) с помощью программного комплекса МАРГ 10-01 производилось построение спектрограмм среднего артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), ударного объема сердца (УО) и амплитуда пульсации микрососудов (АПМ).

В некоторых исследованиях дополнительно регистрировались фракция выброса левого желудочка (ФВ) и волна диастолического наполнения левого

желудочка (ВДН), а также потребление кислорода (VO_2), экскреция двуокси углерода (VCO_2) и дыхательный коэффициент (RQ).

Интерпретация спектральных паттернов variability параметров гемодинамики представляет определенные трудности. Увеличение плотности общей мощности спектра, отражающей повышенную variability определенного параметра, можно, с одной стороны, рассматривать как ответную реакцию гемодинамики на воздействие иницирующего агента (операции, метода анестезии, вида вентиляции и т. д.) и оценивать как явление позитивного характера, указывающее на сохраненную ауторегуляцию (сохраненные адаптивные реакции) гемодинамики. С другой стороны, увеличение плотности общей мощности спектра можно рассматривать как повышенную травматичность операции и неадекватную анестезиологическую защиту и, таким образом, оценивать данное явление как негативное. Снижение плотности общей мощности указывает на малую variability параметра и может расцениваться как ригидность параметра (низкую реакцию на агрессию), что может быть проявлением либо малой травматичности иницирующего агента, либо сильной стрессорной реакцией, угнетающей регуляторные (адаптивные) процессы. Поэтому к оценке уровня плотности общей мощности спектра нужно подходить весьма осторожно и оценивать его в комплексе с частотными его составляющими.

Оценивать баланс частотных регуляторов несколько проще. Смещение величины регулятора (осциллятора) в сторону свойственного онтогенетически сформировавшегося для данного параметра спектра частот свидетельствует о напряжении компенсаторных реакций и должно рассматриваться как позитивное явление, указывающее на активную ауторегуляторную (адаптивную) реакцию организма. Смещение же в сторону, несвойственную данному параметру спектра частот, указывает на серьезные нарушения ауторегуляции гемодинамики (дисрегуляцию) и должно оцениваться как серьезное негативное явление.

При оценке спектральных паттернов обычно руководствуются рядом критериев. Считают, что наиболее благоприятная ситуация для адаптации гемодинамического статуса возникает в том случае, если имеет место умеренно повышенная общая мощность спектра при сохраненном, онтогенетически сформированном для данного параметра балансе частотных регуляторов.

Менее благоприятные условия возникают при сниженной плотности общей мощности спектра, но при сохраненном для данного параметра балансе частотных регуляторов.

Наиболее неблагоприятные условия для ауторегуляции возникают при изменении структуры баланса регуляторов (смена преобладания низкочастотных флюктуаций над высокочастотными или наоборот), не свойственных данному параметру.

Для характеристики адаптационных процессов мы использовали также показатель энтропии. Понятие энтропии заимствовано из термодинамики и статистической физики.

Сложность понимания смысла энтропии заключается в том, что она не имеет прямого физического представления в отличие от других статистических характеристик, таких как математическое ожидание, дисперсия и т. д. Она характеризует величину неопределенности события (например, появления частоты сердечных сокращений 100 циклов/мин.) среди множества конкретных событий (например, при вариабельности ЧСС от 60 до 120 уд в/мин).

Формальное определение информационной энтропии дал К. Шеннон [98]:

$$H_{(x)} = - \sum_{i=1}^n p_{(i)} \cdot \log_2 p_{(i)}$$

где

$H_{(x)}$ – величина энтропии,

X – случайный процесс появления значений из множества n ,

$p_{(i)}$ – вероятность (относительная частота) появления i -го значения функции x .

Энтропия является безразмерной величиной.

Применительно к теории колебательных процессов гемодинамики энтропия является мерой неоднородности (хаотичности) вариабельности гемодинамических параметров. Она демонстрирует уровень чувствительности гемодинамических параметров к воздействию факторов внешней и внутренней среды организма. Поэтому энтропия и является мерой процессов адаптации [19].

Поясним сущность понятия энтропии на примерах. При регистрации мгновенных значений ЧСС на протяжении 500 сердечных сокращений могут возникнуть три такие ситуации (табл. 2.11).

Данные таблицы 2.11 свидетельствуют, что неопределенность появления конкретной частоты пульса (например, 100 в/мин) во втором случае выше, чем в первом, и значительно выше, чем в третьем. Третий случай фактически представляет собой регулярный процесс с очень малой долей неопределенности.

Таблица 2.11

Примеры расчета энтропии

Вариабельность ЧСС удары/мин (n)*		98	99	100	101	102
Вариант 1	Частота встречаемости данного варианта среди 500 сердечных сокращений	50	100	200	100	50
	Относительная частота (P)*	0,1	0,2	0,4	0,2	0,1
	Величина энтропии по формуле	1,9				
Вариант 2	Частота встречаемости данного варианта среди 500 сердечных сокращений	100	100	100	100	100
	Относительная частота (P)*	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	Величина энтропии по формуле	2,1				
Вариант 3	Частота встречаемости данного варианта среди 500 сердечных сокращений	1	1	496	1	1
	Относительная частота (P)*	0,002	0,002	0,99	0,002	0,002
	Величина энтропии по формуле	0,1				

* См. формулу

Клиническим примером крайних проявлений энтропии может служить мерцательная аритмия как «взрыв» хаотичности ритма и торпидный, не реагирующий на гуморальные и рефлекторные стимулы ритм сердца, искусственно навязанный кардиостимулятором. Естественно, что как в

первом, так и во втором случае такую величину энтропии следует рассматривать как негативный эффект адаптации. Благоприятное проявление энтропии возникает при умеренном, в 2–3 раза, повышении показателя в сравнении с нормальной величиной.

Значительное возрастание величин энтропии косвенно указывает на преобладание в колебательном спектре гармоник с различной амплитудой, что свидетельствует о том, что адаптивные реакции приобретают нестационарный (переходный) характер. А в такой ситуации метод быстрых преобразований Фурье (БПФ) существенно снижает точность расчетов СП, особенно в низкочастотных диапазонах [59].

Еще одним недостатком метода БПФ является необходимость длительной регистрации спектрограммы. А это существенно ограничивает возможность мониторинга адаптационных процессов гемодинамики в режиме реального времени.

В определенной степени нивелировать недостатки метода БПФ позволяет метод спектрального анализа на плоскости комплексных частот (СКЧ).

2.2.3 Спектральный анализ на плоскости комплексных частот (СКЧ)

В отличие от метода БПФ, технология СКЧ позволяет анализировать гармоники с меняющейся амплитудой. Следовательно, появляется возможность изучать не только стационарные, но и нестационарные (переходные) процессы адаптации гемодинамики.

Параметрами для СКЧ являются: f – частота гармоники (Гц), α – коэффициент изменения амплитуды гармоники по экспоненциальному закону (размерность соответствующего параметра в квадрате), P – мощность гармоники (размерность соответствующего параметра в квадрате, деленная на частоту в Гц).

Коэффициент α характеризует направленность изменений амплитуды гармоник во времени: при $\alpha=0$ все гармоники спектра постоянной (одинаковой) амплитуды; при $\alpha<0$ наблюдаются периоды спектра гармоник с умень-

шающейся (затухающей) амплитудой; при $\alpha > 0$ наблюдаются периоды спектра гармоник с возрастающей амплитудой (рис. 3).

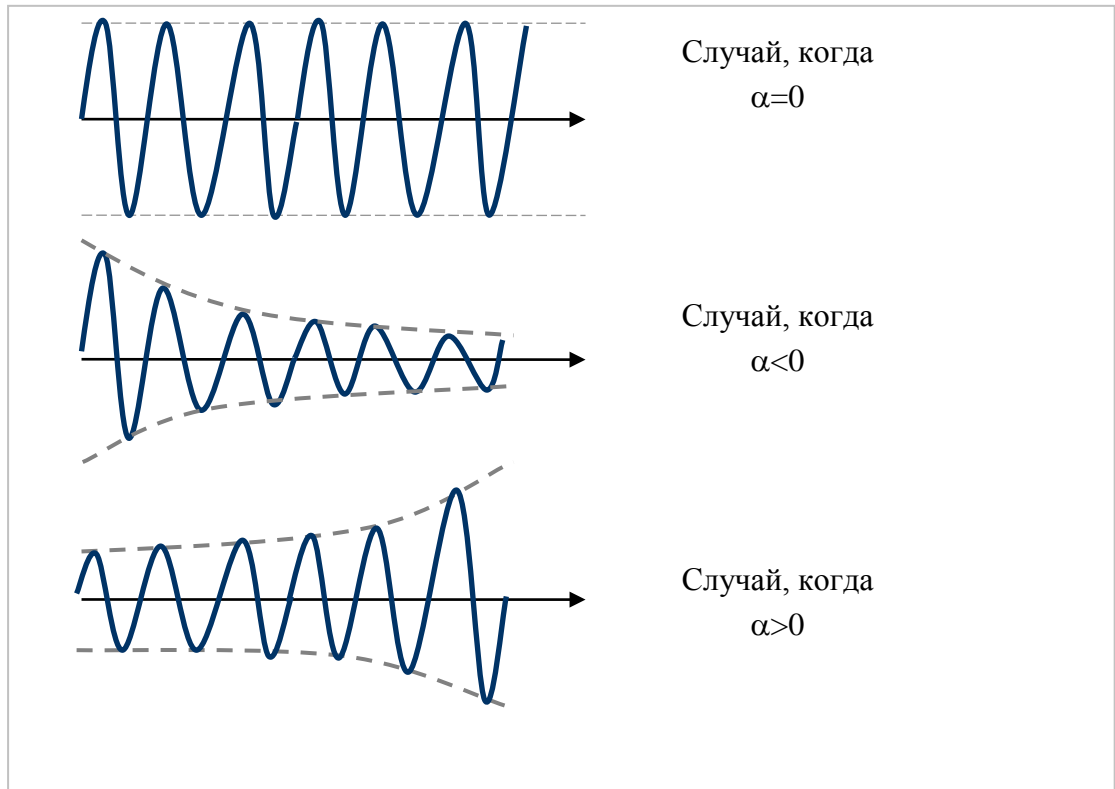


Рис. 3. Вид гармоник СКЧ при различных значениях α

СКЧ отражается в виде линий с высотой P , размещенных на плоскости комплексных частот (f, α) (рис. 3).

При СКЧ выделяется сумма определенного числа гармоник, характеризующихся фазой, частотой и амплитудой, изменяющихся во времени по экспоненциальному закону. Расчет плотности общей мощности проводится только в участках спектра с постоянной по времени амплитудой ($\alpha=0$). Естественно, что чем больше стационарен процесс variability параметра, тем точнее определяется СП.

Для суждения о степени стационарности колебательного процесса метод СКЧ позволяет рассчитывать ряд коэффициентов.

Коэффициент τ является безразмерным; физический смысл коэффициента τ в том, что он показывает, как меняется амплитуда гармоники за время

регистрации сигнала: при $\tau \geq 1$ – процесс стационарный, при $\tau < 1$ – процесс переходный.

В качестве примера квалификации степени нестационарности процесса могут быть приведены результаты обработки спектрограммы СКЧ сердечного ритма в диапазоне ОНЧ (VLF, P₂).

$$P_1=165.7 \text{ мс}^2, f_1=0.011 \text{ Гц}, \alpha_1= - 0.003 \text{ с}^{-1}, \tau_1=1.38,$$

$$P_2=110.1 \text{ мс}^2, f_2=0.019 \text{ Гц}, \alpha_2= - 0.001 \text{ с}^{-1}, \tau_2=4.46,$$

$$P_3=88.5 \text{ мс}^2, f_3=0.03 \text{ Гц}, \alpha_3= 0.002 \text{ с}^{-1}, \tau_3=2.03,$$

$$P_4=12.2 \text{ мс}^2, f_4=0.035 \text{ Гц}, \alpha_4= 0.004 \text{ с}^{-1}, \tau_4=0.81, \text{ где}$$

P – мощность четырех разных гармоник на протяжении времени регистрации,

f – частота спектра соответствующей гармоники,

α – коэффициент возрастания (затухания) мощности гармоники,

τ – коэффициент, определяющий, насколько амплитуда данной гармоники на протяжении определенного времени регистрации является постоянной (неизменяемой) или она имеет постоянный период.

Данный пример позволяет видеть, что первые три гармоники являются стационарными, а четвертая гармоника ($\tau_4 < 1$) – нестационарная. Максимальная по мощности гармоника, имеющая частоту $f_1=0,011$ Гц и мощность $P_1=165,7 \text{ мс}^2$, как правило, отражается максимальным пиком на обычном спектре Фурье.

Помимо коэффициента τ о степени нестационарности процесса можно судить еще по некоторым коэффициентам.

Метод спектрального анализа на плоскости комплексных частот позволяет:

1. достаточно точно дифференцировать переходный и стационарный процессы variability гемодинамических параметров (ВГП);
2. более корректно оценить спектральную плотность мощности стационарных колебаний ВГП в выделенных диапазонах;

3. классифицировать особенности переходного (нестационарного) процесса ВГП: степень его периодичности, характер изменений амплитуды гармоник (возрастающий, затихающий);
4. увеличить точность расчетов СП ВПГ в низкочастотных диапазонах (P_1 и P_2) и повысить корректность расчетов СП ВПГ по спектрограммам с укороченным временем регистрации в высокочастотных диапазонах (P_3 и P_4).

Резюмируя вышеприведенные комментарии, можно прийти к заключению, что, хотя для суждения о спектральной плотности общей мощности гемодинамических параметров используются гармоники с постоянной амплитудой (по методу БПФ), СКЧ существенно увеличивает объем информации о вариабельности колебаний гемодинамических параметров. Кроме того, СКЧ позволяет выявить характер вариабельности и предупреждает ошибки анализа по БПФ в случаях, когда БПФ не может применяться из-за нестационарности исследуемого процесса. А это позволяет более глубоко и правильно изучить течение адаптивных процессов гемодинамики при критических состояниях. Частотно-временные характеристики диапазонов представлены в таблице 2.12.

Таблица 2.12

Частотно-временные характеристики регуляторных диапазонов
при СКЧ-анализе

	P_1	P_2	P_3	P_4
Частотный диапазон данного исследования	0,001 – 0,0249 Гц Медиана 0,01Гц	0,025 – 0,0749 Гц Медиана 0,05Гц	0,075 – 0,149 Гц Медиана 0,1Гц	0,15 – 0,6 Гц Медиана 0,4Гц
Период колебаний в секундах	1000 – 40 Медиана 100	40,1 – 13 Медиана 20	13,1 – 6,67 Медиана 10	6,68 – 2 Медиана 2,5
Количество колебаний в минуту	0,06 – 1,49 Медиана 0,6	1,5 – 4,5 Медиана 3	4,5 – 8,94 Медиана 6	9 – 36 Медиана 24
Количество периодов при ЧСС 70 уд/мин за 500 ударов (≈ 7 минут)	0,42 – 10 Медиана 4	10,5 – 31,49 Медиана 21	31,5 – 62,6 Медиана 42	63 – 252 Медиана 168

Как видно из таблицы, среднее количество периодов, которое теоретически возможно регистрировать при спектральном анализе: для P_1 диапазона составляет 4 периода, для P_2 – 21 период, для P_3 – 42 периода, для P_4 – 168 периодов, что дает основание для построения четырехдиапазонного спектра на коротких записях гемодинамических показателей.

Таким образом, теоретические возможности СКЧ позволяют регистрировать более медленные ритмы, чем это принято при спектральном анализе БПФ, что дало нам основание использовать СКЧ в данной работе.

2.3 Методы статистической обработки полученных результатов

Для обработки массивов данных применялись программы Statistica 6.0 фирмы StatSoft, SPSS 12.0 for Windows фирмы SPSS Inc. Использовалась описательная статистика в виде медианы, 25 и 75 квантилей, а также средней величины с учетом стандартного отклонения ($M \pm SD$). Значимость различий между группами оценивалась по критериям Стьюдента, Манна-Уитни, Вилкоксона и χ^2 . Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Для определения корреляционных связей применялся коэффициент корреляции Кендалл Тау. Анализ параметров гемодинамики и их вариабельности в качестве факторов риска летального исхода был проведен методом пошаговой бинарной логистической регрессии. Информационная ценность признаков вычислялась с помощью методики ROC-анализа (построения Receiver Operator Curve – характеристической кривой).

ГЛАВА 3

Адаптивные реакции гемодинамики у здоровых людей (влияние возрастного фактора на регуляцию гемодинамики)

Характеристика variability ритма сердца как мера регуляции гемодинамики находилась в центре внимания многих исследователей и наиболее полно представлена в монографии и статьях [230].

Меньше исследовалась variability артериального давления, ударного объема и плетизмограммы периферических сосудов. Тем не менее имеются попытки систематизировать эти данные в современных представлениях о регуляции сердечно-сосудистой системы [235].

В данной главе мы попытались показать, что оценка variability ритма сердца (BPC), артериального давления (BAD), ударного объема (BVO), амплитуды пульсации периферических сосудов (АППС) позволяет получить важную информацию о сердечно-сосудистом регулировании, особенно о состоянии симпатической нервной системы, барорегуляторной активности и о статусе объемной – парасимпатической (дыхательной) – регуляции. Мы полагаем, что расширение круга исследуемых гемодинамических параметров, в частности, исследование variability ударного объема сердца, позволит расширить наши представления о деталях регуляции насосной функции сердца. Такого же взгляда придерживается Н. Liu с коллегами [223], которые полагают, что variability ударного объема (BVO) обеспечивает более широкую информацию о деятельности вегетативной нервной системы, чем variability ритма сердца.

Основная цель данного исследования состояла в оценке variability комплекса гемодинамических параметров у здоровых людей обоего пола и различного возраста с тем, чтобы в дальнейшем использовать эту информа-

цию как основу для сравнения с изменениями вариабельности гемодинамики при критических состояниях.

В представляемой работе каждый гемодинамический параметр проанализирован по отдельности, при помощи спектральных параметрических методов, а результаты подвергнуты сравнению, что в целом позволяет взглянуть на регуляцию кровообращения через вариабельность гемодинамических сигналов, как на возможность оценки состояния пациентов.

В данной части главы проводится анализ влияния возрастного фактора в выделенных нами группах на регуляцию сердечно-сосудистой системы.

Согласно международным стандартам, в коротких записях ЭКГ выделяют три основных пика, или спектральных составляющих (осцилляторов) [315]. Эти осцилляторы генерируют ритмичные колебания нейрональных разрядов, проявляющихся в коротко- и долгосрочных колебаниях сердечной периодики. Анализ этих колебаний может позволить судить о состоянии и функции центральных осцилляторов, симпатической и вагусной эфферентной активности и гуморальных факторов.

При этом необходимо иметь в виду, что анализ спектрального состава вариабельности гемодинамических параметров (ВГП) обеспечивает, скорее, оценку степени автономных модуляций, нежели уровня автономного тонуса, а усреднение модуляций не дает среднего уровня автономного тонуса [231].

В данной главе приводятся результаты исследования вариабельности ритма сердца (РС), среднего артериального давления (САД), ударного объема сердца (УО) и амплитуда пульсации микрососудов (АПМ) у 489 здоровых людей обоего пола: мужчин – 55,2%, женщин – 44,8%. В возрасте 20–44 лет было 67,3%, 45–64 лет – 32,7%.

3.1 Влияние возраста на регуляцию гемодинамики

Данные о возрастных различиях истинных (традиционных) величин основных гемодинамических параметров представлены в таблице 3.1.

Величины изучаемых гемодинамических параметров
в возрастном аспекте

Параметр	Возраст 20 – 44	Возраст 45 – 65	P*
	Медиана (Q25-Q75)	Медиана (Q25-Q75)	
RR (мс)	891.5(811.88-985.65)	843.6(761.35-957.05)	0.002
Энтропия	2.7(2.56-2.84)	2.5(2.1-2.69)	0.0000
САД (мм рт.ст.)	110(101.41-120.07)	131.6(122.3-143.17)	0.0001
Энтропия	2.6(2.05-2.77)	2.6(2.36-2.77)	
УО (мл.)	76.4(53.08-109.18)	39.6(22.98-66)	0.0001
Энтропия	2.7(2.6-2.86)	2.7(2.6-2.9)	
АПМ (перф. ед.)	22.1(12.61-41.88)	36.6(21.44-70.55)	0.0001
Энтропия	2.74(2.5-2.91)	2.7(2.35-2.94)	

* Здесь и в последующих таблицах различия считались достоверными при $P \leq 0,01$.

Сравнение данных variability ритма сердца в зависимости от возраста показало, что с повышением возраста появляется тахикардия (уменьшаются интервалы RR), уменьшается энтропия, ритм сердца становится ригидным. Происходит увеличение среднего артериального давления на фоне снижения ударного объема, а также роста амплитуды пульсации периферических сосудов (снижается периферическое сопротивление сосудов).

Полученные данные позволяют считать этот синдром как проявление адаптации гемодинамики в стареющем организме. Не исключено, что это может быть обусловлено более низким венозным притоком, о чем косвенно свидетельствует децентрализация кровообращения (увеличение пульсации микрососудов). Зарегистрированные нами возрастные изменения согласуются с классическими представлениями о старении как факторе повышенного артериального давления [44].

Материалы, представленные в таблице 3.2 и на рисунке 3.1, позволяют констатировать, что по мере увеличения возраста снижается значение общей спектральной плотности мощности (СП) в абсолютных единицах за счет всех частотных диапазонов. Однако СКЧ-анализ позволяет видеть, что достоверное снижение СП отмечается только в более высокочастотных диапазонах (P_3 , P_4), что позволяет характеризовать данный спектральный паттерн как

уменьшение вегетативного контроля в регуляции ритма сердца у лиц пожилого возраста. В большей степени страдает объемный (парасимпатический) регуляторный контроль и барорефлекторный контроль.

Таблица 3.2

Спектральный анализ variability сердечного ритма
в возрастном аспекте

Спектральный анализ быстрых преобразований Фурье (БПФ)			p =
Параметры	Возраст 20 – 44	Возраст 45 – 65	
		Me(Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)
Р _{общ.} , мс ² /Гц	5411.5(3117.1-9394.6)	1885.3(1075.27-4052.69)	0.0000
Р ₁ , мс ² /Гц	1098.1(701.06-2094.69)	568.7(337.4-1324.6)	0.0000
Р ₁ %	23.8(15.54-31.41)	30.6(21.17-41.68)	0.0000
Р ₂ , мс ² /Гц	872.6(521.32-1512.75)	459.1(241.24-923.27)	0.0000
Р ₂ %	17.2(12.78-23.22)	25.1(18.69-32.94)	0.0000
Р ₃ , мс ² /Гц	1183.5(562.53-2140)	277.3(155.85-687.49)	0.0000
Р ₃ %	20.5(15.1-26.37)	15.6(10.98-22.25)	0.0000
Р ₄ , мс ² /Гц	1657.2(888.3-3556.62)	289.1(148.57-880.73)	0.0000
Р ₄ %	32.1(21.16-43.18)	18(11.58-28.26)	0.0000
Спектральный анализ на плоскости комплексных частот (СКЧ)			
Общая плотность спектра, мс ² /Гц			
СП общ.	17.34(3.57-72.34)	14.37(2.17-83.56)	
Спектральный анализ стационарных гармоник			
М ст. общ.	1331.2(743.84-2862.76)	301.5(154.1-729.69)	0.001
М ст. Р ₁	0(0-62.58)	0(0-35.61)	
М ст. Р ₂	110.1(40.16-262.26)	46.8(18.97-108.62)	
М ст. Р ₃	354.7(150.59-716.38)	73.4(31.51-183.81)	0.001
М ст. Р ₄	738.5(383.62-1615.15)	122.7(59.12-342)	0.001

Полученные нами результаты согласуются с данными О.В. Коркушко с соавторами [45], которые обнаружили, что старение организма сопровождается снижением variability ритма сердца, главным образом, в области более высокочастотных диапазонов (Р₃, Р₄). На этом фоне происходит снижение амплитуды суточных ритмов вегетативной активности и развивается десинхронизация. Эти исследования показали значительное снижение эффективности барорефлекторной регуляции у старых людей. Так, при действии различных возмущающих факторов на гемодинамику (ортостатическая проба, глубокое дыхание, медикаментозные тесты и др.) реакция со стороны сердца у старых людей снижена. Подобные изменения появляются после 50 лет.

СКЧ-анализ подтвердил в целом идентичную картину оценке Фурье по стационарной СП общего диапазона и по отдельным (P_3 и P_4) диапазонам, однако отсутствие достоверных отличий стационарной составляющей в P_1 и P_2 диапазонах при СКЧ-анализе не позволяет подтвердить результаты Фурье анализа о росте центральных эрготропных влияний на ритм сердца.

Данные о вариабельности среднего артериального давления представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Спектральный анализ вариабельности среднего
артериального давления в возрастном аспекте

Спектральный анализ быстрых преобразований Фурье (БПФ)			p =
Параметры	Возраст 20 – 44	Возраст 45 – 65	
		Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)
Робщ. mm Hg ² /Гц	19.5(8.66-67.69)	23.9(13-66.36)	
P_1 , mm Hg ² /Гц	6(2.7-23.4)	5.5(2.75-23.85)	
$P_1\%$	31.2(24.59-40.68)	26.8(18.34-36.62)	0.0001
P_2 , mm Hg ² /Гц	5.2(2.2-26.72)	6.5(3.29-19.85)	
$P_2\%$	29 (23.75-35.92)	27.6(23.51-34.67)	
P_3 , mm Hg ² /Гц	3.5(1.42-11.66)	4.8(2.45-13)	
$P_3\%$	17.6(12.9-21.68)	19.2(14.38-23.7)	0.01
P_4 , mm Hg ² /Гц	3.1(1.53-9.08)	5.2(2.56-11.01)	0.0001
$P_4\%$	15.1(8.98-22.72)	19.4(12.51-27.24)	0.0001
Спектральный анализ на плоскости комплексных частот (СКЧ)			
Общая плотность спектра, mm Hg ² /Гц			
СП общ.	11.4(5.6-39.19)	11.3(6.63-37.89)	
Спектральный анализ стационарных гармоник			
М ст. общ.	3.7(1.7-11.39)	5.2(2.37-9.79)	
М ст. P_1	0(0-0.19)	0(0-0.06)	
М ст. P_2	0.5(0.21-2.28)	0.6(0.27-1.77)	
М ст. P_3	1(0.38-3.38)	1.3(0.49-2.4)	
М ст. P_4	1.4(0.66-4.15)	2.1(1.01-4.23)	0.01

Из материалов, приведенных в таблице 3.3, следует, что с повышением возраста увеличение среднего артериального давления (табл. 3.1) происходит без изменений в общей СП как при анализе спектра Фурье, так и спектра комплексных частот. Однако снижение удельного веса СП в диапазоне P_1 ($P_1\%$) сопровождается увеличением как абсолютных (P_4), так и нормализованных ($P_3, P_4\%$) величин СП в более высокочастотных диапазонах.

СКЧ-анализ вносит существенные коррективы в результаты, полученные при Фурье анализе. Подтверждается только достоверное снижение стационарной СП в высокочастотном (P_4) диапазоне.

Таким образом, регуляция САД в старшей возрастной группе, по нашим данным, характеризуется преобладанием в основном объемного (парасимпатического) контроля и некоторой активностью барорегуляции и симпатических влияний, на что указывает достоверное увеличение удельного веса СП в P_3 диапазоне при Фурье анализе.

Влиянию возрастных изменений у здоровых людей на вариабельность артериального давления (ВАД) посвящено небольшое число публикаций. Имеются сообщения о том, что вариабельность артериального давления (ВАД) увеличивается со старением. При оценке ВАД частотным методом обнаружено, что старение организма все же сопровождалось уменьшением вариабельности систолического и диастолического АД в среднечастотном диапазоне (0,08–0,12 Гц) и увеличением СП систолического АД в высокочастотном диапазоне, что согласуется с увеличением стационарных высокочастотных осцилляций (P_4) для старшей возрастной группы в нашем исследовании при анализе СКЧ.

Результаты исследования вариабельности ударного объема сердца в возрастных группах представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Спектральный анализ вариабельности ударного объема сердца
в возрастном аспекте

Спектральный анализ быстрых преобразований Фурье (БПФ)			p =
Параметры	Возраст 20 – 44	Возраст 45 – 65	
		Me (Q25-Q75)	Me Q25-Q75)
1	2	3	4
Робщ, мл ² /Гц	178.5(94.41-475.96)	152.5(72.36-313.69)	0.0001
P_1 , мл ² /Гц	22.2(9.01-53.04)	15(7.7-42.1)	
$P_1\%$	11.4(7.04-15.99)	11.4(7.03-17.86)	
P_2 , мл ² /Гц	28.9(13.07-76.13)	19.5(10.83-48.01)	0.0001
$P_2\%$	15.4(12.02-19.72)	16.6(12.11-21.05)	
P_3 , мл ² /Гц	27.4(14.57-70.21)	21(10.87-45.15)	0.0001
$P_3\%$	16.6(12.69-20.1)	15.6(12.78-18.58)	

1	2	3	4
P ₄ , мл ² /Гц	27.4(14.57-70.21)	21(10.87-45.15)	0.0001
P ₄ %	16.6(12.69-20.1)	15.6(12.78-18.58)	
Спектральный анализ на плоскости комплексных частот (СКЧ)			
Общая плотность спектра, мл ² /Гц			
СП общ.	75.7(40.69-209.95)	55.8(30.23-142.55)	0.0001
Спектральный анализ стационарных гармоник			
М ст. общ.	53.1(26.99-141.97)	36.9(18.02-100.58)	0.0001
М ст. P ₁	0(0-0.64)	0(0-0.41)	
М ст. P ₂	3.4(1.16-11.01)	2.4(0.81-6.72)	0.0001
М ст. P ₃	8.2(4.14-27.35)	6.6(2.76-15.29)	0.0001
М ст. P ₄	36.8(18.78-95.53)	24.4(12.88-66.54)	0.0001

Из материалов, приведенных в таблице 3.4, следует, что у лиц старшей возрастной группы отмечается существенное снижение как общей СП, так и снижение СП в P₂, P₃, P₄ частотных диапазонах, что также подтверждается данными СКЧ-анализа. Снижение адаптивных реакций УО у пожилых сопровождается существенным снижением истинной величины этого параметра.

Данные о вариабельности пульсации микрососудов (АПМ) представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5

Спектральный анализ вариабельности пульсации микрососудов
в возрастном аспекте

Спектральный анализ быстрых преобразований Фурье (БПФ)			P
Параметры	Возраст 20 – 44	Возраст 45 – 65	
		Me(Q25-Q75)	Me(Q25-Q75)
1	2	3	4
Робщ. п.ед ² /Гц	10.3(2.91-56.18)	31.4(7.63-159.4)	0.0001
P ₁	5.5(0.78-30.91)	12.3(1.86-63.42)	0.0001
P ₁ %	47.1(31.92-61.09)	45.2(25.31-57.59)	
P ₂	1.5(0.4-12.72)	5.5(1.23-39.25)	0.0001
P ₂ %	16.7(11.39-25.92)	21.7(15.57-28.55)	0.0001
P ₃	0.8(0.29-3.11)	1.9(0.66-11.09)	0.0001
P ₃ %	8.2(4.85-13.06)	7.7(4.85-14.44)	
P ₄	1.6(0.7-4.6)	3.7(1.38-14.23)	0.0001
P ₄ %	17.4(7.06-32.45)	15.8(6.48-33.74)	
Спектральный анализ на плоскости комплексных частот (СКЧ)			
Общая плотность спектра, п.ед ² /Гц			
СП общ.	12.4(2.16-69.03)	32(5.01-106.65)	0.0001
Спектральный анализ стационарных гармоник			
М ст. общ	1.5(0.45-6.51)	3.7(0.89-14.23)	0.0001

1	2	3	4
М ст. P ₁	0(0-0.07)	0(0-0.11)	
М ст. P ₂	0.1(0.02-1.02)	0.3(0.03-2.03)	
М ст. P ₃	0.2(0.07-0.91)	0.4(0.13-2.49)	0.0001
М ст. P ₄	0.7(0.27-2.09)	1.6(0.53-5.28)	0.0001

Анализ параметров периферической гемодинамики, представленной в таблице 3.5, позволяет видеть, что старшая возрастная группа имеет существенные функциональные отличия в капиллярной гемодинамике. У пожилых людей она при анализе Фурье характеризуется увеличением как общей плотности мощности спектра, так и большей амплитудой пульсации всех частотных диапазонов в абсолютных единицах СП и увеличением СП в P₂ диапазоне в абсолютных и в нормированных (P₂%) единицах.

На спектре комплексных частот получены аналогичные данные по анализу общей СП и общей стационарной СП. Однако увеличение общей стационарной СП произошло только за счет P₃ и P₄ диапазонов. Значения СП в P₁ и P₂ достоверно не различались. На основе вышеприведенного можно утверждать, что отмеченный феномен обусловлен только проявлением объемной (парасимпатической) и баро- (симпатической) регуляцией.

Изменения в самых низкочастотных диапазонах носят негармонический и нестационарный характер и могут быть проигнорированы.

Следовательно, у лиц пожилого возраста имеет место дисрегуляция адаптивных реакций пульсации периферических сосудов, с чем, по видимому, и связана выраженная более чем в 1,5 раза дилатация микрососудов, обусловившая децентрализацию кровообращения.

Проведенное исследование позволило установить особенности вариабельности основных гемодинамических параметров у здоровых людей различных возрастных групп. Резюмируем результаты этих исследований.

Характерные изменения сердечного ритма состоят в следующем.

1. По мере увеличения возраста снижается значение общей спектральной плотности (СП) в абсолютных единицах за счет всех частотных диапазонов.
2. По мере увеличения возраста динамика СП в частотных диапазонах демонстрирует существенные различия: в высокочастотных диапазонах (P_3, P_4) удельный вес СП достоверно снижается, в низкочастотных диапазонах (P_1, P_2) – достоверно возрастает. Данный спектральный паттерн следует квалифицировать как ослабление вегетативной регуляции сердечного ритма.
3. Непосредственным следствием данных регуляторных процессов является изменение истинных величин сердечного ритма. По мере увеличения возраста появляется тахикардия, уменьшается энтропия, ритм сердца становится более ригидным.

Характерные изменения среднего артериального давления состоят в следующем.

1. Анализ регуляции среднего артериального давления показывает, что состояние общей СП АД не зависит от возраста. В различных возрастных группах величины общей СП достоверно не различаются.
2. Особенность регуляции АД состоит в распределении общей СП по частотным диапазонам. Удельный вес СП (в %) в диапазоне P_1 снижается, а в более высокочастотных диапазонах (P_3, P_4) – достоверно возрастает, что сопровождается повышением истинных величин среднего артериального давления без изменения энтропии.
3. Данный спектральный паттерн следует квалифицировать как активацию вегетативной (баро- и объемной) регуляции.

Характерные изменения ударного объема сердца у лиц пожилого возраста состоят в снижении общей плотности мощности спектра при анализе Фурье и общей стационарной плотности мощности спектра при анализе на площади комплексных частот, а также снижении этих мощностей во всех диапазонах за исключением ультранизкочастотного (P_1).

Данный спектральный паттерн можно квалифицировать как депрессию вегетативной и гуморальной регуляции, что и является причиной существенного снижения истинных величин ударного объема.

Характерные изменения пульсации микрососудов состоят в следующем.

1. У пожилых больных при анализе Фурье отмечается возрастание общей СП АПМ и ее абсолютных величин во всех частотных диапазонах. Однако СКЧ анализ, подтверждая увеличение общей СП АПМ, регистрирует отсутствие изменений в низкочастотных (P_1 , P_2) диапазонах.

Данный феномен следует рассматривать как дисрегуляцию адаптивных реакций периферической гемодинамики, поскольку имеет место смена гуморально-метаболической регуляции, свойственной этому параметру, на вегетативную регуляцию.

2. Непосредственным следствием такой дисрегуляции является дилатация микрососудистого русла и децентрализация кровообращения.

Оценивая спектральную ситуацию в различных возрастных группах в целом, можно констатировать приоритетную роль более высокочастотных (P_3 , P_4) диапазонов в регуляции гемодинамики. Спектральная плотность (СП) в этих диапазонах повышается при регуляции сердечного ритма, артериального давления и амплитуды пульсации микрососудов. В регуляции ударного объема СП в высокочастотных диапазонах снижается.

СП в низкочастотных диапазонах демонстрирует иную динамику. Она не изменяется в диапазоне P_1 при регуляции ударного объема и в диапазоне P_1 и P_2 при регуляции периферической пульсации. Все это заставляет подробнее обсудить механизмы проявления адаптивных реакций в высокочастотных диапазонах.

Полученные нами результаты исследования спектральных паттернов variability основных гемодинамических параметров позволяют предположить, что у здоровых людей колебательный вентиляционный паттерн (объемная регуляция) реализуется через осцилляции сердечно-сосудистой

системы не только в сердечном ритме (РС) и АД, но также и в ударном объеме и пульсации дистального сосудистого русла.

Ряд фактор позволяют считать это предположение весьма реальным.

Во-первых, модуляторные эффекты нейрональных механизмов, контролирующих синусовый узел у здоровых людей, непосредственно связаны с эфферентной вагусной и симпатической активностью, которая является важной составляющей P_3 и P_4 компонентов СП ударного объема. По нашим данным, значимой частью этих компонентов является стационарная составляющая в СКЧ, что подтверждается классическими представлениями о структуре P_3 и P_4 диапазонов как о гармоничном стационарном процессе.

Во-вторых, при смене фаз дыхательных циклов изменения транспульмонального давления оказывают непосредственное влияние на регуляцию венозного возврата, а следовательно, на регуляцию ударного объема, артериального давления и периферической пульсации.

В-третьих, имеются наблюдения [114], указывающие на отсутствие существенных изменений СП АД в высокочастотном (P_4) диапазоне у пациентов с денервированным донорским сердцем. Эти наблюдения прямо указывают на то, что изменения СП АД связаны в основном с механическими эффектами дыхания, их влиянием на градиенты транспульмонального давления и, в конечном итоге, на кровенаполнение сердца и крупных интраторакальных сосудов.

Модуляция высокочастотных осцилляций может быть также реализована через влияние барорецепторной активности. Известно, что увеличение импульсации, поступающей от барорецепторов к сосудодвигательным центрам продолговатого мозга, приводит к торможению некоторых отделов ЦНС. При этом дыхание становится более поверхностным, снижается мышечный тонус, ослабляются моносимпатические рефлексy [86].

Существует также множество исследований, указывающих, что на силу колебаний сердечного ритма на высоких частотах влияют и другие факторы. Одним из таких факторов может быть уменьшение дыхательного объема и

изменение положения тела [317], которые влияют на амплитуду колебаний в артериальном давлении, что, в свою очередь, изменяет амплитуду колебания сердечного ритма в высокочастотных диапазонах. Отметим, что именно это обстоятельство послужило одной из причин трактовки высокочастотного диапазона как диапазона, обеспечивающего регуляцию объемных параметров гемодинамики [12].

3.2 Влияние пассивной антиортостатической пробы на регуляцию гемодинамики

В свете вышеприведенных комментариев представлялось интересным исследовать влияние некоторых функциональных проб, в частности пассивного антиортостаза, на изменение спектральной ситуации в высокочастотных (P_3 , P_4) диапазонах основных гемодинамических параметров. Для этой цели мы провели Фурье и СКЧ анализ variability РС, АД, УО и АПМ у более молодой (20 – 44 лет) группы добровольцев в положении Фовлера и Тренделенбурга.

Данные о variability сердечного ритма в условиях антиортостаза представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6

Спектральный анализ variability ритма сердца

Спектральный анализ быстрых преобразований Фурье (БПФ)			
Параметры	Положение Фовлера	Положение Тренделенбурга	p =
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	
1	2	3	4
R-R, мс	934,39 (892,28;1033,58)	943,89 (875,29;1037,03)	
Энтропия	2,77 (2,63;2,91)	2,72 (2,5;2,94)	
Робщ., мс ² /Гц	4413,9 (2845,4;12204,1)	4608,9 (3158,69;17342,7)	0,015
P_1 , мс ² /Гц	1251,32 (838;1818,89)	1146,96 (657,06;2082,73)	
P_1 %	23,17 (14,27;30,17)	22,03 (15,73;29,5)	
P_2 , мс ² /Гц	829,18 (606,53;1642,96)	1091,84 (571,14;1840,86)	
P_2 %	18,38 (13,73;24,58)	18,66 (14,47;25,77)	
P_3 , мс ² /Гц	857,37 (415,03;2311,64)	1019,7 (458,3;3434,72)	0,01
P_3 %	18,37 (12,36;25,95)	19,56 (12,69;27,51)	
P_4 , мс ² /Гц	1489,4 (875,72;3132,23)	1318,22 (775,52;4656,48)	
P_4 %	30,5 (24,42;45,68)	27,97 (21,9;42,66)	

Окончание таблицы 3.6

1	2	3	4
Спектральный анализ на плоскости комплексных частот (СКЧ)			
Общая плотность спектра, мс ² /Гц			
СП общ.	2855,8 (1657,63;5665,3)	2880,1 (1668,39;8381,56)	0,006
Спектральный анализ стационарных гармоник			
М ст. общ.	1396,2 (662,95;3578,39)	1254,29 (711,39;5487,73)	0,01
М ст. P ₁	0 (0;0)	0 (0;113,04)	
М ст. P ₂	148,2 (44,08;332,21)	121,23 (37,31;358,4)	
М ст. P ₃	289,43 (134,54;1033,17)	336,32 (140,64;1393,61)	
М ст. P ₄	613,07 (401,49;1320,08)	716,47 (386,83;1903,04)	0,01

Материалы, помещенные в таблице 3.6, показывают, что перевод в пассивный антиортостаз (положение Тренделенбурга) не оказал существенного влияния на изменения вариабельности РС и энтропию, что может объясняться включением адаптивных реакций, сопровождающихся увеличением общей СП при Фурье анализе, общей и стационарной СП при СКЧ анализе, а также увеличением СП в P₃ и P₄ диапазонах при Фурье и СКЧ анализе.

Данный спектральный паттерн квалифицируется нами как активация вегетативного (симпатического и парасимпатического) регулирования РС.

Материалы, приведенные в таблице 3.7, свидетельствуют об отсутствии достоверных изменений в истинных величинах АД, что сопровождается снижением СП только в высокочастотном (P₄%) диапазоне в Фурье анализе при отсутствии каких-либо изменений СП при СКЧ анализе. Можно предположить, что антиортостатическая проба у данного контингента здоровых людей никак не влияет на изменение как истинных величин среднего АД, так и на проявление адаптивных реакций.

Спектральный анализ variability
среднего артериального давления

Спектральный анализ быстрых преобразований Фурье (БПФ)			P
Параметры	Положение Фовлера	Положение Тренделенбурга	
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	
АД мм Hg	113,09 (104,02;129,47)	116,24 (103,22;129,47)	
Энтропия	2,58 (2,31;2,76)	2,62 (2,08;2,81)	
Робщ. мс ² /Гц	16,75 (7,62;29,47)	20,83 (11,06;47,19)	
P ₁ , mm Hg ² /Гц	5,64 (2,59;8,41)	6,79 (3,08;21,5)	
P ₁ %	32,02 (24,64;43,8)	34,83 (26,25;47,5)	
P ₂ , mm Hg ² /Гц	4,74 (1,73;10,64)	4,71 (2,93;14,73)	
P ₂ %	28,94 (24,14;35,27)	29,29 (23,28;37,03)	
P ₃ , mm Hg ² /Гц	2,61 (0,98;4,66)	2,8 (1,25;8,5)	
P ₃ %	17,64 (11,05;20,81)	14,05 (8,65;18,41)	
P ₄ , mm Hg ² /Гц	2,28 (1,18;4,38)	2,5 (1,34;4,51)	
P ₄ %	16,07 (11,23;23,72)	10,52 (6,2;18,39)	0,004
Спектральный анализ на плоскости комплексных частот (СКЧ)			
Общая плотность спектра, mm Hg ² /Гц			
СП, общ.	9,36 (3,79;18,71)	10,91 (6,28;32,11)	
Спектральный анализ стационарных гармоник			
М ст. общ.	3,15 (1,34;6,04)	3,73 (2,02;5,47)	
М ст. P ₁	0 (0;0,31)	0 (0;0,21)	
М ст. P ₂	0,72 (0,25;1,37)	0,59 (0,21;1,25)	
М ст. P ₃	0,88 (0,3;1,7)	1 (0,32;1,9)	
М ст. P ₄	1,19 (0,53;2,14)	1,36 (0,54;2,3)	

Материалы, представленные в таблице 3.8, свидетельствуют о существенном увеличении истинных величин УО. Спектральный анализ variability этого параметра позволяет констатировать увеличение общей мощности Фурье спектра, а также общей и стационарной мощности СП при СКЧ анализе. Информационная ценность зарегистрированного при Фурье анализе увеличения СП в P₁, P₃ и P₄ диапазонах существенно снижается отсутствием различий в относительных (%) величинах, что и подтверждается при СКЧ анализе, при котором достоверное увеличение СП регистрируется только в высокочастотном (P₄) диапазоне.

Спектральный анализ variability ударного объема сердца

Спектральный анализ быстрых преобразований Фурье (БПФ)			P
Параметры	Положение Фовлера	Положение Тренделенбурга	
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	
УО мл	110,04 (93,59;130,51)	122,91 (97,44;139,24)	0,0001
Энтропия	2,77 (2,65;2,88)	2,8 (2,63;2,89)	
Робщ. мл ² /Гц	137,44 (97,84;241,02)	167,61 (98,09;580,04)	0,0001
P ₁ , мл ² /Гц	15,43 (6,25;45,54)	20,82 (10,01;96,44)	0,003
P ₁ %	10,81 (6,89;15,59)	12,65 (9,35;17,22)	
P ₂ , мл ² /Гц	20,91 (11,6;50,97)	26,71 (15,32;118,66)	
P ₂ %	15,54 (10,82;20,63)	15,93 (12,41;21,44)	
P ₃ , мл ² /Гц	20,29 (11,92;40,06)	26,08 (12,83;60,48)	0,0003
P ₃ %	15,54 (12,57;20)	13,96 (11,16;16,98)	
P ₄ , мл ² /Гц	74,77 (50,15;111,69)	92,05 (47,58;177,24)	0,0006
P ₄ %	52,14 (42,02;64,72)	52,41 (39,09;61,06)	
Спектральный анализ на плоскости комплексных частот (СКЧ)			
Общая плотность спектра, mm Hg ² /Гц			
СП, общ.	57,46 (39,21;155,46)	70,88 (51,37;249,6)	0,0004
Спектральный анализ стационарных гармоник			
М ст. общ.	49,72 (30,01;88,96)	56,53 (32,69;180,88)	0,001
М ст. P ₁	0 (0;1,33)	0 (0;0,58)	
М ст. P ₂	2,56 (1,34;7,54)	2,44 (1,18;11,06)	
М ст. P ₃	6,63 (4,01;17,75)	10,62 (4,59;21,84)	
М ст. P ₄	34,48 (20,44;60,64)	41,33 (20,98;111,33)	0,002

Анализ спектральной ситуации variability УО позволяет прийти к заключению, что адаптивная реакция в условиях пассивной антиортостатической пробы выражается в активации парасимпатической (объемной) регуляции.

Анализ материала, представленного в таблице 3.9, позволяет видеть, что в условиях пассивного антиортостаза отмечается увеличение АПМ, модулируемое увеличением стационарной СП в барорегуляторном (P₃) диапазоне при СКЧ анализе. Это позволяет рассматривать вазомоторную активность как одну из основных причин вазодилатации микроциркуляторного русла, что подтверждается положительной функциональной пробой на изменение положения конечности с пассивного горизонтального на пассивное антиортостатическое положение.

Спектральный анализ variability пульсации периферических сосудов

Спектральный анализ быстрых преобразований Фурье (БПФ)			P
Параметры	Положение Фовлера	Положение Тренделенбурга	
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	
АПМ п.ед.	33,34 (18,91;60,68)	46,03 (19,36;63,63)	0,002
Энтропия	2,8 (2,6;3)	2,75 (2,55;2,97)	
Робщ. п.ед ² /Гц	68,05 (14,20;360,95)	118,71 (18,87;39,03)	
P ₁ , п.ед ² /Гц	36,21 (8,24;170,59)	55,77 (8,88;174,18)	
P ₁ %	59,13 (39,84;65,84)	53,47 (38,37;65,4)	
P ₂ , п.ед ² /Гц	13,72 (2,22;115)	14,85 (3,38;98,42)	
P ₂ %	21,65 (14,38;27,29)	21,88 (13,43;31,2)	
P ₃ , п.ед ² /Гц	2,54 (0,64;27,41)	5,15 (1,46;20,61)	
P ₃ %	4,91 (3,45;9,11)	6,16 (3,58;12,19)	
P ₄ , п.ед ² /Гц	4,75 (1,46;16,9)	8,25 (2,51;17,26)	
P ₄ %	8,31 (4,069;14,49)	8,32 (4,92;16,38)	
Спектральный анализ на плоскости комплексных частот (СКЧ)			
Общая плотность мощности всего спектра, п.ед ² /Гц			
СП, общ.	54,19 (14,36;256,45)	73,94 (20,46;298,21)	
Спектральный анализ стационарных гармоник			
М ст. общ	8,9 (1,22;41,01)	11,54 (1,88;47,82)	
М ст. P ₁	0 (0;4,14)	0 (0;0,23)	
М ст. P ₂	1,29 (0,05;14,09)	2,34 (0,15;10,98)	
М ст. P ₃	0,88 (0,18;8,05)	2,4 (0,35;6,63)	0,01
М ст. P ₄	2,21 (0,53;6,93)	4 (0,95;8,74)	

Таким образом, положительная антиортостатическая проба оценки миогенных механизмов в регуляции периферического кровообращения является сопоставимой с классической функциональной постуральной пробой, при которой фиксируют снижение перфузии [78]. А это имеет несомненное практическое значение, особенно в оценке периферического кровообращения при критических состояниях, когда проведение активной ортостатической пробы не всегда возможно.

Резюмируя вышеизложенное, можно прийти к заключению, что особенности адаптивных реакций в различных возрастных группах здоровых людей непосредственно связаны с баро- и объемным регулированием основных гемодинамических параметров. Это подтверждается результатами исследования спектральных характеристик variability РС, АД, УО и АПМ, в том числе и при проведении пассивной антиортостатической пробы.

3.3 Резюме

Исследование возрастных особенностей у здоровых людей предпринималось в следующих целях.

Во-первых, для уточнения механизмов регуляции таких параметров, как ударный объем и амплитуда пульсации дистального сосудистого русла здоровых людей в различных возрастных группах, не получивших достаточного освещения в специальной литературе.

Во-вторых, для того, чтобы полученную информацию использовать в качестве критерия для сравнения в изучении вариабельности основных гемодинамических параметров при критических состояниях, в целях повышения достоверности выявляемых фактов. С этой же целью при статистической обработке материала мы повысили порог достоверности до 99%.

Проведенное исследование позволило выявить ряд особенностей в адаптивных реакциях в зависимости от возраста здоровых людей.

Сердечный ритм по мере увеличения возраста учащается. Увеличение сердечного ритма сопровождается снижением общей и стационарной плотности мощности спектра, а также снижением стационарной СП в более высокочастотных (P_3 и P_4) диапазонах, что указывает на ослабление вегетативной (баро- и объемной) регуляции.

Среднее артериальное давление по мере увеличения возраста возрастает, такая динамика АД сопровождается снижением стационарной СП в высокочастотном (P_4) диапазоне у лиц старшего возраста, что позволяет квалифицировать данный паттерн как депрессию объемной регуляции.

Ударный объем сердца снижается у лиц пожилого возраста, сопровождаясь снижением общей и стационарной плотности мощности спектра, а также снижением стационарной мощности спектра во всех частотных диапазонах за исключением ультранизкочастотного (P_1), что позволяет квалифицировать данный спектральный паттерн как депрессию вегетативной и гуморальной регуляции.

Пульсация периферических сосудов повышается у лиц пожилого возраста, сопровождаясь повышением общей и общей стационарной плотности мощности спектра, а также увеличением СП преимущественно в более высокочастотных (P_3 и P_4) диапазонах, что позволяет квалифицировать данный паттерн как некоторую дисрегуляцию периферического кровотока.

ГЛАВА 4.

Адаптивные реакции гемодинамики критических состояний в реаниматологии и интенсивной терапии

4.1 Регуляция гемодинамики у больных общехирургического профиля

Клиническим материалом в данном исследовании послужили хирургические больные с различной хирургической патологией. Исследование проводилось перед предстоящей плановой операцией в операционных и при поступлении в ОРИТ (206 пациентов) экстренного и планового хирургического лечения. В контрольную группу были включены 159 здоровых лиц в возрасте 45 – 65 лет, представляющих вторую возрастную группу здоровых.

Регистрация гемодинамики у пациентов проводилась через 2–12 часов после поступления в отделение интенсивной терапии на фоне интенсивной терапии в виде инфузионной, инотропной, вентиляционной, нутритивной поддержки. На адекватность интенсивной терапии указывало отсутствие различий в пульсации микрососудов и ударном объеме сердца.

4.1.1 Регуляция гемодинамики у больных общехирургического профиля в сравнении со здоровыми людьми

Сравнительная характеристика вариабельности ритма сердца у наблюдаемых больных представлена в таблице 4.1.

Материалы, представленные в таблице 4.1, позволяют видеть, что для больных характерна более высокая хронотропия (более короткие интервалы RR), сопровождающаяся уменьшением энтропии ритма сердца (большая ригидность, меньшая «степень свободы»).

Спектральный анализ на плоскости комплексных частот (СКЧ) свидетельствует о существенном снижении общей СП ритма сердца и активности

колебаний во всех (P_1 , P_2 , P_3 и P_4) частотных диапазонах, что позволяет констатировать у данных больных значительную перестройку вегетативного контроля ритма сердца, выраженную в уменьшении гуморально-метаболических, барорегуляторных и объемрегуляторных (парасимпатических) влияний.

Таблица 4.1

Вариабельность ритма сердца у больных общехирургического профиля

Параметры	Здоровые n=159	Больные n=206	P
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	
Среднее RR, мс	843.6(761.35-957.05)	656.8 (562.52;799.03)	0.000
Энтропия	2.5(2.1-2.69)	2.2 (1.59;2.58)	0.000
Спектральный анализ СКЧ ($мс^2/Гц$)			
М ст. общ.	301.52 (152.99;729.69)	162.58 (25.39;727.82)	0.000
М ст. P_1	0 (0;39.36)	0 (0;0)	0.000
М ст. P_2	46.85 (16.91;108.63)	11.76 (0.2;71.89)	0.000
М ст. P_3	73.44 (31.21;184.65)	21.55 (3;124.8)	0.000
М ст. P_4	122.78 (59.13;350.65)	61.15 (13.54;464.44)	0.000

Вариабельность ударного объема представлена в таблице 4.2.

Таблица 4.2

Вариабельность ударного объема у больных общехирургического профиля

Параметры	Здоровые n=159	Больные n=206	P
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	
Среднее (мл.)	39.68 (22.9;66.3)	39.62 (24.49;60.77)	0.8
Энтропия	2.79 (2.61;2.9)	2.76 (2.5;2.88)	0.1
Спектральный анализ СКЧ ($мл^2/Гц$)			
М ст. общ.	36.92 (18.02;100.59)	42.42 (16.44;117.33)	0.5
М ст. P_1	0.001 (0.0;0.41)	0 (0;0)	0.000
М ст. P_2	2.45 (0.81;6.72)	1.37 (0.079;5.11)	0.017
М ст. P_3	6.61 (2.76;15.29)	4.99 (2.1;13.61)	0.1
М ст. P_4	24.43 (12.88;66.55)	35.35 (11.28;82.86)	0.3

Результаты сравнения инотропной функции сердца в выделенных группах не выявило отличий в значениях ударного объема и его энтропии. Зарегистрированное при СКЧ снижение активности в P_1 и P_2 частотных диапазонах могут быть обусловлены изменениями в сосудистом тоне и/или изменениями в симпатической регуляции инотропной функции сердца.

Вариабельность амплитуды пульсации периферических сосудов
у больных общехирургического профиля

Параметры	Здоровые n=159	Больные n=206	P
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	
Среднее, (п.ед)	36.62 (21.44;70.55)	30.81 (13.74;70.52)	0.2
Энтропия	2.8 (2.56;2.96)	2.73 (2.4;2.92)	0.1
Спектральный анализ СКЧ (п.ед ² /Гц)			
М ст. п.ед ² /Гц	3.78 (0.89;14.24)	4.39 (0.68;21.02)	0.5
М ст. P ₁	0 (0;0.11)	0 (0;0)	0.000
М ст. P ₂	0.31 (0.034;2.03)	0.095 (0.004;1.55)	0.025
М ст. P ₃	0.49 (0.14;2.49)	0.49 (0.058;2.96)	0.28
М ст. P ₄	1.65 (0.53;5.29)	2.82 (0.5;11.11)	0.045

Известно, что тяжесть состояния пациента определяется не только изменениями со стороны центральной гемодинамики, но и со стороны дистальной сосудистой русла. Оценка периферической гемодинамики выявила депрессию variability в виде снижения активности P₁ и P₂ колебаний и увеличение мощности объемрегуляторного (P₄) диапазона.

Проведенный нами частотный анализ амплитуды пульсации периферических сосудов (АППС) позволил получить более детальную информацию о механизмах регуляции пульсирующего тканевого кровотока (табл. 4.3). Оценка периферической гемодинамики показала, что изменения variability амплитуды пульсации периферических сосудов (АППС) имели свои особенности. При спектральном анализе обнаружены депрессия variability в виде снижения активности P₁ и P₂ колебаний и увеличение мощности объемрегуляторного (P₄) диапазона.

Таблица 4.4

Вариабельность среднего артериального давления
у больных общехирургического профиля

Параметры	Здоровые n=159	Больные n=206	p-level
	Median(Q25-Q75)	Median(Q25-Q75)	
Среднее, (мм Hg)	131.86 (123.3;143.17)	123.26 (95.72;144.61)	0.001
Энтропия	2.65 (2.36;2.77)	2.54 (2.01;2.77)	0.084
Спектральный анализ СКЧ (мм Hg ² /Гц)			
М общ. ст.	5.28 (2.37;9.79)	6.28 (2.42;21.1)	0.076
М ст. P ₁	0.004 (0;0.064)	0 (0;0)	0.073
М ст. P ₂	0.64 (0.27;1.77)	0.56 (0.02;2.2)	0.23
М ст. P ₃	1.37 (0.49;2.4)	1.23 (0.42;6.18)	0.5
М ст. P ₄	2.18 (1.01;4.23)	3.13 (1.32;11.89)	0.005

Больные имели более низкие значения среднего артериального давления и, как видно из таблицы 4.4, происходит существенная перестройка вегетативной регуляции в виде преобладания высокочастотных (объемрегуляторных) - P₄.

РЕЗЮМЕ

Проведенное исследование позволило установить особенности вариабельности основных гемодинамических параметров у больных этого профиля. Резюмируем результаты этих исследований.

Характерные изменения пульсации дистального сосудистого русла состоят в следующем.

Анализ параметров периферической гемодинамики, представленной в таблице 4.3, позволяет видеть, что с точки зрения функции микрососудов критическое состояние определяет ряд особенностей микрогемодинамики. Снижение активности P₁ диапазона АПМ позволяет говорить о снижении эндотелиальной регуляции, поскольку активность на диапазоне частот от 0,0095 Гц до 0,02 Гц обусловлена активностью эндотелиальных клеток, которые могут модулировать вазомоции через эндотелиальные факторы, такие как эндотелиальный фактор гиперполяризации и фактор окиси азота (NO). Первый преобладает в малых кровеносных сосудах, последний – в больших [111] [242].

С учетом вышеизложенного полученные нами данные позволяют заключить, что капиллярная гемодинамика у реанимационных больных в первые сутки наблюдения в ОРИТ характеризуется поражением симпатической регуляции микроциркуляции.

Данный факт позволяет предположить возможность существования осцилляторных механизмов, устраняющих несоответствие между стационарным кровотоком и потребностями тканей, что позволяет считать уменьшение осцилляций адаптивным механизмом поддержания тканевой перфузии. Поскольку известно, что возрастание осцилляций снижает сосудистое сопротивление [50], то весьма вероятно, что уменьшение осцилляций призвано не препятствовать повышению тонуса за счет увеличенного времени работы стационарного режи-

ма прекапиллярных распределителей [49], хотя на сегодняшний день причинно-следственные связи между этими явлениями полностью не определены.

Увеличение высокочастотных (P_4) колебаний дистального сосудистого русла, вероятно, связано с увеличением роли респираторных влияний на симпатическое регулирование, т. к. ранее была найдена дыхательная периодичность при регистрации импульсов в симпатическом нерве [170] [155], и это влияние определяет синхронные с дыханием флуктуации в общем периферическом сопротивлении.

Таким образом, у больных в первые сутки наблюдения в ОРИТ наблюдается дисфункция периферической гемодинамики, характеризующаяся замедлением потока крови в капиллярном русле и уменьшением объемной скорости венозного отдела капилляров за счет большего прироста емкости венозного отдела (венозный застой). Отмечается также и увеличение респираторных влияний на тканевую перфузию крови (в возникновении последней определенную роль может играть проведение искусственной вентиляции легких у данной категории больных).

Результаты нашего исследования, представленные в таблицах 4.1 – 4.4, демонстрируют разнонаправленный характер изменений вариабельности ритма сердца, ударного объема и среднего артериального давления. Они демонстрируют ассоциацию между вегетативной деятельностью и изменением спектра мощности вариабельности сердечного ритма, артериального давления, ударного объема и пульсации микрососудов. Наибольшее число отличий касаются высокочастотного диапазона: депрессия P_4 для ритма сердца, активация P_4 для микрососудов и артериального давления (рис. 4.1).

Таким образом, критическое состояние определяет смену регуляции гемодинамики в виде депрессии осцилляций всех регуляторных механизмов для ритма сердца, уменьшение симпатических и снижение метаболических влияний на ударный объем, уменьшение симпатических и эндотелиальных (гуморально-метаболических) влияний на функцию периферических сосудов

при одновременном увеличении объемрегуляторных (дыхательных) влияний на среднее артериальное давление и пульсацию микрососудов.

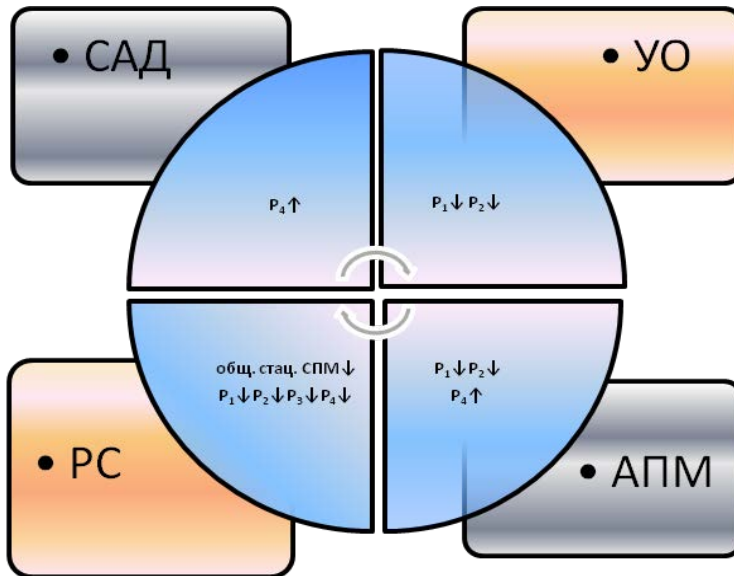


Рис. 4.1 Регуляторный паттерн у критических больных в сравнении с контролем на основе анализа СКЧ

Следует отметить также, что проведение ИВЛ, вероятно, выполняет не только респираторную, но и гемодинамическую функцию, являясь источником высокочастотных колебаний в вариабельности АПМ и САД.

Полученные нами данные позволяют утверждать, что анализ вариабельности комплекса гемодинамических параметров предоставляет интересную информацию и является полезным инструментом для исследования механизмов, вовлеченных в сердечно-сосудистое регулирование как у здоровых пациентов, так и у больных с критическими нарушениями основных функциональных систем.

4.1.1 Регуляция гемодинамики у больных общехирургического профиля с различным исходом интенсивной терапии

Проведенный нами анализ (табл. 4.5 – 4.8) показал, что больные с 28-дневным неблагоприятным исходом уже в первые сутки имели тенденцию к более частому ритму, снижению ударного объема и более низким цифрам среднего артериального давления при статистически значимо более низкой

энтропии только сердечного ритма (РС). У них регистрировалось более выраженное снижение амплитуды пульсации периферии при сопоставимых значениях энтропии сосудов.

Таблица 4.5

Вариабельность ритма сердца в группе общехирургических больных

	Выжившие	Умершие	
Параметры	Median(Q25-Q75)	Median(Q25-Q75)	p-level
RR (мс)	668.3 (579.48;813.75)	590.39 (516.09;703.53)	0.02
Энтропия	2.27 (1.77;2.61)	1.68 (1.37;2.26)	0.006
Спектральный анализ СКЧ мс ² /Гц			
М общ. ст.	164.61 (25.39;851.42)	134.84 (26.72;407.15)	0.47
М ст. P ₁	0.0 (0;0)	0 (0;0)	0.46
М ст. P ₂	13.39 (0.89;85.3)	3.26 (0;50.14)	0.08
М ст. P ₃	26.17 (3.38;133.26)	7.69 (1.87;77.92)	0.13
М ст. P ₄	58.27 (13.54;541.44)	70.7 (8.74;321.49)	0.89

Анализ выделенных регуляторных диапазонов variability сердечного ритма (VPC) показал, что при неблагоприятном прогнозе в первые сутки наблюдения практически отсутствуют отличия в регуляции ритма сердца. Регистрируется лишь незначительное (клинически незначимое) увеличение частоты сердечных сокращений, связанное, возможно, со снижением энтропии RR.

Полученные нами данные не подтвердили представленные в литературе данные о существовании взаимосвязи между мощностью диапазонов P₂ и P₃ и смертностью, хотя тенденция к снижению мощности в P₂ диапазоне была с пограничным значением статистической значимости на уровне p=0,08, что не позволило нам отнести эти изменения к значимым. Это обстоятельство мы склонны объяснять гетерогенностью групп и ранним скринингом, проведенным нами уже в первые сутки (часы) нахождения больного в ОРИТ, а также короткими интервалами записи (5–10 мин.) в нашем исследовании, тогда как в литературе часто использовались более длительные интервалы записи, например 60-минутные [167].

Неблагоприятный исход ассоциируется с более низкими значениями ударного объема. Анализ СКЧ продемонстрировал большее количество отли-

чий в регуляции variability этого параметра в виде более низких значений общей СП стационарных гармоник, P_2 , P_3 и P_4 регуляторного диапазона.

Таблица 4.6

Вариабельность ударного объема в группе общехирургических больных

	Выжившие	Умершие	
Параметры	Median(Q25-Q75)	Median(Q25-Q75)	p-level
Среднее, мл.	40.47 (27.35;61.03)	32.38 (17.98;51.23)	0.023
Энтропия	2.75 (2.53;2.88)	2.77 (2.52;2.89)	0.7
Спектральный анализ СКЧ мл ² /Гц			
М общ. ст.	49.47 (21.49;122)	31.49 (10.77;72.37)	0.01
М ст. P_1	0 (0;0)	0 (0;0)	0.47
М ст. P_2	1.61 (0.15;5.76)	0.81 (0;2.55)	0.041
М ст. P_3	5.34 (2.53;17.13)	2.62 (1.13;11.56)	0.03
М ст. P_4	36.26 (14.4; 98.1)	24.19 (7.49; 62.59)	0.024

Полученные нами данные ВУО, во-первых, представляют важную информацию о деятельности вегетативной нервной системы (к подобным выводам пришли в своей работе Lookingland K.J. с соавторами [224]), во-вторых, подтверждают наличие фенома variability не только по частоте, но и по объему, и, в-третьих, позволяют сделать предположение, что депрессия ВУО является своего рода «поломкой второй линии адаптации» и, следовательно, может служить маркером неблагоприятного исхода, независимо от оценки ВРС.

Полученные нами данные свидетельствуют, что variability ударного объема (ВУО) обеспечивает, во-первых, многообразную и весьма важную информацию о деятельности вегетативной нервной системы (к подобным выводам пришли в своей работе [223]), во-вторых, подтверждает наличие фенома variability не только по частоте, но и по объему, и, в-третьих, позволяет высказать предположение, что депрессия variability ударного объема является своего рода «поломкой второй линией адаптации» и, следовательно, может служить маркером неблагоприятного исхода, независимо от оценки ВРС.

При неблагоприятном прогнозе происходят существенные изменения в регуляции микроциркуляции.

Вариабельность амплитуды пульсации микрососудов
в группе общехирургических больных

	Выжившие	Умершие	
Параметры	Median(Q25-Q75)	Median(Q25-Q75)	p-level
Среднее, п.ед	37.41 (16.19;78.13)	17.59 (8.85;42.94)	0.001
Энтропия	2.75 (2.44;2.91)	2.63 (2.32;2.94)	0.28
Спектральный анализ СКЧ п.ед ² /Гц			
М общ. ст.	5.4 (1.04;27.94)	1.36 (0.44;12.2)	0.01
М ст. P ₁	0 (0;0)	0 (0;0)	0.31
М ст. P ₂	0.11 (0;2.2)	0.041 (0.009;0.37)	0.16
М ст. P ₃	0.67 (0.07;3.57)	0.15 (0.03;1.03)	0.01
М ст. P ₄	2.97 (0.62;11.69)	1.11 (0.38;10.13)	0.12

Уже в первые сутки происходит существенное уменьшение тканевой перфузии (более чем в два раза), о чем свидетельствует уменьшение в три раза спектральной плотности мощности (падает вариабельность) исключительно за счет снижения P₃ (вазомоторного) диапазона, осцилляции которого уменьшаются более чем в три раза (с 0,67 п.ед.2/Гц до 0,15 п.ед.2/Гц).

Отмечаются значительные изменения в регуляции среднего артериального давления.

Таблица 4.8

Вариабельность артериального давления
в группе общехирургических больных

	Выжившие	Умершие	
Параметры	Median(Q25-Q75)	Median(Q25-Q75)	p-level
Среднее, мм Нг	123.88 (100.39;146.58)	106.13 (85.12;139.09)	0.014
Энтропия	2.55 (2.01;2.77)	2.57 (2.15;2.73)	0.98
Спектральный анализ СКЧ мм рт.ст. ² /Гц			
М общ. ст.	5.97 (2.5;21.1)	6.4 (1.54;25.27)	0.62
М ст. P ₁	0 (0;0)	0 (0;0)	0.28
М ст. P ₂	0.74 (0.12;3.02)	0.17 (0;1.37)	0.01
М ст. P ₃	1.24 (0.49;6.31)	1.36 (0.2;6.26)	0.32
М ст. P ₄	2.91 (1.35;10.38)	3.87 (0.71;13.85)	0.93

Как видно из таблицы, у больных с неблагоприятным исходом отмечается более низкое среднее артериальное давление в сочетании с существенным (более чем в три раза) уменьшением симпатических (вазомоторных) P₂ колебаний (с 0,74 мм рт.ст.²/Гц до 0,17 мм рт.ст.²/Гц). Таким образом, боль-

ные с неблагоприятным исходом уже в первые сутки имеют расстройство регуляции артериального давления, сниженную активность очень низкочастотного диапазона ВСАД, обусловленную снижением симпатической модуляции тонуса сосудов и миогенной сосудистой функции [308].

4.2 РЕЗЮМЕ

Резюмируя полученные данные (рис. 2), мы пришли к заключению, что вариабельность гемодинамики у больных с неблагоприятным прогнозом характеризуется, прежде всего, подавлением регуляции ритма сердца. Происходит срыв адаптации, проявляющийся в разобщении ритма сердца с остальными параметрами гемодинамики. Регуляция ритма сердца находится в состоянии дисадаптации, ее регуляторные возможности исчерпаны, о чем свидетельствует критическое снижение энтропии ВРС. Данный факт позволяет сделать вывод, что оценка ВРС у критических (реанимационных) больных наименее информативна.

В этой связи приобретает существенное значение мнение ряда авторов, которые считают, что инспираторное увеличение ритма сердца и инспираторное уменьшение ударного объема конкурентно определяют вариабельность сердечного выброса и артериального давления, что создает «баланс», в котором ритм сердца уменьшает изменения артериального давления, вызванные респираторными изменениями в ударном объеме [319].

Полученные нами данные позволяют констатировать, что у больного общехирургического профиля в критическом состоянии регуляция сердечного выброса и артериального давления осуществляется преимущественно за счет ударного объема сердца.

При этом неблагоприятный прогноз связан с выраженной депрессией общей стационарной плотности мощности вариабельности ударного объема (ВУО) за счет ослабления симпатических, барорегуляторных и объемрегуляторных влияний.

Для поддержания артериального давления остается только одна возможность – это сосудистая функция. Однако при фатальном критическом со-

стоянии происходит ослабление микроциркуляторной регуляции, обусловленное депрессией вазомоторных реакций, что в целом отражается в депрессии симпатических и/или вазомоторных влияний в регуляции артериального давления.

4.3 Прогноз исхода интенсивной терапии больных хирургического профиля

Полученные нами данные, касающиеся исходов интенсивной терапии больных общехирургического профиля, позволили наметить пути для прогнозирования исходов при поступлении больных в ОРИТ.

Для этой цели был использован инструмент математического моделирования с анализом характеристической кривой (ROC-анализ) всего массива (162 больных с благоприятным исходом и 44 умерших). Результаты ROC-анализа были неутешительными: крайне низкая чувствительность и информативность характеристической кривой не позволили использовать этот материал для прогнозирования исхода интенсивной терапии.

Существенно лучшие результаты были получены у группы нейрохирургических больных с острой церебральной недостаточностью. Была отобрана группа больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Данная группа оказалась наиболее подходящей и с точки зрения соотношения количества больных с благоприятным и неблагоприятным исходом.

Анализ вариабельности гемодинамических параметров показал, что больные с неблагоприятным исходом тяжелой ЧМТ уже в первые сутки имеют резкое снижение амплитуды пульсации микрососудов в сочетании со снижением энтропии и депрессией вазомоторных и объемрегуляторных влияний.

Функциональные нарушения в микроциркуляции являются ведущими в первые сутки черепно-мозговой травмы. Возникающая уже в первые часы фатальной черепно-мозговой травмы дисрегуляция становится причиной ишемических, метаболических изменений, что, в свою очередь, становится вторичным фактором повреждения головного мозга.

Весьма вероятно формирование фатального замкнутого круга: травма – нарушение функциональной регуляции микроциркуляции – метаболические нарушения – нарушения функциональной регуляции микроциркуляции – вторичное повреждение.

ROC-анализ был проведен у 68 нейрохирургических больных. Они ретроспективно были распределены на две группы – группу выживших и умерших в 28-дневный период. Группу умерших составили 26 человек: 19 мужчин, средний возраст которых 49,5 (44,5 – 55) лет, уровень сознания по ШКГ = 5 (5; 11) балла. Группа выживших – 42 человека: 32 мужчины, средний возраст которых 49 (36; 57) лет, уровень сознания по ШКГ = 8,5 (6; 14) балла. По возрасту, полу между группами отличий не найдено, $p=0,3$ и $p=0,8$ соответственно. Приводим результаты ROC-анализа.

Для анализа были использованы следующие переменные величины: значение RR интервалов (MRR), СП P_1 и P_4 среднего артериального давления, энтропия и СП P_3 и P_4 пульсации микрососудов.

При анализе характеристической кривой были получены следующие результаты (рис.4.2.): специфичность 80,0%, чувствительность 84,0%, достоверность прогноза $83,0 \pm 0,05\%$ ($M \pm SD$ $P=0,000$).

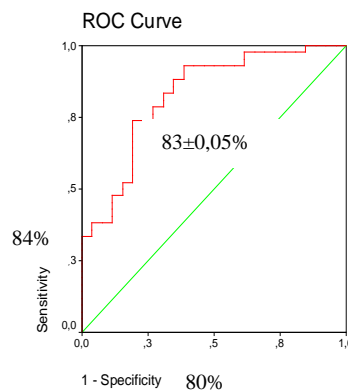


Рис. 4.2. ROC-анализ прогноза исходов интенсивной терапии в нейрохирургической группе больных

Обобщая результаты проведенного исследования вариабельности гемодинамических параметров у больных общехирургического профиля, мож-

но сформулировать паттерн особенностей адаптивных реакций у этого контингента пациентов.

Критическое состояние характеризуется сменой регуляции гемодинамики в виде депрессии осцилляций всех регуляторных механизмов для ритма сердца, уменьшением симпатических и снижением метаболических влияний на ударный объем, уменьшением симпатических и гуморально-метаболических влияний на функцию микрососудов при одновременном увеличении объемрегуляторных (дыхательных) влияний на среднее артериальное давление и пульсацию микрососудов.

Неблагоприятный прогноз исхода интенсивной терапии у этого контингента больных связан с выраженной депрессией общей стационарной плотности мощности вариабельности ударного объема (ВУО) за счет ослабления симпатических, барорегуляторных и объемрегуляторных влияний и ослабления микроциркуляторной регуляции, обусловленных депрессией вазомоторных реакций.

Имеющиеся в нашем распоряжении факты особенностей адаптивных реакций гемодинамики на протяжении первых суток нахождения в ОРИТ не позволяют реализовать корректный прогноз исхода интенсивной терапии больных общехирургического профиля.

Высокодостоверный прогноз исхода возможен лишь у группы нейрохирургических больных.

4.4 Адаптации центральной и периферической гемодинамики при различных режимах респираторной поддержки

В данном разделе главы представлены результаты исследования адаптации центральной и периферической гемодинамики при различных режимах респираторной поддержки.

Цель исследования состояла в изучении особенностей адаптивных реакций гемодинамики при различных способах и режимах механической вентиляции легких с тем, чтобы использовать полученные данные для мониторинга и коррекции гемодинамических расстройств при обеспечении анесте-

зиологического пособия и интенсивной терапии больных при критических состояниях.

В исследовании были задействованы 69 больных с острой церебральной недостаточностью (ЧМТ, инсульты, опухоли). У 75,4% регистрировались глубокие нарушения сознания (менее 7 баллов по шкале Glasgow). Адаптивные процессы изучались при двух методах вентиляции: сначала при традиционной (конвективной) вентиляции (ИВЛ) в следующих режимах: V_T – 5-7 мл/кг, f – 12 циклов/мин., V_E – 6-8 л/мин., I:E – 1:2, затем, спустя 30–60 минут, при высокочастотной струйной вентиляции (ВЧС ИВЛ) в следующих режимах: V_T – 2.4-2.8 мл/кг, f – 100-120 циклов/мин., V_E – 17-20 л/мин., I:E – 1:2.

Поскольку оба метода вентиляции исследовались у одних и тех же больных, рандомизации не требовалось.

Учитывая бытующее в нейрореаниматологии мнение о благоприятном влиянии гипервентиляции на ауторегуляцию мозгового кровотока, специально были исследованы адаптивные реакции гемодинамики при обоих методах вентиляции у больных с артериальной гипокапнией.

Данные о вариабельности ритма сердца и значениях $PaCO_2$ представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9

Спектральные характеристики гемодинамических параметров
в условиях нормакапнии (n=36) и гипокапнии (n=33) при традиционной
и высокочастотной вентиляции

Параметры	Капния	ВЧС ИВЛ Me (Q25-Q75) n= 69	ИВЛ Me (Q25-Q75) n= 69	p =
1	2	3	4	5
CO ₂	Нормо	36,1 (34,8;39,1)	37,1 (33,5;38,9)	0,9
	Гипо	23,2 (19,2;26,8)	22,2 (21,1;25,6)	0,9
		0,001	0,001	
RR (мс)	Нормо	598,97(507,4;726,99)	630,03(528,15;760)	0,3
	Гипо	602,37(550,27;666,48)	576,3(487,1;658,01)	0,35
	p =	0,93	0,091	

1	2	3	4	5
Энтропия	Нормо	2,07 (1,74;2,44)	2,13 (1,59;2,52)	0,7
	Гипо	1,9 (1,42;2,16)	1,6 (1,14;2,09)	0,27
	p =	0,09	0,012	
Спектральный анализ СКЧ (мс ² /Гц)				
М общ. ст.	Нормо	47,59(10,14;741,64)	114,32(32,67;537,0)	0,2
	Гипо	38,92(11,51;163,52)	17,66(5,54;130,6)	0,15
	p =	0,67	0,003	
М ст. P ₁	Нормо	0(0;0,61)	0(0;0)	0,5
	Гипо	0(0;0)	0(0;0)	0,86
	p =	0,43	0,83	
М ст. P ₂	Нормо	7,84(0,07;54,17)	9,07(1,27;76,49)	0,3
	Гипо	0,93(0;7,36)	1,66(0,13;8,65)	0,53
	p =	0,08	0,078	
М ст. P ₃	Нормо	5,35(0,48;36,49)	17,49(2,46;106,73)	0,2
	Гипо	4,84(0,75;19,02)	1,52(0,6;17,92)	0,49
	p =	0,75	0,017	
М ст. P ₄	Нормо	19,41(5,5;707,57)	51,49(15,78;399,7)	0,3
	Гипо	24,06(5,74;93,66)	6,73(4,15;48,73)	0,09
	p =	0,94	0,004	

Данные, представленные в таблице 4.9, свидетельствуют об отсутствии существенного влияния режимов респираторной поддержки на ритм сердца ($P > 0.05$). Однако гипокапния оказывает существенное влияние на регуляцию ритма сердца в условиях традиционной вентиляции. При ИВЛ отчетливо проявляется депрессивное влияние гипокапнии на ритм сердца. Отмечается депрессия баро- и объемной регуляции (снижение стационарной общей СП за счет P₃ и P₄ диапазонов). На дисрегуляторное влияние гипокапнии на ритм сердца указывает также и снижение энтропии.

В условиях ВЧ ИВЛ негативное влияние гипокапнии на регуляцию сердечного ритма не проявляется.

Таким образом, можно констатировать, что в условиях гипокапнии отчетливо проявляются противоположные тенденции течения адаптивных процессов регуляции. При ИВЛ происходит депрессия, а при ВЧС ИВЛ – активизация баро- и объемрегуляторных механизмов регуляции сердечного ритма.

Данные о вариабельности ударного объема сердца представлены в таблице 4.10.

Вариабельность ударного объема сердца в зависимости от метода ИВЛ

Параметры	Капния	ВЧС ИВЛ Me (Q25-Q75)	ИВЛ Me (Q25-Q75)	p =
УО (мл)	Нормо	55,77 (53,9;67,29)	45,76 (33,04;62,69)	0,2
	Гипо	49,84 (21,53;77,91)	41,39 (24,18;63,29)	0,42
	p =	0,09	0,01	
Энтропия	Нормо	2,85(2,55;3,03)	2,62(2,33;2,81)	0,1
	Гипо	2,86(2,73;3,06)	2,8(2,59;2,87)	0,053
	p =	0,2	0,07	
Спектральный анализ СКЧ (мл ² /Гц)				
М общ. ст.	Нормо	132,2(26,26;348,4)	10,11(4,61;93,2)	0,0009
	Гипо	235,66(60,8;758,66)	42,78(11,92;163,1)	0,005
	p =	0,3	0,042	
М ст. P ₁	Нормо	0 (0;0)	0 (0;0)	0,7
	Гипо	0 (0;0)	0 (0;0)	0,9
	p =	0,9	0,6	
М ст. P ₂	Нормо	2,6(0,03;22,1)	1,07(0,16;4,6)	0,03
	Гипо	1,75(0,01;6,57)	1,1(0,1;3,1)	0,053
	p =	0,3	0,5	
М ст. P ₃	Нормо	17,55(2,05;49,6)	2,33(1,16;10,03)	0,009
	Гипо	11,1(1,75;32,54)	4,5(1,31;8,63)	0,032
	p =	0,5	0,6	
М ст. P ₄	Нормо	78,1(18,6;185,4)	6,2(3,1;73,7)	0,003
	Гипо	159,39(41,79;577,76)	36,06(8,23;142,53)	0,004
	p =	0,1	0,01	

Анализ материала таблицы 4.10 позволяет выделить ряд особенностей в адаптивных механизмах ударного объема при различных режимах механической вентиляции легких. Смена режимов ИВЛ на ВЧС ИВЛ сопровождается существенным (более чем в 5 – 13 раз) увеличением общей стационарной СП, в основном за счет P₃ и P₄ диапазонов.

При высокочастотной вентиляции уровень капнии не оказывает влияния на реализацию адаптивных реакций, в то время как при традиционной ИВЛ хотя и отмечается при гипокапнии некоторая активизация адаптивных процессов (увеличение общей СП) за счет объемрегуляторного (P₄) диапазона, тем не менее она оказывается недостаточной, чтобы проявить позитивное влияние на величину ударного объема. При гипокапнии величина УО в условиях ИВЛ остается достоверно ниже, чем при нормакапнии.

Данный синдром следует квалифицировать как серьезную депрессию адаптации инотропной функции сердца с нарушением ауторегуляции ударного объема при традиционной вентиляции в условиях гипокапнии.

При использовании режима ВЧС ИВЛ подобных дисадаптивных влияний гипокапнии не возникает, что свидетельствует о модулирующем эффекте высокочастотной струйной вентиляции на инотропную функцию сердца (табл. 4.11).

Таблица 4.11

Вариабельность периферической гемодинамики
в зависимости от метода ИВЛ

Параметры	Капния	ВЧС ИВЛ Me (Q25-Q75)	ИВЛ Me (Q25-Q75)	p =
АПМ (п.е.)	Нормо	26,04(10,3;60,29)	29,1(10,9;59,07)	0,4
	Гипо	31,08(12,45;59,79)	32,26(12,86;51,36)	0,9
	p =	0,7	0,5	
Энтропия	Нормо	2,73(2,3;2,94)	2,67(2,1;2,89)	0,5
	Гипо	2,74(2,42;2,87)	2,76(2,41;2,91)	0,8
	p =	1,0	0,4	
Спектральный анализ СКЧ (п.е. ² /Гц)				
М общ. ст.	Нормо	1,63(0,31;3,3)	1,25(0,61;4,74)	0,7
	Гипо	0,97(0,45;5,42)	4,18(0,65;19,55)	0,03
	p =	0,9	0,042	
М ст. P ₁	Нормо	0 (0;0)	0 (0;0)	0,4
	Гипо	0 (0;0)	0 (0;0)	0,3
	p =	0,7	0,7	
М ст. P ₂	Нормо	0,05 (0;0,28)	0,01(0;0,17)	0,7
	Гипо	0,02(0;0,3)	0,06(0;0,47)	0,7
	p =	0,6	0,5	
М ст. P ₃	Нормо	0,15(0,04;0,46)	0,15(0,05;0,45)	0,7
	Гипо	0,11(0,02;0,29)	0,28(0,04;1,78)	0,049
	p =	0,3	0,4	
М ст. P ₄	Нормо	0,6(0,19;2,72)	0,89(0,41;3,67)	0,8
	Гипо	0,58 (0,2;2,94)	2,88(0,56;15,69)	0,003
	p =	1,0	0,02	

В то же время установлено, что в условиях нормокапнической вентиляции существенных перестроек при смене вентиляционных режимов не происходит (табл. 4.11).

Гипокапния оказывает существенное влияние на микроциркуляцию изучаемых режимов вентиляции легких. При традиционной вентиляции обеспечивается модулирующее влияние на периферическую гемодинамику через активацию пассивного дыхательного фактора (увеличение СП в P_4 диапазоне) и увеличение вазомоторной (миогенной) активности сосудов (увеличение СП в P_3 диапазоне), в результате чего происходит увеличение общей спектральной плотности мощности. Подобные изменения можно считать компенсаторными, поскольку различий в абсолютных величинах тканевой перфузии не происходит (истинные величины АПМ достоверно не различаются).

Однако сам факт увеличения спектральной плотности (СП) в высокочастотных диапазонах является свидетельством смещения адаптивных реакций АПМ в сферу вегетативного регулирования, что можно квалифицировать как дисрегуляцию, т. к. онтогенетически сформированным механизмом АПМ является гуморально-метаболическая регуляция (преобладание СП в P_1 и P_2 диапазонах). При высокочастотной вентиляции подобного нарушения регуляции АПМ не выявляется.

Данные о вариабельности среднего артериального давления представлены в таблице 4.12.

Таблица 4.12

Вариабельность среднего артериального давления
в зависимости от метода ИВЛ

Параметры	Капния	ВЧС ИВЛ Ме (Q25-Q75)	ИВЛ Ме (Q25-Q75)	p =
1	2	3	4	5
САД (мм Hg)	Нормо	111,2(95,54;117,4)	103,9(71,6;121,9)	0,8
	Гипо	117,1(101,3;137,4)	114,3 (92,53;145,2)	0,9
	p =	0,0004	0,0001	
Энтропия	Нормо	2,6 (2,176;2,8)	2,1(1,45;2,8)	0,9
	Гипо	2,51(2,06;2,82)	2,6 (2,06;2,81)	0,9
	p =	0,04	0,003	
Спектральный анализ СКЧ (мм Hg ² /Гц)				
M общ. ст.	Нормо	1,84(0,84;10,1)	1,88(0,7;12,23)	0,17
	Гипо	1,42(0,72;3,39)	2,59(1,69;7,9)	0,059
	p =	0,001	0,5	

1	2	3	4	5
М ст. P ₁	Нормо	0(0;0,41)	0 (0;0,53)	0,8
	Гипо	0(0;0)	0(0;0)	1
	p =	0,7	0,7	
М ст. P ₂	Нормо	0,15(0;0,53)	0,38(0,01;1,7)	0,9
	Гипо	0,07(0;0,44)	0,23(0,05;0,74)	0,1
	p =	0,1	0,2	
М ст. P ₃	Нормо	0,62(0,16;3,75)	0,46(0,13;3,06)	0,3
	Гипо	0,34(0,14;1,05)	0,55(0,19;1,29)	0,5
	p =	0,003	0,5	
М ст. P ₄	Нормо	0,68(0,34;3,53)	0,62(0,27;6,07)	0,2
	Гипо	0,95(0,4;2,31)	1,67(0,79;4,99)	0,057
	p =	0,01	0,6	

Нами выявлен ряд особенностей в адаптивных механизмах артериального давления (табл. 4.12). На абсолютные значения САД режимы вентиляции не оказывают существенного влияния, не изменяются и величины энтропии САД. Однако уровень углекислоты оказывает существенное влияние на САД, увеличивая артериальное давление в условиях гипокапнии. При этом информационная составляющая (энтропия) различная. В условиях кондуктивной вентиляции происходит увеличение энтропии, т. е. увеличение степени свободы, а при ВЧС ИВЛ увеличение САД сопровождается снижением энтропии, т. е. появляется напряжение в регуляции (ригидность).

Различия в динамике спектральных параметров при обоих способах вентиляции в условиях нормо- и гипокапнии позволяют уточнить особенности адаптации САД к вентиляционным режимам при различных уровнях углекислоты в артериальной крови. В условиях гипокапнии при ВЧС ИВЛ рост артериального давления сопровождается депрессией барорегуляторных влияний (снижение СП в P₃ диапазоне) и увеличением активности объемрегуляторных факторов (увеличение СП в P₄ диапазоне).

Обобщая результаты нашего исследования адаптивных реакций гемодинамики в условиях различных режимов искусственной вентиляции легких, следует еще раз подчеркнуть, что основные отличия их проявления касаются ударного объема, что логически увязывается с данными литературы, свидетельствующими о том, что при ВЧС ИВЛ отсутствует депрессия насосной

функции сердца. Известно также, что этот феномен связан с особенностями респираторной механики при данном режиме вентиляции (малые величины дыхательного объема модулируют снижение пикового и транспульмонального давления). Логично предположить, что эти же причины лежат в основе выявленных нами особенностей проявления адаптивных реакций.

Для подтверждения этого предположения нами был проведен корреляционный анализ связи некоторых параметров респираторной механики со спектральными характеристиками вариабельности ударного объема (табл. 4.13).

Таблица 4.13

Корреляционный анализ некоторых параметров респираторной механики с характеристиками вариабельности ударного объема при ВЧ ИВЛ

Параметры	Режим вентиляции	R общ.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
V _T	ИВЛ	-0,5 (P=0,08)	-0,3 (P= 0,1)	-0,3 (P= 0,1)	-0,5 (P=0,07)	-0,7 (P=0,05)
	ВЧС ИВЛ	-0,77 (P=0,006)	-0,7 (P=0,05)	0,5 (P=0,07)	-0,8 (P=0,002)	-0,5 (P=0,07)
PIP	ИВЛ	-0,6 (P=0,04)	-0,2 (P= 0,3)	-0,5 (P=0,06)	-0,5 (P=0,03)	-0,5 (P=0,04)
	ВЧС ИВЛ	-0,7 (P=0,02)	0,1 (P=0,4)	0,2 (P=0,4)	-0,8 (P=0,003)	-0,7 (P=0,02)
f	ИВЛ	-0,5 (P=0,06)	-0,3 (P=0,1)	-0,4 (P=0,08)	-0,5 (P=0,07)	-0,4 (P=0,07)
	ВЧС ИВЛ	-0,6 (P=0,04)	-0,7 (P=0,01)	-0,9 (P=0,000)	-0,6 (P=0,008)	0,2 P=0,1

Из материалов, представленных в таблице 4.13, отчетливо видно, что теснота корреляционных связей (величины коэффициентов корреляции – R) параметров респираторной механики со спектром колебаний УО при ВЧС ИВЛ существенно больше, чем при ИВЛ. Подавляющее большинство коэффициентов корреляции превышают уровень 0,6, демонстрируя сильную связь, в то время как при ИВЛ отмечаются умеренная и слабая связь либо отсутствие связи при весьма низкой достоверности. Этот феномен позволяет констатировать, что респираторная механика в условиях ВЧС ИВЛ оказывает существенно большее

влияние на адаптивные реакции гемодинамики, что логически увязывается с данными, полученными нами при регистрации мощности спектра колебаний УО при ИВЛ и ВЧС ИВЛ (табл. 4.10).

Анализ материалов таблицы 4.13 позволяет детализировать особенности влияния отдельных параметров респираторной механики на различные частотные характеристики спектра колебаний УО в условиях ВЧС ИВЛ. Так, дыхательный объем (V_T) обеспечивает высокую связь с общей мощностью спектра за счет метаболического регулирования (P_1) и повышения тонуса симпатической нервной системы (P_3), пиковое давление (PIP) – за счет стимуляции симпатической (баро- – P_3) и парасимпатической (объемной – P_4) регуляции. Частота вентиляции (f) стимулирует почти все сферы регуляции гемодинамики. Эти факты, как нам представляется, имеют определенное практическое значение, т. к. позволяют, маневрируя величинами респираторных параметров, создать условия для оптимального проявления адаптивных реакций.

4.5 РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы, посвященном различным аспектам проблемы ВЧС ИВЛ, мы отмечали, что основные разногласия в вопросах, касающихся особенностей физиологических эффектов ВЧС ИВЛ, возникают в оценке состояния гемодинамики, в частности, в оценке насосной функции сердца. Проблема насосной функции сердца при ВЧС ИВЛ имеет принципиальное значение, т. к. отсутствие депрессии сердечного выброса, если это имеет место, открывает широкие возможности применения ВЧС ИВЛ в интенсивной терапии тяжелых нарушений гемодинамики, включая шоковые состояния.

Основные дискуссии разворачиваются вокруг двух взглядов:

1. В отличие от традиционной вентиляции, при которой из-за повышенного транспульмонального давления отмечается депрессия венозного возврата и снижение сердечного выброса, при ВЧС ИВЛ сердечный выброс остается неизменным или даже увеличивается [261] [321] [41].

2. При ИВЛ и ВЧС ИВЛ различий в состоянии насосной функции сердца не наблюдается. Величины сердечного выброса не различаются [303] [305].

Сторонники первого взгляда в своих исследованиях приводят убедительные факты, свидетельствующие, что наиболее выраженные отличия в состоянии насосной функции сердца при традиционной вентиляции и ВЧС ИВЛ наблюдаются у больных пожилого и старческого возраста, при оперативных вмешательствах повышенной травматичности, при сопутствующей патологии системы органов дыхания и кровообращения. Высказывается предположение, что эти различия наиболее выражены у больных, у которых в силу тех или иных причин возникают условия, требующие повышенной нагрузки на реализацию компенсаторных процессов. Именно у таких больных наиболее ярко проявляются негативные гемодинамические эффекты традиционной вентиляции.

Высказывается также предположение, что одной из причин этого феномена может быть нарушение адаптивных реакций гемодинамики в ответ на агрессивные воздействия параметров респираторной механики при механической вентиляции легких. В последние годы появились публикации, казалось бы, подтверждающие такие предположения, однако углубленные исследования в этом направлении не предпринимались.

Результаты проведенного исследования позволили выявить ряд неизвестных до настоящего времени фактов, касающихся особенностей адаптивных реакций гемодинамики в условиях механической вентиляции легких. Наиболее существенные сдвиги адаптивных реакций наблюдались в объемных параметрах гемодинамики (УО).

Обращал на себя внимание факт противоположной реакции адаптации ударного объема в условиях традиционной вентиляции и ВЧС ИВЛ. При ИВЛ регистрировалось достоверное снижение как плотности общей мощности спектра, так и мощности спектра в частотных диапазонах.

Так, в условиях ИВЛ общая мощность спектра УО снизилась в несколько раз, в то время как в условиях ВЧС ИВЛ она возросла и превзошла общую мощность спектра при традиционной вентиляции. Данный синдром

нужно квалифицировать как серьезную депрессию адаптивной реакции УО при традиционной вентиляции.

Анализируя приведенные выше данные, следует обратить внимание на весьма важный факт. Несмотря на такие различия в адаптивных реакциях УО при ИВЛ и ВЧС ИВЛ, истинные величины ударного объема при обоих способах вентиляции достоверно не изменились и не отличались от нормальных величин. Это подтверждает мнение исследователей, высказывающих мнение об отсутствии различий в параметрах сердечного выброса при традиционной и высокочастотной вентиляции. Однако нужно иметь в виду, что контингент наших больных относится к той категории (средний возраст, отсутствие выраженной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы), у которой различий в величинах УО не наблюдается [41] и тем не менее уже отчетливо проявляются различия в реакции адаптивных систем: при ИВЛ наблюдается депрессия адаптивных реакций, при ВЧС ИВЛ – их активизация. Естественно ожидать, что в тех ситуациях, в которых к компенсаторным процессам предъявляются повышенные требования (возраст старше 60 лет, исходные выраженные расстройства газообмена и гемодинамики, торакальные операции и др.), ВЧС ИВЛ должна предупредить снижение сердечного выброса, что и нашло отражение в литературе [41]. Даже такая, казалось бы, несущественная стрессовая ситуация, которая возникает при гипокапнии, в условиях традиционной вентиляции сопровождается достоверным снижением ударного объема.

Резюмируя результаты исследования адаптации центральной и периферической гемодинамики при традиционной и высокочастотной струйной вентиляции, можно с уверенностью утверждать, что, во-первых, при механической вентиляции легких проявление адаптивных реакций играет решающую роль в формировании параметров центральной гемодинамики и, во-вторых, в условиях высокочастотной струйной вентиляции регулирующая роль адаптивных процессов в формировании объемных параметров гемодинамики существенно возрастает.

ГЛАВА 5.

АДАПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

Основные тенденции развития современной анестезиологии в настоящее время смещаются в сторону расширения показаний к использованию проводниковых методов анестезии, в частности нейроаксиальных блокад, и применения новых малотоксичных и легко управляемых галоидсодержащих наркотиков для общей анестезии. В связи с этим возникает необходимость оценки состояния гемодинамики как одной из важнейших систем жизнеобеспечения организма больного. Особенно актуальным является изучение адаптивных реакций основных гемодинамических показателей, поскольку таких исследований, насколько нам известно, проводилось недостаточно.

5.1 Адаптивные реакции гемодинамики в условиях нейроаксиальной блокады

В данной части главы обсуждаются два аспекта этой проблемы: особенности адаптации гемодинамики в условиях различных вариантов спинальной анестезии (СА) и влияние инфузионной поддержки на адаптацию гемодинамики при нейроаксиальной блокаде.

5.1.1. Влияние различных вариантов СА на адаптивные процессы гемодинамики

Влияние различных вариантов СА на адаптивные процессы гемодинамики исследовалось у 64 больных при операции на тазобедренном суставе – оперативном вмешательстве, сопровождающемся достаточно высокой травматичностью и значительной кровопотерей.

Все пациенты были разделены на три группы.

В первую группу вошли 19 больных, для нейроаксиальной блокады которых использовался наропин (ропивакаин), во вторую группу – 26 больных, для нейроаксиальной блокады которых использовался бупивакаин (маркаин), третью группу составили 19 больных, для нейроаксиальной блокады которых использовался лидокаин.

Регистрацию гемодинамических параметров проводили на следующих этапах: до спинномозговой анестезии, после развития хирургического блока и в конце операции, перед переключением больного на каталку.

5.1.2 Гемодинамика в условиях спинальной анестезии ропивакаином

Данные о вариабельности ритма сердца (ВРС) в группе больных со СА наропином представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1

Вариабельность ритма сердца при СА ропивакаином при ортопедических вмешательствах

n = 19	До блока	После блока	Конец операции	P-уровень		
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	1 и 2	1 и 3	2 и 3
RR (мс)	702,6(668,2;919,63)	736,4(643,14;835,6)	747,8(627,26;940)	0,3	0,4	0,2
Энтропия	2,54(2,2;2,6)	2,52(1,8;2,8)	2,36(2,1;2,6)	0,9	0,6	0,9
Спектральный анализ СКЧ (п.е. ² /Гц)						
М ст.общ.	212,1(118,3;601,9)	155,99(74,39;404,9)	313,1(109,3;448,1)	0,7	0,6	0,4
М ст. P ₁	0,005(0;6,28)	0,01(0;26,42)	0(0;0)	0,9	0,046	0,027
М ст. P ₂	7,05(0;71,6)	21,44(3,05;5,49)	58,51(0;100,9)	0,6	0,5	0,5
М ст. P ₃	81,91(24,51;225,66)	28,89(9,37;67,12)	43,27(12,81;106,1)	0,024	0,4	0,1
М ст. P ₄	87,44(16,79;287,67)	80,79(14,67;277,46)	118,77(29,5;279,4)	0,8	0,8	0,7

Материалы, приведенные в таблице 5.1, свидетельствуют об отсутствии изменений истинных величин сердечного ритма на этапах анестезии и операции. Спектральный анализ на плоскости комплексных частот показал, что к моменту развития блока происходит уменьшение спектральной плотности мощности (СП) в P₃ диапазоне, что можно рассматривать как депрессию барорегуляторных осцилляций вариабельности ритма сердца.

Конец операции сопровождался перестройкой регуляции ритма сердца. Отмечалось уменьшение (отсутствие) колебаний ритма сердца в P₁ диапа-

зоне и относительное восстановление СП в РЗ диапазоне, что указывает на восстановление барорегуляторных осцилляций в регуляции ритма сердца.

Данные о вариабельности амплитуды пульсации микрососудов (ВАПМ) в группе больных со СА наропином представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2

Вариабельность амплитуды пульсации микрососудов
при СА ропивакаином при ортопедических вмешательствах

	До блока	После блока	Конец операции	Р-уровень		
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	1 и 2	1 и 3	2 и 3
АПМ (п.е.)	15,67(7,5;23,29)	61,9 (44,1;119,1)	58,91(32,77;104,96)	0,001	0,01	0,3
Энтропия	2,73(1,89;2,88)	2,82(2,44;3,01)	2,49(2,18;2,69)	0,2	0,8	0,047
Спектральный анализ СКЧ (п.е. ² /Гц)						
М ст. общ.	0,52(0,17;2,63)	5,48(2,88;25,32)	9,95(3;17,58)	0,014	0,006	0,6
М ст. Р ₁	0(0;0,07)	0(0;0,23)	0(0;0)	0,8	0,8	0,5
М ст. Р ₂	0,06(0,01;0,24)	0,29(0,04;4,4)	0,51(0,01;0,67)	0,1	0,2	0,5
М ст. Р ₃	0,05(0,03;0,43)	0,64(0,13;2,08)	2,05(0,75;3,55)	0,009	0,004	0,4
М ст. Р ₄	0,22(0,09;1,15)	4,77(1,39;22,94)	6,64(2,08;10,72)	0,002	0,002	0,9

Развитие спинального блока с использованием наропина сопровождается значительным (в три раза) увеличением амплитуды пульсации микрососудов. Эти изменения сохраняются и к концу операции. К концу операции происходит также снижение энтропии, что указывает на уменьшение регуляторных возможностей в регуляции АПМ.

Спектральный анализ вариабельности АПМ позволяет видеть, что с началом нейроаксиального блока происходит резкое возрастание (в 10–19 раз) общей стационарной плотности мощности этого параметра за счет увеличения колебаний в РЗ и Р4 диапазонах. Это свидетельствует о перестройке адаптивных реакций АПМ: смены гуморально-метаболического регулирования на баро- и объемное регулирование, что приводит к увеличению вазомоторных (миогенных) и дыхательных колебаний в пульсации микрососудов.

К концу операции сохраняется увеличение вариабельности колебаний амплитуды пульсации микрососудов в РЗ и Р4 диапазонах, обнаруженное на втором этапе операции, что свидетельствует о стойком, продолжительном характере изменений вазомоторных и дыхательных колебаний в пульсации микрососудов.

Данные о вариабельности ударного объема (УО) в группе больных со СА наропином представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3

Вариабельность ударного объема при СА ропивакаинном
при ортопедических вмешательствах

	До блока	После блока	Конец операции	Р-уровень		
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	1и 2	1 и 3	2 и 3
УО (мл.)	80,5(52,6;111,1)	75,4 (45,8;133,4)	69,6(46,8;84,6)	0,7	0,2	0,3
Энтропия	2,79 (2,5;2,84)	2,7(2,7;2,87)	2,8(2,78;2,99)	0,3	0,01	0,03
Спектральный анализ СКЧ (п.е. ² /Гц)						
М ст.общ.	141,9(33,6;364,7)	169,3(66,8;326,2)	191,1(90,2;466,9)	0,5	0,9	0,2
М ст. P ₁	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0,73)	0,9	0,9	0,6
М ст. P ₂	5,76(0,95;38,84)	7,19(4,5;26,52)	10,7(4,95;21,94)	0,1	0,9	0,5
М ст. P ₃	27,3(8,62;107,32)	22,96(8,35;52,96)	40,8(10,3;63,98)	0,5	0,5	0,047
М ст. P ₄	102,4(25,2;229,6)	139,5(51,35;205,4)	137,9(50,6;351,8)	0,5	0,3	0,2

Развитие спинального блока с использованием наропина сопровождается стабильными значениями ударного объема сердца с некоторым увеличением энтропии к концу операции, что свидетельствует о сохранении регуляторных возможностей этого параметра. Подтверждение данного заключения можно найти при спектральном анализе вариабельности УО на плоскости комплексных частот. Произошедшее к концу операции увеличение барорегуляторных P₃ колебаний ударного объема прямо указывает на сохраненную адаптацию в регуляции этого параметра.

Данные о вариабельности среднего артериального давления в группе больных со СА наропином представлены в таблице 5.4.

Наропиновая нейроаксиальная блокада сопровождается незначительным (на 5–6%) снижением среднего артериального давления в начале распространения блока и дальнейшим развитием гипотензии к концу операции со снижением среднего АД на 15–16% от исходного значения. При этом существенных изменений в спектральных характеристиках на плоскости комплексных частот не происходит. Очевидно, что артериальная гипотензия связана исключительно с развивающейся вазодилатацией вследствие симпатического блока.

Вариабельность среднего артериального давления при СА ропивакаинном
при ортопедических вмешательствах

	До блока	После блока	Конец операции	Р-уровень		
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	1 и 2	1 и 3	2и3
САД (мм Hg)	131,6(124,8;149,7)	124,3(116,9;132,6)	111,5(97,24;126,32)	0,007	0,001	0,02
Энтропия	2,34(1,9;2,81)	2,29 (1,81;2,64)	2,3(1,62;2,57)	0,3	0,08	0,9
Спектральный анализ СКЧ (мм рт.ст. ² /Гц)						
М ст.общ.	2,71(1,54;4,9)	1,54(1,07;3,99)	2,72(1,36;37,73)	0,8	0,2	0,6
М ст. P ₁	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0,5	0,3	0,7
М ст. P ₂	0,39(0,14;1,01)	0,14(0;0,53)	0,26(0,01;1,48)	0,8	0,9	0,9
М ст. P ₃	0,84(0,56;1,2)	0,26(0,12;0,57)	0,84(0,34;15,74)	0,6	0,2	0,4
М ст. P ₄	1,29(0,9;1,96)	1,01(0,58;3,99)	0,93(0,78;13,49)	0,9	0,7	0,9

Суммируя результаты исследования variability основных гемодинамических показателей при спинальной анестезии нарропином, можно прийти к следующему заключению: спинальный блок сопровождается увеличением вазомоторных и объемрегуляторных влияний на микроциркуляцию, снижением регуляторных влияний на ритм сердца, увеличением барорегуляторных влияний на variability ударного объема, что можно рассматривать как позитивное проявление адаптативных реакций.

5.1.3 Гемодинамика в условиях спинальной анестезии бупивакаинном (маркаином)

Данные о variability ритма сердца представлены при СА бупивакаинном в таблице 5.5.

Таблица 5.5

Вариабельность ритма сердца при СА бупивакаинном
при ортопедических вмешательствах

n = 26	До блока	После блока	Конец операции	p-значение		
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	1 - 2	1 - 3	2- 3
RR (мс)	692,4(617,6;833,2)	690,9(591,6;753,84)	787(682,3;943,5)	0,1	0,2	0,03
Энтропия	2,49(2,15;2,68)	2,43(1,91;2,71)	2,47(1,92;2,74)	0,8	0,8	0,9
Спектральный анализ СКЧ (мс ² /Гц)						
М ст.общ.	298,24(49,8;948,5)	141,36(52,9;335,09)	250,88(68,09;1938,85)	0,06	0,6	0,17
М ст. P ₁	0(0;0)	0(0;0)	0(0;14)	0,3	0,2	0,6
М ст. P ₂	18,28(3,01;251,58)	28,98(0;104,44)	42,75(12,62;276,57)	0,2	0,6	0,3
М ст. P ₃	36,15(12,72;448,36)	17,43(5,34;41,69)	26,27(4,36;174,1)	0,002	0,4	0,3
М ст. P ₄	118,8(19,02;312,7)	52,92(20,08;164,41)	115,65(15,37;1749,78)	0,2	0,8	0,4

При развитии спинального блока значения ритма сердца оставались стабильными, но спектральный анализ на плоскости комплексных частот показал уменьшение активности P_3 диапазона, т. е. произошла депрессия барорегуляторных осцилляций variability ритма сердца. К концу операции барорегуляторная регуляция полностью восстанавливается.

Данные о variability амплитуды пульсации микрососудов представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6

Вариability амплитуды микрососудов при СА бупивакаином
при ортопедических вмешательствах

	До блока	После блока	Конец операции	P-уровень		
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	1-2	1-3	2-3
n = 19						
АПМ, п.ед.	9,85(5,5;20,18)	64,56(27,34;93,22)	46,53(23,72;72,75)	0,001	0,008	0,8
Энтропия	2,43(1,95;2,73)	2,64(2,39;2,85)	2,64(2,18;2,92)	0,03	0,14	0,6
Спектральный анализ СКЧ (п.ед. ² /Гц)						
М ст. общ.	0,53(0,17;3,41)	4,48(1,55;12,36)	8,23(1,43;29,4)	0,008	0,0003	0,4
М ст. P_1	0(0;0,09)	0(0;0,14)	0(0;0,15)	0,6	0,2	0,9
М ст. P_2	0,07(0,01;0,21)	0,11(0;1,31)	0,36(0,04;6,83)	0,2	0,01	0,1
М ст. P_3	0,15(0,05;0,48)	0,55(0,11;2,12)	0,52(0,19;7,27)	0,01	0,006	0,1
М ст. P_4	0,16(0,08;0,91)	1,58(0,92;6,72)	3,36(0,85;13,59)	0,003	0,002	0,2

Развитие спинального блока приводит к увеличению амплитуды пульсации микрососудов с увеличением уровня энтропии. При этом спектральным анализом на плоскости комплексных частот было зарегистрировано увеличение колебаний в P_3 и P_4 диапазонах, что приводит к увеличению общей (стационарной) спектральной плотности мощности. Увеличение флюктуации связано с увеличением вазомоторных (миогенных) и дыхательных колебаний в variability амплитуды пульсации микрососудов. В конце операции увеличиваются осцилляции и симпатического (P_2 диапазона) диапазона, при этом вазомоторные и дыхательные осцилляции сохраняются увеличенными по сравнению с первым этапом, но без дальнейшего увеличения относительно начала развития блока.

Данные о variability ударного объема сердца представлены в таблице 5.7.

Вариабельность ударного объема при СА бупивакаинном
при ортопедических вмешательствах

n = 26	До блока	После блока	Конец операции	Р-уровень		
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	1-2	1-3	2-3
УО (мл.)	75,93(40,35;90)	72,3(49,52;95,13)	60,23(45;88,92)	0,4	0,3	0,2
Энтропия	2,73(2,67;2,9)	2,73(2,53;2,87)	2,86(2,65;2,94)	0,5	0,1	0,07
Спектральный анализ СКЧ (п.е. ² /Гц)						
М ст. общ.	141,69(53,17;224,32)	130,6(42,55;218,7)	158,94(62,06;405,86)	0,7	0,3	0,6
М ст. P ₁	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0,83)	0,6	0,4	0,3
М ст. P ₂	7,92(1,91;29,02)	4,29(0,55;9,5)	8,85(3,56;43,12)	0,1	0,3	0,2
М ст. P ₃	22,06(8,49;51,77)	16,6(6,36;34,23)	26,98(8,75;65,16)	0,1	0,5	0,3
М ст. P ₄	90,6(42,41;149,59)	98,28(33,53;197,27)	113,75(54,05;289,19)	0,3	0,2	0,6

Наблюдение за динамикой инотропной функции сердца на этапах операции не выявило отличий в истинных значениях ударного объема и его энтропии. При этом спектральный анализ на плоскости комплексных частот также не обнаружил существенных различий в регуляции инотропной функции сердца.

Данные о вариабельности среднего артериального давления представлены в таблице 5.8.

Таблица 5.8

Вариабельность среднего артериального давления при СА бупивакаинном
при ортопедических вмешательствах

n = 26	До блока	После блока	Конец операции	Р-уровень		
	Me (Q25-Q75)	Me(Q25-Q75)	Me(Q25-Q75)	1-2	1-3	2-3
САД, мм рт.ст.	131,9(124,3;143,1)	124,1(106,9;137,1)	107,79(97,62;127,1)	0,01	0,01	0,13
Энтропия	2,41(1,75;2,72)	1,99(1,56;2,28)	2(1,6;2,58)	0,07	0,15	0,6
Спектральный анализ СКЧ (мм рт.ст. ² /Гц)						
М ст. общ.	4,76(1,82;39,93)	3,9(1,26;10,29)	6,46(1,24;33,69)	0,18	0,6	0,5
М ст. P ₁	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0,4)	0,3	0,13	0,4
М ст. P ₂	0,55(0,05;7,95)	0,21(0;3,17)	0,22(0,023;6,99)	0,6	0,4	0,7
М ст. P ₃	1,08(0,49;9,34)	0,39(0,14;4,97)	0,72(0,22;13,47)	0,1	0,5	0,3
М ст. P ₄	1,83(1,18;13,29)	1,44(0,71;6,36)	3,1(0,76;19,31)	0,2	0,9	0,3

Нейроаксиальный блок с использованием бупивакаина приводит к незначительному (на 5–6%) снижению среднего артериального давления уже с начала развития блока с дальнейшим прогрессирующим снижением его к

концу анестезии на 18–19% от исходного и на 13–14% от начала операции. В конце операции артериальное давление остается стабильным по сравнению с началом нейроаксиальной блокады. При этом показатели энтропии и данные спектрального анализа на плоскости комплексных частот не демонстрируют существенных отличий от исходного состояния.

Суммируя результаты исследования variability основных гемодинамических параметров в условиях СА бупивакаином, можно прийти к следующему заключению: нейроаксиальный блок с использованием бупивакаина оказывает основное влияние на микроциркуляцию (увеличение вазомоторных и объемрегуляторных влияний в начале блока, увеличение сенсорно-пептидергических симпатических влияний в конце операции).

5.1.4 Гемодинамика в условиях спинальной анестезии лидокаином

Данные о variability ритма сердца при СА лидокаином представлены в таблице 5.9.

Таблица 5.9

Вариабельность ритма сердца при СА лидокаином
при ортопедических вмешательствах

	До блока	После блока	Конец операции	P-уровень по Вилкоксоу		
				1-2	1-3	2-3
n = 19	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)			
RR (мс)	738,8(680,1;891,9)	769,3(631,2;912,5)	904,3(699,2;1045,3)	0,7	0,01	0,03
Энтропия	2,64(2,43;2,73)	2,17(1,43;2,61)	2,63(2,34;2,86)	0,01	0,8	0,07
Спектральный анализ СКЧ (мс ² /Гц)						
М ст. общ.	272,9 (80,8;1229,3)	205,6(61,1; 132,1)	365,4(136,4;1738,9)	0,4	0,3	0,7
М ст. P ₁	0(0;0)	0(0; 0)	0(0;0)	0,7	0,6	0,7
М ст. P ₂	27,9 9(0;121,5)	22,79 (0;79,85)	57,65 (0;131,08)	0,3	0,7	0,2
М ст. P ₃	120,71 (22,2;514,36)	57,06 (6,5;887,96)	38,29 (19,16;124,7)	0,7	0,5	0,6
М ст. P ₄	68,42 (29,6;482,34)	93,3 (26,0;766,6)	152,36 (87,2;535,9)	0,09	0,05	0,7

Изменения ритма сердца характеризовались снижением хронотропной функции сердца (замедление ритма сердца) и уменьшением энтропии (большей ригидностью, меньшей «степенью свободы»). Материалы, представленные в таблице 5.9 и отражающие результаты спектрального анализа на плоскости комплексных частот, свидетельствуют о значительном увеличении высокочастотных (дыхательных) осцилляций в P₄ диапазоне к концу операции,

что указывает на существенную перестройку вегетативного контроля регуляции ритма сердца, выраженную в увеличении объемрегуляторных (парасимпатических) влияний.

Данные о вариабельности амплитуды пульсации микрососудов представлены в таблице 5.10.

Таблица 5.10

Вариабельность амплитуды пульсации микрососудов
при СА лидокаином при ортопедических вмешательствах

	До блока	После блока	Конец операции	p-уровень		
n = 19	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	1-2	1-3	2-3
АППС, п.ед	7,33(6,26;10,78)	38,13(22,14;68,28)	64,1(14,9;116,27)	0,001	0,001	0,2
Энтропия	2,19(1,73;2,46)	2,59(1,93;2,8)	2,63(2,26;2,82)	0,08	0,003	0,3
Спектральный анализ СКЧ (п.е. ² /Гц)						
М ст.общ.	0,27(0,13;0,45)	3,85(0,96;16,07)	11,5(1,95;39,75)	0,0002	0,0002	0,02
М ст. P ₁	0(0;0)	0(0;0)	0,02(0;1,36)	0,4	0,04	0,05
М ст. P ₂	0,01(0;0,07)	0,16(0;0,79)	0,79(0,13;6,35)	0,015	0,0003	0,049
М ст. P ₃	0,06(0,03;0,12)	0,21(0,02;0,91)	0,86(0,15;3,56)	0,014	0,0003	0,034
М ст. P ₄	0,16(0,1;0,25)	1,83(0,91;6,55)	7,58(1,29;27,49)	0,00015	0,0002	0,013

Материалы, представленные в таблице 5.10, позволяют констатировать, что лидокаиновая нейроаксиальная блокада существенным образом влияет на микроциркуляцию. Уже на втором этапе происходит увеличение более чем в четыре раза амплитуды пульсации микрососудов. К концу операции возрастает и показатель энтропии.

Развитие блока приводит к существенной перестройке вариабельности пульсации микрососудов. Увеличивается активность P₂, P₃ и P₄ диапазонов, в результате чего более чем в 10 раз происходит увеличение общей спектральной плотности мощности АПМ. К концу операции регистрируется максимальное увеличение активности регуляторов микроциркуляции на диапазонах P₂, P₃, P₄ и дополнительно увеличивается мощность колебаний в P₁ диапазоне. Таким образом, к концу операции происходит увеличение активности всех регуляторов: эндотелиальных, симпатических (сенсорно-пептидергических) и вазомоторных в сочетании с большей активностью пассивного осциллятора – объемрегуляторного (дыхательного) диапазона.

Данные о вариабельности среднего артериального давления представлены в таблице 5.11.

Таблица 5.11

Вариабельность ударного объема при СА лидокаином
при ортопедических вмешательствах

n = 19	До блока	После блока	Конец операции	P-уровень		
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	1-2	1-3	2-3
УО (мл.)	105,65(57,9;142,75)	86,21(52,09;117,33)	77,03(55,99;96,82)	0,08	0,01	0,08
Энтропия	2,78(2,56;2,93)	2,73(2,57;2,89)	2,93(2,71;3,02)	0,2	0,2	0,06
Спектральный анализ СКЧ (п.е. ² /Гц)						
М ст. общ.	165,17(95,4;273,35)	286,22(87,35;428,83)	365,4(136,4;1738,96)	0,1	0,01	0,03
М ст. P ₁	0(0;0)	0(0;0,36)	0(0;0)	0,2	0,5	0,1
М ст. P ₂	4,4(2,03;29,24)	13,66(4,1;51,13)	57,65(0;131,08)	0,4	0,01	0,09
М ст. P ₃	21,36(14,8;41,4)	37,07(13,76;115,35)	38,29(19,16;124,7)	0,1	0,03	0,5
М ст. P ₄	135,1(76,6;175)	160,2(70,27;307,6)	152,4(87,2;535,9)	0,2	0,01	0,03

Использование лидокаина для нейроаксиальной блокады (табл. 5.11) сопровождается снижением на 26% ударного объема к концу оперативного вмешательства. При этом данные спектрального анализа на плоскости комплексных частот свидетельствуют о существенном увеличении активности P₂, P₃, P₄ диапазонов, за счет чего происходит увеличение общей спектральной плотности мощности. Происходит активация вегетативного контроля вариабельности ударного объема, выражающаяся в увеличении симпатических (вазомоторных), барорегуляторных и объемрегуляторных влияний на ударный объем. Причем увеличение объемрегуляторных осцилляций ударного объема прогрессирует от начала блока к концу оперативного вмешательства.

Поскольку истинные величины УО демонстрируют достоверное снижение этого параметра после наступления нейроаксиального блока, можно предположить, что проявляющаяся активация адаптивных реакций УО оказывается недостаточной, чтобы предупредить депрессию ударного объема.

Данные о вариабельности среднего артериального давления представлены в таблице 5.12.

Таблица 5.12

Вариабельность среднего артериального давления
при СА лидокаином при ортопедических вмешательствах

	До блока	После блока	Конец операции	Р-уровень		
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	1-2	1-3	2-3
n = 19						
САД (мм рт.ст.)	133,9(121,1;142,1)	119,5(102,4;138,9)	106,8(96,6;119,1)	0,036	0,001	0,03
Энтропия	2,4(1,84;2,65)	1,69(1,32;2,12)	2,62(1,84;2,82)	0,02	0,4	0,02
Спектральный анализ СКЧ (мм рт.ст. ² /Гц)						
М ст.общ.	4,68(2,03;10,02)	4,61(0,88;55,6)	2,29(1,19;39,76)	0,4	0,7	0,7
М ст. P ₁	0(0;1,6)	0(0;0)	0(0;0)	0,5	0,1	0,7
М ст. P ₂	0,6(0,07;1,44)	0(0;5,2)	0,14(0;0,77)	0,6	0,5	0,9
М ст. P ₃	1,58(0,57;3,14)	1,26(0,21;21,68)	0,27(0,13;13,67)	0,6	0,4	0,4
М ст. P ₄	1,44(0,85;3,88)	1,81(0,74;25,68)	1,53(0,6;25,23)	0,4	0,4	0,7

Данные, представленные в таблице 5.12, свидетельствуют о том, что с развитием нейроаксиального блока происходит значительное прогрессирующее снижение среднего артериального давления. Отмечается также снижение показателя энтропии (ригидность адаптивных реакций). Не исключена возможность, что такая ригидность адаптивных реакций, возникшая вследствие спинального блока лидокаином, явилась причиной отсутствия реакции параметров при спектральном анализе на плоскости комплексных частот, что и обусловило достоверное снижение истинных показателей артериального давления.

5.1.5 Сравнительная оценка гемодинамического статуса при различных вариантах спинальной анестезии

Материалы, помещенные в таблице 5.14, свидетельствуют об однотипной динамике амплитуды пульсации микрососудов и среднего артериального давления при различных вариантах СА: АМП повышается, САД снижается.

Вектор изменений гемодинамических параметров
после различных вариантов спинального блока

Параметр	Вид анестетика					
	Наропин		Маркаин		Лидокаин	
АПМ	пе	Энтропия	пе	Энтропия	пе	Энтропия
	Увел-е	@	Увел-е	Увел-е	Увел-е	Увел-е
САД	мм рт.ст.	Энтропия	мм рт.ст.	Энтропия	мм рт.ст.	Энтропия
	Сниж-е	@	Сниж-е	@	Сниж-е	Сниж-е
УО	мл	Энтропия	мл	Энтропия	мл	Энтропия
	@	@	@	@	Сниж-е	@
РС	мс	Энтропия	мс	Энтропия	мс	Энтропия
	@	@	@	@	Увел-е	Сниж-е

@ - Величина параметра не изменилась и достоверно не отличается от исходного уровня.

Приведенные выше результаты исследований спектральных параметров variability гемодинамики позволили выявить наиболее характерный паттерн изменения адаптивных реакций при различных вариантах спинальной анестезии. Особенность этих изменений состоит в смещении пика variability всех изучаемых параметров в сторону высокочастотных (P_3 , P_4) диапазонов, что нами было расценено как проявление некоторой слабости гуморально-метаболической регуляции, потребовавшей дополнительного включения других компенсаторных механизмов, в частности, вазомоторной (барорегуляторной для ритма сердца) и объемной (респираторной) регуляции. Логично предположить, что взаимоотношения факторов, составляющих вегетативную регуляцию, могут быть критерием для оценки негативных и позитивных свойств регуляторных реакций при различных вариантах спинальной анестезии. Результаты такого сопоставления в виде отношения СП в P_3 и P_4 частотных диапазонах (P_3/P_4) приведены в таблице 5.15.

Таблица 5.15

Коэффициент P_3/P_4 при различных вариантах СА

Параметр	Вид анестетика		
	Наропин	Маркаин	Лидокаин
АПМ	0,53	0,33	0,3
САД	1,04	0,6	0,33
УО	1,2	1,3	0,75
РС	0,8	0,57	0,55

Приведенные в таблице данные позволяют прийти к заключению, что в динамике вариабельности АПМ, РС и САД, онтогенетически сформированная регуляция которых осуществляется в основном метаболическими (при АПМ), гуморральными (при РС) и симпатическими (при САД) факторами, наиболее благоприятные условия для проявления адаптивных процессов возникают при анестезии наркопином. При этом варианте СА включение парасимпатической регуляции выражено в наименьшей степени. В регуляции ударного объема, которая в основном осуществляется парасимпатическими факторами, наиболее благоприятные условия возникают при анестезии наркопином и маркаиноном. При анестезии лидокаином влияние парасимпатической (объемной) регуляции выражено в наименьшей степени.

5.1.6 РЕЗЮМЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать несколько положений, касающихся динамики адаптивных реакций при спинальной анестезии с использованием различных анестетиков.

Наибольшая динамика вариабельности как истинных, так и спектральных величин регистрируется у амплитуды пульсации микрососудов (АПМ) при всех вариантах СА. После спинального блока АПМ увеличивается в 5–6 раз, и хотя к концу операции отмечается некоторая тенденция к снижению величин АПМ, они все же остаются на высоком уровне, достоверно превышая величины исходного этапа.

Такая динамика истинных величин АПМ находит объяснение при анализе спектральных параметров. При всех вариантах СА отмечается значительное (до 6–23 раз) увеличение общей стационарной спектральной плотности сразу после наступления спинального блока. При анестезии наркопином и маркаиноном СП остается на этом же уровне после завершения операции, а при анестезии лидокаином прогрессивно увеличивается и превышает уровень предыдущего этапа (после наступления блока) в разы, а исходные величины в десятки раз. Причем увеличение СП к концу операции при анестезии лидо-

каином происходит за счет большинства частотных диапазонов, особенно за счет высокочастотных (P_3 , P_4) диапазонов.

Данный спектральный паттерн, характеризующийся многократным увеличением общей СП, можно квалифицировать как предельное напряжение (перенапряжение) адаптивных реакций. Особенно это касается группы больных, СА которым проводилась лидокаином. Создается впечатление, что для обеспечения уровня вазодилатации микрососудов, соизмеримого с другими анестетиками, при анестезии лидокаином требуется большая активизация (напряжение) адаптивных реакций за счет повышения активности всех механизмов, как гуморально-метаболического, так и вегетативного регулирования. Этот факт заслуживает особого внимания, т. к. включение в регуляцию адаптивных реакций АПМ вегетативных стимулов свидетельствует о недостаточности онтогенетически сформированной для этого параметра гуморально-метаболической регуляции, требующей активизации дополнительных компенсаторных систем. Именно этот факт, как нам представляется, является еще одним доводом, позволяющим квалифицировать данный паттерн как перенапряжение, а может быть, даже как субкомпенсацию регуляции адаптивных реакций.

Динамика вариабельности других гемодинамических параметров много скромнее.

Анализ вариабельности ударного объема свидетельствует об отчетливой тенденции к депрессии инотропной функции сердца при анестезии лидокаином в отличие от других анестетиков, что связано, по-видимому, с недостаточным проявлением адаптивных реакций: скромным увеличением стационарной общей спектральной плотности в высокочастотном (P_4) диапазоне.

Анализ вариабельности среднего артериального давления (САД) позволяет прийти к заключению, что значительное снижение этого параметра обусловлено ригидностью проявления адаптивных реакций, особенно при анестезии лидокаином, о чем свидетельствует снижение энтропии.

Реакция сердечного ритма на нейроаксиальную блокаду ограничивается только возникновением незначительно выраженной брадикардии при анестезии лидокаином, обусловленной, так же как и при вариабельности среднего артериального давления, ригидностью проявления адаптивных реакций (снижение энтропии).

Таким образом, можно констатировать, что наиболее серьезные расстройства в адаптации гемодинамики в условиях спинальной анестезии возникают в микроциркуляции. Не исключено, что именно эти расстройства являются источником нарушений в адаптивных процессах не только среднего артериального давления, но также ударного объема и ритма сердца.

Вопрос о влиянии различных факторов на адаптивные процессы микроциркуляции в условиях спинальной анестезии в современной литературе оценивается неоднозначно.

Существует мнение, что при наличии симпатического блока в регуляции сосудистого тонуса возрастает роль таких механизмов, как влияние дыхания, изменения интраплеврального и внутрипредсердного давлений, а также давления в крупных венах. Это позволяет ничем не сбалансированному парасимпатическому отделу нервной системы, с одной стороны, оказывать отрицательный хронотропный эффект, с другой – модулировать увеличение объемрегуляторных (диапазон P_4) влияний на ритм сердца, ударный объем и микрососуды.

Возможно, что усиление высокочастотных влияний на реализацию вазомоторного контроля при неблагоприятном развитии событий может провоцировать парасимпатические рефлексы с последующим прогрессированием вазоплегии и снижения венозного возврата, что, в свою очередь, активизируют рефлекс, подобные рефлексу Бецольд-Яриша (Benzold-Jarish reflex), при котором характерны выраженная брадикардия и снижение артериального давления вследствие сильного воздействия на хеморецепторы коронарных (или миокардиальных) сосудов преимущественно задней стенки левого желудочка.

Увеличение активности P_1 и P_2 осцилляторов при СА в работах зарубежных авторов [315] остается без внимания. Это, по-видимому, объясняется тем, что большинство из них в своих исследованиях используют методику спектрального анализа Фурье (БПФ), которая в низкочастотных диапазонах оказывается малоинформативной.

Увеличение мощности P_1 , P_2 и P_3 диапазонов можно отнести к вазомоторным (миогенными сенсорно-пептидеогическим) и эндотелиальным (метаболическим) эффектам самих сосудов [47]. Не исключено, что увеличение активности этих диапазонов связано с пробуждением онтогенетически более древних, примитивных рефлекторных функций спинного мозга, которые в нормальных условиях не действуют, а при спинальном шоке, каковым по существу и является СА, могут проявляться. Отмечено, что тотчас после перерезки спинного мозга вазомоторные центры сохраняют очень высокую чувствительность к электрическому раздражению нисходящих путей, к асфиксии и стрихнину. Следовательно действие спинального шока на эти центры не распространяется. Поэтому нельзя утверждать, что после развития спинального шока (разобщения головного и спинного мозга) вазомоторные центры последнего вообще не способны к рефлекторной деятельности. В.М. Хаютин высказал предположение, что спинальные и бульбарный центры – это образования, которые получают сигналы биологически неодинакового значения и обеспечивают существенно различные процессы управления сердечно-сосудистой системой. Цель управления в одном случае локальна, в другом – имеет глобальный характер [96].

Значительное влияние на периферическую гемодинамику оказывает активация эндотелиальной и сенсорнопептидергической регуляции.

Ацетилхолин стимулирует продукцию NO в эндотелиальных клетках, так как его рецепторы на эндотелиальных клетках связаны с рецепторами, управляющими кальциевыми каналами. Возможно, что изменения периферического кровотока при СА, воздействуя на эндотелиальные клетки, стимулирует продукцию NO за счет активации чувствительных к растяжению Ca^{2+}

каналов. Такая, зависящая от кровотока, мобилизация NO эндотелиальными клетками, возможно, объясняет, почему, например, увеличение кровотока через мышцы нижних конечностей может вызвать расширение бедренной артерии, поставляющей кровь в мышечные регионы, расположенные выше по течению [85].

Вероятно, что при СА в активизации самых медленных колебаний в P_1 диапазоне принимает участие механизм, подобный механизму, участвующему в феномене холодной вазодилатации, когда при длительном воздействии холода на конечность кровотоки начинают меняться с определенной цикличностью каждые несколько минут, колеблясь от периода практически полного отсутствия кровотока (спазм) до выраженной вазодилатации.

Имеются некоторые основания утверждать, что активация осцилляторов в P_2 и P_3 диапазонах, вероятно, является отражением активности миогенных механизмов регуляции сосудистого тонуса [85]. Во всех артериолах в норме существует некоторое давление растяжения, на которое они активно реагируют. В условиях ликвидации нейрогенного тонуса гладкомышечные клетки сосудов, сохраняя способность к периодической спонтанной деполяризации, играют роль «пейсмейкеров» и возбуждают соседние клетки. Их сокращение не зависит от иннервации сосудов и наблюдается даже при денервации. Функциональная активность именно этих структур поддерживает стенки сосудов в состоянии миогенного базального тонуса.

Согласно миогенному механизму, на тонус гладкой мышцы сосуда влияет трансмуральное давление (разность давлений между внутренней и наружной стенками сосуда). В ответ на увеличение этого давления мышца сокращается, при уменьшении – расслабляется.

В условиях нейроаксиальной блокады, когда происходит ликвидация нейрогенного тонуса, начинает реализовываться миогенная ауторегуляция. Существует мнение, что увеличение осцилляций в P_2 диапазоне отражает увеличение числа функционирующих капилляров, что подтверждается наличием тесных корреляционных связей числа функционирующих капилляров с

амплитудой осцилляций сенсорного пептидергического генеза в диапазоне 0,052–0,069 Гц (3–4 колебания в минуту). Осцилляции этого диапазона на низкочастотной границе были впервые описаны в 2004 году [48]. По мнению автора, возрастание их амплитуд связано с активацией сенсорных пептидергических нервов и секрецией вазоактивных нейропептидов. Синхронизация миогенных осцилляций по частоте в этом диапазоне является приспособительным механизмом, достоверно увеличивающим число функционирующих капилляров. В этих случаях возрастает целенаправленность потока крови из артериол в капиллярное русло [49].

При сравнительном исследовании особенностей влияния различных анестетиков на активную регуляцию сосудистого тонуса становится очевидным, что на фоне подавления центральных вазоконстрикторных влияний (нейроаксиальная блокада) усиливается влияние локальных вазодилататорных механизмов на сосудистые миоциты. Разница состоит лишь в различном уровне активации локальных факторов регуляции сосудистого тонуса (табл. 1.4.2). При применении лидокаина происходит активация всех факторов регуляции, при использовании маркаина и наропина – миогенного (P_3 диапазон), симпатического и/или сенсорно-пептидергического (P_2 диапазон) и объемрегулирующего (P_4 диапазон) факторов.

В регуляции числа функционирующих капилляров участвуют осцилляции собственно миогенного (P_3) и симпатического - сенсорного-пептидергического генеза (P_2) [49]. Появление высокоамплитудных осцилляций сенсорного пептидергического генеза и особенно синхронизация осцилляций по частоте в сенсорном пептидергическом частотном диапазоне являются приспособительным нейротрофическим механизмом, достоверно увеличивающим число функционирующих капилляров. В этих случаях возрастает целенаправленность потока крови из артериол в капиллярное русло.

Приведенные выше результаты изучения особенностей адаптационных процессов регуляции гемодинамических параметров в условиях различных

вариантов спинальной анестезии позволяют оценить их в плане практического использования.

Наименее неблагоприятные условия для проявления адаптивных реакций возникают при анестезии лидокаином. Выраженная периферическая вазодилатация и снижение среднего артериального давления при этом варианте СА возникают на фоне существенной депрессии регуляторных процессов: достоверного снижения энтропии в регуляции САД, малоэффективного влияния повышенного (более чем в 10 раз) увеличения СП при СКЧ в регуляции АПМ, явно недостаточного участия парасимпатического регулирования в проявлении адаптивных реакций АМП и САД. К этому следует добавить еще достоверное снижение величины ударного объема на фоне недостаточного (в 2–3 раза) увеличения как общей стационарной спектральной плотности, так и СП в высокочастотном (P_4) диапазоне и высокой вероятности возникновения брадикардии при выраженной депрессии адаптивных реакций (увеличение СП СКЧ менее чем в 2 раза), достоверное снижение энтропии, недостаточное компенсаторное участие парасимпатических стимулов.

Более благоприятные условия для проявления адаптивных реакций возникают при анестезии наропином. Негативным эффектом этого варианта анестезии является снижение артериального давления при выраженной периферической вазодилатации, несмотря на значительное увеличение общей стационарной СП при СКЧ. Однако при анестезии наропином не происходит депрессии ударного объема и сердечного ритма, даже при отсутствии реакции адаптивных процессов адекватно активизируются адаптивные реакции парасимпатического регулирования (диапазон P_4) ударного объема.

Адаптивные реакции при анестезии маркакаином в основном схожи с реакциями, проявляющимися при анестезии наропином. Отличие состоит лишь в том, что соизмеримые величины амплитуды пульсации микрососудов при анестезии маркакаином достигаются несколько меньшим увеличением общей СП и большим участием парасимпатической системы в регулировании САД и РС.

На основании вышеизложенного напрашиваются два практически значимых вывода.

При выборе варианта спинальной анестезии при травматологических и ортопедических оперативных вмешательствах следует предпочесть лидокаину использование наропина или маркаина, особенно у пациентов со скомпрометированной сердечно-сосудистой системой.

Мониторинг variability основных гемодинамических параметров является способом, позволяющим зарегистрировать неблагоприятное течение адаптивных реакций и принять превентивные меры к предупреждению или своевременному лечению нарушений истинных гемодинамических параметров в условиях нейроаксиальной блокады. По мнению ряда авторов, анализ variability гемодинамических параметров может быть надежным инструментом для предсказания гипотонии при спинальной анестезии [135] [173] [9].

5.2. Влияние инфузионной поддержки на адаптивные процессы гемодинамики в условиях спинальной анестезии при операции кесарево сечение

Почти во всех современных протоколах по проведению эпидуральной и спинальной анестезии рекомендуется обязательное использование инфузионной поддержки (преинфузии). Однако в последнее время начали появляться публикации, в которых эти рекомендации ставятся под сомнение [9]. Высказывается мнение о бесполезности инфузионной поддержки, т. к. она не предотвращает возникновение артериальной гипотонии и брадикардии. В этом плане представляет несомненный интерес изучение влияния преинфузии на адаптивные реакции гемодинамики в условиях нейроаксиальной блокады.

Изучение адаптивных реакций гемодинамики проводилось при операции кесарево сечение в условиях спинальной анестезии у 70 беременных женщин с эукинетическим типом кровообращения без экстрагенитальной патологии, разделенных на две одинаковые группы.

В первой группе (35 пациенток) использовался гипербарический 0,5% бупивакаин (маркаин-спинал хэви) из расчета 74 мкг/см роста. Перед анесте-

зией проводилась преинфузия кристаллоидными растворами в дозе 15 мл/кг массы тела.

Во второй группе (35 пациенток) проводилась такая же анестезия, но преинфузия не выполнялась.

Сравнительная клиническая характеристика групп исследования представлена в таблицах 5.16 и 5.17.

Таблица 5.16

Сравнительная характеристика выделенных групп

Преинфузия	Средний возраст (лет) M±m	Срок гестации (недели) M±m	Рост (см) M±m	Вес (кг) M±m
Есть	27.4±5.7	39.0±1.5	164.4±6.9	75.6±13.5
Нет	26.3±5.6	38.8±1.2	163.0±7.0	76.6±12.9
P	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1

Как видно из данных таблицы 5.16, группы рожениц были однородными и не имели существенных различий. Из материалов таблицы 5.17 следует, что дозы анестетика, объем кровопотери, общий объем инфузии и интраоперационный диурез в представленных группах были одинаковыми.

Таблица 5.17

Сравнительные характеристики дозировок, объема инфузии и диуреза в группах рожениц, оперированных в условиях СА

Преинфузия	Доза анестетика мг/кг M±m	Доза анестетика мкг/см M±m	Общий объем инфузии мл/кг M±m	Объем кровопотери мл/кг M±m	Интраопер. диурез мл/кг M±m
Есть	0.17±0.03	74.6±4.81	22.9±5.36	5.8±1.67	2.3±1.38
Нет	0.16±0.02	73.96±4.33	17.0±4.47	5.3±1.45	1.96±1.00
	p>0.1	p>0.1	p>0.1	p>0.1	p>0.1

Всем пациенткам перед транспортировкой в операционную выполнялась компрессия нижних конечностей эластичными бинтами, давались антациды и метаклопрамид. Роженицы первой группы, кроме того, получали внутривенную инфузию кристаллоидных растворов в объеме 15 мл/кг массы тела.

Внутривенная инфузия пациенткам первой группы начиналась в операционной непосредственно перед спинальной инъекцией.

В случае возникновения артериальной гипотонии роженицам вводился эфедрин в дозе 60–90 мкг/кг. За гипотонию принимали снижение артериального давления более чем на 30% от исходного [134].

Для купирования брадикардии внутривенно вводили 8–12 мкг/кг атропина. Брадикардией считали снижение частоты сердечных сокращений менее 60 уд/мин. Необходимость в медикаментозной коррекции гемодинамических нарушений, а также частота случаев тошноты и рвоты в группах были одинаковыми (табл. 5.18).

Таблица 5.18

Коррекция гемодинамики осложнения у
рожениц, оперированных в условиях СА

Преинфузия	Препарат (число пациенток)			Тошнота рвота
	Эфедрин	Атропин	Всего	
Есть	5	10	15	6
Нет	4	11	15	6

Приведенные в таблице материалы свидетельствуют об отсутствии достоверных статистических различий в медико-демографических показателях рожениц, что доказывает высокую степень рандомизации в исследуемых группах ($X^2 p=0,7$).

Следует отметить, что качество анестезии и степень удовлетворенности пациенток обезболиванием были достаточно высокими.

Сдвиги в центральной и периферической гемодинамике в исследуемых группах были достаточно схожими и отражали типичные для данного вида обезболивания изменения, что приведено нами выше (раздел 1.2).

Данные о вариабельности ритма сердца представлены в таблице 5.19.

Данные, представленные в таблице 5.19 и отражающие динамику вариабельности ритма сердца и энтропии в изучаемых группах, демонстрируют увеличение длительности RR интервалов (урежение ритма сердца) в обеих группах к концу операции.

Динамика variability ритма сердца у рожениц,
оперированных в условиях СА

Параметры	Преинфузия	До операции Me (Q25-Q75) 100 (Q25-Q75)%	В конце операции Me (Q25-Q75) В % к исходным величинам	P
RR (мс)	Есть	725,9(649,7;822,1)	112,8(93,5;125,4)	0,019
	Нет	706,9(638,1;748,1)	115,7(93,4;125,8)	0,006
	P	0,4	0,6	
Энтропия	Есть	2,72 (2,5;2,9)	100,6(90,5;106,3)	0,4
	Нет	2,82 (2,6;2,97)	92,3(87,2;111)	0,3
	P	0,4	0,4	
Спектральный анализ СКЧ (мс²/Гц)				
М общ. ст.	Есть	766,3(311,6;1144,1)	62,5(19,4;214,7)	0,6
	Нет	703,2(279,2;1472,5)	63,5(18,6;339,8)	0,4
	P	0,9	0,9	
М ст. P ₁	Есть	0 (0;52,87)	100(59,1;100)	0,3
	Нет	0 (0;227,16)	100(8,2;100)	0,9
	P	0,5	0,6	
М ст. P ₂	Есть	93,8(40,8;199,9)	100(23,8;561,2)	0,1
	Нет	80,0(10,3;174,1)	36,6(3,3;632)	0,3
	P	0,8	0,7	
М ст. P ₃	Есть	178,9(69,4;421,6)	55,6(22,8;188,8)	0,7
	Нет	182,4(82,2;294,8)	51,8(7,2;319,1)	0,7
	P	0,8	0,9	
М ст. P ₄	Есть	193,8(109,7;489,1)	99,8(36,6;271,4)	0,007
	Нет	244,9(88,3;619,5)	101,6(27,8;324,9)	0,2
	P	0,7	0,9	

При спектральном анализе variability ритма сердца на плоскости комплексных частот в обеих группах не обнаружено изменений в активности стационарных регуляторных осцилляторов.

Данные о variability амплитуды пульсации микрососудов представлены в таблице 5.20.

Таблица 5.20

Динамика вариабельности амплитуды пульсации микрососудов у рожениц,
оперированных в условиях СА

Параметры	Преинфузия	До операции Me (Q25-Q75) 100 (Q25-Q75)%	В конце операции Me (Q25-Q75) В % к исходным	P
АПМ (п.е.)	Есть	39,1(22,3;93,0)	144,4(81,9;295,3)	0,0015
	Нет	48,6(25,9;67,9)	127,7(58,8;310,2)	0,035
	P	0,8	0,4	
Энтропия	Есть	2,82 (2,68;2,96)	103,4(94,1;109,7)	0,5
	Нет	2,84 (2,57;3,01)	100,4(89;117,1)	0,6
	P	0,8	1,0	
Спектральный анализ СКЧ (п.е. ² /Гц)				
М общ. ст.	Есть	3,2(0,8;47,5)	218,2(50,3;842,1)	0,0009
	Нет	8,79 (1,6;40,1)	105,2(24,2;555,6)	0,2
	P	0,5	0,2	
М ст. P ₁	Есть	0 (0;0)	100(100;100)	0,4
	Нет	0 (0;0)	100(100;100)	0,1
	P	0,7	0,8	
М ст. P ₂	Есть	0,58 (0,09;4,18)	249,9(19,4;1381,5)	0,003
	Нет	0,5 (0,02;2,5)	100(15,3;680,7)	0,08
	P	0,4	0,3	
М ст. P ₃	Есть	0,79 (0,1;15,6)	180,2(34,5;906,9)	0,003
	Нет	1,81 (0,49;7,8)	139,3(17,5;449,3)	0,07
	P	0,9	0,3	
М ст. P ₄	Есть	2,4(0,4;27,17)	200,2(45,4;1297,5)	0,003
	Нет	4,16(0,9;12,9)	105,1(24,5;357,8)	0,2
	P	0,6	0,2	

Материалы, приведенные в таблице 5.20, свидетельствуют об увеличении АПМ в обеих группах в равной степени. Различия выявляются лишь при спектральном анализе. Для того чтобы обеспечить поддержание соизмеримых величин этого параметра в группе женщин, которым проводилась инфузионная поддержка, адаптационный механизм в виде двукратного увеличения общей стационарной СП за счет почти всех частотных диапазонов, за исключением самого низкочастотного (P₁) диапазона. Причем у этой группы пациенток регистрировался установленный нами ранее (раздел 1.2) характерный спектральный паттерн: смещение СП в высокочастотные диапазоны,

свидетельствующее об определенной слабости гуморально-метаболического регулирования, в связи с чем дополнительно включалась вегетативная (симпатическая и парасимпатическая) регуляция.

В группе женщин, которым прединфузия не проводилась, необходимости в реализации адаптивных реакций не возникало.

Данные о вариабельности среднего артериального давления представлены в таблице 5.21.

Таблица 5.21

Динамика вариабельности среднего артериального давления у рожениц, оперированных в условиях СА

Параметры	Прединфузия	До операции Me (Q25-Q75) 100 (Q25-Q75)%	В конце операции Me (Q25-Q75) В % к исходным величинам	P
САД (мм рт.ст.)	Есть	89,2(77,8;93,2)	88,1(78,2;101,6)	0,001
	Нет	96,2(88,4;104,6)	77,9(68,2;86,2)	0,00001
	P	0,0026	0,002	
Энтропия	Есть	2,53(1,78;2,85)	103,5(89,9;147,8)	0,08
	Нет	2,5 (1,39;2,98)	105,2(91,6;160,7)	0,1
	P	0,96	0,850	
Спектральный анализ СКЧ (мм рт.ст./Гц)				
M общ. ст.	Есть	1,08(0,62;2,13)	88,2(44,2;185,8)	0,6
	Нет	1,8 (1,3;2,84)	50,3(33,9;79)	0,0008
	P	0,006	0,06	
M ст. P ₁	Есть	0 (0;0)	100(100;100)	0,9
	Нет	0 (0;0)	100(100;146,3)	0,087
	P	0,63	0,23	
M ст. P ₂	Есть	0,16 (0;0,51)	129,8(42,2;235,5)	0,02
	Нет	0,36 (0;0,83)	45,7(18,8;165,6)	0,5
	P	0,11	0,026	
M ст. P ₃	Есть	0,34(0,15;0,59)	54,9(31,6;245)	0,3
	Нет	0,48 (0,31;0,74)	46,9(23,1;107,9)	0,03
	P	0,06	0,19	
M ст. P ₄	Есть	0,36(0,22;0,54)	79,2(45,4;168,6)	0,7
	Нет	0,51 (0,39;0,78)	50,2(34;59,7)	0,003
	P	0,004	0,009	

Материалы, помещенные в таблице 5.21, свидетельствуют о существенном снижении САД в обеих группах (соответственно на 22–32%) . Причем в

группе женщин, не получавших прединфузию, снижение САД было достоверно больше. Эта закономерность находит объяснение при спектральном анализе. Снижение САД во второй группе было обусловлено депрессией общей стационарной СП за счет как гуморального, так и парасимпатического регулирования (снижение СМП в P_2 и P_4 диапазонах).

Данные о вариабельности ударного объема сердца представлены в таблице 5.22.

Таблица 5.22

Динамика вариабельности ударного объема сердца у рожениц,
оперированных в условиях СА

Параметры	Преинфузия	До операции Me (Q25-Q75) 100 (Q25-Q75)%	В конце операции Me (Q25-Q75) В % к исходным величинам	P
УО (мл)	Есть	86,1(71,8;91,7)	103,9(93,4;120,3)	0,4
	Нет	83,5(69,4;94,1)	108,4(100,9;126,6)	0,03
	P	0,9	0,4	
Энтропия	Есть	2,72(2,45;2,86)	95,1(80,1;103,3)	0,09
	Нет	2,72 (2,63;2,8)	97,4(93,5;107,6)	0,8
	P	0,7	0,12	
Спектральный анализ СКЧ (мл ² /Гц)				
М общ. ст.	Есть	14,08(7,2;20,4)	105,4(64;164,5)	0,2
	Нет	9,28(4,46;13,38)	83,4(60,8;144,7)	0,7
	P	0,1	0,27	
М ст. P ₁	Есть	0 (0;0)	100(100;100)	0,2
	Нет	0 (0;0)	100(100;183,1)	0,06
	P	0,9	0,37	
М ст. P ₂	Есть	1,82 (0,7;4,2)	100(31,6;234,5)	0,2
	Нет	2,02 (0,31;3,53)	83,4(23,4;150,7)	0,9
	P	0,4	0,61	
М ст. P ₃	Есть	5,46(2,09;7,98)	143(61,2;224,2)	0,02
	Нет	2,63 (1,46;5,29)	81,2(45,9;155,6)	0,9
	P	0,06	0,19	
М ст. P ₄	Есть	3,9 (2,24;6,7)	100,8(52,5;181,6)	0,12
	Нет	3,5 (2,33;5,04)	81,6(42,2;126,6)	0,13
	P	0,27	0,05	

Материалы, приведенные в таблице 5.22, свидетельствуют о незначительной динамике вариабельности ударного объема. Следует только отме-

тить выравнивание величин УО в обеих группах женщин за счет его увеличения в группе, в которой прединфузия не проводилась.

Аналогичное заключение можно сделать и в отношении вариабельности сердечного ритма (табл. 5.23).

Таблица 5.23

Динамика вариабельности ритма сердца у рожениц,
оперированных в условиях СА

Параметры	Преинфузия	До операции Me (Q25-Q75) 100 (Q25-Q75)%	В конце операции Me (Q25-Q75) В % к исходным ве- личинам	P
RR (мс)	Есть	725,9(649,7;822,1)	112,8(93,5;125,4)	0,019
	Нет	706,9(638,1;748,1)	115,7(93,4;125,8)	0,006
	P	0,4	0,6	
Энтропия	Есть	2,72 (2,5;2,9)	100,6(90,5;106,3)	0,4
	Нет	2,82 (2,6;2,97)	92,3(87,2;111)	0,3
	P	0,4	0,4	
Спектральный анализ СКЧ (мс ² /Гц)				
M общ. ст.	Есть	766,3(311,6;1144,1)	62,5(19,4;214,7)	0,6
	Нет	703,2(279,2;1472,5)	63,5(18,6;339,8)	0,4
	P	0,9	0,9	
M ст. P ₁	Есть	0 (0;52,87)	100(59,1;100)	0,3
	Нет	0 (0;227,16)	100(8,2;100)	0,9
	P	0,5	0,6	
M ст. P ₂	Есть	93,8(40,8;199,9)	100(23,8;561,2)	0,1
	Нет	80,0(10,3;174,1)	36,6(3,3;632)	0,3
	P	0,8	0,7	
M ст. P ₃	Есть	178,9(69,4;421,6)	55,6(22,8;188,8)	0,7
	Нет	182,4(82,2;294,8)	51,8(7,2;319,1)	0,7
	P	0,8	0,9	
M ст. P ₄	Есть	193,8(109,7;489,1)	99,8(36,6;271,4)	0,007
	Нет	244,9(88,3;619,5)	101,6(27,8;324,9)	0,2
	P	0,7	0,9	

В обеих группах пациенток отмечалось одинаковое увеличение интервала RR без какой-либо значимой реакции адаптивных систем, что свидетельствует об опасности возникновения брадикардии.

5.3 РЕЗЮМЕ

Основные сдвиги в адаптивных системах гемодинамики, связанные с использованием инфузионной поддержки в условиях СА, отмечаются в регуляции периферической гемодинамики и среднего артериального давления.

Независимо от того, проводилась ли прединфузия, регистрировалось одинаковое увеличение амплитуды пульсации микрососудов. Причем равные величины прироста АПМ сопровождалась реакцией адаптивных систем в группе женщин, которым проводилась прединфузия. Эта реакция выражалась в увеличении общей стационарной СП за счет P_2 , P_3 и P_4 частотных диапазонов.

Создается впечатление, что инфузионная нагрузка обуславливает депрессию периферического кровообращения и только включение адаптивных механизмов нивелирует этот негативный эффект. К такому же заключению приходят и некоторые другие исследователи [9].

Однако и активизация адаптивных реакций в регуляции периферического кровотока не предупреждает вазодилатацию микрососудов, что и является одной из причин снижения среднего артериального давления. Причины этого явления были нами подробно обсуждены выше (раздел 1).

Несколько иначе реализуется динамика variability среднего артериального давления. САД достоверно ниже в группе женщин, которым прединфузия не проводилась. Причем снижение САД в этой группе пациенток непосредственно связано с отчетливой депрессией адаптивных процессов, выражающейся в существенном снижении стационарной общей СП в основном за счет слабости объемной (парасимпатической) регуляции (снижение СМП в P_4 диапазоне).

Независимо от того, проводилась ли прединфузия, отмечаются отсутствие динамики ударного объема и снижение частоты сердечных сокращений, обусловленных весьма низкой активностью адаптационных механизмов.

Вопрос о необходимости инфузионной поддержки при спинальной анестезии при операции кесарево сечение нами решен исходя из исследований

адаптивных реакций центральной и периферической гемодинамики. Следует прийти к заключению о низкой их эффективности независимо от наличия или отсутствия прединфузии.

Ни активизация адаптивных реакций в регуляции АПМ, ни отсутствие депрессии адаптивных реакций в регуляции САД у женщин, которым проводилась прединфузия, не предупредили выраженной вазодилатации микрососудов и снижения артериального давления. Достоверное снижение САД в группе женщин, не получавших прединфузию, столь незначительно (3,7 мм рт.ст.), что находится в пределах ошибки неинвазивной регистрации САД и едва ли имеет какое-либо практическое значение.

Отсутствие депрессии адаптивных реакций в регуляции ударного объема и ритма сердца у женщин, которым проводилась прединфузия, не привело к увеличению УО и не предупредило брадикардию.

Все это позволяет прийти к заключению об отсутствии влияния прединфузии на проявление адаптивных реакций в регуляции параметров центральной и периферической гемодинамики, впрочем, как и на изменения истинных величин этих параметров

5.4 Практическая значимость проведенного исследования

Заканчивая обсуждение вопроса о влиянии спинальной анестезии на проявление адаптивных реакций в регуляции параметров центральной и периферической гемодинамики, можно сформулировать следующие положения, имеющие, как нам представляется, существенное практическое значение.

Мониторинг вариабельности основных гемодинамических параметров является способом, позволяющим зарегистрировать неблагоприятное течение адаптивных реакций и принять превентивные меры к предупреждению или своевременному лечению нарушений истинных гемодинамических параметров в условиях нейроаксиальной блокады.

При выборе варианта спинальной анестезии следует предпочесть лидокаину использование наропина или маркаина, особенно у пациентов со скомпрометированной сердечно-сосудистой системой.

Прединфузия кристаллоидными растворами в дозировке 15 мл/кг при спинальной анестезии не предупреждает возникновения выраженной вазодилатации микрососудов, снижения среднего артериального давления и брадикардии, в связи с чем целесообразность ее использования вызывает большие сомнения.

5.5 Адаптация гемодинамики при общей анестезии

Выбор оптимального критерия адекватности реакции организма на общую анестезию и операционную травму представляет значительные трудности. Сложность решения данного вопроса определяется многофакторностью воздействия стрессового агента и многокомпонентностью реакции на операционный стресс, в которую вовлекаются все системы организма, в связи с чем трудно рассчитывать на возможность какого-то единственного критерия реакции организма. Поэтому в клинических условиях для данной цели имеется единственная возможность – это комплексная оценка функционирования различных систем.

О выраженности реакций операционного стресса принято судить по ряду клинических, биохимических, метаболических показателей, гормональному фону, показателям дыхания и кровообращения [25].

Недостаток информации в специальной литературе и противоречивый ее характер определили основную цель данного исследования: изучить особенности адаптивных реакций гемодинамики в условиях общей анестезии и по возможности уточнить некоторые механизмы их реализации.

Для решения этой задачи были изучены адаптивные реакции гемодинамики у женщин, которым по поводу калькулезного холецистита производилась лапароскопическая холецистэктомия в условиях общей анестезии севофлюраном или изофлюраном. Параллельно у этих же больных регистрировалось содержание в крови ряда гормонов, реагирующих на возникновение стрессовой ситуации, а также некоторых показателей респираторной механики и газообмена, отражающих состояние кислородного и углекислотного метаболизма.

Формируя данную группу больных, мы исходили из следующих соображений: считали необходимым воспроизвести умеренную интенсивность

стрессового воздействия с тем, чтобы избежать значительных функциональных расстройств основных систем жизнеобеспечения, которые могли бы исказить проявление адаптивных реакций.

С этой целью были избраны следующие условия: относительно малотравматичное оперативное вмешательство (стандартная холецистэктомия из мини-доступа) у больных с калькулезным холециститом без серьезных расстройств функции печени, а также малотоксичные, позволяющие легко контролировать концентрацию в крови наркотики с минимальными побочными гемодинамическими и газообменными эффектами.

5.5.1 Особенности адаптивных реакций гемодинамических параметров в условиях общей анестезии севофлюраном и изофлюраном

Данные о вариабельности изучаемых гемодинамических параметров представлены в таблицах 5.24 – 5.27.

Анализ материала, представленного в таблицах, позволяет сделать заключение, что общим, характерным для вариабельности большинства изучаемых параметров феноменом является отчетливая депрессия как истинных величин, так и спектральных характеристик их вариабельности. В сравнении с аналогичными параметрами здоровых людей у оперированных больных отмечается снижение (в 2–3 раза) общей плотности мощности спектра (СП). Исключение составляет вариабельность амплитуды пульсации микрососудов. СП этого параметра превышает уровень здоровых людей.

Материалы, представленные в таблице 5.24 и отражающие результаты спектрального анализа на плоскости комплексных частот, позволяют констатировать, что выбор анестетика оказывает влияние на ритм сердца и его вариабельность. Как видно из данной таблицы, использование севофлюрана приводит к уменьшению длительности RR интервалов (увеличению частоты на 6%). При изофлюрановой анестезии интервалы RR остаются стабильными.

Оценка ВРС на плоскости комплексных частот позволяет уточнить регуляторные механизмы. Как видно из таблицы, при наркозе изофлюраном отмечается увеличение общей СП и СП в P_3 и P_4 диапазонах, при наркозе се-

вофлюраном этого не происходит. Данный феномен свидетельствует о меньшей депрессии вариабельности РС при операции в условиях изофлюрановой анестезии.

Таблица 5.24

Вариабельность ритма сердца на этапах ингаляционной анестезии при ЛХЭ

Параметр	Агент*	Здоровые Me (Q25-Q75)	Наркоз Me (Q25-Q75)	P	Операция Me (Q25-Q75)	P	P*
RR (мс)	Sevo	859.73 (788.71-949.06)	762,4(669,4;859,1)	0,0001	718,3(657,1;796,0)	0,001	0,03
	Iso		801,1(696,8;873,1)	0,07	763,2(635,7;873,6)	0,006	0,1
	p =		0,2		0,3		
Энтропия	Sevo	2.6 (2.48-2.81)	2,53 (2,03;2,69)	0,8	2,26 (1,83;2,58)	0,019	0,07
	Iso		2,59 (1,93;2,81)	0,58	2,37 (2,2;2,66)	0,6	0,9
	p =		0,99		0,5		
Спектральный анализ СКЧ (мс ² /Гц)							
M общ. ст.	Sevo	1765.12 (968.41-3766.97)	45,4 (22,3;135,1)	0,0001	41,2 (11,8;359,3)	0,0001	0,7
	Iso		186,3 (75,8;373,689)	0,03	91,2 (21,5;186,3)	0,0001	0,07
	p =		0,01		0,4		
M ст. P ₁	Sevo	0,032 (0-39,8)	0 (0;0)	0,0001	0 (0;0,44)	0,002	0,2
	Iso		0 (0;13,491)	0,09	0 (0;0)	0,0001	0,2
	p =		0,16		0,6		
M ст. P ₂	Sevo	86.73 (33.29-205.92)	1,28 (0;6,56)	0,0001	1,8 (0;16,07)	0,0001	0,6
	Iso		14,615 (0;42,285)	0,0002	2,48 (0,42;7,03)	0,0001	0,2
	p =		0,19		0,9		
M ст. P ₃	Sevo	186.77 (79.71-531.7)	2,9 (0,53;13,19)	0,0001	2,3 (0,38;16,5)	0,0001	0,5
	Iso		13,84 (7,1;109,7)	0,0003	6,08 (3,19;10,25)	0,0001	0,02
	p =		0,01		0,1		
M ст. P ₄	Sevo	443.85 (147.81-1311.37)	35,57 (16,9;99,2)	0,0001	24,5 (8,8;152,1)	0,0001	0,8
	Iso		114,4 (27,6;258,5)	0,2	66,78 (13,3;139,3)	0,008	0,18
	p =		0,03		0,3		

P* - Достоверность различий между этапами исследования

* Sevo – наркоз севофлюраном; *Iso – наркоз изофлюраном.

Однако необходимо обратить внимание на следующий факт: превышение уровня СП в P₃ диапазоне при изофлюрановом наркозе нивелируется во время операции, что может расцениваться как депрессия барорегуляции. Примерно то же происходит с объемной регуляцией при изофлюрановом наркозе. Значительное превышение СП в P₄ диапазоне при изофлюрановом наркозе в течение операции нивелируется и величины этого параметра при обоих способах анестезии выравниваются. Таким образом, можно констатировать, что севофлюрановая анестезия сопровождается угнетением баро- и

объемрегуляторных механизмов уже в наркозе, тогда как депрессивное баро-регуляторное и объемрегуляторное влияние при изофлюрановой анестезии реализуется только в травматичный этап операции.

Данные о вариабельности амплитуды пульсации микрососудов (ВАПМ) представлены в таблице 5.25.

Таблица 5.25

Вариабельность амплитуды пульсации микрососудов на этапах ингаляционной анестезии при ЛХЭ

Параметр	Агент*	Здоровые Me (Q25-Q75)	Наркоз Me (Q25- Q75)	P	Операция Me (Q25-Q75)	P	P*
АПМ (п.е.)	Sevo	25.44 (12.45-51.16)	80,58 (48,91;117,3)	0,0002	51,68 (19,84;95,1)	0,2	0,01
	Iso		76,49 (29,11;118,94)	0,008	77,19 (53,29;111,46)	0,01	0,7
	p =		0,9		0,1		
Энтропия	Sevo	2.7 (2.35-2.94)	2,67 (2,35;2,94)	0,22	2,66 (2,5;2,89)	0,2	0,7
	Iso		2,75 (2,31;2,92)	0,7	2,74 (2,34;2,85)	0,3	0,9
	p =		0,8		0,9		
Спектральный анализ СКЧ (п.е. ² /Гц)							
M общ. ст.	Sevo	1.44 (0.43-7.49)	7,7 (5,57;23,37)	0,005	9,1 (2,74;22,19)	0,1	0,5
	Iso		22,33 (3,89;37,74)	0,002	18,68 (3,15;49,91)	0,005	0,9
	p =		0,5		0,1		
M ст. P ₁	Sevo	0 (0-0.04)	0 (0;0)	0,1	0 (0;0)	0,1	0,7
	Iso		0 (0;0)	0,2	0 (0;0)	0,6	0,6
	p =		0,8		1,0		
M ст. P ₂	Sevo	0.13 (0.02-1.22)	0,14 (0,02;0,47)	0,1	0,29 (0,01;1,62)	0,7	0,4
	Iso		0,84 (0,02;2,2)	0,6	0,61 (0,16;2,51)	0,4	0,6
	p =		0,2		0,4		
M ст. P ₃	Sevo	0.2 (0.06-0.95)	0,41 (0,12;0,91)	0,5	0,73 (0,33;2,24)	0,4	0,2
	Iso		1,17 (0,39;2,2)	0,1	1,1 (0,42;3,85)	0,2	0,3
	p =		0,04		0,4		
M ст. P ₄	Sevo	0.66 (0.24-2.6)	7,28 (2,9;22,88)	0,0001	7,4 (1,96;16,35)	0,0004	0,5
	Iso		9,95 (3,21;24,24)	0,0001	16,14 (2,48;39,28)	0,0001	0,3
	p =		0,7		0,1		

P* – Достоверность различий между этапами исследования.

* Sevo – наркоз севофлюраном; Iso – наркоз изофлюраном.

При обоих способах наркоза отмечается достоверное превышение амплитуды пульсации микрососудов в сравнении с АПМ здоровых людей. Однако достоверных различий в величинах этого параметра при севофлюрановой и изофлюрановой анестезии зарегистрировать не удается, что позволяет сделать вывод об одинаковом уровне увеличения АПМ при этих наркозах.

Не выявляет существенных различий и спектральный анализ на плоскости комплексных частот. Достоверное увеличение общей СП при обоих наркотиках в сравнении с уровнем этого параметра у здоровых людей не повлияло на различие их величин ни в начале наркоза, ни в течение операции.

Однако некоторое различие в спектральной характеристике вариабельности АПМ при севофлюрановой и изофлюрановой анестезии все же следует отметить. Достоверное преобладание СП в P_3 диапазоне при изофлюрановом наркозе нивелируется в течение операции, что можно расценивать как депрессию барорегуляции.

Данные о вариабельности ударного объема сердца (УО) представлены в таблице 5.26.

Из всех изучаемых гемодинамических параметров ударный объем демонстрирует наименьшие изменения. Важным фактом в динамике УО является отсутствие различий в уровне этого параметра при обоих способах анестезии как в истинных величинах, так и в величинах спектральных параметров, при наличии отчетливых различий с аналогичными параметрами здоровых людей.

Таблица 5.26

Вариабельность ударного объема на этапах ингаляционной анестезии
при ЛХЭ

Параметр	Агент*	Здоровые Me (Q25- Q75)	Наркоз Me (Q25-Q75)	P	Операция Me (Q25-Q75)	P	P*
1	2	3	4	5	6	7	8
УО (мл)	Sevo	58.3 (39.42- 87.71)	63,1 (39,65;87,71)	0,09	61,5 (41,4;82,9)	0,1	0,15
	Iso		71,08 (35,39;80,27)	0,07	54,64 (31,45;80,23)	0,15	0,052
	p =		0,5		0,3		

1	2	3	4	5	6	7	8
Энтропия	Sevo	2.75 (2.58-2.85)	2,7 (2,15;2,81)	0,081	2,54 (1,95;2,74)	0,0001	0,6
	Iso		2,16 (1,91;2,59)	0,0001	2,21 (1,87;2,67)	0,0001	0,8
	p =		0,6		0,8		
Спектральный анализ СКЧ (мл. ² /Гц)							
M общ. ст.	Sevo	36.53 (19.7-81.02)	16,2 (7,27;28,25)	0,0001	12,1 (5,3;28,08)	0,0001	0,9
	Iso		13,26 (7,82;24,12)	0,0001	10,13 (5,07;14,04)	0,0001	0,6
	p =		0,7		0,06		
M ст. P ₁	Sevo	0.1 (0-0.28)	0 (0;0)	0,0001	0 (0;0)	0,0001	0,6
	Iso		0 (0;0,08)	0,0001	0 (0;0)	0,0001	0,2
	p =		0,17		0,3		
M ст. P ₂	Sevo	2.56 (0.82-5.87)	1,04 (0,21;3,05)	0,0,12	0,99 (0;3,96)	0,009	0,6
	Iso		1,41 (0;4,99)	0,2	1,32 (0,27;2,74)	0,2	0,7
	p =		0,7		0,9		
M ст. P ₃	Sevo	5.69 (2.8-14.28)	2,47 (1,05;9,11)	0,004	2,48 (1,25;6,8)	0,001	0,9
	Iso		4,21 (1,95;6,85)	0,05	2,84 (0,99;5,38)	0,009	0,9
	p =		0,9		0,3		
M ст. P ₄	Sevo	25.97 (13.7-60.32)	6,52 (4,13;18,61)	0,0001	5,7 (3,24;22,24)	0,0001	0,9
	Iso		5,77 (3,75;12,58)	0,0001	4,19 (2,6;10,03)	0,0001	0,9
	p =		0,4		0,09		

P* – Достоверность различий между этапами исследования.

* Sevo – наркоз севофлюраном; Iso – наркоз изофлюраном.

Из особенностей динамики УО при севофлюрановой и изофлюрановой анестезии следует отметить отсутствие достоверного изменения истинной величины УО в сравнении с уровнем здоровых людей, при наличии депрессии как общей СП, так и во всех частотных диапазонах. Этот факт можно расценивать по-разному. Если подходить с позиции традиционной интерпретации, то можно прийти к заключению, что снижение адаптивных реакций не помешало сохранению уровня ударного объема. Можно этот феномен расценивать иначе. Наркоз нивелировал появление эмоциональных влияний на ауторегуляцию гемодинамики, которые могли проявиться у ряда здоровых людей в момент проведения исследования. Поэтому зарегистрированные у них величины спектральных параметров оказались несколько завышенными, что и создало иллюзию депрессии спектральных параметров у оперированных больных. Некоторым косвенным подтверждением такого предположения могут служить следующие факты: более выраженная тахикардия у здоровых

людей в сравнении с оперированными и динамика энтропии. Она в условиях наркоза достоверно ниже, чем у здоровых людей, что может свидетельствовать об отсутствии у оперированных больных необходимости в активизации адаптивных механизмов.

Данные о вариабельности среднего артериального давления представлены в таблице 5.27.

Таблица 5.27

Вариабельность среднего артериального давления
на этапах ингаляционной анестезии при ЛХЭ

Параметр	Агент*	Здоровые Me (Q25- Q75)	Наркоз Me (Q25-Q75)	P	Операция Me (Q25-Q75)	P	P*
САД (мм рт.ст.)	Sevo	108.32 (100.8- 117.9)	84,37 (75,8;95,8)	0,0001	90,6 (84,58;97,08)	0,0001	0,3
	Iso		86,36 (69;96,12)	0,0001	94,54 (83,77;105,13)	0,0001	0,15
	p =		0,7		0,3		
Энтропия	Sevo	2.62 (2.2-2.76)	2,32 (1,92;2,61)	0,002	2,34 (1,48;2,72)	0,03	0,8
	Iso		1,95 (1,51;2,7)	0,02	2,64 (1,54;2,79)	1	0,14
	p =		0,4		0,3		
Спектральный анализ СКЧ (мм рт.ст. ² /Гц)							
M общ. ст.	Sevo	2.2 (1.16-8.82)	1,65 (1,03;4,06)	0,002	1,69 (1,07;3,97)	0,003	0,9
	Iso		3,83 (0,72;17,86)	0,3	2,87 (1,94;16,5)	0,4	0,8
	p =		0,6		0,5		
M ст. P ₁	Sevo	0 (0- 0.06)	0 (0;0)	0,54	0 (0;0)	0,59	0,3
	Iso		0 (0;0)	0,4	0 (0;0,02)	0,9	0,3
	p =		0,9		0,9		
M ст. P ₂	Sevo	0.37 (0.16-0.88)	0,21 (0,03;0,71)	0,006	0,17 (0;0,84)	0,003	0,6
	Iso		0,13 (0,02;0,81)	0,0008	0,56 (0,2;2,09)	0,8	0,05
	p =		0,2		0,4		
M ст. P ₃	Sevo	0.54 (0.27-2.08)	0,3 (0,1;0,96)	0,001	0,79 (0,28;1,99)	0,06	0,3
	Iso		0,3 (0,05;0,69)	0,0001	0,73 (0,41;1,78)	0,2	0,07
	p =		0,2		0,8		
M ст. P ₄	Sevo	0.91 (0.5-3.57)	0,82 (0,47;3,28)	0,003	0,87 (0,54;2,3)	0,004	0,7
	Iso		1,27 (0,27;16,38)	0,3	0,96 (0,61;3,11)	0,1	0,7
	p =		0,8		0,8		

Анализ материалов, приведенных в таблице 5.27, позволяет прийти к заключению, что вариабельность САД во многом аналогична вариабельности ударного объема. Так же, как и при анализе ВУО в вариабельности САД отмечается отсутствие различий в истинных и спектральных параметрах при

использовании севофлюрана и изофлюрана при отчетливом снижении этих параметров в сравнении со здоровыми людьми.

Следует отметить также факт уменьшения величины энтропии при ВУО и ВСАД в условиях использования обоих наркотиков.

Резюмируя результаты проведенных исследований, можно прийти к заключению, что существенных различий в реализации адаптивных реакций при анестезии севофлюраном и изофлюраном не отмечается.

При использовании изучаемых ингаляционных анестетиков отмечается приблизительно в равной степени уменьшение частоты сердечных сокращений и снижение среднего артериального давления, а также увеличение амплитуды пульсации микрососудов.

При обоих анестетиках отмечается депрессия адаптивных систем в реализации variability сердечного ритма, ударного объема, среднего артериального давления и активизация адаптивных систем в реализации variability амплитуды пульсации микрососудов.

Наименьшие изменения в реализации адаптивных реакций отмечаются при анализе variability ударного объема и среднего артериального давления. Variability САД осуществляется на фоне весьма умеренной депрессии адаптивных систем, несколько больше выраженной при операциях в условиях севофлюрановой анестезии. Variability ударного объема вообще осуществляется без реакции адаптивных систем.

Следует отметить, что при анализе variability только этих параметров наблюдается снижение величин энтропии, что также можно рассматривать как свидетельство ограниченной потребности в необходимости включения адаптационных механизмов.

Таким образом, можно утверждать, что в аспекте адаптации основных гемодинамических параметров в условиях проведения операций умеренной травматичности оба исследуемых анестетика равноценны и отдавать предпочтение одному из них оснований нет.

Однако негативные проявления севофлюрановой анестезии все же имеют место, правда, не в сфере реализации адаптивных реакций.

К неблагоприятным эффектам использования севофлюрана можно отнести появление выраженного болевого синдрома в ближайшем послеоперационном периоде. Болевая чувствительность нередко восстанавливалась уже при пробуждении пациента после экстубации в операционной. В этих случаях возникала настоятельная необходимость в усилении и пролонгировании анальгезии.

Системное введение опиоидных анальгетиков на протяжении многих лет рассматривалось практически как безальтернативный метод послеоперационного обезболивания. В ряде случаев, выбирая метод обезболивания для того или иного пациента, мы и сегодня не можем, да и не должны отказываться от опиоидов. Однако в Российской Федерации назначение опиоидных анальгетиков жестко регламентировано отраслевыми приказами и инструкциями, а это порой затрудняет использование их (особенно морфина) в адекватных дозах и служит основанием включения нестероидных противовоспалительных препаратов в схемы мультимодальной анальгезии, что стало возможным благодаря появлению новых препаратов.

В настоящее время повышенный интерес анестезиологов вызывает лорноксикам (ксефокам), обладающий мощным анальгетическим и противовоспалительным действием и способный в равной степени блокировать активность циклооксигеназы первого и второго типа. В связи с этим несомненный интерес представляло исследование вопроса о влиянии усиленной анальгезии на реализацию адаптивных реакций при наркозе севофлюраном.

С этой целью нами была сформирована специальная группа больных (12 женщин), у которых в схему ингаляционной анестезии севофлюраном был включен лорноксикам. Препарат в дозе 8 мг вводился внутривенно в середине оперативного вмешательства, перед травматичным этапом (выделением ложа желчного пузыря). Качество комбинированной анестезии оценивалось по визуально-аналоговой шкале – ВАШ (табл. 5.28).

Оценка интенсивности болевого синдрома в ближайшем
послеоперационном периоде после вмешательства в условия ЛХЭ

Интенсивность боли (баллы по ВАШ)	Севофлюран n=34 (100%)		Севофлюран + Лорноксикам n=12 (100%)	
	абс.	%	абс.	%
Нет (0-1)	1	3	5	41
Слабая (2-3)	11	32	3	25
Умеренная (4-5)	16	48	4	34
Сильная (6-7)	5	14	0	0
Очень сильная (8-9)	1	3	0	0
Невыносимая (10)	0	0	0	0
Средний балл	3,6		1,81*	

* P<0,05

По данным ВАШ, эффективность обезболивания после завершения операции и к моменту транспортировки больной в отделение составила 3,6 и 1,8 балла соответственно. Важно подчеркнуть, что в группе больных с усиленной аналгезией отсутствовали болевые ощущения, характеризующиеся по ВАШ как «сильная» и «очень сильная» боль.

Оценивая результаты исследования адаптивных реакций в течение наркоза и операции при усиленной и пролонгированной аналгезии (с использованием лорноксикама), следует констатировать, что применение в комплексе анестезиологического пособия сильного анальгетика лорноксикама никак не повлияло на проявление адаптивных реакций. Его использование лишь предупреждало повышение тонуса микрососудов и возникновение тахикардии, которые имеют место при севофлюрановом наркозе и являются естественной реакцией на появление болевой чувствительности. С учетом отсутствия существенных различий между группами фактические данные полученных результатов мы не приводим.

ГЛАВА 6.

Некоторые механизмы реализации адаптивных реакций гемодинамики при критических состояниях

Изучение данного вопроса представлялось важным по следующим соображениям.

В большинстве литературных источников, в которых обсуждаются вопросы регуляции гемодинамики, авторы опираются в основном на результаты исследования влияния гуморально-метаболических, симпатических и парасимпатических факторов на реализацию адаптивных реакций. В частности, их связи с частотными характеристиками спектра variability того или иного параметра, полученных в основном на здоровых людях, а в ряде случаев на хорошо тренированных спортсменах [234] [232] [87] [18]. При патологии эти связи могут быть иными, а адаптивные реакции извращены.

Сформулированные в большинстве работ критерии оценки адекватности адаптивных реакций, основанные на динамике величины общей плотности мощности спектра (СП) и распределении пиков ее по частотным диапазонам, также в большинстве работ базируются на исследовании здоровых людей, а смещение пика СП variability параметра в другие, не свойственные данному параметру диапазоны рассматривается как нарушение регуляции (дисрегуляция). Кроме того, нужно отметить, что эти постулаты базируются на результатах variability гемодинамических параметров, полученных с помощью спектрального анализа по методике Фурье, которая, как мы уже указывали (2-я глава), в низкочастотных диапазонах не всегда информативна.

Между тем опыт изучения адаптивных реакций в условиях патологии и инвазивных процедур заставляет все чаще видеть в таких сдвигах не дисрегуляцию, а проявление компенсаторных реакций. На нашем материале, обработанном методом спектрального анализа на плоскости комплексных частот и учитывающем только стационарные гармоники, наиболее часто встречающимся вариантом про-

явления таких компенсаторных реакций является активизация симпатического и парасимпатического регулирования сердечного ритма или амплитуды пульсации микрососудов (смещение пика СМП в сторону высокочастотных диапазонов) при депрессии гуморально-метаболической регуляции.

И, наконец, не вызывает сомнений, что в стрессовой ситуации, в зависимости от интенсивности инициирующего стресс агента, проявления адаптивных реакций могут иметь определенные особенности.

Все это послужило основанием к выполнению данного исследования.

6.1 Механизмы, контролируемые гормональным и метаболическим статусом

О механизмах, реализующих проявление адаптивных реакций, судили на основании изучения маркеров эндокринно-метаболического ответа: уровня гормонов щитовидной железы – тиреотропного (ТТГ), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), а также кортизола, фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, пролактина, соматотропного (СТГ), адренокортикотропного (АКТГ) гормона, периферического тканевого гормона (лептина), мозгового натриуретического пептида (МНП). Кроме того, регистрировались: концентрация лактата, уровня глюкозы крови и величины некоторых параметров респираторной механики и газообмена: частота (f), дыхательный (ДО) и минутный (МОД) объемы вентиляции, содержание кислорода в инспираторной фракции (FiO_2), напряжение двуокиси углерода в конечной экспираторной фракции ($EtCO_2$) дыхательного цикла, потребление кислорода (VO_2), экскреция двуокиси углерода (VCO_2), расход энергии (РЭ) и дыхательный коэффициент (ДК).

Избирая для исследования набор маркеров эндокринно-метаболического ответа, мы стремились к тому, чтобы они позволили отразить функциональное состояние обоих отделов вегетативной нервной системы.

Из физиологии нервной системы известно [86], что регуляция функций основных систем жизнеобеспечения осуществляется в основном двумя автономно функционирующими системами: вегетативной (симпатической и пара-

симпатической) нервной системой и гипоталамо-гипофизарной нервной системой. Вегетативная нервная система более реактивная. В ответ на любую стрессовую ситуацию она реагирует практически немедленно. Основным механизмом этой реакции является рефлекторный ответ. Для реакции гипоталамо-гипофизарной системы необходимо некоторое время. Реакция этой системы на стрессовую ситуацию проявляется секрецией гормонов. Поэтому в процессе ответа на стрессовую ситуацию вегетативная и гипоталамо-гипофизарная системы дополняют друг друга.

Однако, несмотря на автономность, обе эти системы могут функционировать по принципу обратной связи.

Такие гормоны, как АКТГ, кортизол, пролактин и периферический тканевой гормон лептин, а также группа гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) тесно связаны с активностью симпатической нервной системы. Эта группа веществ во многом определяет барорегуляторную активность адаптивных реакций.

Группа тиреоидных гормонов (ТТГ, Т3,Т4), а также МНП отражают активность парасимпатической нервной системы. Они определяют в основном объемрегуляторную активность адаптивных реакций. Параметры респираторной механики (ДО, МОД) оказывают влияние на тонус парасимпатической системы.

Тиреотропный гормон гипофиза (ТТГ) стимулирует секрецию гормонов щитовидной железы (Т3 и Т4). Синтез и секреция ТТГ осуществляется тиротропинрилизинг-гормоном гипоталамуса в ответ на снижение уровня циркулирующих в крови тиреоидных гормонов. Уровень ТТГ находится в обратной логарифмической зависимости от концентрации Т4.

Тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) стимулируют созревание иммунокомпетентных клеток и усиливают скорость обменных процессов. Т3 вырабатывается в меньших количествах, чем тироксин, но его эффекты гораздо сильнее. При стрессе может быть усилена секреция тиреотропного гормона, а затем тироксина и трийодтиронина. Повышение в крови уровня этих гормо-

нов увеличивает возбудимость нервных клеток, тонус сердечно-сосудистой системы и процессы катаболизма.

Пролактин синтезируется в передней доле гипофиза. Синтез и секреция пролактина непосредственно связаны с уровнем эстрагенов. Секреция пролактина значительно увеличивается при стрессовых состояниях, при сильных болях (например, травмах, операциях). Повышение секреции пролактина в стрессовой ситуации рассматривается как защитная реакция, являющаяся показателем резистентности к стрессу. При инфаркте миокарда повышение секреции пролактина предупреждает возникновение очагов некроза в сердечной мышце и тяжелых контрактурных повреждений миофибриллярного аппарата в кардиомиоцитах. Известна способность пролактина предупреждать в условиях стресса метаболические и структурные сдвиги в скелетных мышцах, а также в коре головного мозга.

Гонадотропные гормоны (ФСГ и ЛГ) контролируются гипофизом и также, как пролактин, являются мерой резистентности к стрессу, обеспечивая стабильность пролактинергической системы. В стрессовой ситуации концентрация фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов обычно снижается.

Кортизол контролируется адренокортикотропным гормоном гипофиза. Его плазменная концентрация является мерой тяжести стрессовой ситуации. Кортизол, вызывая повышенный распад белков, жиров и углеводов в тканях, повышает уровень клеточного метаболизма. Этот гормон усиливает синтезирующую функцию печени, способствует сужению сосудов, повышению артериального давления, проявляет противовоспалительный эффект. По принципу обратной связи кортизол ингибирует секрецию АКТГ.

Адренокортикотропный гормон является одним из основных гормонов гипофиза, осуществляющих широкий спектр контроля секреции многих гормонов, которые участвуют в эндокринно-метаболическом ответе в стрессовой ситуации.

Соматотропный гормон (СТГ) вырабатывается в передней доле гипофиза. Он является мощным регулятором метаболических процессов в организме, проявляя отчетливый анаболический эффект. СТГ стимулирует рост тканей, увеличивает мышечный анаболизм, увеличивает выработку глюкозы и мобилизацию свободных жирных кислот, уменьшает выделение калия и натрия. Основное действие СТГ проявляется в регуляции белкового обмена. Так же, как пролактин и гонадотропные гормоны, СТГ характеризует степень резистентности к стрессу.

Лептин принимает участие в регуляции энергетического обмена, в основном жирового. Его секреция связана с активностью симпатической нервной системы. Лептин оказывает влияние на свертывающую систему крови. Его высокие концентрации уменьшают время свертывания крови и повышают риск тромбообразования.

Мозговой натрийуретический пептид (МНП) синтезируется в предсердиях и желудочках сердца и участвует в регуляции насосной функции сердца. Повышение его концентрации указывает на снижение сократительной способности миокарда и сопровождается депрессией ударного объема. Основным триггером для образования МНП является повышение напряжения, развиваемое левым желудочком сердца (ЛЖ), повышающей нагрузку на миокард. По закону Лапласа, миокардиальный стресс прямо пропорционален внутрисердечному давлению, радиусу ЛЖ и обратно пропорционален толщине стенки миокарда. Основным пусковым механизмом повышенной секреции МНП является увеличение конечного диастолического давления. Поэтому принято считать, что увеличение концентрации МНП может быть критерием для диагностики ранних стадий сердечной недостаточности.

Регистрация гормонов осуществлялась на двух этапах: после интубации, насыщения и стабилизации гемодинамических параметров (1-й этап) и во время наиболее травматичного этапа операции – выделения желчного пузыря (2-й этап).

Анализ материалов, представленных в таблице 6.1.1, позволяет охарактеризовать состояние гормонального статуса при лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) в условиях анестезии на основе севофлюрана и изофлюрана.

Большинство изучаемых гормонов как до начала операции, так и в конце вмешательства не выходят за пределы физиологической нормы.

При сравнительном исследовании концентрации гормонов в группах пациентов, оперированных в условиях севофлюрана и изофлюрана, достоверные различия регистрируются только в содержании кортизола. При изофлюрановой анестезии его концентрация достоверно выше как до операции, так и в конце. В содержании остальных изучаемых гормонов различий нет.

При обоих способах анестезии в конце операции достоверно увеличивается плазменная концентрация тироксина, кортизола, АКТГ и снижается концентрация мозгового натрийуретрического пептида. Кроме того, в конце операции регистрируется также увеличение тиреотропного гормона и пролактина при севофлюрановой анестезии и соматотропного гормона – при изофлюрановой.

Прежде чем комментировать результаты данного исследования, необходимо решить вопрос о том, как оценивать динамику содержания гормонов в случае, когда их величины не выходят за пределы нормального уровня.

С одной стороны, нормальная концентрация гормонов как будто свидетельствует об отсутствии гормонального ответа на стресс. С другой стороны, достоверные изменения содержания гормонов, даже в пределах нормальных величин, сигнализируют об активизации эндокринно-метаболического статуса, его готовности включиться в ответную реакцию на стрессовую ситуацию, если она будет прогрессировать.

Мы решили полностью не игнорировать сдвиги в содержании гормонов в пределах нормальных величин и учитывать их в некоторых комментариях.

Результаты проведенного исследования (табл. 6.1.1) позволяют прийти к заключению, что существенных различий в состоянии гормонального статуса при применяемых способах анестезии не наблюдается. Сам факт наличия концентрации большинства стресс-гормонов в диапазоне физиологической нормы указывает на удовлетворительную ноцицептивную защиту, которая реализуется при применении обоих наркотиков. Однако увеличение в

конце операции концентрации тироксина, кортизола и АКТГ свидетельствует о том, что стресс-лимитирующий эффект севофлюрана и изофлюрана полностью не обеспечивает защиту больного, на что указывают высокие концентрации кортизола, особенно при изофлюрановой анестезии.

Как характерную особенность гормонального статуса при изучаемых способах анестезии можно отметить увеличение к концу операции активности щитовидной железы (увеличение ТТГ), а также увеличение концентрации глюкозы, пролактина при анестезии севофлюраном и некоторый гипометаболический эффект (увеличение СТГ) изофлюрана.

Данный гормональный паттерн может быть охарактеризован как активизация стресс-гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, сопровождающаяся повышенной активностью симпатической нервной системы при наличии готовности к активизации функции щитовидной железы, особенно при севофлюрановой анестезии.

Таблица 6.1

Оценка стресс-гормонов на этапах ЛХЭ

Параметры	Норма	Агент*	Начало операции Ме (Q25-Q75)	Конец операции Ме (Q25-Q75)	p =
1	2	3	4	5	6
ТТГ МЕ/л	0,23 - 3,4	Sevo	1,15(0,86;1,7)	1,53 (1,2;2,25)	0,012
		Iso	1,1 (0,9;1,89)	1,13(0,85;2)	0,4
		p =	0,9	0,4	
Т ₄ пмоль/л	10 - 35	Sevo	16,2 (12,7;19,1)	21,15(16,8;24,9)	0,00001
		Iso	17 (16,6;19,4)	22,1(19,8;25,4)	0,007
		p =	0,6	0,5	
Т ₃ нмоль/л	1,2-3,2	Sevo	1,6 (1,4;1,83)	1,65 (1,4;1,96)	0,4
		Iso	1,6(1,49;1,8)	1,9(1,5;2,5)	0,08
		p =	0,7	0,3	
Пролактин мМЕ/л	67-726	Sevo	1435,4 (990;1750)	1755,6 (1283;2725,6)	0,04
		Iso	1660,5 (1324,1; 2610,1)	2353,3 (1358,0; 2687,5)	0,1
		p =	0,4	0,4	

1	2	3	4	5	6
ФСГ мМЕ/л	1,8-11,3	Sevo	8,1 (4,4;24,7)	7,3 (3,8;21,7)	0,1
		Iso	15,25 (4,6;52,25)	13,9(4,1;50,2)	0,14
		p =	0,5	0,6	
ЛГ мМЕ/л	1,1 – 8,7	Sevo	3,8 (2,3;6,09)	2,6 (1,5;5,4)	0,26
		Iso	10,3 (3,9;15,45)	8,75(2,4;12,95)	0,9
		p =	0,2	0,2	
Кортизол моль/л	140- 600	Sevo	551,6(412;741,2)	1564 (750;2020,3)	0,0001
		Iso	718 (575;1384,9)	2044 (1940,3;2175)	0,01
		p =	0,015	0,017	
СТГ мМЕ/л	20	Sevo	2,5 (0,35;8,9)	8,85 (4,4;12,8)	0,09
		Iso	0,99 (0,23;3,6)	5,47(1,64;9,6)	0,027
		p =	0,4	0,14	
АКТГ пг/мл	8,3-57,8	Sevo	56,2 (5;147)	245,4 (177;347)	0,0014
		Iso	61,2 (6;138)	215,5(170;357)	0,004
		p =	0,2	0,3	
Лактат ммоль/л	0,6-2,4	Sevo	2,0 (1,82;2,3)	2,2 (1,91;2,4)	0,2
		Iso	2 (1,92;2,34)	2,1(1,7;2,4)	0,3
		p =	0,9	0,74	
Глюкоза ммоль/л	3,5-6,1	Sevo	4,6 (4,1;5,5)	5,9 (5,4;6,5)	0,007
		Iso	4,2 (4;5,7)	5,8(5,3;6,3)	0,01
		p =	0,7	0,8	
Лептин нг/мл	2-11,1	Sevo	8,3 (5,8;51,5)	8,85 (5,7;9,9)	0,8
		Iso	8,7 (5,9;53,3)	8,85 (5,9;19,8)	0,8
		p =	0,8	0,7	
МНП пг/мл	до 125	Sevo	10,9 (8,4;11,9)	9,4 (6,9;10,1)	0,043
		Iso	9,9 (8,4;11,9)	9 (6,9;11)	0,041
		p =	0,9	0,8	

* Sevo – наркоз севофлюраном; Iso – наркоз изофлюраном.

Следует обратить внимание на динамику концентрации кортизола. Это единственный гормон, величины которого достоверно различаются у оперированных в условиях севофлюрановой и изофлюрановой анестезии. При анестезии севофлюраном концентрация кортизола как перед операцией, так и в травматичный этап вмешательства на 30% ниже. Может создаться впечатление, что севофлюрановая анестезия лучше контролирует стресс-реакцию. Однако это опровергается приведенными выше фактами, свидетельствующими о кратковременности анальгетического эффекта этого наркотика

(5-я глава). Можно предположить также, что изофлюран обладает большим стресс-индуцированным влиянием на секрецию кортизола, чем севофлюран. Однако фактов, подтверждающих такое предположение, мы не имеем.

Материалы, представленные в таблице 6.2 и отражающие результаты метаболического статуса, позволяют выявить ряд фактов, касающихся особенностей респираторной механики, газообмена, метаболизма и общего энергобаланса при оперативных вмешательствах в условиях севофлюранового и изофлюранового наркоза.

Важным фактом является наличие только внутригрупповых (между этапами наблюдений) различий в анализируемых параметрах. Достоверных различий между группами больных, оперированных в условиях севофлюрановой и изофлюрановой анестезии, зарегистрировать не удастся. Использование обоих наркотиков сопровождается возрастанием напряжения двуокиси углерода к концу операции и повышением ее экскреции в условиях увеличенной минутной вентиляции, что логично связать с влиянием карбопневмоперитонеума. Все это позволяет прийти к заключению, что оба наркотика создают приблизительно одинаковые условия для формирования уровня метаболизма.

Однако во внутригрупповой динамике параметров газообмена удастся установить некоторые особенности.

Таблица 6.2

Оценка биомеханики дыхания, газообмена и метаболизма на этапах ЛХЭ в группах ингаляционной анестезии

Параметры	Норма	Агент*	Начало операции Me (Q25-Q75)	Конец Операции Me (Q25-Q75)	p =
1	2	3	4	5	6
f в мин.	8 - 15	Sevo	11,2 (11;13,1)	12,3 (11;13)	0,5
		Iso	12 (11;14)	11,57 (11;13)	0,6
		p =	0,4	0,4	
EtCO ₂ ммHg	27 - 38	Sevo	27,5 (26,5;34,5)	36 (30,5;44,5)	0,04
		Iso	28,9 (27;35,4)	34 (32;37,9)	0,05
		p =	0,3	0,5	

1	2	3	4	5	6
ДО, мл.	350 - 550	Sevo	525 (464,9;565,7)	554,1 (487;584,2)	0,1
		Iso	453,7(425,8;567,6)	461,24 (446;522)	0,8
		p =	0,5	0,8	
МОД, л/мин.	5 - 8	Sevo	6,12 (5,22;6,63)	6,36 (5,69;7,4)	0,034
		Iso	5,58(5,16;7,02)	6,24 (5,4;7,9)	0,086
		p =	0,3	0,4	
VO ₂ мл/мин	150 - 350	Sevo	282,9(180,6;436,6)	324,6 (167,6;435)	0,1
		Iso	212 (130,73;406,5)	416,6 (259;493,8)	0,023
		p =	0,8	0,8	
VO ₂ мл/мин/кг	1,5-3,8	Sevo	4,19(1,75;5,74)	4,21(2,47;6,74)	0,1
		Iso	2,39(1,24;4,8)	4,58(3,9;4,8)	0,019
		p =	0,4	0,4	
VCO ₂ мл/мин	100 - 250	Sevo	143(122,6;159,9)	183 (169,1;209,2)	0,00002
		Iso	125,9(107,2;152,5)	181,5 (151,9;2)	0,0018
		p =	0,2	0,8	
VCO ₂ мл/мин/кг	1,65-3,75	Sevo	1,82 (1,35;2,44)	2,34 (1,97;2,86)	0,0002
		Iso	1,8 (1,2;1,938)	2,26 (1,72;3,1)	0,015
		p =	0,7	0,4	
ВЭО ₂	28 - 83	Sevo	21,2(14,7;31,83)	22 (12;42,29)	0,6
		Iso	28,8 (18;50,7)	17,61 (15;22)	0,074
		p =	0,3	0,8	
ВЭСО ₂	33 -51	Sevo	35,17 (33;40,28)	29,15 (24;35,52)	0,0001
		Iso	38 (34,62;40,84)	27,59 (24;34)	0,0014
		p =	0,3	0,5	
РЭ ккал/сут	800 - 1500	Sevo	1899,8 (1248;2717,9)	2158,4 (1234,1;2979,2)	0,13
		Iso	1393 (893,3;2571,2)	2881,7 (1852;3062,3)	0,013
		p =	0,2	0,4	
ДК у.е.	0,6 – 1,1	Sevo	0,65 (0,39;0,88)	0,78 (0,46;1,31)	0,17
		Iso	0,67 (0,48;0,89)	0,71 (0,5;0,93)	0,5
		p =	0,4	0,3	
FiO ₂ , %	< 60	Sevo	36,5 (30,4;59,5)	35,1 (31,02;40,3)	1
		Iso	34,57 (26,8;49,7)	39,03 (33,2;48,3)	0,6
		p =	0,5	0,6	

* Sevo – наркоз севофлюраном; Iso – наркоз изофлюраном

При изофлюрановой анестезии имеет место увеличение потребления кислорода (VO₂, VO₂/кг) на фоне увеличенной экскреции двуокиси углерода (VCO₂, VCO₂/кг) при одинаковом уровне минутной вентиляции (МОД) и одинаковых значениях вентиляционного коэффициента по кислороду (ВЭО₂).

Однако снижение вентиляционного коэффициента по двуокиси углерода ($V\dot{E}CO_2$) и увеличение напряжения CO_2 в артериальной крови, о котором можно судить по возрастанию величины $EtCO_2$, свидетельствуют о снижении элиминации углекислоты при повышенном уровне потребления кислорода. Этим и можно объяснить факт достоверного повышения расхода энергии (РЭ) при изофлюрановом наркозе. Следует отметить, что это не отразилось на структуре газового метаболизма, т. к. дыхательный коэффициент (ДК) оставался неизменным.

Резюмируя результаты исследования гормонального и метаболического статуса больных, оперированных в условиях севофлюрановой и изофлюрановой анестезии, можно констатировать преобладание активности симпатических стимулов, обеспечивающих активацию стресс-гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового происхождения при наличии готовности к активизации, при необходимости, функции щитовидной железы.

Состояние метаболического статуса во многом зависело от наличия карбопневмоперитонеума и проявлялось феноменом повышенного напряжения двуокиси углерода в конечной фракции выдоха и увеличением его экскреции к концу операции.

Из особенностей гормонального и газового гомеостаза при севофлюрановой и изофлюрановой анестезии следует отметить существенно меньшее увеличение плазменной концентрации кортизола при севофлюрановой анестезии, а также увеличение потребления кислорода и связанное с ним увеличение расхода энергии при изофлюрановой анестезии к концу операции.

Данные о гормональном и метаболическом статусе в группах больных, оперированных в условиях ингаляционной анестезии, усиленной применением лорноксикама, представлены в таблицах 6.3 и 6.4.

Анализ материалов, приведенных в таблице 6.3, позволяет констатировать, что усиление анальгетического эффекта севофлюрана применением лорноксикама существенно не изменило структуру гормонального паттерна. В конце операции сохранялось увеличение кортизола, АКТГ, Т4, уровня глю-

kozy и снижение МНП. Изменения коснулись лишь пролактина и тироксина. При использовании лорноксикама их концентрации в конце операции снижались и становились незначимыми различия, которые присутствовали у больных, оперированных в условиях только севофлюрановой анестезии.

Материалы, представленные в таблице 6.4, демонстрируют данные метаболизма и энергообмена в выделенных группах.

Они свидетельствуют о том, что усиление аналгезии при севофлюрановой анестезии нивелирует различия в большинстве параметров респираторной механики и газообмена, которые наблюдались на этапе операции в условиях севофлюрановой анестезии. Этот факт имеет определенное практическое значение, т. к., во-первых, указывает на причины возникновения сдвигов в величинах параметров респираторной механики и газообмена во время операции в условиях севофлюрановой анестезии, во-вторых, открывает пути к их коррекции.

Таблица 6.3

Гормональный паттерн в выделенных группах

Параметры	Норма	Группа больных*	Начало операции Me (Q25-Q75)	Конец операции Me (Q25-Q75)	p =
1	2	3	4	5	6
ТТГ МЕ/л	0,23 - 3,4	I (n=34)	1,15(0,86;1,7)	1,53 (1,2;2,25)	0,012
		II (n=12)	1,2 (0,77;1,58)	1,34 (0,68;1,99)	0,2
		p =	0,6	0,67	
Т4 пмоль/л	10 - 35	I (n=34)	16,2 (12,7;19,1)	21,15(16,8;24,9)	0,00001
		II (n=12)	12,4 (12;13)	15,9 (12,5;17,7)	0,04
		p =	0,06	0,03	
ТЗнмоль/л	1,2-3,2	I (n=34)	1,6 (1,4;1,83)	1,65 (1,4;1,96)	0,4
		II (n=12)	1,4 (1,3;1,6)	1,5 (1,4;1,8)	0,2
		p =	0,2	0,4	
Пролактин мМЕ/л	67-726	I (n=34)	1435,4 (990;1750)	1755,6(1283;2725,6)	0,04
		II (n=12)	1719,1 (832,3;2605,9)	1225,5(574,4;1876,7)	0,1
		p =	0,9	0,3	
ФСГ мМЕ/л	1,8-11,3	I (n=34)	8,1 (4,4;24,7)	7,3 (3,8;21,7)	0,1
		II (n=12)	6,6 (3,5;9,7)	5,1 (2,9;7,3)	0,1
		p =	0,6	0,5	

1	2	3	4	5	6
ЛГ мМЕ/л	1,1 – 8,7	I (n=34)	3,8 (2,3;6,09)	2,6 (1,5;5,4)	0,26
		II (n=12)	1,65 (0,9;2,4)	1,4 (1,2;1,9)	0,28
		p =	0,2	0,15	
Кортизол моль/л	140- 600	I (n=34)	551,6 (412;741,2)	1564 (750;2020)	0,000006
		II (n=12)	535,3 (313,1;589)	733,1 (702,7;756,8)	0,009
		p =	0,5	0,01	
СТГ мМЕ/л	20	I (n=34)	2,5 (0,35;8,9)	8,85 (4,4;12,8)	0,09
		II (n=12)	1,3 (0,35;6,5)	4,2 (3,1;8,2)	0,5
		p =	0,09	0,1	
АКТГ пг/мл	8,3-57,8	I (n=34)	56,2 (5;147)	245,4 (177;347)	0,0014
		II (n=12)	15 (4,8;117,55)	201,2 (121,6;277,6)	0,01
		p =	0,4	0,7	
Лактат ммоль/л	0,6-2,4	I (n=34)	2,0 (1,82;2,3)	2,2 (1,91;2,4)	0,2
		II (n=12)	2,05 (1,88;2,1)	2,1 (1,84;2,25)	0,2
		p =	0,7	0,8	
Глюкоза ммоль/л	3,5-6,1	I (n=34)	4,6 (4,1;5,5)	5,9 (5,4;6,5)	0,007
		II (n=12)	4,5 (4,3;5,6)	5,85 (5,4;6,6)	0,01
		p =	0,8	0,9	
Лептин нг/мл	2-11,1	I (n=34)	8,3 (5,8;51,5)	8,85 (5,7;9,9)	0,8
		II (n=12)	12,4 (7,0;53,1)	7,7 (4,95;9,6)	0,4
		p =	0,9	0,6	
МНП пг/мл	до 125	I (n=34)	10,9 (8,4;11,9)	9,4 (6,9;10,1)	0,043
		II (n=12)	10,1(9,8; 11,9)	9,1(8,7;9,9)	0,05
		p =	0,6	0,7	

* I – Наркоз севофлюраном; II – наркоз изофлюраном + лорноксипамом

I – I – I – I –

Газообмен и энергообмен в выделенных группах

Параметры	Норма	Группа больных	Наркоз Ме (Q25-Q75)	Операция Ме (Q25-Q75)	p =
f в мин.	8 - 15	I (n=34)	11,2 (11;13,1)	12,3 (11;13)	0,5
		II (n=12)	12,5 (10,86;14,38)	11,11 (11;13)	0,46
		p =	0,4	0,7	
EtCO ₂ ммНг	27 - 38	I (n=34)	27,5 (26,5;34,5)	36 (30,5;44,5)	0,04
		II (n=12)	27 (26;35,4)	34 (32;41)	0,05
		p =	0,7	0,8	
ДО, мл.	350 - 550	I (n=34)	525 (464,9;565,7)	554,1 (487;584,2)	0,1
		II (n=12)	599,2(528,4;638,9)	569,2 (487;598,6)	0,67
		p =	0,08	0,6	
МОД, л/мин.	5 - 8	I (n=34)	6,12 (5,22;6,63)	6,36 (5,69;7,4)	0,034
		II (n=12)	6,63 (6,29;7,43)	6,88 (6,36;7,12)	0,88
		p =	0,08	0,3	
VO ₂	150 - 350	I (n=34)	282,9(180,6;436,6)	324,6 (167,6;433)	0,1
		II (n=12)	314,2(205,7;439,9)	221,8(166,1;399,2)	0,4
		p =	0,7	0,4	
VO ₂ /кг	1,5-3,8	I (n=34)	4,2(1,75;5,74)	4,2(2,47;6,74)	0,1
		II (n=12)	4,81 (1,95;6,39)	3,46 (2,68;4,2)	0,4
		p =	0,5	0,38	
VCO ₂	100 - 250	I (n=34)	143(122,6;159,9)	183 (169,1;209,2)	0,00002
		II (n=12)	154,1(126,7;179,1)	173 (163,5;188,67)	0,12
		p =	0,3	0,4	
VCO ₂ /кг	1,65- 3,75	I (n=34)	1,82 (1,35;2,44)	2,34 (1,97;2,86)	0,0002
		II (n=12)	1,92 (1,54;2,54)	2,01 (1,9;2,73)	0,12
		p =	0,3	0,3	
ВЭО ₂	28 - 83	I (n=34)	21,2(14,7;31,83)	22 (12;42,29)	0,6
		II (n=12)	23,9 (15,63;40,62)	28,2 (21,36;42,33)	0,88
		p =	0,6		
ВЭСО ₂	33 -51	I (n=34)	35,17 (33;40,28)	29,15 (24;35,52)	0,0001
		II (n=12)	40,28(34,94;44,61)	34,3(29,93;36,33)	0,03
		p =	0,5	0,3	
РЭ ккал/сут	800 - 1500	I (n=34)	1899,8 (1248;2717,9)	2158,4 (1234,1;2979,2)	0,3
		II (n=12)	2181,5 (1369,7;2750,1)	1488,4 (1230,4;2495,1)	0,4
		p =	0,5	0,16	
ДК у.е.	0,6 – 1,1	I (n=34)	0,65 (0,39;0,88)	0,78 (0,46;1,31)	0,17
		II (n=12)	0,64 (0,49;0,69)	1,09 (0,58;1,31)	0,2
		p =	0,9	0,3	
FiO ₂ , %	< 60	I (n=34)	36,5 (30,4;59,5)	35,1 (31,02;40,3)	1
		II (n=12)	36,28 (21,56;5)	32,1 (23,79;40,4)	0,4
		p =	0,9	0,5	

* I – Наркоз севофлюраном;

II – наркоз севофлюраном + лорноксикамом

6.2 Особенности механизмов реализации адаптивных реакций гемодинамики при критических состояниях

Несколько предварительных замечаний. Об особенностях механизмов реализации адаптивных реакций мы судили на основании тесноты корреляционных связей маркеров эндокринно-метаболического ответа и спектральных параметров variability РС, АПМ, УО и САД.

Поскольку было установлено, что в динамике величин концентрации гормонов и параметров метаболизма у больных, оперированных в условиях севофлюрановой и изофлюрановой анестезии, существенных различий не наблюдается, мы посчитали возможным анализировать корреляционные связи, не учитывая вид анестезии. Однотипность и однонаправленность изменений анализируемых параметров до операции и во время вмешательства было основанием для анализа корреляционных связей без разделения их на этапы исследования.

Корреляционные связи гемодинамических параметров, спектральных характеристик их variability, а также величин гормональных и метаболических изменений, зарегистрированные нами в условиях наркоза и операции, продемонстрировали многообразие вариантов. В связи с этим представлялось необходимым определить критерии оценки уровня их значимости при обсуждении механизмов проявления адаптивных реакций.

Традиционно более значимыми считались связи, характеризующиеся более высоким коэффициентом корреляции. Причем анализу подвергались лишь связи высокой тесноты с коэффициентом корреляции, превышающим 0,59. Учитывался также вектор корреляционной связи (положительный, отрицательный).

Очевидно, что более значимыми представлялись связи гемодинамических, гормональных и метаболических параметров с общей стационарной плотностью спектра, чем с СП в отдельных частотных диапазонах, т. к. она отражала все сумму энергии, затраченной на variability каждого из параметров.

Спектральная плотность в отдельных частотных диапазонах при отсутствии корреляционных связей с общей СП трактовалось нами как дополнительный признак, позволяющий получить представление о тенденции изменений в механизмах регулирования адаптивных реакций в условиях анестезии и оперативного вмешательства.

Наибольшее внимание обращалось на тесноту корреляционных связей спектральных характеристик variability, а также величин гормональных и метаболических параметров с истинными (традиционными) величинами РС, УО, АПМ и САД, т. к. именно они отражают истинное состояние гемодинамического гомеостаза.

Очевидно, что адаптивные реакции при критических состояниях присутствуют в рамках общей системной реакции организма.

Известно [55] [124] [123], что на любую стрессовую ситуацию организм отвечает неспецифической системной реакцией, носящей название синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) или системной воспалительной реакции (СВР). В общих чертах схема СВР может быть представлена в следующем виде.

На воздействие инициирующего стресс агента прежде всего активируется иммунная система. Пусковым механизмом СВР служит активизация парасимпатической системы. Под влиянием ацетилхолина в эндотелии увеличивается продукция цитокинов (интралейкины – IL, фактор некроза опухоли – TNF α и др.), оксида азота (NO) и других медиаторов воспаления. Попадая в кровоток, они активируют комплемент C₅, способствуют секвестрации полинуклеаров и последующему прогрессированию СВР.

В крови увеличивается концентрация медиаторов, влияющих на состояние сосудистого тонуса (гормоны) и, как следствие этого, на сдвиги в метаболизме, что и является пусковым моментом проявления адаптивных реакций, в реализации которого, как было указано выше, наряду с парасимпатической активностью начинает проявляться уже активность симпатической нервной системы.

Различные варианты корреляционных связей изучаемых нами гемодинамических параметров с частотными характеристиками их variability, а также с величинами параметров гормонального и метаболического статуса представлены в приложении в таблицах 1.1 и 1.3.

В таблице 1.1 приведены данные о корреляционных связях истинных величин гемодинамических параметров с параметрами гормонального и метаболического статуса.

Материалы, приведенные в таблице, позволяют выявить ряд особенностей variability истинных величин гемодинамических параметров с учетом уровня гормонального и метаболического статуса наблюдаемых больных.

Ранее (5-я глава) мы уже установили, что наркоз и операция сопровождаются достоверным увеличением амплитуды пульсации микрососудов (АПМ) и частоты сердечных сокращений (уменьшение интервала RR ЭКГ) на фоне сниженного среднего артериального давления (САД).

Материалы, приведенные в таблице, позволяют видеть, что эти изменения тесно коррелируют с увеличением содержания в крови кортизола, тироксина, АКТГ и снижением концентрации мозгового натрийуретрического пептида (МНП). Концентрация ряда параметров гормонального и метаболического статуса (СТГ, ДК) сохраняется на уровне нормальных величин и, несмотря на высокие коэффициенты корреляции, не оказывает влияния на variability гемодинамических параметров, во всяком случае, у наблюдаемых нами больных. Не исключено, что при увеличении агрессивности иницирующего стресс агента они могут достоверно изменяться и влиять на состояние гемодинамического статуса в соответствии с уровнем тесноты корреляционной связи и вектора коэффициента корреляции.

Увеличение АПМ происходит на фоне повышения секреции тироксина (высокая положительная корреляционная связь). Выше мы уже указывали, что концентрация этого гормона находится под контролем тиреотропного гормона гипофиза, который обычно активизируется в стрессовых ситуациях. Повышение содержания в крови тироксина сопровождается существенным увеличени-

ем скорости обменных процессов. Естественным ответом гемодинамики в такой ситуации должна быть активизация периферического кровотока.

Поддержание ударного объема происходит на фоне повышения плазменного содержания тироксина, кортизола и снижения МНП. Плазменная концентрация которых является мерой тяжести стрессовой ситуации. Учитывая физиологические эффекты кортизола и тироксина, следует отметить, что их отрицательная корреляционная связь с УО предполагает уменьшение ударного объема. Однако на нашем материале это не подтверждается. Ударный объем не отличался от нормальных значений. Объяснение этому парадоксу нужно искать в особенностях корреляционной связи УО с мозговым натрийуретическим пептидом (МНП). Мы уже указывали, что МНП участвует в регуляции насосной функции сердца и четко реагирует на повышение напряжения, развиваемое левым желудочком сердца.

В наших наблюдениях отмечается достоверное снижение этого гормона. Поэтому весьма тесная отрицательная корреляционная связь ($R = -0,9$) МНП с УО, по-видимому, нивелирует отрицательное влияние повышенных концентраций тироксина и кортизола на величину ударного объема.

САД демонстрирует отрицательную корреляционную связь с адренокортикотропным гормоном (АКТГ). АКТГ – один из основных гормонов гипофиза, осуществляющий широкий спектр контроля секреции многих гормонов, которые участвуют в эндокринно-метаболическом ответе в стрессовой ситуации. Он так же, как и кортизол, является мерой тяжести стресс реализующего агента. На нашем материале этот гормон так же, как и кортизол, существенно превышает нормальные значения, особенно на этапе оперативного вмешательства. Факт снижения САД может быть объяснен стрессовой ситуацией. Однако интраоперационная гипотония у наблюдаемых нами больных имеет более сложный генез, обусловленный своеобразием механизмов, реализующих адаптивные реакции. На интерпретации данного феномена мы остановимся позднее.

Сердечный ритм (РС) демонстрирует отрицательную корреляционную связь с соматотропным гормоном (СТГ), что и объясняет некоторое увеличение ЧСС во время операции. Однако следует учитывать, что величины СТГ не выходят за пределы нормальных значений и не реагируют на повышение агрессивности стресса. Поэтому увеличение ЧСС едва ли можно связывать с влиянием этого гормона.

Суммируя результаты обсуждения корреляционных связей истинных параметров гемодинамики с параметрами гормонального статуса, можно прийти к заключению, что состояние гемодинамического статуса находится под непосредственным влиянием гипоталамо-гипофизарной системы, в частности, гормонов щитовидной железы (Т4) и надпочечника (кортизол), которые, в свою очередь, находятся под контролем адренкортикотропного гормона (АКТГ).

Поскольку реализация адаптивных реакций гемодинамики связана с механизмами, обеспечивающими уровень их вариабельности, было необходимо установить связь гормонального статуса со спектральными характеристиками вариабельности основных гемодинамических параметров. Эти данные представлены в таблице 1.1, где приведены корреляционные связи стационарной общей плотности спектра вариабельности гемодинамических параметров и параметров гормонального статуса. Корреляционных связей СП с параметрами метаболического статуса не зафиксировано.

Обращают на себя внимание несколько фактов.

Наибольшее число гормонов принимают участие в регуляции вариабельности ударного объема и амплитуды пульсации микрососудов, отражающей уровень периферического сосудистого сопротивления. Этот факт легко объяснить, если учесть, что УО и АПМ являются центральными звеньями системной гемодинамики, осуществляющей формирование потока крови (УО) и его размещение в зоне микроциркуляции (АПМ), что и подтверждается наличием положительных корреляционных связей. Причем наибольшую реакцию на стресс проявляют тироксин и кортизол. По нашим данным, только

эти гормоны реагируют на повышение агрессивности, инициировавшего стрессовую реакцию: их концентрация достоверно возрастает на травматическом этапе вмешательства. Кроме того, кортизол является единственным гормоном, содержание которого в крови выходит за пределы нормальных значений. Концентрация остальных гормонов находится в пределах нормальных величин и не различается на этапах наблюдения.

Наибольшее число корреляционных связей УО и АПМ наблюдается в высокочастотных диапазонах (P_3 и P_4), что указывает на преобладание механизмов баро- и объемной регуляции. Причем наличие более высоких коэффициентов корреляции в самом высокочастотном диапазоне (P_4) свидетельствует о большей роли механизмов объемного (парасимпатического) регулирования.

Положительная корреляционная связь кортизола и тироксина с УО и АПМ становится более понятной с учетом факта связи этих гормонов с активацией вариабельности УО и АПМ в низкочастотном диапазоне (P_2).

Данный феномен, по нашим представлениям, связан с особенностями механизмов, реализующих регуляцию периферического кровообращения, в частности, с включением в кровоток резервных капилляров. Более подробные комментарии к этому феномену приведены ниже.

Корреляционные связи САД и сердечного ритма с СП крайне бедны и труднообъяснимы.

Положительная корреляционная связь СП среднего артериального давления с концентрацией соматотропного гормона (СТГ) может быть объяснена свойством этого гормона повышать резистентность гомеостаза больного к стрессовому воздействию. Естественно, что в таком случае включаются механизмы компенсации, а это неизбежно сопровождается активацией вариабельности САД и увеличением СП, особенно в самом высокочастотном диапазоне, поскольку, как было отмечено выше, именно в нем реализуются основные адаптивные реакции.

Отрицательную связь вариабельности САД в самом низкочастотном диапазоне (P_1) объяснить еще труднее. Можно предположить, что, поскольку активизация вариабельности в этом диапазоне связана с эндотелиальной реакцией, в частности, с повышением концентрации оксида азота с его сильным расслабляющим действием на тонус микрососудов, то это и может быть причиной снижения резистентности организма к стрессорному воздействию. Однако убедительных фактов, подтверждающих это предположение, мы не имеем.

Наличие положительной корреляционной связи вариабельности ритма сердца (РС) с дыхательным коэффициентом (ДК) можно предположительно объяснить влиянием кортизола (табл. 1.5, приложения), который, как известно, способствует увеличению в крови концентрации глюкозы. Однако следует заметить, что, поскольку величины ДК находятся в диапазоне нормальных значений и не реагируют на увеличение стресс иницирующего агента, то, несмотря на относительно высокий коэффициент корреляции, роль этого параметра в проявлении адаптивных реакций нужно признать малозначимой.

Таким образом, можно констатировать, что основные компенсаторные механизмы, реализующие адаптивные реакции гемодинамики при оперативном лечении холецистита, направлены в основном на регуляцию ударного объема и амплитуды пульсации микрососудов, а основными гормонами, реализующими эти механизмы, являются кортизол и тироксин.

Нужно отметить, что секреция этих гормонов находится под контролем гипофиза и под влиянием как симпатических, так и парасимпатических стимулов.

Выше мы уже упоминали, что ряд авторов [47] [49] [78] отмечали связь повышенной активности вариабельности гемодинамических параметров в диапазоне P_2 с включением в кровоток резервных (нефункциональных) капилляров, что неизбежно должно привести к увеличению объема микроциркуляторного русла и при стабильном сердечном выбросе – к снижению периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). А это должно выразить-

ся в повышении АПМ. Подтверждение данному заключению можно найти и на нашем материале (табл. 1.3).

Отмечаются весьма тесные положительные корреляционные связи активности флюктуаций УО и АПМ в диапазоне P_2 . Если учесть факт увеличения УО и снижения ОПСС (увеличение АПМ) в условиях наркоза и операции (табл. 1.5), то станет очевидным, что единственно возможным объяснением этого феномена является предположение о расширении микроциркуляторного русла за счет включения в кровоток резервных капилляров. В противном случае (при переполнении русла микроциркуляции) периферическое сосудистое сопротивление не только не понизилось бы, а неизбежно увеличилось. В последнее время в литературе появляются публикации о попытках измерения величины объема микрососудистого бассейна. Так, Б.Д. Зислин с соавторами [41], сравнивая результаты периферического кровообращения в условиях традиционной и высокочастотной струйной искусственной вентиляции легких (ВЧС ИВЛ) в торакальной хирургии, зарегистрировали при ВЧС ИВЛ увеличение кровенаполнения периферии более чем в два раза, а при включении режима СРАР – более чем в три раза.

Подобный механизм реализации адаптивных реакций гемодинамики (увеличение УО и снижение ОПСС) создает уникальные условия для тканевого газообмена (повышенный приток крови при увеличении площади диффузии), что должно сопровождаться увеличением потребления кислорода при стабильном коэффициенте экстракции.

В свете этих данных возникает необходимость в некотором изменении наших представлений о снижении САД в условиях наркоза и операции. Связь увеличенной секреции АКТГ с интраоперационной гипотонией сомнений не вызывает. Однако оценка этой связи, по нашему мнению, должна быть несколько иной. Приведенные выше факты, освещающие механизмы реализации адаптивных реакций вариабельности УО и АПМ, позволяют оценивать снижение САД на этапе операции как позитивное, а не негативное явление. Оно связано не только с увеличением агрессивности стрессового воздействия

и влиянием повышенной секреции АКТГ, но и с механизмом перестройки периферического кровообращения. Поэтому правильнее оценивать этот феномен как ответ на снижение ОПСС вследствие увеличения емкости периферического сосудистого русла при повышенной перфузии.

Метаболический статус не проявил существенного влияния на механизмы, реализующие адаптивные реакции гемодинамики. Он лишь продемонстрировал некоторые особенности газообмена при изофлюрановой анестезии. Отмечается увеличение потребления кислорода ($\dot{V}O_2$, $\dot{V}O_2/\text{кг}$) на фоне увеличенной экскреции двуокиси углерода ($\dot{V}CO_2$, $\dot{V}CO_2/\text{кг}$) при одинаковом уровне минутной вентиляции (МОД) и одинаковых значениях вентиляционного коэффициента по кислороду ($V\dot{E}O_2$).

При изофлюрановой анестезии отмечается также снижение вентиляционного коэффициента по двуокиси углерода ($V\dot{E}CO_2$) и увеличение напряжения CO_2 в артериальной крови, о чем можно судить по возрастанию величины $EtCO_2$, свидетельствующему о снижении элиминации углекислоты при повышенном уровне потребления кислорода. Этим и можно объяснить факт достоверного повышения расхода энергии (РЭ) при изофлюрановом наркозе, что, однако, не отразилось на структуре газового метаболизма, т. к. дыхательный коэффициент (ДК) оставался неизменным.

Следует отметить, что повышение спектральной плотности вариабельности параметров метаболического статуса ограничивается только отдельными частотными диапазонами и не отражается на общей стационарной СП (табл. 1.3, приложения).

Данный вариант механизмов, реализующих адаптивные реакции, целесообразно рассматривать как резерв адаптации. Не исключено, что эти параметры могут включиться в реакцию при дальнейшем прогрессировании стрессовой ситуации. Эта группа механизмов отличается от группы основных механизмов лишь несколько большим разнообразием участвующих в адаптивных реакциях гормонов (трийодтиронин, пролактин). Однако основными действующими гормонами остаются тироксин и кортизол.

В данном варианте адаптивных реакций присутствуют уже механизмы, инициированные некоторыми параметрами метаболического статуса.

Прокомментируем лишь взаимосвязи величин тех параметров метаболического статуса и некоторых гормонов, которые реагировали на увеличение агрессивности стрессового агента. К ним относятся: увеличение экскреции двуокси углерода ($VCO_2/кг$), демонстрирующее положительную корреляционную связь с УО и отрицательную связь с САД, и увеличение концентрации кортизола (положительную корреляционную связь с ритмом сердца).

Корреляционные связи двуокси углерода, вероятнее всего, обусловлены гиперметаболической реакцией, всегда сопутствующей стрессовой ситуации. В условиях гиперметаболизма при отсутствии серьезных нарушений сократительной способности миокарда логично ожидать увеличения ударного объема. Что же касается отрицательной связи САД с $VCO_2/кг$, то в этом случае, по-видимому, проявляется уже описанный нами механизм снижения САД в условиях повышенной перфузии и увеличенной емкости микроциркуляторного русла, что имеет место в наших наблюдениях.

Положительная корреляционная связь увеличения концентрации кортизола с увеличенной частотой сердечных сокращений (уменьшение интервала RR) подтверждается на нашем материале достоверным увеличением частоты сердечных сокращений .

Несомненный интерес представляет анализ динамики энтропии. Имеющиеся в нашем распоряжении факты позволяют считать динамику энтропии механизмом реализации адаптивных реакций, который нужно рассматривать с нескольких сторон: как фактор, влияющий на расход энергии в реализации вариабельности гемодинамики, и как фактор, влияющий на проявление основных (гормональных) механизмов адаптационного процесса (рис. 7).

То, что показатель энтропии отражает уровень функционирования вариабельного процесса адаптивных реакций, однозначно признается всеми исследователями. Однако динамика энтропии оценивается по-разному. Некоторые авторы [2] полагают, что уменьшение величины энтропии или отсут-

ствие ее реакции демонстрирует ригидность, снижение степени свобод variability гемодинамических параметров. А это сопровождается повышенной затратой энергии на реализацию адаптивных реакций. Не отрицая в принципе справедливость такого толкования, мы несколько иначе трактуем данный феномен. Мы полагаем, что снижение энтропии, наоборот, является фактором, ограничивающим расход энергии на реализацию адаптивных реакций (рис. 4.3).

Достоверное снижение величины энтропии в variability УО и САД при наличии отрицательной корреляционной связи с уровнем кортизола и АКТГ препятствовало значительному снижению ударного объема и САД в ответ на повышение концентрации этих гормонов. Ударный объем не отличался, а уровень снижения САД составил не более 22% (табл. 1.1 и 1.2 приложения), что, несомненно, ограничивало расход энергии на обеспечение variability этих параметров.

При весьма тесной положительной корреляционной связи РС с повышением концентрации глюкозы, обусловленным гиперметаболической реакцией гомеостаза, логичным было ожидать в целях преодоления тахикардии активизацию (повышение величины) энтропии, однако этого не произошло. Отсутствие реакции энтропии не препятствовало возрастанию концентрации глюкозы, а интервал RR сократился всего на 12%, что создало условия для экономии энергии на обеспечение variability сердечного ритма (табл. 1.7 и 1.8 приложения).

Следует обратить внимание на следующий интересный факт. На нашем материале не удалось зарегистрировать ни одного случая достоверного повышения величины энтропии (табл. 1.7 приложения). Независимо от гормонального фона, обеспечивающего реализацию адаптивных реакций всех изучаемых гемодинамических параметров, было зарегистрировано три эпизода снижения уровня энтропии и семь эпизодов, в которых величина энтропии оставалась в пределах нормальных значений. Наиболее вероятным предположением, объясняющим этот феномен, является недостаточная агрессив-

ность инициировавшего стресс агента. С этих позиций энтропию можно рассматривать как резервный механизм, дополняющий эффекты реакции гипоталамо-гипофизарного механизма регуляции гемодинамики в случаях повышенной агрессивности стрессовой ситуации (рис. 4.3).

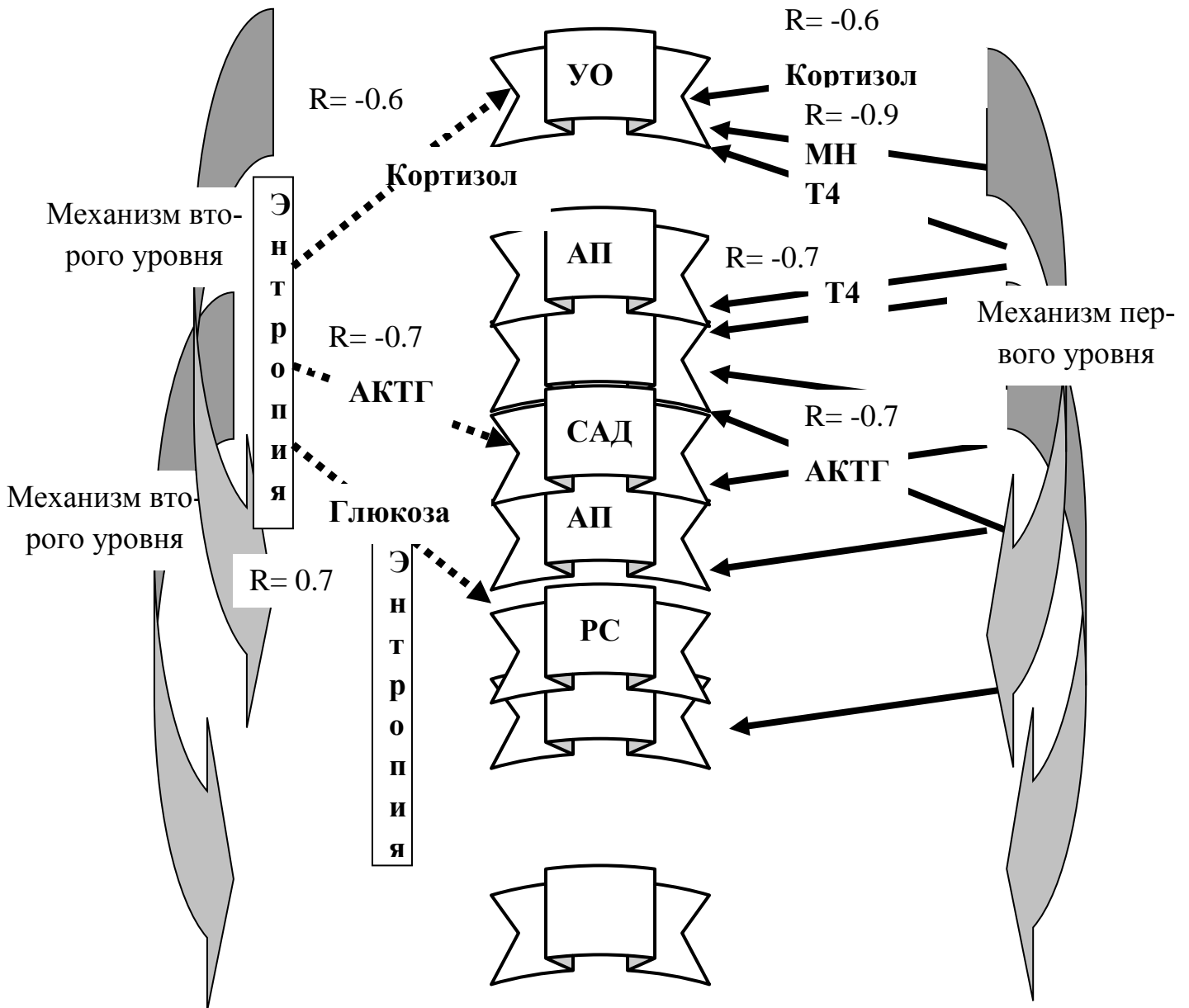


Рис. 4.3. Механизмы реализации адаптивных реакций гемодинамики

Корреляционный анализ связей гемодинамических параметров с механизмами, реализующими их адаптивные реакции, выявил важную закономерность: многогранность и разную направленность этих механизмов.

Причем некоторые механизмы действуют синергично, суммируя, а возможно, и потенцируя влияние каждого из них. Например, воздействие повышенных концентраций тироксина и кортизола на вариабельность амплитуды пульсации микрососудов (табл. 1.3 и 1.4). Некоторые механизмы снижают проявление эффектов каждого из них, создавая своеобразный «баланс противовесов». Характерным примером такого баланса могут быть адаптивные реакции ударного объема. Депрессивное влияние повышенных концентраций кортизола и тироксина уравнивается снижением содержания натрийуретрического гормона, что предупреждает депрессию УО.

Конечный эффект вариабельного процесса гемодинамических параметров зависит от соотношения выраженности и продолжительности действия каждого из механизмов, реализующих адаптивные реакции.

Резюме

Проведенное исследование позволило выявить основные механизмы реализации адаптивных реакций гемодинамики при оперативном вмешательстве умеренной агрессивности.

При возникновении стрессовой ситуации главным механизмом реализации адаптации гемодинамики является активизация функции гипоталамо-гипофизарной системы, сопровождающаяся повышением секреции АКТГ, активирующей функцию щитовидной железы и надпочечника с выделением в системный кровоток повышенных концентраций кортизола и тироксина.

Эти гормоны в основном обеспечивают регуляцию адаптивных реакций ударного объема и амплитуды пульсации микрососудов, в меньшей степени – регуляцию среднего артериального давления и практически не участвуют в регуляции ритма сердца, что объясняется отсутствием необходимости в регуляции РС, т. к. он у наблюдаемых нами больных, за исключением незначительно-

го увеличения ЧСС, не реагирует на возникновение стрессовой ситуации. Это обстоятельство имеет важное научное и практическое значение, т. к., в отличие от физиологических условий (у здоровых людей), свидетельствует о малой информативности вариабельности РС в условиях патологии.

Основной особенностью механизмов, реализующих адаптивные реакции гемодинамики, является смещение пика вариабельности всех изучаемых параметров в сферу высокочастотных (P_3 , P_4) диапазонов, что указывает на преобладание механизмов вегетативного (симпатического и парасимпатического) регулирования и относительной слабости механизмов гуморально-метаболического регулирования.

Результаты проведенных исследований позволили выявить ряд неизвестных ранее фактов, заставивших несколько изменить наши представления о некоторых механизмах реализации адаптивных реакций гемодинамики при стрессовых ситуациях.

Было выявлено два важных факта. Несмотря на прессорные эффекты кортизола и тироксина, общее периферическое сосудистое сопротивление не повышается, а снижается (увеличивается АПМ) и совершенно не проявляется депрессивное влияние стрессовой ситуации (увеличение концентрации гормонов) на величину ударного объема. Она не снижается. Корреляционный анализ связей УО и АПМ со спектральными характеристиками вариабельности этих параметров позволил найти объяснение данному феномену.

Отсутствие депрессивного влияния увеличенных концентраций кортизола и тироксина на величину УО (отрицательная корреляционная связь) компенсировалось высокой отрицательной корреляционной связью сниженного содержания мозгового натрийуретического пептида.

Отсутствие прессорного влияния этих гормонов на периферическое сосудистое сопротивление, как нами было установлено, обусловлено увеличением микрососудистого русла при повышенном притоке крови (увеличенный УО) не за счет его переполнения, а за счет включения в кровоток дополнительных (резервных) капилляров.

В связи с таким толкованием генеза снижения ОПСС (увеличения АПМ) несколько корректируется оценка факта снижения в стрессорной ситуации среднего артериального давления. Традиционная негативная оценка интраоперационной гипотонии, обусловленной стрессовой ситуацией (повышением секреции АКТГ), должна быть несколько скорректирована, поскольку может объясняться упомянутым выше феноменом увеличения микрососудистого русла в условиях сниженного ОПСС и стабильного и/или увеличенного уровня УО. При таком толковании умеренная гипотония может быть оценена как позитивное явление.

Результаты проведенного исследования позволили уточнить роль энтропии в регуляции адаптивных реакций. Более низкая в сравнении с гормональным фоном чувствительность энтропии к агрессивности стрессового воздействия позволяет считать ее некоторой мерой тяжести стресса и видеть в ней резервный механизм, дополняющий эффект основного гормонального механизма в регуляции адаптивных реакций в случаях высокой агрессивности стрессовой ситуации.

Заключение

На протяжении последних десятилетий в анестезиологии-реаниматологии используется набор ряда параметров гемодинамики, долго считавшийся исчерпывающим для того, чтобы оценить тяжесть состояния пациента, в идеальном варианте определить вероятную опасность для него и даже предвидеть вероятный исход. К таковым относят артериальное давление, ритм сердца (ЧСС), насыщение крови кислородом, центральное венозное давление (ЦВД), градиент температуры, почасовой диурез. Однако в настоящее время поддержание этого набора параметров в референтных границах если и свидетельствует о вероятности благополучного проведения анестезии и оперативного вмешательства, то не дает таких же гарантий того, что в послеоперационном периоде не возникнет неблагоприятный сценарий развития событий и не наступит летальный исход.

Возникла новая объективная реальность, которая требует использования новых переменных, отражающих представление о глобальной перфузии, доставке кислорода к тканям, уровне микроциркуляции как ведущего процесса жизнедеятельности.

Попытки сделать мониторинг более инвазивным (агрессивным) оправданы в узких разделах анестезиологии-реаниматологии, таких как кардиохирургия, тогда как в других риск травматизации может быть чрезмерным (например, в акушерстве) или даже недопустимым в принципе, (при обследовании здоровых лиц, в спортивной медицине).

Существует принципиально другой подход к мониторингу: развитие максимально неинвазивных методов, которые лишены приведенных недостатков инвазивных технологий. Успешно применяется в ряде клиник доплерография. Однако чрезпищеводную доплерографию невозможно использовать дискретно при длительном мониторинге, поскольку данный вариант не соответствует самому определению мониторинга гемодинамики.

Достаточно давно известен биоимпедансный вариант оценки центральной гемодинамики, который получил развитие в последние годы в технологии биореактанса. Однако для того, чтобы называть мониторинг действительно глубоким, должна быть возможность проникнуть еще глубже в процессы гемодинамики, необходимо отслеживать процессы, которые отражают состояние регуляторных механизмов (например, барорецепторной функции). Известно, что сдвиги регуляции часто опережают клинику, поэтому их можно назвать преклиническими. Иначе говоря, для анестезиолога важно знать не только уровень артериального давления, но и его гемодинамическое содержание (динамическую составляющую), а также его вегетативное обеспечение.

Для оценки вегетативного статуса чаще всего применяют методику оценки вариабельности гемодинамических параметров, для чего чаще используют вариабельность ритма сердца и артериального давления, реже – амплитуду пульсации фотоплетизмограммы, еще реже – амплитуду ударного объема.

В данном исследовании с помощью комплексного гемодинамического мониторинга, позволяющего через вариабельность сердца по частоте (ВРС), вариабельность сердца по объему (ВУО), вариабельность гемодинамики по давлению (ВСАД) и вариабельность микрососудов по амплитуде пульсации (ВАПМ) оценить степень вариабельности гемодинамики.

Проведенное нами исследование дало основание для получения целого ряда обобщений в области физиологии и патофизиологии применительно к здоровым, а также критическим пациентам до, во время и после анестезии и операции. К ним относится выделение типовых патологических процессов регуляции ритма сердца, артериального давления, ударного объема и амплитуды пульсации микрососудов (регуляции частоты, давления, объема и тканевой перфузии).

Впервые проведено сопоставление сведений о состоянии этих видов регуляции у больных и здоровых (возрастной аспект).

Влияние возрастного фактора на регуляцию гемодинамики

Исследование возрастных особенностей у здоровых людей предпринималось для оценки мало освещенных в литературе возрастных различий в механизмах регуляции ударного объема и амплитуды пульсации микрососудов, с тем чтобы использовать полученную информацию в изучении вариабельности основных гемодинамических параметров при критических состояниях.

Проведенное исследование позволило выявить ряд особенностей в адаптивных реакциях в зависимости от пола и возраста здоровых людей.

Сердечный ритм по мере увеличения возраста достоверно учащается. Увеличение сердечного ритма сопровождается снижением общей и стационарной плотности мощности спектра, а также снижением стационарной СП в более высокочастотных (P_3 и P_4) диапазонах, что указывает на ослабление вегетативной (баро- и объемной) регуляции.

Полученные нами результаты позволяют предположить, что, вероятно, переход от объемрегуляторного (парасимпатического) к симпатическому контролю может вносить свой вклад в увеличенную заболеваемость с возрастом.

Среднее артериальное давление по мере увеличения возраста возрастает. Такая динамика АД сопровождается снижением стационарной СП в высокочастотном (P_4) диапазоне у лиц пожилого возраста, что позволяет квалифицировать данный паттерн как депрессию баро- и объемной регуляции.

Ударный объем сердца снижается у лиц пожилого возраста. Снижение УО в старшей возрастной группе сопровождается снижением общей и стационарной плотности мощности спектра. Происходит снижение стационарной мощности спектра во всех частотных диапазонах за исключением ультранизкочастотного (P_1) диапазона. Другими словами, налицо функциональная депрессия вегетативной и гуморальной регуляции.

У лиц пожилого возраста повышается пульсация микроциркуляторных сосудов. Повышение амплитуды пульсации микрососудов у лиц пожилого возраста сопровождается повышением общей и общей стационарной плотности мощности спектра, а также увеличением СП, преимущественно в более высокочастотных (P_3 и P_4) диапазонах, что позволяет квалифицировать данный паттерн как некоторую дисрегуляцию периферического кровотока.

Таким образом, можно констатировать, что при старении значительно снижается вегетативный (барорегуляторный) контроль ритма сердца, артериального давления и ударного объема. Снижение вегетативных влияний на сердце происходит в сторону преобладания симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Основной причиной возрастных изменений variability ритма сердца, артериального давления и ударного объема является, по-видимому, снижение барорефлекторной чувствительности, что отражается и в дисрегуляции периферического кровотока в виде увеличения объемрегуляторных и барорегуляторных (вазомоторных) влияний на периферический кровоток.

Функциональная объемная тест-нагрузка, реализованная в пассивной антиортостатической пробе у здоровых на спонтанном дыхании.

Это исследование было проведено для выявления реакций адаптивных систем гемодинамики на резкое изменение объемных параметров.

С целью объемной тест-нагрузки использовался собственный объем крови пациента (аутоотрансфузия), венозный возврат которого увеличивается путем пассивного подъема ног под стандартизованным углом 45° (passive leg raising, PRL-test или тест Тебуля).

В практических условиях не всегда нужно поднимать ноги, можно просто опустить головной конец кровати (головной конец у больных обычно поднят, что является стандартной рекомендацией для пациентов ОРИТ). Предпринятый нами функциональный тест как раз и создает необходимые условия, как для увеличения преднагрузки.

Резюмируя оценку адаптации гемодинамики к пассивной антиортостатической пробе, можно прийти к заключению, что лучшими показателями для оценки теста являются ударный объем, ритм сердца и амплитуда пульсации периферии (среднее артериальное давление на функциональный тест не реагирует).

Особенности адаптивных реакций у здоровых людей непосредственно связаны с баро- и объемным регулированием основных гемодинамических параметров: для ритма сердца это увеличение как барорегуляторных, так и объемрегуляторных влияний, для ударного объема – увеличение только объемрегуляторных влияний, для микрососудов – увеличение вазомоторной (барорегуляторной) активности микроциркуляторной регуляции. Анализ амплитуды пульсации фотоплетизмограммы позволяет прийти к заключению, что имеет место увеличение амплитуды колебаний в миогенном (вазомоторном) диапазоне, что свидетельствует о снижении периферического сосудистого сопротивления. Полученные данные могут являться косвенным доказательством изменения комплайенса сосудистого русла при проведении теста, что, в свою очередь, вероятно, является причиной отсутствия изменений в значениях среднего артериального давления и его вариабельности.

Таким образом, можно считать установленным, что перемещение объема крови с периферии к центру активирует объемрегуляторный механизм компенсации функции сердца по частоте (ритм сердца) и по объему (ударный объем) с

дополнительной активацией барорегуляторных влияний на ритм сердца и вазомоторных (барорегуляторных) влияний на микроциркуляцию. А это позволяет предполагать, что уменьшение variability РС и УО в высокочастотном (объемрегуляторном) P_4 спектральном диапазоне может быть скрининговым критерием адаптации к изменению внутрисосудистого объема крови.

Полученные нами данные позволяют высказать несколько предположений.

Не исключено, что в увеличении амплитуды колебаний объемрегуляторного диапазона ударного объема сердца участвуют и невегетативные механизмы. Однако в адаптации к увеличенному объему крови в антиортостатическом положении для проявления адаптивных реакций в инотропной функции сердца у здоровых людей достаточно увеличения только объемрегуляторных осцилляций. Подобное увеличение хотя и носит, вероятно, пассивный характер, но не лишено практического значения, поскольку существующие методики оценки адекватности волемического статуса с использованием variability ударного объема позволяют оценить ответ на инфузионную нагрузку в ходе анестезии.

Не исключено также, что регистрируемое увеличение барорегуляторных влияний на ритм сердца модулируется увеличенным вазомоторным влиянием с периферии.

Регуляция гемодинамики у больных в критическом состоянии

Полученные нами данные позволяют выявить особенности состояния адаптивных реакций основных гемодинамических параметров у больных, находящихся в критическом состоянии.

Основной особенностью адаптации гемодинамики у этих больных является дисрегуляция периферического кровотока. Отмечается уменьшение (более чем в 3 раза) СМП в гуморально-метаболическом звене регуляции с депрессией variability в низкочастотных (P_1 и P_2) диапазонах и существенное увеличение (более чем в 1,5 раза) СМП в высокочастотном диапазоне (P_4).

У реанимационных больных наблюдается дисфункция периферической гемодинамики, характеризующаяся замедлением потока крови в капилляр-

ном русле и уменьшением объемной скорости кровотока в венозном отделе капилляров за счет большего прироста емкости венозного отдела (венозная застой) и увеличения респираторных влияний на тканевую перфузию крови.

Полученные нами данные позволяют предполагать, что существуют осцилляторные механизмы, устраняющие несоответствие между стационарным кровотоком и метаболическими потребностями тканей, т. е. снижение тканевой перфузии (уменьшение осцилляций в низкочастотных диапазонах) является адаптивным механизмом поддержания тканевой перфузии на адекватном метаболическим потребностям уровне.

Результаты нашего исследования демонстрируют разнонаправленный характер изменений между вариабельностью ритма сердца, ударного объема и среднего артериального давления. Отмечается ассоциация между вегетативной деятельностью и изменением спектра мощности вариабельности сердечного ритма, артериального давления, ударного объема и пульсации микрососудов.

Критическое состояние сопровождается сменой регуляции гемодинамики в виде депрессии осцилляций **всех** регуляторных механизмов для ритма сердца, уменьшением симпатических и гуморально-метаболических (эндотелиальных) влияний на ударный объем, уменьшением симпатических (сенсорно-пептидергических) и эндотелиальных (гуморально-метаболических) влияний на функцию микрососудов при параллельном увеличении объемрегуляторных (дыхательных) влияний на среднее артериальное давление и пульсацию микрососудов.

Наибольшее количество отличий касалось высокочастотного диапазона (найденно у трех показателей из четырех): депрессия P_4 для ритма сердца и активация P_4 для микрососудов и артериального давления

Результаты проведенного исследования показывают, что анализ вариабельности комплекса гемодинамических параметров обеспечивает дополнительную информацию о состоянии регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы у реанимационных больных.

Регуляция гемодинамики у критических больных с различным исходом интенсивной терапии

Практический интерес представляет анализ особенностей регуляции гемодинамики у больных с разным исходом, поскольку он позволяет построить гемодинамическую модель, определяющую неблагоприятный прогноз.

Резюмируя полученные данные комплексного анализа вариабельности основных гемодинамических параметров в основной реанимационной группе, можно прийти к заключению, что регуляция гемодинамики у больных с неблагоприятным прогнозом находится в состоянии подавления регуляции ритма сердца (срыв адаптации), проявляющегося в разобщении ритма сердца с остальными параметрами гемодинамики. Регуляция ритма сердца находится в состоянии дисадаптации, ее регуляторные возможности исчерпаны, о чем свидетельствует критическое снижение энтропии. Это позволяет сделать вывод о том, что прогностическая значимость ВРС в определении исхода у критических (реанимационных) больных незначительна (рис. 5).

В этой связи приобретает существенное значение мнение ряда авторов, которые считают, что инспираторное увеличение в РС и инспираторное снижение УО конкурентно определяют вариабельность сердечного выброса и артериального давления, создавая «баланс», при котором ритм сердца нивелирует изменения артериального давления, вызванные респираторными изменениями в ударном объеме.

Полученных нами данные позволяют прийти к заключению, что при критических состояниях регуляция сердечного выброса и артериального давления осуществляется преимущественно функцией ударного объема сердца. При этом неблагоприятный прогноз связан с выраженной депрессией общей стационарной плотности мощности вариабельности ударного объема (ВУО) за счет ослабления симпатических, барорегуляторных и объемрегуляторных влияний.

В такой ситуации для поддержания артериального давления остается только одна возможность – это сосудистая функция. Однако при фатальном

критическом состоянии и эта функция оказывается несостоятельной. Происходит ослабление микроциркуляторной регуляции за счет депрессии вазомоторных влияний, что в целом отражается в депрессии симпатических и/или вазомоторных влияний в регуляции артериального давления.

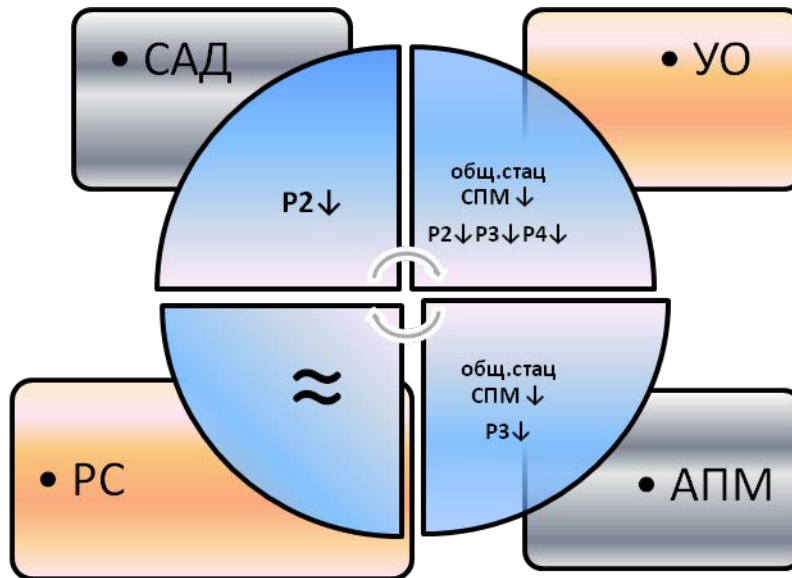


Рис. 5. Регуляторный паттерн у больных с неблагоприятным прогнозом в основной реанимационной группе

Таким образом, фатальный прогноз в общей группе ассоциируется, прежде всего, с депрессией вазомоторной функции микрососудов, депрессией вазомоторных, симпатических и объемрегуляторных влияний на инотропную функцию сердца, в результате чего происходит снижение симпатических сосудистых и миогенных влияний (модуляций) на артериальное давление.

Нарушенная регуляция микроциркуляции влечет за собой расстройства регуляции ударного объема и артериального давления. Другими словами, дисадаптация при критическом состоянии – это нарушение функции микрососудов: снижение активности низкочастотных колебаний микрососудов, что ассоциируется с уменьшением числа функционирующих капилляров, топографически представленных метартериолами и прекапиллярными сфинктерами.

Неблагоприятный прогноз у критических больных сопряжен с уменьшением колебательных компонентов перфузии, связанным с миогенной дея-

тельностью, и уменьшением симпатических влияний в регуляции среднего артериального давления.

На фоне ригидной variability ритма сердца изменения в variability инотропной функции сердца выступают на первый план. Регуляция изменчивости сердца по объему модифицируется, уменьшаются дыхательные (объемрегуляторные), барорегуляторные и симпатические влияния на ударный объем.

Казалось бы, variability гемодинамических параметров у больных в критическом состоянии может быть простым, но эффективным методом для стратификации риска развития фатального исхода. Однако в общей группе наблюдаемых нами больных ROC-анализ продемонстрировал низкие величины специфичности и чувствительности. Прогноз неблагоприятного исхода не превышал 69%.

Существенно лучшие результаты были получены у группы из 68 нейрохирургических больных с острой церебральной недостаточностью (благоприятный исход – у 49 пациентов, неблагоприятный – у 19).

При анализе характеристической кривой были получены следующие результаты: специфичность 80,0%, чувствительность 84,0%, достоверность прогноза $83,0 \pm 0,05\%$ ($M \pm SD$; $P=0,000$).

Адаптация гемодинамики при различных режимах механической вентиляции легких

Нами были изучены адаптивные реакции основных гемодинамических параметров при двух методах вентиляции: традиционной (конвективной, объемной) вентиляции (ИВЛ) и высокочастотной струйной вентиляции (ВЧС ИВЛ). Актуальность такого исследования обусловлена тем, что основные разногласия в оценке особенностей физиологических эффектов ВЧС ИВЛ касаются именно состояния гемодинамики.

Так как исследование проводилось у группы нейрохирургических больных, а в интенсивной терапии этого контингента пациентов существенное место занимает использование гипервентиляции, адаптивные реакции

гемодинамики изучались также в двух режимах – при гипокапнии и нормакапнии.

Полученные нами данные позволяют утверждать, что на проявление адаптивных реакций существенное влияние оказывает уровень содержания углекислого газа. Так, в условиях гипокапнии отчетливо проявляются противоположные тенденции течения адаптивных процессов регуляции. При ИВЛ происходит снижение активности вариабельности ритма сердца (с $17,49 \text{ мс}^2/\text{Гц}$ до $1,52 \text{ мс}^2/\text{Гц}$ и $51,49 \text{ мс}^2/\text{Гц}$ до $6,73 \text{ мс}^2/\text{Гц}$ P_3 и P_4 диапазона соответственно). На фоне ВЧС ИВЛ подобного эффекта не наблюдается.

При гипокапнии величина УО в условиях ИВЛ остается достоверно ниже, чем при нормакапнии ($45,76 \text{ мл}$ и $41,39 \text{ мл}$ соответственно).

Данный синдром можно квалифицировать как серьезную депрессию адаптации инотропной функции сердца с нарушением ауторегуляции ударного объема при традиционной вентиляции в условиях как гипокапнии, так и нормакапнии, что и подтверждается при спектральном анализе. СП стационарная при ИВЛ в условиях обеих уровней капнии существенно ниже (более чем в 5 и 13 раз соответственно), чем при ВЧС ИВЛ.

Гипокапния оказывает существенное влияние и на микроциркуляцию при изучаемых режимах вентиляции легких.

При традиционной вентиляции обеспечивается модулирующее влияние на периферическую гемодинамику через активацию пассивного дыхательного фактора (увеличение СП в P_4 диапазоне) и увеличение вазомоторной (миогенной) активности сосудов (увеличение СП в P_3 диапазоне с $0,15 \text{ п.е.}^2/\text{Гц}$ до $0,28 \text{ п.е.}^2/\text{Гц}$), в результате чего происходит увеличение общей спектральной плотности мощности.

Данное увеличение СП в высокочастотных диапазонах является свидетельством смещения адаптивных реакций АПМ в сферу вегетативного регулирования, что можно квалифицировать как дисрегуляцию, т. к. онтогенетически сформированным механизмом АПМ является гуморально-метаболическая регуляция (преобладание СП в P_1 и P_2 диапазонах). При вы-

сокочастотной вентиляции подобного нарушения регуляции АПМ не выявляется.

Гипокапния в условиях ВЧС ИВЛ сопровождается ростом артериального давления при депрессии барорегуляторных влияний (снижение СП в P_3 диапазоне) и увеличением активности объемрегуляторных факторов (увеличение СП в P_4 диапазоне) .

Резюмируя результаты исследования адаптации центральной и периферической гемодинамики при традиционной и высокочастотной струйной вентиляции, можно с уверенностью утверждать, что фактор механической вентиляции легких играет решающую роль в формировании параметров ударного объема.

В условиях высокочастотной струйной вентиляции регулирующая роль адаптивных процессов в формировании объемных параметров гемодинамики существенно возрастает.

Гипокапния оказывает большее влияние на адаптацию ритма сердца, ударного объема и микроциркуляции в условиях традиционной вентиляции, а в условиях ВЧС ИВЛ большее влияние оказывает на артериальное давление.

Принципиальное значение имеет вопрос отсутствия депрессии инотропной функции сердца при ВЧС ИВЛ, т. к. отсутствие депрессии сердечного выброса открывает новые возможности применения ВЧС ИВЛ в интенсивной терапии тяжелых нарушений гемодинамики.

Адаптивные реакции гемодинамики критических состояний при анестезиологическом обеспечении операции

Гемодинамические адаптивные реакции при нейрооксиальной блокаде особенно интересны, поскольку они в определенной степени модулируют спинальный шок. Механизмы компенсации гемодинамики в такой ситуации практически не изучены и остаются не до конца понятны.

Полученные нами результаты позволяют прийти к следующему заключению.

Наибольшая динамика variability как истинных, так и спектральных величин регистрируется у амплитуды пульсации микрососудов (АПМ) при всех вариантах спинальной анестезии. После спинального блока АПМ увеличивается в 5–6 раз, и хотя к концу операции отмечается некоторая тенденция к снижению величин АПМ, они все же остаются на высоком уровне, достоверно превышая величины исходного уровня.

Отличия в зависимости от местного анестетика также касались прежде всего микроциркуляции. При анестезии наропином и маркаином СП остается на этом же уровне после завершения операции, а при анестезии лидокаином прогрессивно увеличивается и превышает уровень предыдущего этапа (после наступления блока) в 2,8 раза, а исходные величины – в 35 раз. Причем увеличение СП к концу операции при анестезии лидокаином происходит за счет большинства частотных диапазонов, особенно за счет высокочастотных (P_3 , P_4) диапазонов.

Данный спектральный паттерн, характеризующийся многократным увеличением общей СП, можно квалифицировать как предельное напряжение (перенапряжение) адаптивных реакций. Особенно это касается группы больных, которым СА проводилась лидокаином.

Анализ variability ударного объема свидетельствует об отчетливой тенденции к депрессии инотропной функции сердца при анестезии лидокаином в отличие от других анестетиков, что связано, по-видимому, с недостаточным проявлением адаптивных реакций: скромным увеличением стационарной общей спектральной плотности в высокочастотном (P_4) диапазоне.

Реакция сердечного ритма на нейроаксиальную блокаду ограничивается только возникновением незначительно выраженной брадикардии при анестезии лидокаином, обусловленной так же, как и при variability среднего артериального давления, ригидностью проявления адаптивных реакций (снижение энтропии).

Таким образом, можно констатировать, что наиболее серьезные расстройства в адаптации гемодинамики в условиях спинальной анестезии воз-

никают в регионе микроциркуляции. Не исключено, что именно эти расстройства являются источником нарушений в адаптивных процессах не только среднего артериального давления, но также ударного объема и ритма сердца.

При сравнительном исследовании особенностей влияния различных анестетиков на активную регуляцию сосудистого тонуса становится очевидным, что на фоне подавления центральных вазоконстрикторных влияний (нейроаксиальная блокада) усиливается влияние локальных вазодилаторных механизмов на сосудистые миоциты.

При применении лидокаина происходит активация всех факторов регуляции, при использовании маркаина и наропина – миогенного (P_3 диапазон), пептидергического (P_2 диапазон) и объемрегулирующего (P_4 диапазон) факторов.

Появление высокоамплитудных осцилляций сенсорного пептидергического генеза и особенно синхронизация осцилляций по частоте в сенсорном пептидергическом частотном диапазоне является приспособительным нейротрофическим механизмом, достоверно увеличивающим число функционирующих капилляров. В этих случаях возрастает целенаправленность потока крови из артериол в капиллярное русло.

Наименее благоприятные условия для проявления адаптивных реакций возникают при анестезии лидокаином. Выраженная периферическая вазодилатация и снижение среднего артериального давления при этом варианте СА возникают на фоне существенной депрессии регуляторных процессов: достоверного снижения энтропии в регуляции САД, малоэффективного влияния в регуляции АПМ, явно недостаточного участия парасимпатического регулирования в проявлении адаптивных реакций АМП и САД. К этому следует добавить еще достоверное снижение величины ударного объема на фоне недостаточного (в 2–3 раза) увеличения как общей стационарной СП, так и СП в высокочастотном (P_4) диапазоне и высокой вероятности возникновения брадикардии при выраженной депрессии адаптивных реакций (увеличение СП

СКЧ менее чем в 2 раза, достоверное снижение энтропии, недостаточное компенсаторное участие парасимпатических стимулов).

Более благоприятные условия для проявления адаптивных реакций возникают при анестезии наркопином. Негативным эффектом этого варианта анестезии является снижение артериального давления при выраженной периферической вазодилатации, несмотря на значительное увеличение общей стационарной СП при СКЧ. Однако при анестезии наркопином не происходит депрессии ударного объема и сердечного ритма, даже при отсутствии реакции адаптивных процессов, адекватно активизируются адаптивные реакции парасимпатического регулирования (диапазон P_4) ударного объема.

Адаптивные реакции при анестезии маркаином в основном схожи с реакциями, проявляющимися при анестезии наркопином. Отличие состоит лишь в том, что соизмеримые величины амплитуды пульсации микрососудов при анестезии маркаином достигаются несколько меньшим увеличением общей СП и большим участием парасимпатической системы в регулировании САД и РС.

Влияние инфузионной поддержки на адаптивные процессы гемодинамики в условиях спинальной анестезии

Изучение влияния прединфузии на адаптивные реакции гемодинамики в условиях нейроаксиальной блокады представляется весьма актуальным, поскольку на сегодняшний день существуют противоречия в оценке необходимости прединфузии. Основания для отказа от инфузионной поддержки заключаются в том, что она не предотвращает возникновение артериальной гипотонии и брадикардии. Наше исследование находит больше данных в подтверждение этих аргументаций.

Основные сдвиги в адаптивных системах гемодинамики, связанные с использованием инфузионной поддержки в условиях СА, отмечаются в регуляции периферической гемодинамики и среднего артериального давления.

Ни активизация адаптивных реакций в регуляции АПМ, ни отсутствие депрессии адаптивных реакций в регуляции САД у женщин, которым проводилась прединфузия, не предупредили выраженной вазодилатации микросо-

судов и снижения артериального давления. Достоверное снижение САД в группе женщин, не получавших прединфузию, столь незначительно (3,7 мм рт.ст.), что находится в пределах ошибки неинвазивной регистрации САД и едва ли имеет какое-либо практическое значение.

Отсутствие депрессии адаптивных реакций в регуляции ударного объема и ритма сердца у женщин, которым проводилась прединфузия, не привело к увеличению УО и не предупредило брадикардии.

Все это позволяет прийти к заключению об отсутствии влияния прединфузии на проявление адаптивных реакций в регуляции параметров центральной и периферической гемодинамики, впрочем, как и на изменения истинных величин этих параметров.

Адаптивные реакции гемодинамики при общей анестезии

Изучение этого вопроса проводилось у группы женщин, страдающих калькулезным холециститом, которым проводилась холецистэктомия.

Общая анестезия осуществлялась на основе севофлюорана или изофлюорана.

Результаты проведенных исследований позволяют прийти к заключению, что существенных различий в реализации адаптивных реакций при севофлюорановой и изофлюорановой анестезии зарегистрировать не удастся. При обоих наркотиках отмечается приблизительно в равной степени уменьшение частоты сердечных сокращений и снижение среднего артериального давления, а также увеличение ударного объема и амплитуды пульсации микрососудов.

При обоих наркотиках отмечается депрессия адаптивных систем в реализации вариабельности сердечного ритма, ударного объема, среднего артериального давления и активизация адаптивных систем в реализации вариабельности амплитуды пульсации микрососудов.

Наименьшие изменения в реализации адаптивных реакций отмечаются при анализе вариабельности ударного объема и среднего артериального давления. Вариабельность САД осуществляется на фоне весьма умеренной депрессии адаптивных систем, несколько больше выраженной при операциях в

условиях севофлюрановой анестезии. Вариабельность ударного объема вообще осуществляется без реакции адаптивных систем.

Отмечается также снижение величин энтропии, что также можно рассматривать как свидетельство ограниченной потребности в необходимости включения адаптационных механизмов.

Данное исследование позволяет утверждать, что в аспекте адаптации основных гемодинамических параметров в условиях проведения операций умеренной травматичности оба исследуемых наркотика равноценны и отдавать предпочтение одному из них серьезных оснований нет.

Однако негативные проявления севофлюрановой анестезии все же имеют место, правда, не в сфере реализации адаптивных реакций. При использовании этого наркотика отчетливо проявляется слабый анальгетический эффект, в связи с чем болевая чувствительность нередко восстанавливалась уже при пробуждении пациента после экстубации в операционной. В этих случаях возникала настоятельная необходимость в усилении и пролонгировании анальгезии.

С этой целью мы использовали лорноксикам (ксефокам), обладающий мощным анальгетическим и противовоспалительным действием, который вводился во время травматичного этапа операции (выделения желчного пузыря). Проявление адаптивных реакций при такой комбинированной анестезии изучалось у специально сформированной группы женщин с аналогичной патологией и аналогичным оперативным вмешательством.

Результаты исследования адаптивных реакций в течение наркоза и операции при усиленной и пролонгированной анальгезии позволили констатировать, что применение в комплексе анестезиологического пособия сильного анальгетика лорноксикама никак не повлияло на проявление адаптивных реакций. Его использование лишь предупреждало повышение тонуса микрососудов и возникновение тахикардии, которые имеют место при севофлюрановом наркозе и являются естественной реакцией на появление болевой чувствительности.

Особенности механизмов реализации адаптивных реакций гемодинамики при критических состояниях

Данная часть нашего исследования позволила выявить основные механизмы реализации адаптивных реакций гемодинамики при оперативном вмешательстве средней агрессивности в условиях ингаляционной анестезии.

Основным инструментом для исследования этого вопроса было изучение динамики гормонального статуса группы женщин с калькулезным холециститом, которым проводилась холецистэктомия из мини-доступа под общей анестезией на основе севофлюрана или изофлюрана.

Было установлено, что при возникновении стрессовой ситуации главным механизмом реализации адаптации гемодинамики является *активизация* функции гипоталамо-гипофизарной нервной системы. Отмечается повышение секреции АКТГ, активирующей функцию щитовидной железы и надпочечника с выделением в системный кровоток повышенных концентраций кортизола и тироксина. Они модулируют адаптивные реакции среднего артериального давления через функцию ударного объема и микроциркуляции. Адаптивные реакции сердечного ритма отсутствуют.

Основной особенностью механизмов, реализующих адаптивные реакции гемодинамики, является смещение пика variability всех изучаемых параметров в сферу более высокочастотных (P_3 , P_4) диапазонов, что указывает на преобладание механизмов вегетативного (симпатического и парасимпатического) регулирования и относительной слабости механизмов гуморально-метаболического регулирования.

Результаты проведенных исследований позволили несколько изменить наши представления о ряде механизмов, участвующих в реализации адаптивных реакций гемодинамики при стрессовых ситуациях.

Было выявлено два важных факта. Несмотря на прессорные эффекты кортизола и тироксина, общее периферическое сосудистое сопротивление не повышается, а снижается (увеличивается АПМ), и совершенно не проявляется депрессивное влияние стрессовой ситуации (увеличение концентрации

гормонов) на величину ударного объема – она не снижается. Корреляционный анализ связей УО и АПМ со спектральными характеристиками вариабельности этих параметров позволил найти объяснение данному феномену.

Отсутствие депрессивного влияния увеличенных концентраций кортизола и тироксина на величину УО (отрицательная корреляционная связь) компенсировалось высокотесной отрицательной корреляционной связью сниженного содержания мозгового натрийуретического пептида.

Отсутствие прессорного влияния этих гормонов на периферическое сосудистое сопротивление, как было установлено нами, обусловлено увеличением микрососудистого русла при повышенном притоке крови (увеличенный УО) не за счет его переполнения, а за счет включения в кровоток дополнительных (резервных) капилляров.

В связи с таким толкованием генеза снижения ОПСС (увеличения АПМ) корректируется оценка факта снижения в стрессорной ситуации среднего артериального давления. Традиционная негативная оценка интраоперационной гипотонии, обусловленная стрессовой ситуацией (повышением секреции АКТГ), должна быть скорректирована, поскольку может объясняться упомянутым выше феноменом увеличения микрососудистого русла в условиях сниженного ОПСС и стабильного и/или увеличенного уровня УО. При таком толковании умеренная гипотония может быть оценена как позитивное явление.

Результаты проведенного исследования позволили уточнить роль энтропии в регуляции адаптивных реакций. Более низкая в сравнении с гормональным фоном чувствительность энтропии к агрессивности стрессового воздействия позволяет считать ее некоторой мерой тяжести стресса и видеть в ней резервный механизм, дополняющий эффект основного гормонального механизма в регуляции адаптивных реакций в случаях высокой агрессивности стрессовой ситуации.

ВЫВОДЫ:

1. Возрастные адаптационные изменения у здоровых людей проявляются депрессией объёмной регуляции вариабельности артериального давле-

ния на фоне роста его средних значений при депрессии всех регуляторов ритма сердца и ударного объема, что с увеличением возраста приводит к снижению ударного объема. Адаптация дистального сосудистого русла к старению происходит преимущественно за счет увеличения миогенной и объемрегуляторной (дыхательной) активности. Адаптация к пассивному антиортостазу обеспечивается увеличением объемрегуляторных (парасимпатических) влияний на ритм сердца и ударный объем в сочетании с ростом вазомоторной активности в дистальном сосудистом русле.

2. Критическое состояние сопровождается сменой регуляции гемодинамики в виде депрессии осцилляций всех регуляторных механизмов для ритма сердца, уменьшения симпатических и гуморально-метаболических (эндотелиальных) влияний на ударный объем, снижения симпатических и эндотелиальных (гуморально-метаболических) влияний на функцию дистального сосудистого русла при одновременном увеличении объемрегуляторных (дыхательных) влияний на среднее артериальное давление и пульсацию периферических сосудов. Дисадаптация (фатальный исход) хирургических больных проявляется в срыве регуляции ритма сердца, подавлении вазомоторной дистального сосудистого русла, депрессии вегетативной регуляции инотропной функции и снижении симпатических влияний на артериальное давление.

3. Факторами риска неблагоприятного исхода тяжелой черепно-мозговой травмы являются значения: RR интервалов (MRR), спектральная плотность P1 и P4 диапазонов среднего артериального давления, спектральная плотность P4 и P3 диапазона, энтропия пульсации дистального сосудистого русла, которые с 80,0-процентной специфичностью, 84,0-процентной чувствительностью и 83-процентной достоверностью позволяют прогнозировать исход травмы.

4. В условиях гипоксии высокочастотная ИВЛ вентиляция модулирует (частотой вентиляции) насосную функцию сердца через объемную регуляцию. Традиционная ИВЛ прежде всего модулирует сосудистую функцию,

на ее фоне происходит увеличение объема крови в дистальном сосудистом русле, находящемся под контролем объемного регулирования адаптивных реакций.

5. При спинальной анестезии наиболее серьезные расстройства в адаптации гемодинамики возникают в регионе дистального сосудистого русла. Анестезия лидокаином изменяет адаптивные реакции с активацией объемрегуляторных влияний и депрессией ударного объема. Спинальная анестезия ропивакаином и бупивакаином обеспечивает наиболее благоприятные адаптивные реакции, вместе с тем при использовании бупивакаина они протекают с преобладанием объемрегуляторной (парасимпатической) системы в регулировании САД и РС.

6. В условиях анестезии севофлюраном и изофлюраном существенных различий в реализации адаптивных реакций не выявлено. Основные компенсаторные механизмы, реализующие адаптивные реакции гемодинамики при оперативном лечении холецистита, направлены в основном на регуляцию ударного объема и амплитуды пульсации дистального сосудистого русла, основными гормонами, реализующими эти механизмы, являются кортизол и тироксин. Отмечается депрессия адаптивных систем в реализации вариабельности сердечного ритма, ударного объема, среднего артериального давления и активизация адаптивных систем в вариабельности амплитуды пульсации дистальных сосудов. Внутривенное интраоперационное введение лорноксикама в дозе 8 мг в/в обеспечивает оптимальный анальгетический эффект в ближайшем послеоперационном периоде.

7. Адаптивные процессы гемодинамики реализуются преимущественно реакциями ударного объема и амплитуды пульсации микрососудов, в меньшей степени – регуляцией среднего артериального давления, а ритм сердца в них практически не участвует. Реализация этих процессов происходит за счет смещения пика вариабельности большинства параметров в сферу высокочастотных (P3, P4) диапазонов, что свидетельствует о преобладании механизмов вегетативного (симпатического и парасимпатического) регули-

рования и относительной слабости гуморально-метаболического регулирования. В системе дистальных сосудов адаптация обусловлена увеличением пульсации дистального сосудистого русла и вазомоторной активности при условии увеличенного ударного объема, за счет включения в кровоток дополнительных (резервных) капилляров. Энтропия в реализации адаптивных процессов является мерой тяжести стресса, служит резервным механизмом адаптации в случаях высокой агрессивности стрессовой ситуации

Практические рекомендации

1. Стандартный периоперационный мониторинг гемодинамики (ритм сердца и артериальное давление) пациентов, находящихся на респираторной поддержке, необходимо дополнить регистрацией центральной (ударный объем) и периферической (амплитуда пульсации микрососудов) гемодинамики как параметров дополняющих гемодинамический статус пациента.

2. Протокол оценки гемодинамического статуса должен быть дополнен использованием спектрального анализа на плоскости комплексных частот для оценки адаптивных сдвигов, который позволяет регистрировать ранние доклинические сдвиги ауторегуляции в рамках флуктуирующей гемодинамической модели через оценку вариабельности гемодинамических параметров.

3. Для оценки риска развития неблагоприятного исхода при критических состояниях, связанных с тяжелым травматическим повреждением головного мозга, в первые 28 суток наблюдения в ОРИТ гемодинамический мониторинг должен включать оценку ритма сердца (RR интервал), стационарную вариабельность среднего артериального давления на частотах 0,001 – 0,0249 Гц (P_1 диапазон) и 0,15 – 0,6 Гц (P_4 диапазон); вариабельность АПМ на частотах 0,15 – 0,6 Гц (P_4 диапазон), амплитуду пульсации микрососудов и ее энтропию.

4. У больных с тяжелой церебральной недостаточностью при необходимости создания гипокапнического режима ИВЛ следует проводить только в

условиях высокочастотной струйной вентиляции (ВЧС ИВЛ) в следующих режимах: V_T – 2.4–2.8 мл/кг, f – 100–120 циклов/мин., V_E – 17–20 л/мин., I:E – 1:2.

5. При травматологических операциях нейроаксиальную блокаду ропивакаином или бупивакаином следует считать оптимальным методом анестезиологической защиты от хирургической агрессии, так как она не приводит к неблагоприятным изменениям вариабельности показателей центральной гемодинамики, характерным для спинномозговой анестезии лидокаином.

6. При нейроаксиальной блокаде с использованием бупивакаина у беременных на операции кесарева сечения от использования инфузии 1000 мл NaCl 0,9% с целью профилактики гемодинамической нестабильности необходимо отказаться ввиду ее неэффективности.

7. При лапароскопической холецистэктомии для оптимизации послеоперационного обезболивания в протокол анестезиологической защиты необходимо включить внутривенное введение лорноксикама в дозе 8 мг.

Список литературы:

1. Адольф, Э. Развитие физиологических регуляций: пер. с англ. / Э. Адольф. –
2. Анищенко, В.С. Нормированная энтропия как диагностический признак реакции сердечно-сосудистой системы на внешнее воздействие / В.С. Анищенко, П.И. Сапарин // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. – 1993. – Т. 1, № 3 – 4. – С. 54 – 64
3. Анохин, П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса / П.К. Анохин. – М.: Медицина, 1968. – 546 с.
4. Анохин, П.К. Внутреннее торможение как проблема физиологии / П.К. Анохин. – М.: Медгиз, 1958. – 472 с.
5. Анохин, П.К. Очерки по физиологии функциональных систем / П.К. Анохин. – М.: Медицина., 1975. – 477 с.
6. Анохин, П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы / П.К. Анохин. – М.: Наука, 1980. – 197 с.
7. Анохин, П.К. Философские аспекты теории функциональной системы. Избранные труды / П.К. Анохин. – М.: Наука, 1978. – 399 с.
8. Анохин, П.К. Изучение динамики высшей нервной деятельности. Характеристика рецептивной функции коры больших полушарий в момент действия безусловного раздражителя / П.К. Анохин, Е. Стреж // Физиол. журн. СССР. – 1934. – Т. 17, № 5. – С. 1225 – 1237
9. Антипин, Д.П. Оптимизация подготовки и проведения спинальной анестезии при абдоминальном родоразрешении с применением спектрального анализа вариабельности параметров гемодинамики / Д.П. Антипин, Б.Д. Вайнштейн // Материалы Всерос. междисциплинар. науч.-практ. конф. «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». – Петрозаводск, 2003. – С. 272 – 278
10. Аршавский, И.А. Особенности стресса и адаптации в разные возрастные периоды в свете данных негэнтропийной теории онтогенеза / И.А. Аршавский // Нервные и эндокринные механизмы стресса. – Кишинев: Штиница, 1980. – С. 3 – 61
11. Астахов, А.А. Системно-структурный анализ основных параметров гемодинамики при остром инфаркте миокарда: дис. ... канд. мед. наук / А.А. Астахов. – Челябинск, 2001 – 169 с
12. Астахов, А.А. Физиологические основы биоимпедансного мониторинга гемодинамики в анестезиологии (с помощью системы «Кентавр»): учеб. пособ. для врачей-анестезиологов: в 2 т. / А.А. Астахов. – Челябинск, 1996. – 334 с

13. Астахов, А.А. Исследование влияния нерегулярных волновых колебаний, вызванных глотательными движениями, на результаты частотного анализа вариабельности сердечного ритма / А.А. Астахов, Д.Ю. Кононов // III Всерос. симпозиум «Колебательные процессы гемодинамики. Пульсация и флюктуация сердечно-сосудистой системы». – Челябинск, 2004. – С. 154 – 161
14. Баевский, Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р.М. Баевский и др. // Вестн. аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65 – 86
15. Баевский, Р.М. Проблема прогнозирования состояния организма в процессе его адаптации к различным воздействиям / Р.М. Баевский // Нервные и эндокринные механизмы стресса. – Кишинев: Штиница, 1980. – С. 30 – 61
16. Баевский, Р.М. Прогнозирование состояния на грани нормы и патологии / Р.М. Баевский. – М.: Медицина, 1979. – 295 с.
17. Баевский, Р.М. К проблеме физиологической нормы: математическая модель функционального состояния на основе анализа вариабельности сердечного ритма / Р.М. Баевский, А.Г. Черникова // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2002. – № 5. – С. 34 – 37
18. Баевский, Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // Ультразвуковая функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 120 – 127
19. Баевский, Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин. – М.: Наука, 1984. – 225 с
20. Баевский, Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма и оценка донозологических состояний в длительных космических полетах. Медленные колебательные процессы в организме человека / Р.М. Баевский, А.Г. Черникова, И.И. Фунтова // V Всерос. симпозиум. – Новокузнецк, 2007. – С. 27 – 32
21. Баевский, Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин и др. // Вестн. аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 61 – 85
22. Бояркин, М.В. Оценка адекватности анестезиологического пособия с помощью спектрального анализа синусового ритма сердца / М.В. Бояркин, А.Е. Вахрушев, В.Е. Марусанов // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 4. – С. 7 – 10
23. Брайнес, С. Н. Элементы общей теории управления в организме / С.Н. Брайнес, В.Б. Свечинский // Экспериментальная хирургия и анестезиология – 1963. – № 5. – С. 3 – 8

24. Булыгин, И.А. Замыкательная и рецепторная функции вегетативных ганглиев / И.А. Булыгин. – Минск, 1964. – 326 с.
25. Буров, Н.Е. Ксенон в анестезиологии / Н.Е. Буров, В.Н. Потапов, Г.Н. Макеев. – М.: Пульс, 2000. - 300 с.
26. Быков А.С. Ауторегуляция системной гемодинамики при различных вариантах анестезии / А.С. Быков, К.Ю. Репин, Н.С. Давыдова // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 6.– С. 64 – 70
27. Быков А.С. Состояние регуляторных процессов системной гемодинамики у лиц пожилого возраста при различных вариантах анестезии / Н.С. Давыдова, О.Г. Малкова, А.А. Астахов (мл.), А.С. Быков // Вестник интенсивной терапии. – 2002.– № 5.– С 5 – 9
28. Репин К.Ю. Осложнения спинальной анестезии пациентов старших возрастов: актуальные рекомендации / К.Ю. Репин, Н.С. Давыдова // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 5. – С. 73 – 75
29. Винер, Н. Кибернетика, или управление и связь в животном и машине / Н. Винер. – М.: Мир, 1983. – 294 с.
30. Войтенко, В.П. Системные механизмы развития и старения / В.П. Войтенко, В.М. Полюхов. – Л.: Наука, 1986. – 184 с.
31. Гаркави, Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко. – М.: ИМЕДИС, 1998. – 656 с.
32. Говоров, Б.М. Патопфизиология сердечно-сосудистых реакций на наркоз и перемену положения тела у больных с патологией спинного мозга / Б.М. Говоров, А.А. Астахов, А.И. Козель. – Челябинск, 1994. – 134 с
33. Говоров, Б.М. Сопоставление данных гемодинамики умерших и выживших в реанимационном отделении / Б.М. Говоров, М.А. Ермаков, А.Н. Белицкий // Современные технологии и проблемы последипломной подготовки специалистов : материалы межинститут. науч.-практ. и учеб.-метод. конф. Урала. – Челябинск : Уральский институт усовершенствования врачей, 1996. – С. 37 – 38
34. Горбачев, В.И. Применение вариационной кардиоинтервалографии при оптимизации анестезиологического пособия в хирургии одного дня / В.И. Горбачев, В.Е. Емельянов, А.С. Стариков // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 5. – С. 41 – 44
35. Горизонтов, П.Д. Механизмы развития стресс-реакции и адаптивное значение изменений в системе крови / П.Д. Горизонтов // Нервные и эндокринные механизмы стресса. – Кишинев: Штиница, 1980. – С. 79 – 91
36. Горизонтов, П.Д. Стресс / П.Д. Горизонтов // Гомеостаз. – М., 1981. – С. 538 – 570

37. Давыдова Н.С. Новые подходы к оптимизации анестезиологической защиты операций у лиц пожилого и старческого возраста / дис...д – ра мед. наук: 14.00.37: защищена 12.03.2002, утверждена 7.06.2002 / Давыдова Надежда Степановна. – Екатеринбург, 2002. – 264 с.
38. Дмитриева, Н.В. Электрофизиологические и информационные аспекты развития стресса / Н.В. Дмитриева, О.С. Глазачев // Успехи физиологических наук. – 2005. – Т. 36, № 4. – С. 57 – 74
39. Жемайтите, Д.И. Вегетативная регуляция синусового ритма у здоровых и больных / Д.И. Жемайтите // Анализ сердечного ритма. – Л.; Телькснис; Вильнюс: Мокслас, 1982. – С. 22 – 32
40. Зайчик, А.Ш. Общая патофизиология / А.Ш. Зайчик, А.П. Чурилов. – СПб., 2001
41. Зислин, Б.Д. Высокочастотная струйная искусственная вентиляция легких / Б.Д. Зислин, М.Б. Конторович, А.В. Чистяков. – Екатеринбург: Изд-во АМБ, 2010. – 312 с.
42. Киселев, Л.В. Системный подход к оценке адаптации в спорте / Л.В. Киселев. – Красноярск, 1986. – 124 с.
43. Козлов, И.А. Чрезпищеводная эхокардиография как метод анестезиологического мониторинга при кардиохирургических операциях и трансплантации сердца / И.А. Козлов, Л.А.Кричевский, Е.В. Дзыбинская // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 36 – 44
44. Коркушко, О.В. Ортостатические реакции кровообращения и вегетативной регуляции у здоровых людей разного возраста / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило // Физиол. журн. – 1989. – Т. 35, № 1. – С. 3–8
45. Коркушко, О.В. Анализ вегетативной регуляции сердечного ритма на различных этапах индивидуального развития человека / О.В. Коркушко, О.В. Шатило, В.Б. Шатило // Физиология человека. – 1991. – Т. 17, № 2. – С. 31 – 39
46. Котельников, С.А. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах / С.А. Котельников, А.Д. Ноздрачев, М.М. Одинак. // Физиология человека. – 2002 – № 1. – С. 130 – 143
47. Крупаткин, А.И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика) / А.И. Крупаткин. – М. Научный мир. - 2003. – 328 с.
48. Крупаткин, А.И. Новые возможности оценки иннервации микрососудов с помощью спектрального анализа колебаний микрогемодинамики / А.И. Крупаткин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 52 – 59

49. Крупаткин, А.И. Колебательный контур регуляции числа функционирующих капилляров / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров, А.А. Федорович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – № 3. – С. 54 – 58
50. Крупаткин, А.И. Оценка объемных параметров общего, нутритивного и шунтового кровотока микрососудистого русла кожи с помощью лазерной доплеровской флоуметрии / А.И. Крупаткин // Физиология человека. – 2005. – Т. 31, № 1. – С. 114
51. Крупаткин, А.И. Функциональная оценка периваскулярной иннервации кожи конечностей с помощью лазерной доплеровской флоуметрии / А.И. Крупаткин // Физиология человека. – 2004. – Т. 30, № 1. – С. 99
52. Крыжановский, Г.Н. Общая патофизиология нервной системы / Г.Н. Крыжановский. – М.: Медицина, 1997. – 352 с.
53. Ле Галл, Дж. Р. Прогностические шкалы: нужны ли они в клинической практике? / Дж. Р. Ле Галл // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии: освежающий курс лекций / пер. с англ. Э.В. Недашковского; под ред. Э.В. Недашковского. – Архангельск, 2004. – Вып. 9. – С. 138 – 144
54. Лебединский, К.М. Прогностическое моделирование реакции кровообращения на спинальную анестезию / К.М. Лебединский, Д.А. Шевкуленко // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – № 4. – С. 23 – 26
55. Лейдерман, И.Н. Синдром гиперметаболизма – универсальное звено патогенеза критических состояний / И.Н. Лейдерман, В.А. Руднов, А.В. Клейн // Вестн. интенсивной терапии. – 1997. – № 3. – С. 17 – 23.
56. Лейкок, Дж.Ф. Основы эндокринологии / Дж. Ф. Лейкок, П.Г. Вайс. – М., 2000
57. Леках, В.А. Ключ к пониманию физиологии : учеб. пособ. / В.А. Леках. – М.: Едиториал УРСС, 2002. – 360 с.
58. Малышев, И.Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И.Ю. Малышев, Е.Б. Манухина // Биохимия. – 1998. – Т. 63, Вып. 7. – С. 992 – 1006
59. Марпл, С.Л. Цифровой спектральный анализ и его приложения / С.Л. Марпл. – М.: Мир, 1990
60. Меерсон, Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
61. Меерсон, Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. – М.: Наука, 1981. – 278 с
62. Меерсон, Ф.З. Стресс – лимитирующие системы организма и их роль в предупреждении ишемических повреждений сердца / Ф.З. Меерсон // Бюлл. Всесоюзн. кардиол. научного центра АМН СССР. – 1985. – № 1. С. 34 – 43

63. Наумова, В.В. Вариабельность параметров кровообращения в зрелом возрасте / В.В. Наумова, Е.С. Земцова, Д.Г. Щелев // Вестн. СПб. ун-та. – 2008. – Вып. 3. – С. 154 – 163
64. Ноздрачев, А.Д. Кортикостероиды и симпатическая нервная система / А.Д. Ноздрачев. – Л.: Наука, 1969. – 171 с.
65. Ноздрачев, А.Д. Висцеральные рефлексy / А.Д. Ноздрачев, М.П. Чернышева. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1989. – 166 с.
66. Овезов, А.М. Комбинированный мониторинг центральной и вегетативной нервной системы при операциях на печени и поджелудочной железе / А.М. Овезов, В.В. Лихванцев, О.В. Петров // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – № 2. – С. 14 – 18
67. Орлова, Э.Х. Увеличение содержания иммунореактивных опиоидных пептидов в головном мозге и надпочечников крыс под влиянием адаптации / Э.Х. Орлова, М.Г. Пшеничкова, А.Д. Дмитриев // Бюл. биол. мед. – 1988. – Т. 104, № 2. – С. 644 – 648
68. Павлов, С.Е. Адаптация / С.Е. Павлов. –
69. Пригожин, И. Время, хаос, квант / И. Пригожин, И. Стенгерс. – М., 1994. – 240 с.
70. Пригожин, И. Порядок из хаоса / И. Пригожин, И. Стенгерс. – М.: ПРОГРЕСС, 1986 – 432 с.
71. Рагозин, А.Н. Анализ на плоскости комплексных частот и классический спектральный анализ в оценке структуры колебаний сердечного ритма / А.Н. Рагозин, А.А. Астахов // Вестн. ЮУрГУ. – 2009. – Т. 172, № 39. – С. 75 – 78 (Сер. «Образование, здравоохранение, физическая культура»)
72. Рагозин, А.Н. Классификация переходных процессов ритма сердца с использованием спектрального анализа на плоскости комплексных частот / А.Н. Рагозин // Уральский кардиологический журн. – 2001. – № 2. – С. 2 – 6
73. Рагозин, А.Н. Метод оценки реактивности механизмов регуляции ритма сердца с использованием спектрального анализа на плоскости комплексных частот / А.Н. Рагозин // Материалы междунар. науч.-практ. конф. «Компьютерные технологии в науке, производстве, социальных и экономических процессах». – Новочеркасск, 2000. – С. 40 – 48
74. Рагозин, А.Н. Компьютерная технология «Биоспектр» оценки структуры вариабельности сердечного ритма и других параметров гемодинамики / А.Н. Рагозин, Д.Ю. Кононов // III Всерос. симпозиум «Колебательные процессы гемодинамики. Пульсация и флюктуация сердечно-сосудистой системы». – Челябинск, 2004. – С. 145 – 154

75. Рагозин, А.Н. Анализ спектральной структуры нестационарных физиологических сигналов на плоскости комплексных частот / А.Н. Рагозин // Цифровые радиоэлектронные системы (электронный журнал). – 1999. – Вып. 3
76. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М.: Медгиз, 1960
77. Селье, Г. Стресс без дистресса / Г. Селье. – Рига: Виета, 1992. – 109 с.
78. Сидоров, В.В. Диагностические возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии / В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин // Новые технологии в медицине : сб. докл. I Междунар. дистанцион. науч.-практ. конф. – СПб, 2004. – С. 95 – 96
79. Сокологорский, С.В. Компьютерный мониторинг, отражающий взаимосвязь показателей доставки кислорода и перекисного окисления липидов / С.В. Сокологорский, В.А. Бурляев, В.Ф. Ковалев // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 3. – С. 37 – 40
80. Солодков, А.С. Проблема адаптации в спорте: состояние и перспективы развития // Человек в мире спорта: новые идеи, технологии, перспективы : тез. докл. Междунар. конгр. – М., 1998. – Т. 1. – С. 118 – 119
81. Терехов, Л.Л. Кибернетика для экономистов / Л.Л. Терехов. – М., 1983. – 93 с.
82. Тигранян, Р.А. Стресс и его значение для организма / Р.А. Тигранян. – М., 1988
83. Уоддингтон, К. Основные биологические концепции / К. Уоддингтон // На пути к теоретической биологии. – 1970. – Т. 1. – С. 11 – 38
84. Федоров, Б.М. Стресс и система кровообращения / Б.М. Федоров. – М.: Медицина, 1990. – 320 с.
85. Морман, Д. Физиология сердечно-сосудистой системы / Д. Морман, Л. Хеллер. – СПб.: Питер, 2000. – 256 с.
86. Физиология человека: в 3 т. / под ред. Р. Шмидта, Г.М. Тевса. – М.: Мир, 1996. – 534 с.
87. Флейшман, А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики. Нелинейные феномены в клинической практике / А.Н. Флейшман. – Новосибирск: Наука, 2009. – 234 с.
88. Флейшман, А.Н. Классификация спектральных показателей медленных колебаний гемодинамики – основа прогноза, патогенетической терапии и оценки функционального состояния человека / А.Н. Флейшман // Медленные колебательные процессы в организме человека. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике: сб. науч. тр. симп. – Новокузнецк, 1997. – С. 24 – 42

89. Флейшман, А.Н. Медленные колебания гемодинамики (теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике / А.Н. Флейшман. – Новосибирск: Наука, 1999. – 264 с.
90. Флейшман, А.Н. Методические аспекты спектральной экспресс-диагностики гормонально-вегетативного состояния организма на основе компьютерного анализа кардиоинтервалов / А.Н. Флейшман. – Новосибирск, 1994. – 30 с.
91. Флейшман, А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики. Нелинейные феномены / А.Н. Флейшман. – Новокузнецк, 2005. – 121 с.
92. Флейшман, А.Н. Прогнозирование осложнений беременности на основании вариабельности ритма сердца матери / А.Н. Флейшман, С.А. Клещеногов // Бюл. СО РАМН. – 2006. – Т. 121, № 3. – С. 52 – 59
93. Фролов, В.М. Уровни функционирования физиологических систем и методы их определения / В.М. Фролов. – Л., 1972
94. Хаген, Г. Информатика и самоорганизация, макроскопический подход к сложным системам / Г. Хаген. – М.: Мир, 1991. – 240 с.
95. Хаютин, В.М. Спектральный анализ колебаний частоты сердцебиений: физиологические основы и осложняющие его явления / В.М. Хаютин, Е.В. Лукошкова // Рос. физиол. журн. И.М. Сеченова. – 1999. – Т. 85, № 7. – С. 893 – 909
96. Хаютин, В.М. Спектральный анализ колебаний ЧСС – известное, спорное, неизвестное / В.М. Хаютин, Е.В. Лукошкова // Инжиниринг в медицине. Колебательные процессы гемодинамики. Пульсация и флюктуация сердечно-сосудистой системы: сб. науч. тр. I Всерос. симпозиума, II науч.-практ. конф. – Челябинск: Академия медико-технических наук РФ (Челябинское отделение), 2000. – С. 71 – 80
97. Черниговский, В.Н. Интероцепторы / В.Н. Черниговский. – М., 1960. – 659 с. .
98. Шеннон, К. Работы по теории информации и кибернетике / К. Шеннон. – М.: Изд-во иностр. лит., 1963
99. Юматов, Е.А. Центральные пептидергические механизмы устойчивости к эмоциональному стрессу. Эмоциональный стресс: теоретические аспекты / Е.А. Юматов; под ред. К.В. Судакова, В.И. Петрова. – Волгоград, 1997. С. 134 – 138
100. Akselrod, S. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis / S. Akselrod, D. Gordon, J.B. Madwed // Am. J. Physiol. – 1985. – Vol. 249. – P. 867 – 875

101. Akselrod, S. Power spectral analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control / S. Akselrod, D. Gordon, F.A. Ubel // *Science*. – 1981. – Vol. 213. – P. 213 – 222

102. Allen, J. Comparison of regional variability in multisite photoplethysmographic pulse wave characteristics / J. Allen, A. Murray // *Advances in Medical Signal and Information Processing. IEE Conf. Publ. No.* – 2000. – Vol. 476. – P. 26 – 31

103. Aoki, K. Diurnal variation in cutaneous vasodilator and vasoconstrictor systems during heat stress / K. Aoki, D.P. Stephens, J.M. Johnson // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 591 – 595

104. Knaus, W.A. APACHE II: A severity of disease classification system / W.A. Knaus, E.A. Draper // *Critical. Care Medicine*. – 1985. – Vol. 13. – P. 818 – 829

105. Arakawa, M. Power spectral analysis of heart rate and blood pressure variability in lumbar epidural anaesthesia / M. Arakawa, F. Goto // *Can. J. Anaesth.* – 1994. – Vol. 41, № 8. – P. 680 – 687

106. Auler, J.O. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery / J.O. Auler, F. Galas, L. Hajjar // *Anesth. Analg.* – 2008. – Vol. 106. – P. 1201 – 1206

107. Barbieri, R. Heart rate control and mechanical cardiopulmonary coupling to assess central volume: a systems analysis / R. Barbieri, J.K. Triedman, J.P. Saul // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. 1210 – 1220

108. Barnaby, D. Heart rate variability in emergency department patients with sepsis / D. Barnaby, K. Ferrick, D.T. Kaplan // *Acad. Emerg. Med.* – 2002. – Vol. 9, № 7. – P. 661 – 670

109. Barrett, C.J. Long-term control of renal blood flow: what is the role of the renal nerves? / C.J. Barrett, M.A. Navakatikyan, S.C. Malpas // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. 1534 – 1545

110. Benomar, B. Fluid responsiveness predicted by noninvasive Bioreactance-based passive leg raise test / B. Benomar, A. Ouattara, P. Estagnasie // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 36, № 11. – P. 1875 – 1881

111. Beny, J.L. Role of myoendothelial communication on arterial vasomotion / J.L. Beny, M. Koenigsberger, R. Sauser // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – P. 2036 – 2038

112. Bernardi, L.S. Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in conscious humans: a baroreceptor or central phenomenon? / L. Bernardi, S. Leuzzi, A. Passino // *Clin. Sci (Lond)*. – 1994. – Vol. 87, № 6. – P. 649 – 654

113. Bernardi, L. Autonomic control of skin microvessels: assessment by power spectrum of photoplethysmographic waves / L. Bernardi, A. Radaelli, P.L. Solda // *Clin. Sci (Lond)*. – 1996. – Vol. 90, № 5. – P. 345 – 355
114. Bernardi, L.F. Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart / L.F. Bernardi, M. Keller, M. Sanders // *J. Appl Physiol*. – 1989. – Vol. 67. – P. 1447 – 1455
115. Biais, M. Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation / M. Biais, K. Nouette-Gaulain, P. Revel // *Br. J. Anaesth*. – 2008. – Vol. 101, № 6. – P. 761 – 768
116. Bialik, R.J. Adrenal demedullation blocks and brain noradrenaline depletion potentiates the hyperglycemic response to a variety of stressors / R.J. Bialik, J.W. Smythe, M. Sardelis // *Brain Research*. – 1989. – Vol. 502. – P. 88 – 98
117. Bickel, U. Different modulation of the perioperative stress hormone response under neurolept-anaesthesia or enflurane for cholecystectomy / U. Bickel, C. Wiegand-Lohnert, J.W. Fleischmann // *Hormone Metabolic. Research*. – 1991. – Vol. 23. – P. 178 – 18
118. Bigger, I.T. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction / I.T. Bigger, J.L. Fleiss, R.C. Steinman // *Circulation*. – 1992. – Vol. 85. – P. 167 – 171
119. Birkham, R.H. Shock index in diagnosing early acute hypovolemia / R.H. Birkham, T.J. Gaeta, D. Terry // *Am. J. Emerg. Med*. – 2005. – Vol. 23. – P. 323 – 326
120. Biswas, A.K. Heart rate variability after acute traumatic brain injury in children / A.K. Biswas, W.A. Scott, J.F. Sommerauer // *Crit. Care Med*. – 2000. – Vol. 28, № 12. – P. 3907 – 3912
121. Blumberg, M.S. Neural and hormonal control of arterial pressure during cold exposure in un-anesthetized week-old rats / M.S. Blumberg, T.G. Knoot, R.F. Kirby // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. – 2001. – Vol. 281. – P. 1514 – 1521
122. Bollinger, A. Is high-frequency flux monitor due to respiration or to vasomotion activity? / A. Bollinger, A. Yanar, U. Hoffmann // *Vasomotion and Flow Motion. Prog. Appl. Microcirc. Basel*. – 1993. – Vol. 20. – P. 52
123. Bone, R.C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS / R.C. Bone // *JAMA*. – 1992. – Vol. 268, № 24. – P. 3452 – 3455
124. Bone, R.S. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response: what we do and do not know about cytokine regulation / R.S. Bone // *Crit. Care Med*. – 1996. – Vol. 24, № 1. – P. 163 – 172

125. Braga, A.N. Effects of angiotensins on day-night fluctuations and stress-induced changes in blood pressure / A.N. Braga, M. da Silva Lemos, W.R. Fontes // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 1663 – 1671
126. Brennan, M.F. Nutrition and metabolism in surgical patients / M.F. Brennan, J.H.F. Shaw // *Essentials of Surgery* / D.C. Sabiston Jr (ed.). – Philadelphia: W.B. Saunders company, 1987. – P. 96 – 108
127. Buchs, A. Right-left correlation of the sympathetically induced fluctuations of photoplethysmographic signal in diabetic and non-diabetic subjects *Medical and Biological* / A. Buchs, Y. Slovik, M. Rapoport // *Engineering and Computing.* – 2005. – Vol. 43, № 2
128. Bulte, C.S. Level of agreement between heart rate variability and pulse rate variability in healthy individuals / C.S. Bulte, S.W. Keet, C. Boer // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2011. – Vol. 28
129. Cannon, W.B. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage / W. B. Cannon. – Boston : C. T. Branford Co., 1929
130. Cannon, W.B. The wisdom of the body / W. B. Cannon. – New York: Norton, 1932
131. Kearney, M.T. Cardiac size, autonomic function, and 5-year follow-up of chronic heart failure patients with severe prolongation of ventricular activation / M.T. Kearney, A. Zaman, D.L. Eckberg // *J. Card. Fail.* – 2003. – Vol. 9, № 2. – P. 93 – 99
132. Hainsworth, R. Cardiovascular Reflex Control in Health and Disease / R. Hainsworth, A.L. Mark. – London : W. B. Saunders Corp. Ltd, 1993. – 518 p
133. Caro, C.G. The mechanics of the circulation / C.G. Caro, T.J. Pedley, R.C. Scroter. – New York ;Toronto : Oxford University Press, 1978. – 606 p.
134. Carpenter, R.L. Incidence and riskfactors for side effects of spinal anesthesia / R.L. Carpenter, R.A. Caplan, D.L. Brown // *Anesthesiology.* – 1993. – Vol. 78, № 2. – P. 402 – 403
135. Chamchad, D. Using heart rate variability to stratify risk of obstetric patients undergoing spinal anesthesia / D. Chamchad, V.A. Arkoosh, J.C. Horrow // *Anesthesia and Analgesia.* – 2004. – Vol. 99. – P. 1818 – 1821
136. Chatzimichali, A. Heart rate variability may identify patients who will develop severe bradycardia during spinal anaesthesia / A. Chatzimichali, A. Zoumprouli, M. Metaxari // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2011. – Vol. 55
137. Chatzimichali, A. Heart rate variability may identify patients who will develop severe bradycardia during spinal anaesthesia /A. Chatzimichali, A. Zoumprouli, M. Metaxari // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2011. – Vol. 55, № 2. – P. 234 – 241

138. Chen, W.L. Characteristics of heart rate variability can predict impending septic shock in emergency department patients with sepsis / W.L. Chen, C.D. Kuo // *Acad Emerg. Med.* – 2007. – Vol. 14, № 5. – P. 392 – 397

139. Cohen, M.A. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies / M.A. Cohen, J.A. Taylor // *J. Physiol.* – 2002. – Vol. 542. – P. 669 – 683

140. Constant, I. Assessment of autonomic cardiovascular changes associated with recovery from anaesthesia in children: a study using spectral analysis of blood pressure and heart rate variability / I. Constant, D. Laude, J.L. Elghozi // *Paediatr. Anaesth.* – 2000. – Vol. 10, № 6. – P. 653 – 660

141. Daley, J. Criteria by which to evaluate risk-adjusted outcomes programs in cardiac surgery / J. Daley // *Ann. Thorac. Surg.* – 1994. – Vol. 58, № 6. – P. 1827 – 1835

142. Dalibon, N. The clinical relevance of systolic pressure variations in anesthetized nonhypotensive patients / N. Dalibon, T. Guenoun, D. Journois // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2003. – Vol. 17. – P. 188 – 192

143. Daudel, F. Pulse pressure variation and volume responsiveness during acutely increased pulmonary artery pressure: an experimental study / F. Daudel, D. Tüller, S. Krähenbühl // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 122

144. De Boer, R.W. Relationships between short-term blood-pressure fluctuations and heart-rate variability in resting subjects. II. A simple model / R.W. De Boer, J.M. Karemaker, J. Strackee // *Med. Biol. Eng. Comput.* – 1985. – Vol. 23. – P. 359 – 364

145. Deis, R.P. Feedback regulation by progesterone of stress-induced prolactin release in rats / R.P. Deis, E. Leguizamon, G.A. Jahn // *J. Endocrinol.* – 1988. – Vol. 120. – P. 37 – 43

146. Demarest, K.T. Acute restraint stress decreases dopamine synthesis and turnover in the median eminence: a model for the study of the inhibitory neuronal influences on tuberoinfundibular dopaminergic neurons / K.T. Demarest, K.E. Moore, G.D. Riegle // *Neuroendocrinology.* – 1985. – Vol. 41. – P. 437 – 444

147. Deschamps, A. Autonomic nervous system response to epidural analgesia in laboring patients by wavelet transform of heart rate and blood pressure variability / A. Deschamps, I. Kaufman, S.B. Backman // *Anesthesiology.* – 2004. – Vol. 101, № 1. – P. 21 – 27

148. Di Iorio, C. The effects of pneumoperitoneum and head-up position on heart rate variability and QT interval dispersion during laparoscopic cholecystectomy. *Minerva* / C. Di Iorio, T. Cafiero, R.M. Di Minno // *Anesthesiol.* – 2010. – Vol. 76, № 11. – P. 882 – 889

149. Drago, F. Effects of hyperprolactinemia on core temperature of the rat / F. Drago, S. Amir // *Brain Research. Bull.* – 1984. – Vol. 12. – P. 355 – 358
150. Drago, F. Effects of endogenous hyperprolactinemia on adaptive responses to stress / F. Drago, S. Amir, G. Continella // *Prolactin. Basic. and Clinical. Correlates* / Ed. by R.M. MacLeod, M.O. Thorner, U. Scapagnini. – Padova : Liviana Press, 1985. – P. 609 – 614
151. Drago, F. Endogenous hyperprolactinemia and avoidance behaviors of the rat / F. Drago, F. Bohus, J.A.M. Mattheu // *Physiol. Behavior.* – 1982. – Vol. 28. – P. 1 – 4
152. Ebert, T. Baroreflex modulation of sympathetic outflow during physiological increases of vasopressin in humans / T. Ebert, A.W. Cowley // *Am. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 262. – P. 1372 – 1378
153. Ebert, T.J. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate / T.J. Ebert, M. Muzi, R. Berens // *Anesthesiology.* – 1992. – Vol. 76. – P. 725 – 733
154. Eckberg, D.L. Physiological basis for human autonomic rhythms / D.L. Eckberg // *Ann. Med.* – 2000. – Vol. 32. – P. 341 – 349
155. Eckberg, D.L. Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man / D.L. Eckberg, C. Nerhed, B.G. Wallin // *J. of Physiology.* – 1985. – Vol. 365. – P. 181 – 196
156. El-Feki, A. Impairment of stress-induced secretion of prolactin during development: effects of adrenalectomy, TRH and sulpiride / A. El-Feki, M. Sakly // *J. Physiol.* – 1988. – Vol. 83. – P. 36 – 42
157. Fleisher, L.A. Cardiac sympathovagal balance and peripheral sympathetic vasoconstriction: epidural versus general anesthesia / L.A. Fleisher, S.M. Frank, Y. Shir // *Anesth. Analg.* – 1994. – Vol. 79. – P. 165 – 71
158. Francis, J. Progression of heart failure after myocardial infarction in the rat / J. Francis, R.M. Weiss, S.G. Wei // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 1734 – 1745
159. Fujii, A.M. Autonomic mechanisms regulating myocardial contractility in conscious animals / A.M. Fujii, S.F. Vatner // *Pharmacol. Ther.* – 1985. – Vol. 29, № 2. – P. 221 – 238
160. Fujiwara, Y. Preoperative ultra short-term entropy predicts arterial blood pressure fluctuation during the induction of anesthesia / Y. Fujiwara, M. Ito, Y. Asakura // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 104, № 4. – P. 853 – 856
161. Gala, R. The physiology and mechanisms of stress-induced changes in prolactin secretion in the rat / R. Gala // *Life Sci.* – 1990. – Vol. 46. – P. 1407 – 1420

162. Galletly, D.C. Heart rate variability during propofol anaesthesia / D.C. Galletly, D.H. Buckley, B.J. Robinson // *Br. J. Anaesth.* – 1994. – Vol. 72. – P. 219-220

163. Galletly, D.C. Effect of halothane, isoflurane and fentanyl on spectral components of heart rate variability / D.C. Galletly, A.M. Westenberg, B.J. Robinson // *Br. J. Anaesth.* – 1994. – Vol. 72. – P. 177 – 180

164. Gil, E. Photoplethysmography pulse rate variability as a surrogate measurement of heart rate variability during non-stationary conditions / E. Gil, M. Orini, R. Bailón // *Physiol. Meas.* – 2010. – Vol. 31, № 9. – P. 1271 – 1290

165. Goldstein, B. Autonomic modulation of heart rate variability during endotoxin shock in rabbits / B. Goldstein, M.H. Kempinski, D. Stair // *Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 23, № 10. – P. 1694 – 1702

166. Grippo, A.J. Cardiovascular alterations and autonomic imbalance in an experimental model of depression / A.J. Grippo, J.A. Moffitt, A.K. Johnson // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 1333 – 1341

167. Gujjar, A.R. Heart rate variability and outcome in acute severe stroke: role of power spectral analysis / A.R. Gujjar, T.N. Sathyaprabha, D. Nagaraja // *Neurocrit. Care.* – 2004. – Vol. 1, № 3. – P. 347 – 353

168. Habler, H.-J. Respiratory modulation in the activity of sympathetic neurons / H.-J. Habler, W. Janig, M. Michaelis // *Progr. in Neurobiol.* – 1994. – Vol. 43. – P. 567 – 606

169. Hadase, M. Very low frequency power of heart rate variability is a powerful predictor of clinical prognosis in patients with congestive heart failure / M. Hadase, A. Azuma, K. Zen // *Circ. J.* – 2004. – Vol. 68, № 4. – P. 343 – 347

170. Hagbarth, K.E. Pulse and respiratory grouping of sympathetic impulses in human muscle nerves / K.E. Hagbarth, A.B. Vallbo // *Acta Physiologica Scandinavica.* – 1968. – Vol. 74. – P. 96 – 108

171. Haji-Michael, P.G. Power spectral analysis of cardiovascular variability in critically ill neurosurgical patients / P.G. Haji-Michael, J.L. Vincent, J.P. Degaute // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, № 7. – P. 2578 – 2583

172. Halter, J.B. Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man / J.B. Halter, A.E. Pflug, D. Porte // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1977. – Vol. 45. – P. 936 – 944

173. Hanss, R. Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia for elective cesarean delivery / R. Hanss, B. Bein, T. Ledowski // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 102. – P. 1086 – 1093

174. Hanss, R. Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia / R. Hanss, B. Bein, H. Weseloh // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 104. – P. 537 – 545

175. Harbuz, M.S. Stress and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: acute, chronic and immunological activation / M.S. Harbuz, S.L. Lightman // *J. Endocrinol.* – 1992. – Vol. 134. – P. 327 – 339
176. Hon, E.H. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations / E.H. Hon, S.T. Lee // *Am. J. Obstet. Gynec.* – 1965. – Vol. 87. – P. 814 – 826
177. Hongjian, L. Comparison of heart rate variability and stroke volume variability / L. Hongjian, Y. Tomoyuki, S. Hiroshi // *Autonomic. Neuroscience.* – 2004. – Vol. 116. – P. 69 – 75
178. Hopf, H.B. Sympathetic neural blockade by thoracic epidural anesthesia suppresses renin release in response to arterial hypotension / H.B. Hopf, R. Schlaghecke, J. Peters // *Anesthesiology.* – 1994. – Vol. 80. – P. 992 – 999
179. Hopf, H.B. Sympathetic blockade by thoracic epidural anaesthesia suppresses renin release in response to hypotension, but activates the vasopressin system / H.B. Hopf, D. Arand, J. Peters // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 1992. – Vol. 9. – P. 63 – 69
180. Huang, C.J. Pre-operative measurement of heart rate variability predicts hypotension during general anesthesia / C.J. Huang, C.H. Kuok, T.B. Kuo // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2006. – Vol. 50, № 5. – P. 542 – 548
181. Huang, C.J. Pre-operative measurement of heart rate variability predicts hypotension during general anesthesia / C.J. Huang, C.H. Kuok, T.B. Kuo // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2006. – Vol. 50, № 5. – P. 542 – 548
182. Huang, H.H. Time-frequency spectral analysis of heart rate variability during induction of general anaesthesia / H.H. Huang, H.L. Chan, P.L. Lin // *Br. J. Anaesth.* – 1997. – Vol. 79. – P. 754 – 758
183. Introna, R. Sympathovagal effects of spinal anesthesia assessed by heart rate variability analysis / R. Introna, E. Yodlowski, J. Pruettt // *Anesth. Analg.* – 1995. – Vol. 80. – P. 315 – 321
184. Ireland, N. Heart rate variability in patients recovering from general anaesthesia / N. Ireland, J. Meagher, J.W. Sleight // *Br. J. Anaesth.* – 1996. – Vol. 76. – P. 657 – 662
185. Ishiguro, Y. Effect of xenon on autonomic cardiovascular control—comparison with isoflurane and nitrous oxide / Y. Ishiguro, T. Goto, Y. Nakata // *J. Clin. Anesth.* – 2000. – Vol. 12. – P. 196 – 201
186. Javed, F. Changes in the spectral powers of finger photoplethysmographic waveform variability in hemodialysis patients / F. Javed, G.S. Chan, P.M. Middleton // *Conf. Proc. IEEE eng. med. biol. Soc.* – 2009. – P. 3999 – 4002

187. Javed, F. Frequency spectrum analysis of finger photoplethysmographic waveform variability during haemodialysis / F. Javed, P.M. Middleton, P. Malouf // *Physiol. Meas.* – 2010. – Vol. 31, № 9. – P. 1203 – 1216

188. Jideus, L. Thoracic epidural anesthesia does not influence the occurrence of postoperative sustained atrial fibrillation / L. Jideus, P.O. Joachimsson, M. Stridsberg // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 72. – P. 65 – 71

189. Johnston, C.A. Maturation of the prolactin and proopiomelanocortin-derived peptide responses to ether stress and morphine: neurochemical analysis / C.A. Johnston, A. Negro-Vilar // *Endocrinology.* – 1986. – Vol. 118. – P. 797 – 804

190. Johnston, C.A. Effect of acute ether stress on monoamine metabolism in median eminence and discrete hypothalamic nuclei of the rat brain and on anterior pituitary hormone secretion / C.A. Johnston, E.J. Spinedi, A. Negro-Vilar // *Neuroendocrinology.* – 1985. – Vol. 41. – P. 83 – 88

191. Johnston, G.R. Cytokines and the immunomodulatory function of the vagus nerve / G.R. Johnston, N.R. Webster // *Br. J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 102. – P. 453 – 462

192. Julien, C. The enigma of Mayer waves: facts and models / C. Julien // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 70. – P. 12 – 21

193. Jurcovicova, J. Prolactin response to immobilization stress and hemorrhage: the effect of hypothalamic deafferentations and posterior pituitary denervation / J. Jurcovicova, R. Kvetnansky, M. Dobrakovova // *Endocrinology.* – 1990. – Vol. 126. – P. 2527 – 2533

194. Kahraman, S. Heart rate and pulse pressure variability are associated with intractable intracranial hypertension after severe traumatic brain injury / S. Kahraman, R.P. Dutton, P. Hu // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2010. – Vol. 22, № 4. – P. 296 – 302

195. Kaji, H. Administration of antisera to vasoactive intestinal polypeptide and peptide histidine isoleucine attenuates ether-induced prolactin secretion in rats / H. Kaji, K. Chinara, T. Kita // *Neuroendocrinology.* – 1985. – Vol. 41. – P. 529 – 531

196. Kanaya, N. Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability / N. Kanaya, N. Hirata, S. Kurosawa // *Anesthesiology.* – 2003. – Vol. 98. – P. 34 – 40

197. Kato, M. Spectral analysis of heart rate variability during isoflurane anesthesia / M. Kato, T. Komatsu, T. Kimura // *Anesthesiology.* – 1992. – Vol. 77. – P. 669 – 674

198. Kawamoto, M. Effects of midazolam on heart rate variability during surgery under spinal anaesthesia / M. Kawamoto, A. Shimokawa, M. Takasaki // *Anaesth. Intensive Care.* – 1995. – Vol. 23, № 4. – P. 464 – 468

199. Kawamoto, M. Power spectral analysis of heart rate variability after spinal anesthesia / M. Kawamoto, N. Tanaka, M. Takasaki // *Br. J. Anaesth.* – 1993. – Vol. 71. – P. 523 – 527
200. Keyl, C. Perioperative changes in cardiac autonomic control in patients receiving either general or local anesthesia for ophthalmic surgery / C. Keyl, P. Lemberger, A. Frey // *Anesth. Analg.* – 1996. – Vol. 82. – P. 113 – 118
201. Keyl, C. Dynamic cardiocirculatory control during propofol anesthesia in mechanically ventilated patients / C. Keyl, A. Schneider, M. Dambacher // *Anesth. Analg.* – 2000. – Vol. 91. – P. 1188 – 1195
202. Khan, F.Z. Non-invasive cardiac output measurements based on bioreactance for optimization of atrio- and interventricular delays / F.Z. Khan, M.S. Virdee, P.J. Pugh // *Europace.* – 2009. – Vol. 11. – P. 1666 – 1674
203. Khandoker, A.H. Comparison of pulse rate variability with heart rate variability during obstructive sleep apnea / A.H. Khandoker, C.K. Karmakar, M. Palaniswami // *Med. Eng. Phys.* – 2011. –
204. Killich, W. Influence of the nonsteroidal antiinflammatory drug lornoxocam i.v. on the secretion of the endogenous opiate peptides dynorphin and beta-endorphin / W. Killich, G. Klein // *Aktuelle Rheumatologie.* – 1992. – Vol. 17. – P. 128 – 132
205. Kinsley, C.H. Alterations in stress-induced prolactin release in adult female and male rats exposed to stress, in utero / C.H. Kinsley, P.E. Mann, R.S. Bridges // *Physiol. Behavior.* – 1989. – Vol. 45. – P. 1073 – 1076
206. Kleiger, R.E. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction / R.E. Kleiger, J.P. Miller, J.T. Bigger // *Am. J. Cardiol.* – 1987. – Vol. 59. – P. 256 – 262
207. Knüttgen, D. Preoperative measurement of heart rate variability in diabetics: a method to estimate blood pressure stability during anaesthesia induction / D. Knüttgen, S. Trojan, M. Weber // *Anaesthesist.* – 2005. – Vol. 54, № 5. – P. 442 – 449
208. Knüttgen, D. Respiratory sinus arrhythmia as predictor of blood pressure stability during anaesthetic induction in diabetics / D. Knüttgen, S. Trojan, F. Wappler // *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* – 2006. – Vol. 41, № 4. – P. 233 – 240
209. Koepchen, H.P. History of studies and concepts of blood pressure waves. In *Mechanisms of blood pressure waves* / H.P. Koepchen ; ed. K. Miyakawa, H.P. Koepchen. – New York : Springer
210. Kopin, I.J. Definitions of stress and sympathetic neuronal responses / I.J. Kopin // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 771. – P. 19 – 30
211. Korach, M. Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis / M. Korach, T. Sharshar, I. Jarrin // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29, № 7. – P. 1380 – 1385

212. Kurita, S. Positive end-expiratory pressure depressed cardiovascular autonomic nervous system activity in acute brain damaged rabbits under general anesthesia. Hiroshima / S. Kurita, M. Kawamoto, S. Hidaka // *J. Med. Sci.* – 2003. – Vol. 52, № 4. – P. 59 – 67

213. Keren, H. Evaluation of a noninvasive continuous cardiac output monitoring system based on thoracic bioimpedance. / H. Keren, D. Burkhoff, P. Squara // *Am J Physiol Heart Circ. Physiol.* 2007 Jul;293(1):H 583 – 589

214. La Rovere, M.T. Baroreflex sensitivity and heart rate variability as a manifestation of the autonomic status / M.T. La Rovere, A. Mortara, G.D. Pinna ; ed. M. Malik, A.J. Camm // *Heart Rate Variability.* – N.Y.: Futura Publishing company, 1995. – Vol. 15. – P. 189 – 203

215. La Rovere, M.T. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias. Implications for clinical trials / M.T. La Rovere, G.D. Pinna, S.H. Hohnlose // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2072 – 2077

216. Lakusić, N. Changes in autonomic control of heart rate after ischemic cerebral stroke / N. Lakusić, D. Mahović, T. Babić // *Acta Med. Croatica.* – 2003. – Vol. 57, № 4. – P. 269 – 273

217. Lanfranchi, P.A. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications / P.A. Lanfranchi, V.K. Somers // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. 815 – 826

218. Latson, T.W. Autonomic reflex dysfunction in patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction / T. W. Latson, T.H. Ashmore, D.J. Reinhart // *Anesthesiology.* – 1994. – Vol. 80, № 2. – P. 26

219. Laitio, T. The role of heart rate variability in risk stratification for adverse postoperative cardiac events. T. Laitio, J. Jalonen, T. Kuusela, H. Scheinin *Anesth Analg.* – 2007. - Vol. 105 № . – P. 1548 – 1560

220. Lenox, R.H. Specific hormonal and neurochemical responses to different stressors / R.H. Lenox, G.J. Kant, G.R. Sessions // *Neuroendocrinology.* – 1980. – Vol. 30. – P. 300 – 308

221. Levi, L. Stress and Distress in Response to Psychosocial Stimuli / L. Levi. – Oxford : Acta med. scand, 1972. – 528 p.

222. Licker, M. Influence of thoracic epidural analgesia on cardiovascular autonomic control after thoracic surgery / M. Licker, A. Spiliopoulos, J.M. Tschopp // *Br. J. Anaesth.* – 2003. – Vol. 91. – P. 525 – 531

223. Liu, H. Comparison of heart rate variability and stroke volume variability / H. Liu, T. Yambe, H. Sasada // *Auton Neurosci.* – 2004. – Vol. 116, № 1-2. – P. 69 – 75

224. Lookingland, K.J. Comparison of the effects of ether and restraint stress on the activity of tuberoinfundibular dopaminergic neurons in female and male rats / K.J. Lookingland, J.W. Gunnet, T.W. Toney // *Neuroendocrinology*. – 1990. – Vol. 52. – P. 99 – 105
225. Lossius, K. Thermoregulatory fluctuations in heart rate and blood pressure in humans: effect of cooling and parasympathetic blockade / K. Lossius, M. Eriksen, L. Walløe // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1994. – Vol. 47, № 3. – P. 245 – 254
226. Lucreziotti, S. Five-minute recording of heart rate variability in severe chronic heart failure: correlates with right ventricular function and prognostic implications / S. Lucreziotti, A. Gavazzi, L. Scelsi // *Am. Heart J.* – 2000. – Vol. 139, № 6. – P. 1088 – 1095
227. Machado, L.J. Effect of [1-Sar, 8-Thr]-angiotensin II on the hyperglycemic response to hemorrhage in adrenalectomized and guanethidine-treated rats / L.J. Machado, U. Marubayashi, A.M. Reis // *Regulatory Peptides*. – 1995. – Vol. 60. – P. 69 – 77
228. Mäenpää, M. Delta entropy of heart rate variability along with deepening anesthesia / M. Mäenpää, T. Laitio, T. Kuusela // *Anesth. Analg.* 2011. – Vol. 112, № 3. – P. 587 – 592
229. Mäenpää, M. The effects of surgical levels of sevoflurane and propofol anaesthesia on heart rate variability / M. Mäenpää, J. Penttilä, T. Laitio // *EJA*. – 2007. – Vol. 12. – P. 1 – 8
230. Malik, M. Components of heart rate variability: What they really mean and what we really measure / M. Malik, A.J. Camm // *Am. J. Cardiol.* – 1993. – Vol. 72. – P. 821 – 822
231. Malik, M. Heart rate variability / M. Malik // *Curr. Opin. Cardiol.* – 1998. – Vol. 13, № 1. – P. 36 – 44
232. Malliani, A. Power spectral analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms / A. Malliani, F. Lombardi, M. Pagani // *Br. Heart J.* – 1994. – Vol. 71. – P. 1 – 2
233. Malliani, A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt / A. Malliani // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – P. 1826 – 1831
234. Malpas, S.C. The rhythmicity of sympathetic nerve activity / S.C. Malpas // *Progress in Neurobiology*. – 1998. – Vol. 56. – P. 65
235. Malpas, S.C. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls / S.C. Malpas // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 6 – 20
236. Manninen, K.J. Drugs influencing the sympathetic nervous system upon blood glucose regulation in rats during diethyl ether anesthesia / K.J. Manninen,

M.J. Maenpaa, A. Pekkarinen // *Acta. Pharmacol. Toxicol.* – 1965. – Vol. 22. – P. 310 – 318

237. Marano, G. Effects of isoflurane on cardiovascular system and sympathovagal balance in New Zealand white rabbits / G. Marano, M. Grigioni, F. Tiburzi // *J. Cardiovasc Pharmacol.* – 1996. – Vol. 28, № 4. – P. 513 – 518

238. Mazzeo A. Heart rate variability: a diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care. A. Mazzeo, E. LA Monaca, R. DI Leo, G. Vita, L. Santamaria *Acta Anaesthesiol Scand.* - 2011. – Vol. 55, №7. – P. 797 – 811

239. Marque, S. Comparison between Flotrac-Vigileo and Bioreactance, a totally noninvasive method for cardiac output monitoring / S. Marque, A. Cariou, J.D. Chiche // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. 73

240. Marsch, S.C.U. Prolonged decrease in heart rate variability after elective hip arthroplasty / S.C.U. Marsch, K. Skarvan, H.G. Schaefer // *Br. J. Anaesth.* – 1994. – Vol. 72. – P. 643 – 649

241. Mazerolles, M. Effects of pentobarbital and etomidate on plasma catecholamine levels and spectral analysis of blood pressure and heart rate in dogs / M. Mazerolles, J.M. Senard, P. Verwaerde // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 10, № 3. – P. 298 – 303

242. Medow, M.S. Decreased microvascular nitric oxide-dependent vasodilation in postural tachycardia syndrome / M.S. Medow, C.T. Minson, J.M. Stewart // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 2611 – 2618

243. Mermet, C.C. Ether stress stimulates noradrenaline release in the hypothalamic paraventricular nucleus / C.C. Mermet, F.G. Gonon // *Neuroendocrinology.* – 1988. – Vol. 47. – P. 75 – 82

244. Michard, F. Predicting fluid responsiveness in ICU patients / F. Michard, J.L. Teboul // *Chest.* – 2002. – Vol. 121. – P. 2000 – 2008

245. Michard, F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation / F. Michard // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 103. – 419 – 428

246. Middleton, P.M. Spectral analysis of finger photoplethysmographic waveform variability in a model of mild to moderate haemorrhage / P.M. Middleton, G.S. Chan, E. O'Lone // *J. Clin. Monit. Comput.* – 2008. – Vol. 22, № 5. – P. 343 – 353

247. Middleton, P.M. Noninvasive hemodynamic monitoring in the emergency department. / P.M. Middleton, S. Davies. // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2011. – Vol. 17, № 4. – P. 342 – 350

248. Mioduszewski, R. Forebrain structures which mediate the effects of stress on prolactin and growth hormone secretion in the rat / R. Mioduszewski, V. Critchlow // *Endocrinology.* – 1982. – Vol. 110. – P. 1972 – 1976

249. Moak, J.P. Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation / J.P. Moak, D.S. Goldstein, B.A. Eldahan // *Cleveland Clinic. J. of Medicine.* – 2009. – Vol. 76. – P. 51 – 59

250. Monnet, X. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care patients / X. Monnet, M. Oshima, C. Ridet // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 951 – 956

251. Montano, N. Spectral analysis of sympathetic discharge, R-R interval and systolic arterial pressure in decerebrate cats. / N. Montano, F. Lombardi, T.G. Ruscone // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1992. – Vol. 40. – P. 21 – 32

252. Morelot-Panzini, C. Simplified method to measure respiratory-related changes in arterial pulse pressure in patients receiving mechanical ventilation / C. Morelot-Panzini, Y. Lefort, J.P. Derenne // *Chest.* – 2003. – Vol. 124. – P. 665 – 670

253. Moriguchi, T. Analysis of heart rate variability is a useful tool to predict the occurrence of septic shock in the patients with severe sepsis / T. Moriguchi, H. Hirasawa, S. Oda // *Nippon Rinsho.* – 2004. – Vol. 62, № 12. – P. 2285 – 2290

254. Nafz, B. Endogenous nitric oxide buffers blood pressure variability between 0.2 and 0.6 Hz in the conscious rat / B. Nafz, C.D. Wagner, P.B. Persson // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1997. – Vol. 272. – P. 632 – 637

255. Nakata, A. Spectral analysis of heart rate, arterial pressure, and muscle sympathetic nerve activity in normal humans / A. Nakata, S. Takata, T. Yuasa // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1998. – Vol. 274. – P. 1211-1217

256. Nakatsuka, I. Changes in heart rate variability in sevoflurane and nitrous oxide anesthesia: effects of respiration and depth of anesthesia / I. Nakatsuka, R. Ochiai, J. Takeda // *J. Clin. Anesth.* – 2002. – Vol. 14. – P. 196 – 200

257. Neill, J.D. Effects of 'stress' on serum prolactin and luteinizing hormone levels during the estrous cycle of the rat / J.D. Neill // *Endocrinology.* – 1970. – Vol. 87. – P. 1192 – 1197

258. Win, N.N. The Different Effects of Intravenous Propofol and Midazolam Sedation on Hemodynamic and Heart Rate Variability / N.N. Win, H. Fukayama, H. Kohase // *Anesth. Analg.* – 2005. – Vol. 101. – P. 97 – 102

259. Nitzan, M. The variability of the photoplethysmographic signal - a potential method for the evaluation of the autonomic nervous system / M. Nitzan, A. Babchenko, B. Khanokh // *Physiol. Meas.* – 1998. – Vol. 19. – P. 93 – 102

260. Noel, G.L. Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress / G.L. Noel, H.K. Suh, J. Stone // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 1972. – Vol. 35. – P. 840 – 851

261. Oberg, P.A. Studies of blood-pressure regulation. Common carotid artery clamping in studies of the carotid sinus baroreceptor control of the systemic

blood pressure / P.A. Oberg, U. Sjostrand // *Acta physiol. Scand.* – 1969. – Vol. 75. – P. 276 – 281

262. Ogawa, Y. Different effects on circulatory control during volatile induction and maintenance of anesthesia and total intravenous anesthesia: autonomic nervous activity and arterial cardiac baroreflex function evaluated by blood pressure and heart rate variability analysis / Y. Ogawa, K. Iwasaki, S. Shibata // *J. Clin. Anesth.* – 2006. – Vol. 18. – P. 87 – 95

263. Ogawa, Y. The Effect of Sevoflurane on Dynamic Cerebral Blood Flow Autoregulation Assessed by Spectral and Transfer Function Analysis / Y. Ogawa, K. Iwasaki, S. Shibata // *Anesth. Analg.* – 2006. – Vol. 102, № 2. – P. 552 – 559

264. Ojeda, S.R. Plasma prolactin levels in maturing intact and cryptorchid male rats: development of stress response / S.R. Ojeda, H.E. Jameson, S.M. McCann // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1976. – Vol. 151. – P. 310 – 315

265. Overton, J.M. Cardiovascular and metabolic responses to fasting and thermoneutrality are conserved in obese Zucker rats / J.M. Overton, T.D. Williams, J.B. Chambers // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. 1007 – 1015

266. Paisansathan, C. Sevoflurane anesthesia decreases cardiac vagal activity and heart rate variability / C. Paisansathan, M. Lee, W.E. Hoffman // *Clin. Auton. Res.* – 2007. – Vol. 17, № 6. – P. 370 – 374

267. Parati Gianfranco and Mancina Giuseppe. Point: Counterpoint: Cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 676 – 682

268. Parati, G. Cardiovascular variability analysis. An insight into the pathophysiology of cardiovascular disease and the impact of treatment. With caution / G. Parati // *Clin. Auton. Res.* – 2002. – Vol. 12. – P. 4 – 8

269. Perel, A. Assessing fluid-responsiveness by a standardized ventilatory maneuver: The respiratory systolic variation test / A. Perel, L. Minkovich, S. Preisman // *Anesth. Analg.* – 2005. – Vol. 100. – P. 942 – 945

270. Perez-Llamas, F. Effects of inhalation of ethyl-ether on glycemia and on some variables of intermediate metabolism in rats / F. Perez-Llamas, S. Zamora, M.J. Rosique // *Arch. Intern. Physiol. Biochim. Biophys.* – 1992. – Vol. 100. – P. 335 – 337

271. Phillips, R.A. Ether hyperglycemia / R.A. Phillips, N.E. Freeman // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1933. – Vol. 31. – P. 286 – 289

272. Pinsky, M.R. Functional hemodynamic monitoring / M.R. Pinsky, D. Payen // *Crit. Care.* – 2005. – Vol. 9. – P. 566 – 572

273. Pizov, R. Arterial and Plethysmographic Waveform Analysis in Anesthetized Patients with Hypovolemia / R. Pizov, A. Eden, D. Bystritski // *Anesthesiology*. – 2010. – Vol. 113. – P. 83 – 91

274. Pomeranz, B. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis / B. Pomeranz, R.J.B. Macaulay, M.A. Caudill // *Am. J. Physiol.* – 1985. – Vol. 248. – P. 151 – 153

275. Pontet, J. Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients / J. Pontet, P. Contreras, A. Curbelo // *J. Crit. Care*. – 2003. – Vol. 18, № 3. – P. 156 – 163

276. Porta, A. Multimodal signal processing for the analysis of cardiovascular variability / A. Porta, F. Aletti, F. Vallais // *Phil. Trans. R. Soc.* – 2009. – Vol. 367. – P. 391 – 409

277. Porter, G.A. Ontogeny of humoral heart rate regulation in the embryonic mouse / G.A. Porter, S.A. Rivkees // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 401 – 407

278. Kearney, M.T. Predicting sudden death in patients with mild to moderate chronic heart failure / M.T. Kearney, K.A. Fox, A.J. Lee // *Heart*. – 2004. – Vol. 90, № 10. – P. 1137 – 1143

279. Ramaswamy, S. Analgesic effect of prolactin: possible mechanism of action / S. Ramaswamy, N.P. Pillai, J.S. Bapna // *Eur. J. Pharmacol.* – 1983. – Vol. 96. – P. 171 – 173

280. Raval, N.Y. Multicenter evaluation of noninvasive cardiac output measurement by bioreactance technique / N.Y. Raval, P. Squara, M. Cleman // *J. Clin Monit Comput.* – 2008. – Vol. 22, № 2. – P. 113 – 119

281. Reis, F.M. Blood glucose and prolactin in hyperprolactinemic rats exposed to restraint and surgical stress / F.M. Reis, A. Ribeiro-de-Oliveira, R.M. Guerra // *Life Sci.* – 1996a. – Vol. 58. – P. 155 – 161

282. Reis, F.M. Plasma prolactin and glucose alterations induced by surgical stress: A single or dual response? / F.M. Reis, Jr.A. Ribeiro-de-Oliveira, L. Machado // *Exp. physiology*. – 1998. – Vol. 83, № 1.

283. Reis, F.M. Alterations in plasma prolactin and glucose levels induced by surgical stress in hyperprolactinemic female rats / F.M. Reis, M.A.R. Santos, A.M. Reis // *Braz. J. Med. Biol. Research*. – 1996b. – Vol. 29. – P. 811 – 815

284. Reis, F.M. Effects of hyperprolactinemia on plasma glucose and prolactin in rats exposed to ether stress / F.M. Reis, M.A.R. Santos, A.M. Reis // *Physiol. Behavior*. – 1994. – Vol. 56. – P. 495 – 499

285. Rentero, N. Activity patterns of cardiac vagal motoneurons in rat nucleus ambiguus / N. Rentero, A. Cividjian, D. Trevaks // *Am J. Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2002. – Vol. 283. – P. 1327 – 1334

286. Reuter, D.A. Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations / D.A. Reuter, T.W. Felbinger, E. Kilger // *Br. J. Anaesth. Treva.* – 2002. – Vol. 88. – P. 124 – 126

287. Reuter, D.A. Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery / D.A. Reuter, T.W. Felbinger, C. Schmidt // *Intensive Care Med.* – 2002. – Vol. 28, № 4. – P. 392 – 398

288. Riegler, G.D. The effect of stress on serum prolactin in the female rat / G.D. Riegler, J. Meites // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1976. – Vol. 152. – P. 441 – 448

289. Rocchiccioli, C. Attenuation of the baroreceptor reflex by propofol anesthesia in the rat / C. Rocchiccioli, M.A. Saad, J.L. Elghozi // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 14. – P. 631 – 635

290. Rubini, R. Power spectrum analysis of cardiovascular variability monitored by telemetry in conscious unrestrained rats / R. Rubini, A. Porta, G. Baselli // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1993. – Vol. 45. – P. 181 – 190

291. Sato, N. Effects of pneumoperitoneum on cardiac autonomic nervous activity evaluated by heart rate variability analysis during sevoflurane, isoflurane, or propofol anesthesia / N. Sato, M. Kawamoto, O. Yuge // *Surg Endosc.* – 2000. – Vol. 14, № 4. – P. 362 – 326

292. Saul, J.P. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity / J.P. Saul, R.F. Rea, D.L. Eckberg // *Am. J. Physiol.* – 1990. – Vol. 258. – P. 713 – 721

293. Shoemaker, W.C., Multicenter study of noninvasive monitoring systems as alternatives to invasive monitoring of acutely ill emergency patients. / Shoemaker W.C., Belzberg H., Wo C.C., Milzman D.P. et al., // *Chest.* 1998. – Vol. 14, № 6. – P.1643 – 1652

294. Scheffer, G.J. Effects of thiopentone, etomidate and propofol on beat-to-beat cardiovascular signals in man / G.J. Scheffer, B.J. Ten Voorde, J.M. Karemaker // *Anaesthesia.* – 1993. – Vol. 48, № 10. – P. 849 – 855

295. Scheffer, G.J. Effects of epidural analgesia and atropine on heart rate and blood pressure variability: implications for the interpretation of beat-to-beat fluctuations / G.J. Scheffer, B.J. TenVoorde, J.M. Karemaker // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 1994. – Vol. 11, № 2. – P. 75 – 80

296. Schmidt, H. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups / H. Schmidt, U. Müller-Werdan, T. Hoffmann // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33, № 9. – 1994 – 2002

297. Schmidt, C. Comparison of electrical velocimetry and transoesophageal Doppler echocardiography for measuring stroke volume and cardiac output / C. Schmidt, G. Theilmeyer, H. Van Aken, P. Korsmeier, S. P. Wirtz, E. Berendes, A. Hoffmeier, and A. Meissner // *Br. J. Anaesth.*, – 2005. – Vol. 95. – P. 603 – 610
298. Schubert, A. Heart rate, heart rate variability, and blood pressure during perioperative stressor events in abdominal surgery / A. Schubert, J.A. Palazzolo, J.M. Brum // *J. Clin. Anesth.* – 1997. – Vol. 9, № 1. – P. 52 – 60
299. Sellgren, J. Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flows, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery / J. Sellgren, H. Ejnell, M. Elam // *Anesthesiology*. – 1994. – Vol. 80. – P. 534 – 544
300. Selye, H. Syndrome produce by diverse nocuous agent / H. Selye // *Nature*. – 1936. – Vol. 138. – P. 32
301. Selye, H. The alarm reaction / H. Selye // *Can. Med. Ass. J.* – 1936b. — Vol. 34. – P. 706
302. Siebert, J. Stroke volume variability and heart rate power spectrum in relation to posture changes in healthy subjects / J. Siebert, P. Drabik, R. Lango // *Med. Sci. Monit.* – 2004. – Vol. 10, № 2. – P. 31 – 37
303. Sladen, A. HFJV in postoperative period: A review of 100 patients / A. Sladen, K. Guntupalli, J. Marquez // *Crit. Care Med.* – 1984. – Vol. 12, № 9. – P. 782
304. Sleight, P. Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? / P. Sleight, M.T. La Rovere, A. Mortara // *Clin. Sci (Lond)*. – 1995. – Vol. 88, № 1. – P. 103 – 109
305. Smith, R.B. Clinical high-frequency jet ventilation / R.B. Smith, M.F. Babinski // *Int. Anesth. Clin.* – 1983. – Vol. 21, № 3. – P. 89
306. Smythe, G.A. Hypothalamic noradrenergic and sympatho-adrenal control of glycemia after stress / G.A. Smythe, W.S. Pascoe, L.H. Storlien // *Am. J. Physiol.* – 1989. – Vol. 256. – P. 231 – 235
307. Squara, P. Noninvasive cardiac output monitoring (NICOM): a clinical validation / P. Squara, D. Denjean, P. Estagnasie // *Intensive Care Med*, Jul. – 2007. – Vol. 33, № 7. – P. 1191 – 1194
308. Stauss, H.M. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis / H.M. Stauss // *Clin. Exp. Pharmacol Physiol.* – 2007. – Vol. 34, № 4. – P. 362 – 368
309. Stefanovska, A. Model synthesis of coupled oscillator which regulate human blood flow dynamics / A. Stefanovska, S. Strle, M. Bracic // *Nonlinear Phenomena in Complex Systems*. – 1999. – Vol. 2, № 2. – P. 72 – 87

310. Stenseth, R. Thoracic epidural analgesia in aortocoronary bypass surgery. II: Effects on the endocrine metabolic response / R. Stenseth, L. Bjella, E.M. Berg // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1994. – Vol. 38. – P. 834 – 839

311. Stratakis, C.A. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system / C.A. Stratakis, G.P. Chrousos // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 771. – P. 1 – 18

312. Stout, C.L. Impedance cardiography: can it replace thermodilution and the pulmonary artery catheter? / C.L. Stout, J.M. Van de Water, W.M. Thompson, E.W. Bowers, S.W. Sheppard, A.M. Tewari, M.L. Dalton. // *Am Surg.* – 2006 Vol. 72, №8. – P. 728 – 732

313. Moak, J.P. Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation* / J.P. Moak, D.S. Gooldstein, B.A. Eldahan // *Cleveland Clinic. J. of Medicine.* – 2009. – Vol. 76. – P. 51 – 59

314. Takabatake, N. A novel pathophysiological phenomenon in cachexic patients with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulation leptin and very low frequency component of heart rate variability / N. Takabatake, H. Nakamura, S. Abe // *Am. J. Respir. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 1314 – 1319

315. Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93, № 5. – P. 1043 – 1065

316. Taylor, E.W. Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates / E.W. Taylor, D. Jordan, J.H. Coote // *Physiol. Reviews.* – 1999. – Vol. 79. – P. 885 – 916

317. Taylor, J.A. Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans / J.A. Taylor, D.L. Eckberg // *Circulation.* – 2006. – Vol. 93. – P. 1527 – 1532

318. Tetzlaff, J.E. Heart rate variability and the prone position under general versus spinal anesthesia / J.E. Tetzlaff, J.F. O'Hara, H.J. Yoon // *J Clin. Anesth.* – 1998. – Vol. 10, № 8. – P. 656 – 659

319. Toska, K. Respiration-synchronous fluctuations in stroke volume, heart rate and arterial pressure in healthy humans, with and without cholinergic blockade by atropine / K. Toska, M. Eriksen // *J. of Physiology.* – 1993. – Vol. 467. – P. 29

320. Toweill, D. Goldstein B Linear and nonlinear analysis of hemodynamic signals during sepsis and septic shock / D. Toweill, K. Sonnenthal, B. Kimberly // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, № 6. – P. 2051 – 2057

321. Traverse, J.H. Effect of ventilatory strategy on cardiac output during high frequency jet ventilation / J.H. Traverse, H. Korvenranta, W.A. Carlo // *Cardio-vasc. Res.* – 1991. – Vol. 25, № 4. – P. 309

322. Traynor, C. Endocrine and metabolic changes during surgery: anaesthetic implications / C. Traynor, G.M. Hall // *Br. J. Anaesth.* – 1981. – Vol. 53. – P. 153 – 160

323. Tsuchiya, S. Effects of thiopental on bispectral index and heart rate variability / S. Tsuchiya, N. Kanaya, N. Hirata // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2006. – Vol. 23, № 6. – P. 454 – 459

324. Uğur, B. Effects of positioning in laparoscopic adnexal surgery on QT dispersion and heart rate variability under sevoflurane anesthesia / B. Uğur, A.R. Odabaşı, H. Yüksel // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* – 2007. – Vol. 17, № 1. – P. 26 – 31

325. Ugur, B.S. Effects of sevoflurane on QT dispersion and heart rate variability / B. Ugur, S. Sen, T. Tekten // *Adv. Ther.* – 2006. – Vol. 23, № 3. – P. 439 – 445

326. Vattner, S.F. Sympathetic mechanisms regulating myocardial contractility in conscious animals. / S.F. Vattner, L. Hittiner // *Pharmacol. Ther.* – 1985. – Vol. 29, № 2. – P. 221 – 238

327. Vornanen, M. Temperature-dependent expression of sarcolemmal K⁺ currents in rainbow trout atrial and ventricular myocytes / M. Vornanen, A. Ryokkynen, A. Nurmi // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 1191 – 1199

328. Wajima, Z. Assessment of the effect of rapid crystalloid infusion on stroke volume variation and pleth variability index after a preoperative fast. / Z. Wajima, T. Shiga, K. Imanaga // *J. Clin. Monit. Comput.* – 2010. – Vol. 24, № 5. – P. 385 – 389

329. Weil, G. Does spectral entropy reflect the response to intubation or incision during propofol-remifentanyl anesthesia? / G. Weil, S. Passot, F. Servin // *Anesth. Analg.* – 2008. – Vol. 106, № 1. – P. 152 – 159

330. Widmark, C. Spectral analysis of heart rate variability during desflurane and isoflurane anaesthesia in patients undergoing arthroscopy / C. Widmark, J. Olaison, B. Reftel // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1998. – Vol. 42. – P. 204 – 210

331. Williams, T.D. Cardiovascular responses to caloric restriction and thermoneutrality in C57BL/6J mice / T.D. Williams, J.B. Chambers, R.P. Henderson // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 1459 – 1467

332. Win, N.N. Haemodynamic changes and heart rate variability during midazolam-propofol co-induction / N.N. Win, H. Kohase, F. Yoshikawa // *Anaesthesia.* – 2007. – Vol. 62, № 6. – P. 561 – 568

333. Wodey, E. Comparison of heart rate response to an epinephrine test dose and painful stimulus in children during sevoflurane anesthesia: heart rate variability and beat-to-beat analysis / E. Wodey, L. Senhadji, J.Y. Bansard // *Reg. Anesth. Pain. Med.* – 2003. – Vol. 28, № 5. – P. 439 – 444

334. Wolf, M.M. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction / M.M. Wolf, G.A. Varigos, D. Hunt // *Med. J. Australia.* – 1978. – Vol. 2. – P. 52 – 53

335. Wu, S. Use of spectral entropy monitoring in reducing the quantity of sevoflurane as sole inhalational anesthetic and in decreasing the need for antihypertensive drugs in total knee replacement surgery / S.C. Wu, P.C. Wang, W.T. Liao // *Acta Anaesthesiol. Taiwan.* – 2008. – Vol. 46, № 3. – P. 106 – 111

336. Yamada, F. Glucoregulatory hormones in the immobilization stress-induced increase of plasma glucose in fasted and fed rats / F. Yamada, S. Inoue, T. Saitoh // *Endocrinology.* – 1993. – Vol. 132. – P. 2199 – 2205

337. Yang, M.W. Power spectral analysis of arterial blood pressure after spinal anesthesia / M.W. Yang, T.B. Kuo, S.M. Lin // *Acta Anaesthesiol. Sin.* – 1998. – Vol. 36, № 1. – P. 3 – 10

338. Yen, D.H. Spectral analysis of systemic arterial pressure and heart rate signals of patients with acute respiratory failure induced by severe organophosphate poisoning / D.H. Yen, H.W. Yien, L.M. Wang // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, № 8. – P. 2805 – 2811

339. Yeragani, V.K. Effect of age on long-term heart rate variability / V.K. Yeragani, E. Sobolewski, J. Kay // *Cardiovascular. Research.* – 1997. – Vol. 35. – P. 35 – 42

340. Yien, H.W. Spectral analysis of systemic arterial pressure and heart rate signals as a prognostic tool for the prediction of patient outcome in the intensive care unit / H.W. Yien, S.S. Hseu, L.C. Lee // *Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 25, № 2. – P. 258 – 266

341. Young, J.B. Effects of rearing temperature on sympathoadrenal activity in young adult rats / J.B. Young, J. Weiss, N. Boufath // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. 1198 – 1209

342. Zhang, J. Effect of age and sex on heart rate variability in healthy subjects / J. Zhang // *J. Manipulative Physiol. Ther.* – 2007. – Vol. 30, № 5. – P. 374 – 379

Корреляционные связи истинных параметров гемодинамики с параметрами
гормонального и метаболического статусов

Таблица 1.1.

Параметры		Истинные величины параметров			
		R	Норма	Оперированные	P
АПМ п.е.	T4	0,8 (0,001)	25.44 (12.45- 51.16)	71,48 (37,58;110,7)	0,009
	СТГ	-0,8 (0,04)			
УО мл	T4	-0,7 (0,001)	58.3 (39.42- 87.71)	62,5 (36,97;82,8)	0,04
	Кортизол	-0,6 (0,001)			
	МНП	-0,9 (0,04)			
	ДО	0,6 (0,001)			
	МОД	0,6 (0,001)			
	ДК	0,6 (0,001)			
САД мм Hg	ТТГ	-0,7 (0,03)	108.32 (100.8- 117.9)	88,98 (78,5;98,5)	0,0001
	ТЗ	-0,7 (0,03)			
	АКТГ	-0,7 (0,03)			
	СТГ	-0,8 (0,02)			
РС RR мс	СТГ	-0,8 (0,02)	859.73 (788.71- 949.06)	761,25 (664,7;850,3)	0,04

Таблица 1.2.

Параметры (n=39)		Норма (n=)	Начало операции Me (Q25-Q75)	Конец операции Me (Q25-Q75)	P
АМП	Т4 (пмоль/л)	10 - 35	14,3 (12,35;16,05)	18,5 (14,65;21,3)	0,02
	СТГ (мМЕ/л)	До 20	1,74 (0,29;6,25)	7,16 (3,02;11,2)	0,07
УО	Т4 (пмоль/л)	10 - 35	14,3 (12,35;16,05)	18,5 (14,65;21,3)	0,02
	Кортизол (ммоль/л)	140- 600	634,8 (493;1063)	1804 (1345;2097)	0,005
	МНП (пг/мл)	До 125	10,4 (8,4; 11,9)	8,2 (6,9; 10,55)	0,042
	ДО (мл)	350 - 550	489 (445,5;566,5)	507,5 (466,5;553)	0,45
	МОД (л /мин)	5- 8	5,85 (5,19; 6,8)	6,3 (5,4; 7,65)	0,06
	ДК (у.е.)	0,6-1,1	0,66 (0,43;0,88)	0,74 (0,48;1,12)	0,33
САД	ТТГ (МЕ/л)	0,23 - 3,4	1,12 (0,88;1,8)	1,33 (1,32; 2,7)	0,2
	Т3 (нмоль/л)	1,2-3,2	1,6 (1,4;1,8)	1,8 (1,45;2,23)	0,24
	АКТГ (пг/мл)	8,3 - 57,8	56,7 (5,5; 142,5)	230,45 (173,5; 352)	0,003
	СТГ (мМЕ/л)	До 20	1,74 (0,29;6,25)	7,16 (3,02;11,2)	0,07
РС	СТГ (мМЕ/л)	До 20	1,74 (0,29;6,25)	7,16 (3,02;11,2)	0,07

Корреляционные связи параметров гемодинамики, спектральной характеристики их variability, параметров гормонального и метаболического статусов со стационарной величиной СП

Таблицы 1.3

Параметры (n=39)		Параметры СП на плоскости комплексных частот				
		Р ст. общ.	P1	P2	P3	P4
АМП	ТТГ	-0.7* (0.004)				-0.8 (0.004)
	Т4	0,7 (0,04)		0,8 (0.003)	0,6 (0.04)	0,7 (0.04)
	Кортизол	0,9 (0,001)		0,7 (0,02)	0,8 (0,002)	0,9 (0,001)
	Лептин	0,7 (0,04)			0,7 (0,04)	0,7 (0,04)
УО	Т4	0,7 (0,003)		0,8 (0,003)	0,7 (0,01)	
	ФСГ	-0,7 (0,001)			-0,9 (0,003)	-0,9 (0,001)
САД	СТГ	0,8 (0,02)	-0,8 (0,04)			0,9 (0,02)
РС	ДК	0,6 (0,008)			0,6 (0,008)	0,6 (0,007)
В скобках приведен уровень достоверности коэффициента корреляции – P						

Таблицы 1.4

Параметры (n=39)		Норма (n=)	Начало операции Me (Q25-Q75)	Конец операции Me (Q25-Q75)	P
АМП	ТТГ (МЕ/л)	0,23 - 3,4	1,12 (0,88;1,8)	1,33 (1,32; 2,7)	0,2
	Т4 (пмоль/л)	10 - 35	14,3 (12,35;16,05)	18,5 (14,65;21,3)	0,02
	Кортизол (ммоль/л)	140- 600	634,8 (493;1063)	1804 (1345;2097)	0,005
	Лептин (нг/мл)	2-11,1	10,35 (6,4;52,3)	8,3 (5,3;9,75)	0,6
УО	Т4 (пмоль/л)	67-726	14,3 (12,35;16,05)	18,5 (14,65;21,3)	0,02
	ФСГ (мМЕ/л)	1,8-11,3	11,7 (4,5;38,5)	10,6 (3,95;35,95)	0,12
САД	СТГ (мМЕ/л)	До 20	1,74 (0,29;6,25)	7,16 (3,02;11,2)	0,05
РС	ДК у.е	0,6-1,1	0,66 (0,43;0,88)	0,74 (0,48;1,12)	0,33

Корреляционные связи параметров гемодинамики, спектральной характеристики их variability, параметров гормонального и метаболического статусов с СП в частотных диапазонах

Таблица 1.5

Параметры (n=78)		Параметры СП на плоскости комплексных частот				
		Р ст. общ.	Р ₁	Р ₂	Р ₃	Р ₄
АПМ	Т _з					0.7 (0.02)
	Пролактин					-0.7 (0.04)
	СТГ		-0,7 (0,04)			
УО	ТТГ		0,7 (0,003)			
	Пролактин					-0,7 (0,02)
	СТГ					0,8 (0,04)
	ДО		0,6 (0,01)			
	VCO ₂ /кг				0,6 (0,02)	
	ДК				0,6 (0,02)	
	ТЗ		0,7 (0,03)			0,6 (0,03)
САД	Пролактин		-0,7 (0,03)		-0,9 (0,001)	
	ФСГ		0,7 (0,03)			0,7 (0,02)
	VO ₂			-0,6 (0,02)		
	VCO ₂ /кг			-0,6 (0,02)		
	РЭ			-0,6 (0,03)		
	Пролактин				-0.8 (0.001)	
РС	ФСГ			0.8 (0.003)		
	ЛГ			0.7 (0.02)		
	Кортизол		0.6 (0.04)			
	СТГ		-0.7 (0.04)			
	Лактат					0.7 (0.05)
	ЧД				-0.6 (0.04)	
	VO ₂				-0.6 (0.005)	
	ДК				0.6 (0.008)	0.6 (0.007)
	РЭ				-0.6 (0.02)	

Параметры (n=39)		Норма (n=)	Начало операции Me (Q25-Q75)	Конец операции Me (Q25-Q75)	P
АМП	ТЗ (нмоль/л)	1,2-3,2	1,6 (1,4;1,8)	1,8 (1,45;2,23)	0,24
	Пролактин мМЕ/л	67-726	1548 (1370;2180)	2054,4 (1320;2706,75)	0,07
	СТГ (мМЕ/л)	До 20	1,74 (0,29;6,25)	7,16 (3,02;11,2)	0,07
УО	ТТГ (МЕ/л)	0,23 - 3,4	1,12 (0,88;1,8)	1,33 (1320;2706,75)	0,2
	Пролактин мМЕ/л	67-726	1548 (1370;2180)	2054,4 (1320;2706,75)	0,07
	СТГ (мМЕ/л)	До 20	1,74 (0,29;6,25)	7,16 (3,02;11,2)	0,07
	ДО (мл)	350 - 550	489 (445,5;566,5)	507,5 (466,5;553)	0,45
	VCO ₂ (мл/мин/кг)	1,65- 3,75	1,81 (1,27;2,17)	2,3 (1,84;2,98)	0,008
	ДК у.е	0,6-1,1	0,66 (0,43;0,88)	0,74 (0,48;1,12)	0,33
САД	ТЗ (нмоль/л)	1,2-3,2	1,6 (1,4;1,8)	1,8 (1,45;2,23)	0,24
	Пролактин мМЕ/л	67-726	1548 (1370;2180)	2054,4 (1320;2706,75)	0,07
	ФСГ (мМЕ/л)	1,8-11,3	11,7 (4,5;38,5)	10,6 (3,95;35,95)	0,12
	VO ₂ (мл/мин)	150-350	247,5 (155,6;421,6)	370,6 (213,5;464,5)	0,06
	VCO ₂ /кг	1,65- 3,75	1,81 (1,27;2,17)	2,3 (1,84;2,98)	0,008
	РЭ (Ккал/сут.)	800- 1500	1646 (1070;2644)	2520 (1543;3020)	0,07
РС	Пролактин (мМЕ/л)	67-726	1548 (1370;2180)	2054,4 (1320;2706,75)	0,07
	ФСГ (мМЕ/л)	1,8-11,3	11,7 (4,5;38,5)	10,6 (3,95;35,95)	0,12
	ЛГ (мМЕ/л)	1,1 – 8,7	7,25 (3,1;10,77)	5,7 (1,95;9,02)	0,6
	Кортизол (ммоль/л)	140- 600	634,8 (493;1063)	1804 (1345;2097)	0,005
	СТГ (мМЕ/л)	До 20	1,74 (0,29;6,25)	7,16 (3,02;11,2)	0,07
	Лактат	0,6-2,4	2,0 (1,87;2,3)	2,15 (1,8;2,4)	0,25
	VO ₂ (мл/мин)	150-350	247,5 (155,6;421,6)	370,6 (213,5;464,5)	0,06
	ДК (у.е.)	0,6-1,1	0,66 (0,43;0,88)	0,74 (0,48;1,12)	0,33

Корреляционные связи энтропии параметров гемодинамики
с параметрами гормонального и метаболического статусов

Таблица 1.7

Параметры		Величины энтропии			
		R	Норма	Оперированные	P
АПМ	СТГ	-0,8 (0,007)	2,7 (2,35- 2,9)	2,7 (2,37;2,9)	0,5
	ЛГ	0,7 (0,04)			
УО мл	Кортизол	-0,6 (0,001)	2,75 (2,58- 2,85)	2,4 (1,97;11,9)	0,0001
	СТГ	0,7 (0,001)			
САД мм Hg	АКТГ	-0,7 (0,03)	2,62 (2,2- 2,76)	2,31 (1,61;2,7)	0,01
РС мс	Кортизол	-0,6 (0,001)	2,67 (2,48- 2,8)	2,44 (1,95;2,68)	0,4
	Глюкоза	0,7 (0,04)			
	VO ₂	-0,6 (0,002)			
	РЭ	-0,6 (0,002)			

Таблица 1.8

Параметры		Норма (n=)	Начало операции Me (Q25-Q75)	Конец операции Me (Q25-Q75)	P
АМП	СТГ (мМЕ/л)	До 20	1,74 (0,29;6,25)	7,16 (3,02;11,2)	0,07
	ЛГ (мМЕ/л)	1,1 – 8,7	7,25 (3,1;10,77)	5,7 (1,95;9,02)	0,6
УО	Кортизол (ммоль/л)	140- 600	634,8 (493;1063)	1804 (1345;2097)	0,005
	СТГ (мМЕ/л)	До 20	1,74 (0,29;6,25)	7,16 (3,02;11,2)	0,07
САД	АКТГ (пг/мл)	8,3 -57,8	56,7 (5,5; 142,5)	230,45 (173,5; 352)	0,003
РС	Кортизол (ммоль/л)	140- 600	634,8 (493;1063)	1804 (1345;2097)	0,005
	Глюкоза (ммоль/л)	3,5 -6,1	4,4 (4,3; 6,25)	5,85 (5,35; 6,4)	0,008
	VO ₂ (мл/мин)	150-350	247,5 (155,6;421,6)	370,6 (213,5;464,5)	0,06
	РЭ (Ккал/сут.)	800-1500	1646 (1070;2644)	2520 (1543;3020)	0,07