

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

**АЙЯЗ ХУССЕЙН**

**МОНИТОРИНГ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА И ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ  
ТЕРАПИЯ В КАРДИОХИРУРГИИ И ПРИ ОБШИРНЫХ  
АБДОМИНАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

**ДИССЕРТАЦИЯ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук,  
профессор М. Ю. Киров

**АРХАНГЕЛЬСК**

**2014**

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	10
НАУЧНАЯ НОВИЗНА	11
ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ	12
ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ	13
АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ	14
СТРУКТУРА И ОБЪЕМ РАБОТЫ	15
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Физиология доставки и потребления кислорода тканями	16
1.1.1. Доставка и потребление кислорода	16
1.2. Мониторинг сердечного выброса	19
1.2.1. Определение сердечного выброса по методу Фика	22
1.2.2. Индикатор-дилуционные методы определения сердечного выброса	23
1.2.2.1. Термодилуционные методы измерения сердечного выброса	24
1.2.3. Малоинвазивные методы измерения сердечного выброса	27
1.2.4. Сердечный выброс и динамические показатели преднагрузки	32
1.3. Особенности патофизиологии периоперационного периода при обширных хирургических вмешательствах	35
1.4. Целенаправленная терапия и её применение в периоперационном периоде	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Материалы исследования	45
2.1.1. Оценка сердечного выброса на основе анализа контура пульсовой волны без калибровки в сравнении с транспульмональной термодилуцией при аортокоронарном шунтировании без искусственного кровообращения.	45
2.1.2. Периоперационная оптимизация гемодинамики на основе вариаций	48

пульсового давления и сердечного индекса при обширных абдоминальных вмешательствах.

2.2. Методы и протокол исследования 51

2.2.1. Оценка сердечного выброса на основе анализа контура пульсовой волны без калибровки в сравнении с транспульмональной термодилуцией при аортокоронарном шунтировании без искусственного кровообращения. 51

2.2.2. Периоперационная оптимизация гемодинамики на основе вариаций пульсового давления и сердечного индекса при обширных абдоминальных вмешательствах. 52

2.3. Статистическая обработка данных 58

2.3.1. Оценка сердечного выброса на основе анализа контура пульсовой волны без калибровки в сравнении с транспульмональной термодилуцией при аортокоронарном шунтировании без искусственного кровообращения. 58

2.3.2. Периоперационная оптимизация гемодинамики на основе вариаций пульсового давления и сердечного индекса при обширных абдоминальных вмешательствах. 59

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 61

3.1. Оценка сердечного выброса на основе анализа контура пульсовой волны без калибровки в сравнении с транспульмональной термодилуцией при аортокоронарном шунтировании без искусственного кровообращения. 61

3.2. Периоперационная оптимизация гемодинамики на основе вариаций пульсового давления и сердечного индекса при обширных абдоминальных вмешательствах. 69

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 83

4.1. Оценка сердечного выброса на основе анализа контура пульсовой волны без калибровки в сравнении с транспульмональной термодилуцией при аортокоронарном шунтировании без искусственного кровообращения 83

4.2. Периоперационная оптимизация гемодинамики на основе вариаций пульсового давления и сердечного индекса при обширных абдоминальных 87

вмешательствах	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	106
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	107

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АД – артериальное давление

АДГ – антидиуретический гормон

АДсред – среднее артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АКТГ – адренокортикотропный гормон

БПН – блок посленаркозного наблюдения

ВПД – вариации пульсового давления

ВУО – вариации ударного объема

ДО – дыхательный объем

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВГОК – индекс внутригрудного объема крови

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды легких

ИГКДО – индекс глобального конечно-диастолического объема

ИК – искусственное кровообращение

ИМТ – индекс массы тела

ИССС – индекс системного сосудистого сопротивления

ИУО – индекс ударного объема

ОИТ – отделение интенсивной терапии

ОРДС – острый респираторный дистресс синдром

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПДКВ – положительное давление в конце выдоха

ПМТ – предсказуемая масса тела

СВ – сердечный выброс

СИ – сердечный индекс

ТПТД – транспульмональная термодилуция

ЦНТ – целенаправленная терапия

ЧД – частота дыхания

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)**

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

CO<sub>2</sub> – углекислый газ

DO<sub>2</sub> – доставка кислорода

SaO<sub>2</sub> – артериальная сатурация

ScvO<sub>2</sub> – центральная венозная сатурация

SpO<sub>2</sub> – сатурация, определяемая с помощью пульсоксиметрии

SvO<sub>2</sub> – смешанная венозная сатурация

VO<sub>2</sub> – потребление кислорода

## ВВЕДЕНИЕ

Достижения современной медицины позволили улучшить диагностику и лечение многих патологических состояний как с помощью терапевтических методов, так хирургическим путем. С развитием анестезиологии не только увеличился объем хирургических вмешательств, но и улучшилось качество оказания хирургической помощи. Сегодня в мире ежегодно выполняется более 234 миллионов обширных хирургических вмешательств [Weiser T.G. et al., 2008]. Тем не менее, несмотря на повышение качества медицинской помощи, с увлечением объема операций увеличилась частота осложнений и летальность. Так, периоперационная летальность после общехирургических вмешательств составляет 4%, а у пациентов высокого риска >10% [Landoni G., Ruggeri L., Zangrillo A., 2013; Pearse R.M. et al., 2012]

Развитие послеоперационных осложнений определяется множеством факторов, таких как объем операции, оперативная техника, сопутствующая патология пациента, а так же особенности периоперационного периода.

Возникающее на фоне операционного стресса перемещение жидкостей между водными секторами организма, снижение сердечного выброса, вазодилатация и увлечение метаболической потребности в кислороде сопровождаются неадекватной доставкой кислорода и гипоперфузией органов и считаются одними из основных факторов послеоперационных осложнений, увеличивающих длительность послеоперационного пребывания в стационаре [Meregalli A., Oliveira R.P., Friedman G., 2004; Giglio M.T. et al., 2009; Mythen M.G., Webb A.R., 1994; Shoemaker W.C., Appel P.L., Kram H.B., 1993]. При этом общепринятые методы мониторинга во время операции, включая мониторинг частоты сердечных сокращений, артериального давления и центрального венозного давления, не всегда позволяют выявить и адекватно дифференцировать нарушения гемодинамики, что требует внедрения более комплексной оценки функции сердечно-сосудистой системы.

Сердечный выброс является ключевым показателем доставки кислорода. Традиционно сердечный выброс измеряется с помощью катетеризации легочной артерии (катетер Сван–Ганца) и препульмональной термодилуции. Однако в последнее время появились работы, которые демонстрируют отсутствие положительного эффекта и, наоборот, указывают на более высокий риск летального исхода при использовании катетера Сван-Ганца [Stewart R.M. et al., 2009; Varmparas G. et al., 2011; Clermont G. et al., 2011; Connors A.F. Jr et al., 1996]. В то же время, накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих в пользу высокой точности метода транспульмональной термодилуции у пациентов интенсивной терапии и в анестезиологической практике [Rocca G.D. et al., 2002; Alhashemi J.A., Cecconi M., Hofer C.K., 2011; Böck J.C. et al., 1989; L'E. Orme R.M., Pigott D.W., Mihm F.G., 2004; McLuckie A. et al., 1996; Sakka S.G., Reinhart K., Meier-Hellmann A., 1999].

Развитие современной медицинской техники привело к появлению новых малоинвазивных методов измерения сердечного выброса, включая чреспищеводную эхокардиографию, биоимпедансометрию, частичное реверсивное вдыхание углекислого газа и методы, основанные на анализе контура пульсовой волны. Однако точность измерения сердечного выброса с помощью большинства этих методов в разных ситуациях, включая кардиохирургию, остается недостаточно высокой.

Среди малоинвазивных методов измерения сердечного выброса большой интерес представляют методы анализа формы контура пульсовой волны. Данные методы мониторинга, внедренные в ряд современных систем, обеспечивают контроль сердечного выброса, преднагрузки и постнагрузки, что позволяет использовать их для проведения целенаправленной коррекции нарушений гемодинамики при различных хирургических вмешательствах. Анализ формы контура пульсовой волны менее инвазивен по сравнению с термодилуционными методами и требует катетеризации лишь периферической артерии, что в значительной мере расширяет область применения данной технологии и делает

перспективным ее использование при хирургических вмешательствах средней и высокой категории риска.

Термин «целенаправленная терапия» используется для описания совокупности методов оптимизации инфузионной и других видов интенсивной терапии на основе контроля определенных параметров гомеостаза. В ряде недавно проведенных исследований было показано, что целенаправленная оптимизация гемодинамики и инфузионной терапии с параллельным мониторингом сердечного выброса может привести к улучшению клинического исхода, в том числе у общехирургических пациентов. Комплексное применение параметров, отражающих состояние различных детерминант работы сердечно-сосудистой системы, дает возможность обеспечить оптимальные показатели гемодинамики и осуществлять контроль за проводимой терапией. Тем не менее, до сих пор не разработаны оптимальные схемы целенаправленной терапии, основанные на анализе формы пульсовой волны. Неясным остается и вопрос о целесообразности этого вида мониторинга в абдоминальной хирургии.

Вышеизложенное определило цели и задачи данной работы.

## **ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Улучшить диагностику и терапию нарушений гемодинамики при аортокоронарном шунтировании на работающем сердце и обширных абдоминальных вмешательствах.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Оценить изменения сердечного выброса с помощью анализа контура пульсовой волны при аортокоронарном шунтировании без искусственного кровообращения.
2. Изучить точность и воспроизводимость измерений сердечного выброса с помощью анализа контура пульсовой волны по сравнению с транспульмональной термодилуцией при реваскуляризации миокарда на работающем сердце.
3. Оценить влияние алгоритма целенаправленной терапии, основанного на показателях анализа формы пульсовой волны, на стратегию интенсивной терапии в периоперационном периоде обширных абдоминальных вмешательств.
4. Исследовать клиничко-лабораторные показатели в ходе целенаправленной терапии при операциях на органах брюшной полости.
5. Сравнить клинические исходы обширных абдоминальных хирургических вмешательств при использовании алгоритма целенаправленной терапии, основанного на анализе формы пульсовой волны, с результатами терапии на основе традиционных параметров гемодинамики.

## НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые была проведена оценка точности и воспроизводимости метода измерения сердечного выброса, основанного на некалиброванном анализе формы контура пульсовой волны, в условиях кардиохирургического вмешательства на работающем сердце.

Впервые в России в условиях ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им Е. Е. Волосевич» г. Архангельска использован метод анализа контура пульсовой волны для определения сердечного выброса без калибровки термодилуцией с помощью технологии ProAQT.

При обширных абдоминальных вмешательствах впервые проведено многоцентровое исследование для оценки эффективности алгоритма целенаправленной терапии на основе показателей гемодинамики, полученных с помощью анализа формы контура пульсовой волны. Доказано, что данный алгоритм снижает количество послеоперационных осложнений, что способствует улучшению клинического исхода.

## **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

Применение метода анализа контура пульсовой волны при аортокоронарном шунтировании на работающем сердце дает возможность непрерывного определения сердечного выброса и показателей пред- и постнагрузки, которые позволяют провести своевременную коррекцию изменений гемодинамики в периоперационном периоде.

В клиническую практику отделения анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» г. Архангельска внедрен алгоритм целенаправленной терапии при обширных абдоминальных вмешательствах.

Доказано, что для своевременной коррекции нарушений гемодинамики при обширных хирургических вмешательствах целесообразно применять малоинвазивный мониторинг сердечного выброса и показатели преднагрузки, определяющие необходимость проведения инфузионной терапии и назначения инотропных и вазопрессорных препаратов.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. После реваскуляризации миокарда на работающем сердце отмечается параллельное повышение сердечного выброса, оцениваемого с помощью анализа контура пульсовой волны и с помощью транспульмональной термодиллюции.
2. При аортокоронарном шунтировании без искусственного кровообращения сердечный выброс, измеренный путем анализа контура пульсовой волны, тесно коррелирует с термодиллюционным сердечным выбросом и обладает приемлемой точностью, однако система ProAQT продемонстрировала лишь ограниченную способность следовать за изменениями сердечного индекса.
3. Алгоритм целенаправленной терапии, основанный на показателях вариаций пульсового давления, сердечного выброса и артериального давления, изменяет стратегию инфузионной, инотропной и вазопрессорной терапии при операциях на органах брюшной полости.
4. По сравнению с общепринятой терапией оптимизация гемодинамики на основе анализа формы пульсовой волны в периоперационном периоде обширных абдоминальных вмешательств повышает показатели артериального давления и увеличивает потребность в назначении инотропной поддержки на фоне снижения сердечного выброса.
5. Применение целенаправленной терапии с использованием мониторинга сердечного выброса по форме пульсовой волны при обширных абдоминальных вмешательствах уменьшает количество послеоперационных осложнений.

## **АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ**

С 2011 по 2014 гг. результаты работы были последовательно доложены и обсуждены в рамках 7 выступлений, в том числе на научных сессиях СГМУ, научно-практических конференциях, а также на российских и европейских конгрессах анестезиологов и реаниматологов. По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ в отечественной и зарубежной медицинской литературе, в том числе 3 статьи в рецензируемых ВАК журналах. Апробация работы состоялась 28 марта 2014 г. на заседании проблемной комиссии Северного государственного медицинского университета (Протокол № 3).

## **СТРУКТУРА И ОБЪЕМ РАБОТЫ**

Диссертация состоит из введения, четырех глав (обзор литературы; материалы и методы исследования; результаты исследований; обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, который включает 15 российских и 115 зарубежных источников. Работа изложена на 120 страницах, содержит 15 таблиц, иллюстрирована 15 рисунками.

## ГЛАВА 1.

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Физиология доставки и потребления кислорода тканями

При нормальных физиологических условиях для поддержания аэробного метаболизма сердечно-сосудистая и дыхательная системы постоянно осуществляют доставку кислорода из окружающей среды к каждой клетке организма. Для осуществления метаболизма по аэробному пути необходимы адекватный газообмен, доставка и потребление кислорода [Headley J.M., 1995].

##### 1.1.1. Доставка и потребление кислорода

Доставка кислорода ( $DO_2$ ) представляет общий объем кислорода, доставляемый из лёгких ко всему организму за одну минуту, который может быть рассчитан исходя из сердечного выброса (СВ) и содержания кислорода в артериальной крови ( $CaO_2$ ) [Кузьков В.В., Киров М.Ю., 2008; Лебединский К.М. соавт., 2012].

$$DO_2 = СВ \times CaO_2$$

Сердечный выброс – это объем крови, который выбрасывает сердца из желудочков за одну минуту:

$$СВ = УО \times ЧСС,$$

где УО – ударный объем, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Содержание кислорода в артериальной крови может быть определено по следующей формуле:

$$CaO_2 = (SaO_2 \times Hb \times 1,34) + (0,00314 \times PaO_2),$$

где  $SaO_2$  – насыщение артериальной крови кислородом;  $Hb$  – концентрация гемоглобина; 1,34 – константа Гюффнера; 0,00314 – коэффициент растворимости кислорода в плазме;  $PaO_2$  – парциальное давление  $O_2$  в артериальной крови.

Таким образом, доставка кислорода зависит, в первую очередь, от уровня гемоглобина в крови, его насыщения кислородом и сердечного выброса.

По аналогии с  $CaO_2$  можно определить и содержание кислорода в венозной крови, исходя из которого рассчитывается потребление кислорода ( $VO_2$ ) – объем кислорода, который потребляют ткани за одну минуту.

$$CvO_2 = (SvO_2 \times Hb \times 1,34) + (0,00314 \times PvO_2).$$

где  $SvO_2$  – насыщение венозной крови кислородом;  $Hb$  – концентрация гемоглобина; 1,34 – константа Гюффнера; 0,00314 – коэффициент растворимости кислорода в плазме;  $PvO_2$  – парциальное давление  $O_2$  в венозной крови.

$VO_2 = (\text{артериальная доставка кислорода} - \text{венозный возврат кислорода}),$

$$VO_2 = CB \times (CaO_2 - CvO_2) = CB \times Hb \times 1,34 \times (SaO_2 - SvO_2)/100,$$

где  $CB$  – сердечный выброс;  $CaO_2$  – содержание кислорода в артериальной крови;  $CvO_2$  – содержание кислорода в венозной крови;  $Hb$  – концентрация гемоглобина; 1,34 – константа Гюффнера;  $SaO_2$  – насыщение артериальной крови кислородом;  $SvO_2$  – насыщение венозной крови кислородом; 100 — индекс пересчета единиц.

Доставка и потребление кислорода у здорового взрослого человека массой 70 кг, с сердечным выбросом 5 л/мин, который дышит атмосферным воздухом, схематично отражены на рисунке 1 [Leach R., Treacher D., 2002].

В физиологических условиях потребление кислорода соответствует его потребности в организме. При критических состояниях увеличивается метаболизм, и повышается потребность тканей в кислороде, что сопровождается тканевой гипоксией [Leach R., Treacher D., 2002].

Показатель сердечного выброса часто представляют в индексированной форме:

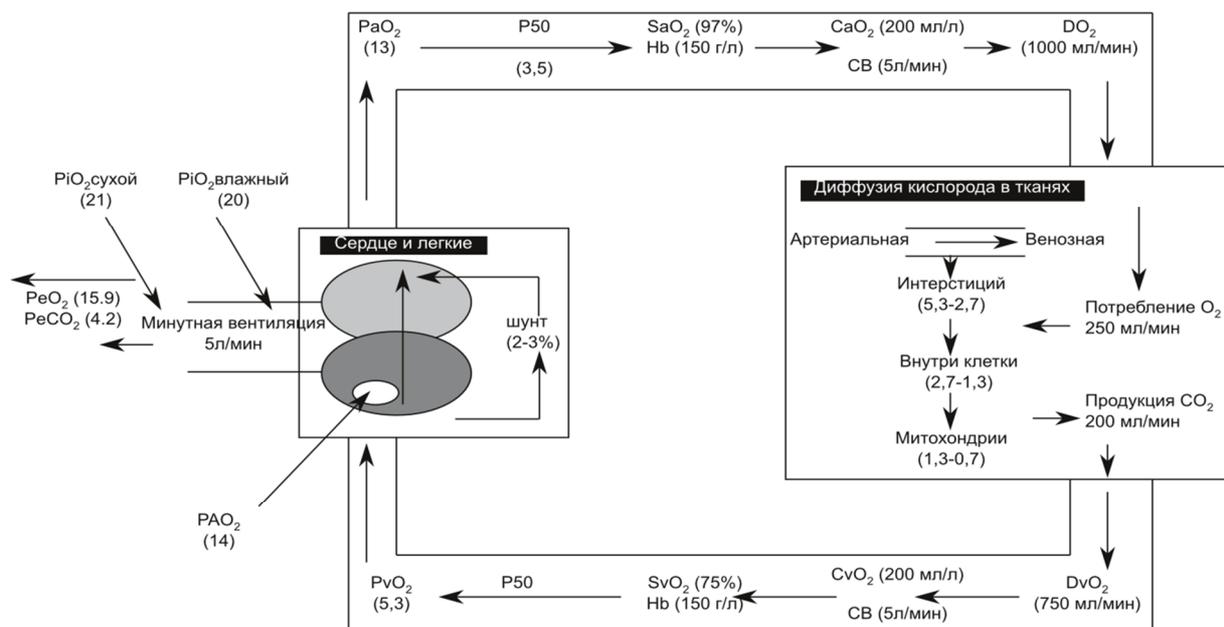
$$\text{Сердечный индекс (СИ)} = CB / \text{площадь поверхности тела}.$$

Индексы доставки ( $DO_2I$ ) и потребления ( $VO_2I$ ) кислорода также вычисляются как отношение соответствующих показателей к площади поверхности тела:

$$DO_2I = DO_2 / \text{площадь поверхности тела},$$

$$VO_2I = VO_2 / \text{площадь поверхности тела}.$$

Нормальное значение СИ в покое составляет 3,0-5,0 л/мин/м<sup>2</sup>,  $DO_2I$  – 500–600 мл/мин/м<sup>2</sup>,  $VO_2I$  – 120-160 мл/мин/м<sup>2</sup> [Кузьков В.В., Киров М.Ю., 2008].



**Рисунок 1.** Транспорт кислорода из атмосферы к митохондриям. Значения представлены для здорового взрослого человека массой 70 кг, с сердечным выбросом 5 л/мин, который дышит атмосферным воздухом ( $FiO_2$  0.21) при нормальном атмосферном давлении (760 мм рт. ст.).

$PeO_2$  – парциальное давление кислорода в выдыхаемом воздухе (кПа);  $PeCO_2$  – парциальное давление углекислого газа в выдыхаемом воздухе (кПа);  $PiO_2$  – парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе (кПа);  $PaO_2$  – парциальное давление кислорода в артериальной крови (кПа);  $P50$  – показатель, отражающий сродство гемоглобина к кислороду;  $SaO_2$  – насыщение артериальной крови кислородом;  $Hb$  – гемоглобин;  $CaO_2$  – содержание кислорода в артериальной крови;  $CB$  – сердечный выброс;  $DO_2$  – доставка кислорода;  $DvO_2$  – венозный возврат кислорода;  $CvO_2$  – содержание кислорода в венозной крови;  $SvO_2$  – насыщение венозной крови кислородом;  $PvO_2$  – парциальное давление кислорода в венозной крови;  $PAO_2$  – парциальное давление кислорода в альвеолах.

## 1.2. Мониторинг сердечного выброса

Для поддержания баланса между доставкой и потреблением кислорода, доставка должна соответствовать потребности тканей в кислороде. Доставка кислорода может быть нарушена как вследствие хирургического вмешательства, так и сопутствующих заболеваний. В свою очередь, потребность тканей в кислороде может быть увеличена вследствие гиперметаболизма при хирургических вмешательствах и воспалительном процессе [Leach R.M., Treacher D.F., 1998].

В связи с этим оценка тканевой оксигенации преследует две основные цели:

- оценка общей адекватности тканевой оксигенации;
- выявление нарушенного компонента оксигенации и дальнейшая его коррекция для улучшения исходов заболевания.

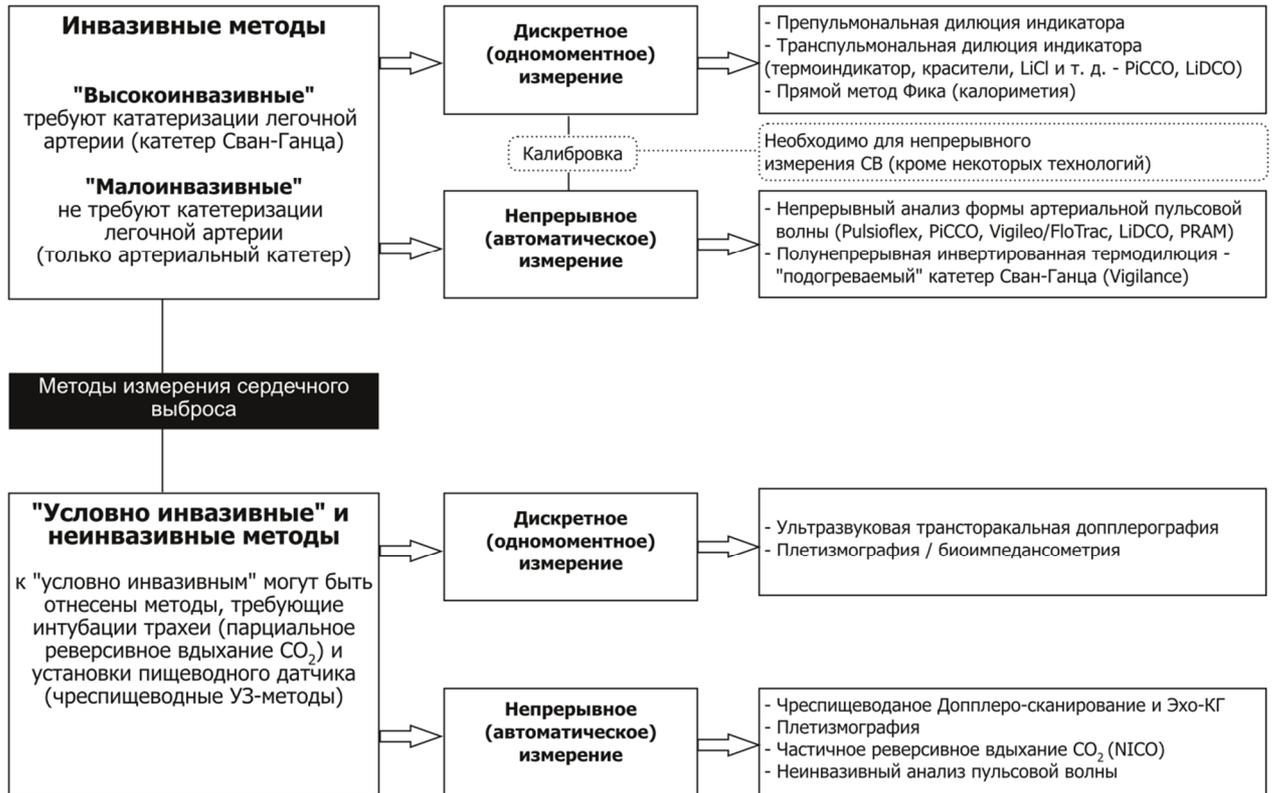
При нарушении баланса между доставкой и потреблением кислорода активируются компенсаторные механизмы, - увеличение СВ, экстракция кислорода клетками и распределение кровотока к плохо перфузируемым тканям [McLellan S.A., Walsh T.S., 2004]. В связи с этим сердечный выброс является одним из ключевых параметров мониторинга при различных критических состояниях и в периоперационном периоде.

В последнее десятилетие значительно возросло количество публикаций, демонстрирующих высокую эффективность целенаправленной терапии (ЦНТ) при оперативных вмешательствах высокого риска [Паромов К.В., 2012; Mayer J. et al., 2010; Dalfino L. et al., 2011; Bartha E. et al., 2013; Aya H.D. et al., 2013; Gutierrez M.C., Moore P.G., Liu H., 2013]. Ведущая роль в целенаправленном подходе отводится мониторингу гемодинамики, включающему определение сердечного выброса и его детерминант. Согласно рекомендациям Vincent JL et al., идеальная система гемодинамического мониторинга должна соответствовать следующим критериям: быть точной, давать воспроизводимые измерения, представлять интерпретируемые данные, быть легкой в использовании, доступной, независимой от оператора, иметь быстрый отклик на изменяющиеся гемодинамические условия, не оказывать негативного влияния на пациента, иметь невысокую

стоимость и достаточную информативность для проведения терапии [Vincent J.L. et al., 2011]. Тем не менее, идеальной системы гемодинамического мониторинга в настоящий момент не существует. На практике, при выборе мониторной системы клиницист ориентируется на такие факторы, как инвазивность, наличие технических ограничений, точность, воспроизводимость данных, наличие дополнительных гемодинамических параметров, ритм сердца и уровень личного опыта [Alhashemi J.A., Cecconi M., Hofer C.K., 2011].

В настоящее время, в практике анестезиолога появилось множество методов мониторинга СВ, при этом большинство из них используют собственный алгоритм измерения СВ. Маркетинговые стратегии фирм-производителей, использующие различные патентованные названия, применяемая терминология и несоответствия в номенклатуре могут привести к затруднениям с интерпретацией показателя СВ и других параметров гемодинамики в клинической практике [Bersten A.D., Soni N., 2008]. В связи с этим целесообразно использовать классификацию по степени инвазивности методов и принципу измерения СВ.

На рисунке 2 представлена возможная классификация методов измерения СВ.



**Рисунок 2.** Классификация методов определения сердечного выброса.

*Из: Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии [Кузьков В.В., Киров М.Ю., 2008]*

### 1.2.1. Определение сердечного выброса по методу Фика

Автором идеи измерять СВ является немецкий учёный Адольф Фик. В 1870 году Фик выступил со своим докладом на заседании Вюрцбургского физического и медицинского общества и предложил уравнение для измерения сердечного выброса, которое в дальнейшем получило известность как прямой метод Фика.

Метод Фика является расширением закона сохранения массы. В основе этого закона лежит предположение, что скорость, с которой вещество, растворенное в крови, поступает в какой-либо орган (или организм), равна произведению скорости потока крови и артерио-венозной разницы концентрации вещества. Таким образом:

$$Q = F(C_a - C_v) \quad \text{или} \quad F = \frac{Q}{(C_a - C_v)},$$

где Q – количество вещества, поступившего к органу (или организму) за единицу времени; F – скорость потока крови;  $C_a$  и  $C_v$  – концентрации вещества в артериальной и венозной крови.

В качестве индикаторных веществ могут выступать кислород (прямой метод Фика), углекислый газ (непрямой метод Фика) или жидкие индикаторы. В качестве жидкого индикатора часто используются тепловые растворы, литий и индоцианин зеленый.

Оценка СВ с помощью прямого метода Фика включает в себя измерение потребления кислорода ( $VO_2$ ), содержания кислорода в артериальной крови ( $CaO_2$ ) и содержания кислорода в смешанной венозной крови ( $CvO_2$ ):

$$CB = \frac{VO_2}{CaO_2 - CvO_2}$$

Необходимое для определения СВ методом Фика измерение  $CvO_2$  было технически невозможно реализовать до введения в клиническую практику техники катетеризации лёгочной артерии. Поэтому, учитывая сложности измерения СВ с помощью прямого метода Фика, в 1947 г. Christiansen и соавт. предложили в качестве индикатора углекислый газ и определение концентрации

его в составе альвеолярного газа [Лебединский К.М. и соавт., 2012]. Такой модифицированный метод получил название «непрямой метод Фика». Непрямой метод Фика имеет два варианта в зависимости от способа обратного вдыхания углекислого газа: полностью и частично реверсивное вдыхание.

Тем не менее, данный метод не смог обрести большой популярности из-за некоторых ограничений в его использовании [Berton C., Cholley B., 2002].

### 1.2.2. Индикатор-диллюционные методы определения сердечного выброса

Индикатор-диллюционные методы измерения СВ основаны на введении в венозную кровь инертных, растворимых индикаторных веществ и последующем определении их концентрации в артериальной крови.

Основоположником индикатор-диллюционного метода определения СВ считается шотландский учёный Стюарт. В 1897 г. в экспериментах на анестезированных собаках и зайцах Стюарт рассчитывал СВ с помощью введения хлорида натрия в центральную вену и определения его концентрации в крови по электропроводности крови с помощью электродов, наложенных на бедренную артерию [Reuter D.A. et al., 2010; Лебединский К.М. и соавт., 2012].

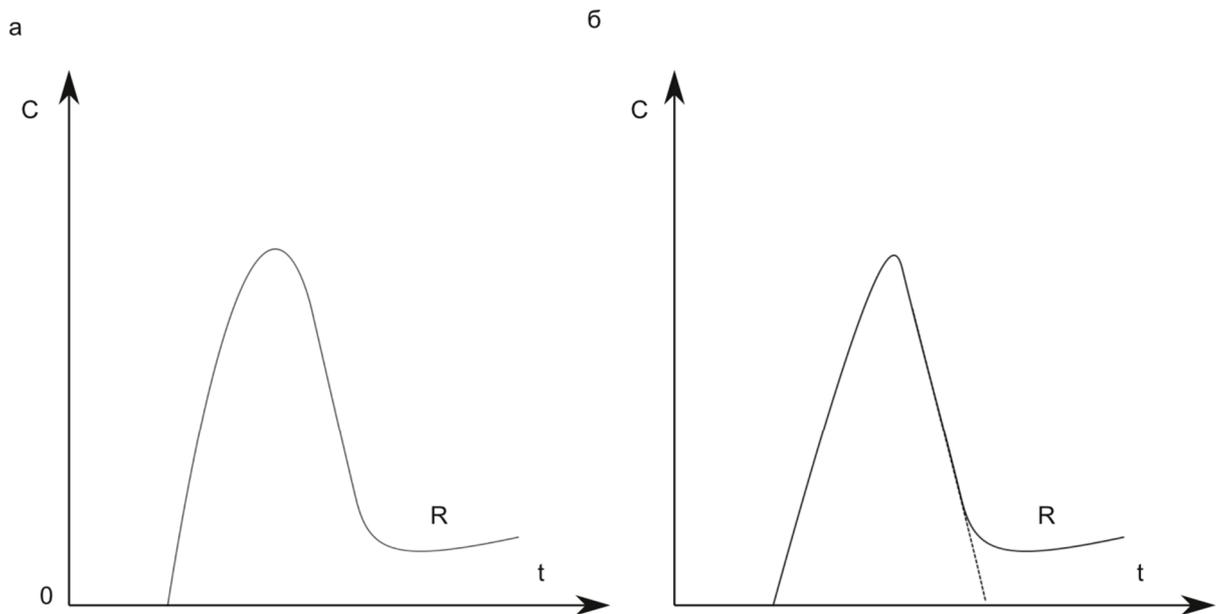
Согласно принципу Стюарта-Гамильтона, если индикатор вводить в одной точке и определять его концентрацию в другой точке, расположенной ниже по ходу потока, измеряемый поток равен отношению количества быстро введённой дозы индикатора к площади под кривой «время-концентрация» [Лебединский К.М. и соавт., 2012]:

$$\dot{Q} = \frac{I}{\int_0^{\infty} c(t) dt},$$

где  $\dot{Q}$  – индекс потока крови (сердечный выброс);  $I$  — количество вещества (масса) индикатора. Интегральная часть уравнения характеризует площадь под кривой разведения индикатора.

В практике интерпретация кривой «время-концентрация» усложняется феноменом рециркуляции индикатора, когда вещество осуществляет полный

оборот, повторно достигая места его определения, и нисходящая часть кривой не доходит до изолинии. В 1928 году Гамильтон и соавт. предложили корректировку феномена рециркуляции [Reuter D.A. et al., 2010]. В связи с этим, индикатор-диллюционный метод определения СВ известен как принцип Стюарта-Гамильтона.



**Рисунок 3.** Феномен рециркуляции индикатора на кривых разведения: (а) исходная кривая со свободной рециркуляцией R; (б) корректировка феномена рециркуляции, предложенная Гамильтоном и соавторами [Лебединский К.М. и соавт., 2012].

В качестве индикатора ранее использовались красители индоцианин зеленый, синий Кумасси, синий Эванс и другие. На сегодняшний день наиболее часто используется термоиндикатор и литий-содержащий индикатор.

### 1.2.2.1. Термодиллюционные методы измерения сердечного выброса

Термодиллюционные методы измерения СВ используют индикатор-диллюционный принцип, основанный на введении термального индикатора, который изменяет температуру крови. В зависимости от места определения

термоиндикатора выделяют два варианта термодилуционных методов измерения СВ: препульмональная термодилуция и транспульмональная термодилуция.

В основе определения СВ с помощью термодилуции лежит модифицированный принцип Стюарта-Гамильтона, где вместо концентрации (С) индикатора используется значение его температуры (Т), и уравнение приобретает такой вид:

$$Q = \frac{K \times (T_B - T_I)}{\int \Delta T_B(t) dt},$$

где Q – сердечный выброс (л/мин); K – термодилуционная константа расчета (калибровочная константа, мм/°С); T<sub>B</sub> – температура крови; T<sub>I</sub> – температура индикатора;  $\int \Delta T_B(t) dt$  — площадь под кривой дилуции индикатора (интеграл изменения значения температуры под кривой дилуции индикатора по времени).

При препульмональной термодилуции термоиндикатор вводится в центральный кровоток, и изменение температуры оценивается в легочной артерии с помощью катетера Сван-Ганца.

Исторически, впервые правый отдел сердца катетеризировал себе немецкий врач Вернер Форсман в 1929 году, используя для этого мочеточниковый катетер, за что был отстранён от работы в больнице, но позднее, в 1956 году, вместе с Андре Корнандом и Диксоном Ричардом за это изобретение он получил Нобелевскую премию. Примерно 20 лет спустя, Харолд Джереми С. Сван изобрел катетер с баллоном для введения в правые отделы сердца и легочную артерию, а Уильям Ганц с помощью этого катетера выполнил термодилуцию и определил СВ. В честь их имен катетер в легочной артерии получил известность как «катетер Сван-Ганца».

Катетер Сван-Ганца является золотым стандартом для определения СВ в клинической практике. В основе измерения СВ с помощью термодилуции с использованием катетера Сван-Ганца лежит принцип Стюарта-Гамильтона.

В ряде исследований было показано, что применение катетера Сван-Ганца для оптимизации гемодинамики улучшает исходы у пациентов как в периоперационном периоде, так и в интенсивной терапии [Shoemaker W.C., Appel

P.L., Gram H.V., 1993]. Однако в 1996 году Connors A. F. опубликовал результаты работы, в которой изучалась эффективность использования катетера Сван-Ганца у 5735 реанимационных больных. В данном многоцентровом когортном исследовании показано, что использование катетера Сван-Ганца сопровождается повышенным риском летального исхода [Connors A.F. Jr et al., 1996]. Некоторые авторы демонстрируют отсутствие положительного эффекта применения катетера Сван-Ганца на долгосрочные исходы у реанимационных больных; его рутинное применение увеличивает затраты лечебного учреждения [Stewart R.M. et al., 2009; Varmparas G. et al., 2011; Clermont G. et al., 2011; Schwann N.M. et al., 2011]. Более того, Marik в своем обзоре показал, что результаты измерения СВ с помощью катетера Сван-Ганца могут быть неточными и не всегда правильно интерпретируются клиницистами, что может привести к ошибкам в проведении терапии [Marik P.E., 2013].

Все шире используется метод транспульмональной термодилуции. Накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих в пользу высокой точности этого метода у пациентов интенсивной терапии и в анестезиологической практике [Rocca G.D. et al., 2002; Alhashemi J.A., Cecconi M., Hofer C.K., 2011; Böck J.C. et al., 1989; L'E. Orme R.M., Pigott D.W., Mihm F.G., 2004; McLuckie A. et al., 1996; Sakka S.G., Reinhart K., Meier-Hellmann A., 1999; Толстова И.А., 2010].

В основе определения СВ с помощью транспульмональной термодилуции лежит модифицированный принцип Стюарта-Гамильтона. При определении СВ с помощью транспульмональной термодилуции холодный раствор индикатора (0,9% хлорид натрия или 5% глюкоза) с температурой  $< 8$  °С вводится в кровь через центральный венозный доступ, а изменение температуры определяется в магистральной артерии (например, в бедренной). Сердечный выброс вычисляется по следующей формуле:

$$CB = \frac{V(T_b - T_i)K_1K_2}{\int_0^{\infty} \Delta T_b \cdot \Delta t}$$

где, СВ – сердечный выброс; V – объем вводимого индикатора;  $T_b$  – температура

крови;  $T_i$  – температура индикатора;  $K_1$  – коэффициент коррекции удельного веса крови;  $K_2$  – коэффициент коррекции на единицы измерения, мёртвое пространство катетера и скорость теплообмена;  $t$  – время.

### 1.2.3. Малоинвазивные методы измерения сердечного выброса

В последнее время распространение получили малоинвазивные и неинвазивные методы измерения СВ.

Термин «малоинвазивные методы измерения СВ» в общем понимании применяется для всех видов мониторинга СВ, которые не используют термодиллюцию. По техническому принципу определения СВ их можно разделить на следующие основные группы:

1. Анализ формы пульсовой волны.
2. Биоимпедансометрия.
3. Доплерография.
4. Частичное реверсивное вдыхание  $CO_2$  – модифицированный метод Фика.

Все мониторные системы осуществляют определение СВ и УО. В некоторые мониторы интегрированы функциональные гемодинамические параметры для оценки ответа на инфузионную нагрузку,  $ScvO_2$  (центральная венозная сатурация) или неинвазивное определение гемоглобина.

Учитывая обстоятельство, что каждый метод основан на своем, отличном от другого, принципе определения СВ, у них имеются свои ограничения, степень инвазивности и источник ошибки. Некоторые преимущества и недостатки доступных в настоящее время малоинвазивных мониторов СВ представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Преимущества и недостатки малоинвазивных мониторов сердечного выброса.

<b>Метод</b>	<b>Преимущества</b>	<b>Недостатки</b>
<b>Анализ формы пульсовой волны с предварительной калибровкой</b> Транспульмональная термодиллюция	Постоянное измерение СВ. Измеряет ВСВЛ, ВГОК, ГКДО. Вместе с анализом формы пульсовой волны, дополнительно измеряет ВУО и ВПД. Можно мониторировать ответ на инфузионную нагрузку при ЦНТ.	Необходим центральный сосудистый доступ. Катетеризация бедренной или подмышечной артерий. Требует проведения термодиллюции при изменении гемодинамики.
Индикаторная диллюция литием	Высокая точность. Постоянное измерение СВ. Вместе с анализом формы пульсовой волны дополнительно измеряет ВУО и ВПД.	Необходимы сосудистый доступ и катетеризация артерии. Повторное изъятие крови для измерения уровня лития.
<b>Без калибровки</b> Анализ формы пульсовой волны	Можно использовать при ЦНТ. Измерение НСВ. Дополнительно измеряет ВУО и ВПД.	Необходимы сосудистый доступ и катетеризация артерии. Требуется четкая кривая давления. Некоторые системы нуждаются в дополнительной калибровке.
<b>Чреспищеводная эхокардиография</b>	Не требуется артериальный доступ. Многие исследования показывают эффективность применения при ЦНТ.	Математические вычисления размера аорты могут быть неправильными. Измеряет только поток крови в нисходящей части аорты. Иногда возникают трудности при поиске оптимального положения датчика. Требуется обучение.
<b>Биоимпедансометрия</b>	Полностью неинвазивна. Не требуется артериальный доступ.	Снижена точность при целом ряде критических состояний. Электрическая интерференция ограничивает использование в операционном блоке. Нужна стабильная гемодинамика. Не используется при ЦНТ.
<b>Частичное реверсивное дыхание CO<sub>2</sub></b>	Простой способ собрать систему. Не нужен артериальный доступ. Измеряет НСВ	Не используется при ЦНТ. Снижена точность при изменении мертвого пространства или при шунтировании крови.

ВСВЛ – внесосудистая вода легких, ВГОК – внутригрудной объем крови, ГКДО – глобально конечно-диастолический объем, ВУО – вариабельность ударного объема, ВПД – вариабельность пульсового давления, НСВ – непрерывный сердечный выброс, ЦНТ – целенаправленная терапия.

В связи с простотой применения технологии, использующие анализ формы пульсовой волны для определения СВ, являются одними из наиболее распространенных малоинвазивных методов измерения СВ. Их принцип определения СВ основан на непрерывной оценке УО с помощью анализа формы пульсовой волны, получаемой при катетеризации периферической артерии. Определение УО «сокращение за сокращением» базируется на модели «воздушной камеры», описанной Otto Frank в 1899 году. В 1983 году Wesseling *et al.* описали алгоритм определения УО, основанный на гипотезе, что форма кривой артериального давления зависит от ударного объема, при этом сам УО равен площади под систолической частью кривой инвазивного давления, соотнесенной к импедансу аорты:

$$V_z = A_{\text{sys}}/Z_{\text{ao}},$$

где  $V_z$  – ударный объем;  $A_{\text{sys}}$  – площадь под систолической частью кривой артериального давления,  $Z_{\text{ao}}$  – импеданс аорты.

Ударный объем далее корректируется ( $V_{\text{cz}}$ ) в зависимости от ЧСС, АД<sub>сред</sub> и возраста:

$$V_{\text{cz}} = V_z [0,66 + 0,005 \text{ ЧСС} - 0,01 \text{ возраст} (0,014 \text{ АД}_{\text{сред}} - 0,80)]$$

Сердечный выброс вычисляется путем умножения  $V_{\text{cz}}$  на ЧСС. Для калибровки с референтных методов измерения СВ ( $\text{CO}_{\text{ref}}$ ) (например, с помощью термодилуции) используется фактор калибровки:

$$\text{CO}_{\text{cz}} = \text{cal} \times V_{\text{cz}} \times \text{ЧСС},$$

где  $\text{CO}_{\text{cz}}$  – сердечный выброс;  $V_{\text{cz}}$  – ударный объем; ЧСС – частота сердечных сокращений; cal – фактор калибровки ( $\text{cal} = \text{CO}_{\text{cz}}/\text{CO}_{\text{ref}}$ ).

Мониторы такого ряда можно разделить на мониторы с предварительной калибровкой (например, PiCCO, PULSION Medical Systems, Германия, и LiDCOplus, LiDCO Ltd., Великобритания) и без калибровки (например, Pulsioflex, PULSION Medical Systems, Германия; LiDCOrapid, LiDCO Ltd., Великобритания; FloTrac/Vigileo, Edwards Life Sciences, США и др.).

В начальной версии системы PiCCO для вычисления непрерывного сердечного выброса (НСВ) использовался модифицированный алгоритм Wesseling

et al. без учета возраста. Последняя версия PiCCO использует более комплексный модифицированный алгоритм Wesseling, который включает анализ артериального давления во время диастолической фазы, что позволяет учитывать нелинейность комплайенса и отношение потока и давления [Vincent J.L., 2006].

Начальный алгоритм:  $УО = cal (163 + 0,48 ЧСС \times АД_{сред}) A_{sys}$

Улучшенный алгоритм:  $УО = cal (A_{sys} + C_{(p)} dP/dt) dt$ ,

где УО – ударный объем; cal – фактор калибровки; ЧСС – частота сердечных сокращений;  $АД_{сред}$  – среднее артериальное давление;  $C_{(p)}$  – комплайнс, скорректированный для артериального давления; P – давление и t – время.

Система PiCCO требует периодической калибровки с помощью транспульмональной термодилуции для дальнейшего расчета НСВ и для определения некоторых дополнительных параметров, таких как внутригрудной объем крови (ВГОК), глобальный конечно-диастолический объем (ГКДО) и внесосудистая вода легких (ВСВЛ) [Галстян Г.М. и соавт., 2011; Козлов И.А., Кричевский Л.А., 2004; Киров М.Ю. и соавт., 2005]. Определение СВ с помощью транспульмональной термодилуции (ТПТД) основано на уравнении Стюарта-Гамильтона, как и при использовании катетера Сван-Ганца. Кроме того, основываясь на анализе формы пульсовой волны, с помощью монитора PiCCO можно определить ряд других параметров, таких как системное сосудистое сопротивление (ССС), вариации ударного объема (ВУО), вариации пульсового давления (ВПД) и др.

В последние годы проведено большое количество исследований, сравнивающих в разных клинических ситуациях мониторинговую систему PiCCO с катетером в легочной артерии, в том числе в условиях кардиохирургической операционной. Была выявлена тесная корреляция и хорошая согласованность между методами. Так, Halvorsen *et al.* показали, что СВ, определяемый с помощью транспульмональной термодилуции, коррелирует со значением СВ, определяемого с помощью катетера Сван-Ганца, во время аортокоронарного шунтирования без искусственного кровообращения. В то же время, у этой же категории кардиохирургических больных показано, что при использовании

анализа пульсовой волны различия между НСВ и СВ, определяемым с помощью катетера Сван-Ганца, возрастают, в связи с чем перед решением о проведении мер ЦНТ рекомендуется выполнять калибровочное измерение СВ методом термодиллюции [Halvorsen P.S. et al., 2007]. Della Rocca G. *et al.* провели валидационное исследование между PiCCO и катетером Сван-Ганца во время трансплантации легкого, в котором было выявлено, что значения СВ, определяемые с помощью PiCCO, согласуются с данными катетера Сван-Ганца [Rocca G.D. et al., 2002].

Подобные исследования проводились и в России. В частности, Ветчинкин и соавт. осуществляли сравнение шести методов измерения СВ (катетер Сван-Ганца, ТПТД, прямой метод Фика, чреспищеводная эхокардиография, реография, частичное реверсивное вдыхание  $\text{CO}_2$ ) во время кардиохирургических вмешательств. Измерения проводились до начала искусственного кровообращения и после окончания перфузии. Было выявлено, что согласованность между методами изменялась после перфузии, при этом наилучшая согласованность выявлена между катетером Сван-Ганца, ТПТД и частичным реверсивным вдыханием  $\text{CO}_2$  [Ветчинкин А.В. и соавт., 2007].

Таким образом, учитывая высокую точность ТПТД, данный метод наряду с препульмональной термодиллюцией, осуществляемой с помощью катетера Сван-Ганца, может служить «золотым стандартом» измерения СВ и часто используется в валидационных исследованиях новых методов его мониторинга.

С развитием методов математического анализа в клиническую практику стали внедряться мониторные системы, позволяющие определять СВ с помощью оценки формы пульсовой волны без предварительной калибровки, которые могут рассчитывать СВ непрерывно – «сокращение за сокращением». Однако их точность остается предметом дискуссий, особенно при кардиохирургических вмешательствах [Субботин В.В. и соавт., 2007; Taton O. et al., 2013; Kupersztynch-Nagege E. et al., 2013; Desebbe O. et al., 2013]. Тем не менее, непрерывная оценка СВ позволяет определять динамические и функциональные параметры гемодинамики, особенно в тех ситуациях, когда отсутствуют показания к

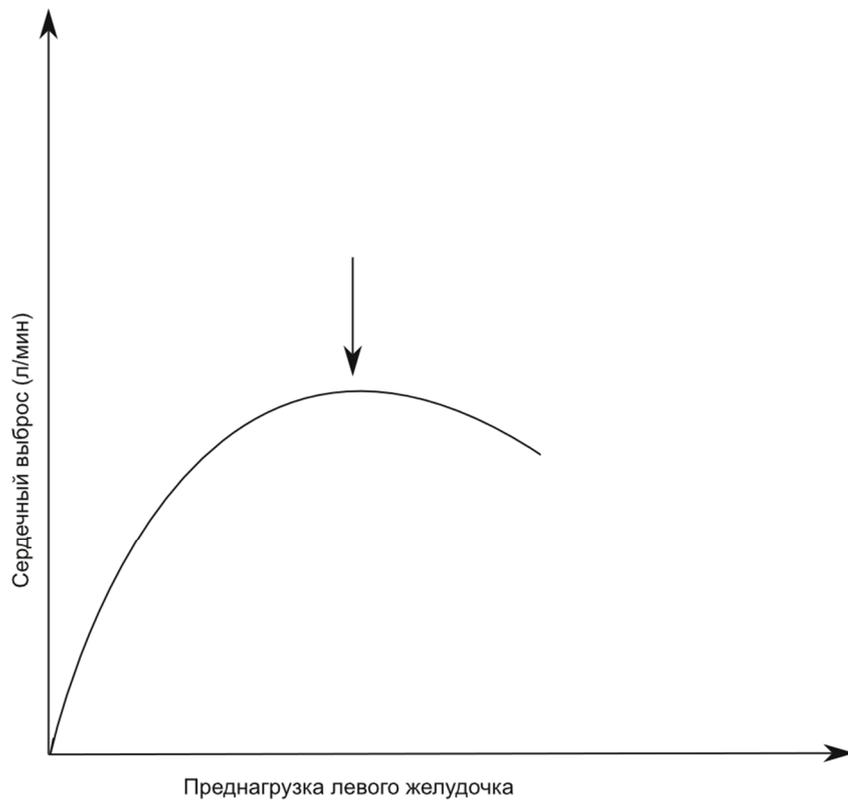
термодиллюционным методикам (периоперационный период у пациентов высокого риска, в частности в абдоминальной хирургии).

Одной из таких методик является ProAQT (Professional Arterial Flow Trending). ProAQT (Pulsion Medical Systems, Германия) для определения НСВ использует алгоритм, аналогичный системе PiCCO. Основным отличием ProAQT по сравнению с PiCCO является меньшая инвазивность, а также непрерывность определения СВ и других параметров без выполнения термодиллюции. Данное преимущество ProAQT позволяет использовать его в разных областях хирургии у пациентов с относительно стабильной гемодинамикой и в ситуациях, когда катетеризация бедренной артерии является неоправданно рискованной. Для определения СВ достаточно выполнить катетеризацию лучевой артерии обычным артериальным катетером и обеспечить центральный венозный доступ для измерения ЦВД. Система нуждается в первоначальной калибровке, которую возможно осуществить двумя способами: автоматическое определение начального значения СВ на основе морфометрических и демографических данных пациента и анализе формы кривой пульсового давления с частотой 250 Гц или ручное введение значения СВ, определяемого с помощью другого метода, например, термодиллюции или эхокардиографии [Chamos C. et al., 2013].

Кроме того, с помощью данной технологии можно определить динамические показатели преднагрузки, такие как ВУО и ВПД. Определение НСВ и показателей волемического статуса дает возможность использовать технологию ProAQT для проведения целенаправленной терапии во время хирургических вмешательств.

#### **1.2.4. Сердечный выброс и динамические показатели преднагрузки**

Ударный объем определяется взаимодействием трех факторов – преднагрузки, постнагрузки и сократимости. Оценка динамических показателей преднагрузки позволяет прогнозировать рост СВ в ответ на инфузионную терапию. В основе увеличения СВ в ответ на увеличение преднагрузки лежит закон Франка-Старлинга (Рис. 4).



**Рисунок 4.** Схематичное представление закона Франка-Старлинга.

Стрелка указывает на точку, где сердечный выброс начинает снижаться в ответ на дальнейшее увеличение преднагрузки левого желудочка [Gutierrez M.C., Moore P.G., Liu H., 2013].

Концепция «ответа на инфузионную нагрузку» связана с законом Франка-Старлинга и означает, что увеличение преднагрузки приводит к растяжению стенки миокарда, сопровождаясь при этом ростом сократимости миокарда, УО и, соответственно, СВ. В условиях гиповолемии сердце находится на восходящем сегменте кривой Франка-Старлинга, и в ответ на увеличение преднагрузки наблюдается рост УО (зависимое от преднагрузки состояние). При адекватном объеме желудочков сердце находится на плато кривой Франка-Старлинга и не может отвечать на увеличение преднагрузки (независимое от преднагрузки состояние). Дальнейшее увеличение преднагрузки приведёт только к переполнению сердца.

Непрерывное измерение УО в условиях искусственной вентиляции легких позволяет определить его изменения в течение дыхательного цикла. Во время положительного давления на вдохе наблюдается увеличение внутригрудного давления, вследствие чего уменьшается преднагрузка левого желудочка и УО. Во время выдоха внутригрудное давление уменьшается, вследствие чего увеличиваются венозный возврат, преднагрузка левого желудочка и УО. Степень вариабельности циклического изменения УО во время искусственной вентиляции легких считается индикатором волемиического статуса [Bundgaard-Nielsen M. et al., 2007; Strunden M.S. et al., 2011; Кузьков В.В., Киров М.Ю., 2008].

Вариабельность ударного объема (ВУО) – это частное от разницы максимального (УОмакс) и минимального УО (УОмин) на протяжении дыхательного цикла, разделенной на среднее значение УО (УОсред), выраженное в процентах [Pinsky M.R., Payen D., 2006]. Вариабельность пульсового давления (ВПД) – это частное от разницы максимального (ПДмакс) и минимального пульсового давления (ПДмин) на протяжении дыхательного цикла, разделённой на среднее значение пульсового давления (ПДсред), также выраженное в процентах.

Было показано, что вариации ударного объема и пульсового давления служат чувствительным параметром оценки ответа на инфузионную нагрузку у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких без попыток спонтанного дыхания, и коррелируют с изменением СВ после инфузионной нагрузки [Reuter D.A. et al., 2002; Gouvêa G. et al., 2009; Derichard A. et al., 2009; Biais M. et al., 2010; Hadian M., Severyn D.A., Pinsky M.R., 2011]. В связи с этим, эти показатели являются частью многих алгоритмов ЦНТ [Lopes M.R. et al., 2007; Mayer J. et al., 2010; Scheeren T.W.L. et al., 2013; Trepte C.J.C. et al., 2013].

Важно отметить, что, когда речь идет об эффективности нового метода мониторинга, не следует забывать, что ни один из видов мониторинга, сколько бы сложным или простым он не был, сам по себе не улучшает клинический исход. Улучшить результаты лечения может только сочетание мониторинга с адекватной терапией [Pinsky M.R., Payen D., 2006].

### **1.3. Особенности патофизиологии периоперационного периода при обширных хирургических вмешательствах**

Несмотря на достижения современной хирургии, в периоперационном периоде обширных вмешательств, особенно у пациентов высокого риска, часто встречаются различные осложнения, что повышает вероятность ухудшения клинического исхода. Так, периоперационная летальность после общехирургических вмешательств составляет 4%, а у пациентов высокого риска >10% [Landoni G., Ruggeri L., Zangrillo A., 2013; Pearse R.M. et al., 2012].

Периоперационный период можно рассматривать как физиологический ответ на операцию и анестезию, который включает в себя метаболические, гормональные, гематологические и иммунологические реакции в организме и активацию симпатической нервной системы. Эти изменения получили общее название «хирургический стресс-ответ» [Любошевский П.А, 2012; Wilmore D.W., 2000; Desborough J.P., 2000; Burton D., Nicholson G., Hall G., 2004].

Первоначальная стимуляция такого ответа происходит под влиянием цитокинов, особенно интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухолей (TNF), выделяемых лейкоцитами и эндотелиальными клетками в месте повреждения с развитием как местных, так и системных эффектов [Desborough J.P., 2000].

Афферентные нервные волокна, отвечающие за болевую чувствительность ( $\delta$ - и C- волокна), передают болевые импульсы в центральную нервную систему от периферии через спиноталамические пути и активируют гипоталамус, который стимулирует секрецию гормонов гипофиза и симпатической нервной системы [Cathryn M., 2010]. Активация последней приводит к увеличению секреции катехоламинов из мозгового вещества надпочечников и высвобождению норадреналина из пресинаптических нервных окончаний. При повышенной активности симпатической нервной системы наблюдаются хорошо известные сердечно-сосудистые эффекты, такие как тахикардия и артериальная гипертензия. Кроме того, из-за повышенной концентрации катехоламинов в крови меняется функция внутренних органов, в том числе печени, поджелудочной железы и почек [Desborough J.P., 2000].

Эндокринные изменения при «хирургическом стресс-ответе» включают увеличение секреции катаболических гормонов. Во время операции гипоталамус стимулирует высвобождение гормонов гипофиза, таких как аденокортикотропный гормон (АКТГ), увеличивающих секрецию кортизола корой надпочечников [Wilmore D.W., 2000; Desborough J.P., 2000; Cathryn M., 2010]. В результате наблюдается гипергликемия и периферическая инсулинорезистентность. Кроме того, кортизол стимулирует гликонеогенез в печени и обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектами. Его минералокортикоидное действие усугубляет задержку натрия и воды, вызванную активацией симпатической нервной системы [Desborough J.P., 2000; Bessy P.Q., Watters J.M., Willmore D.W., 1984]. Повышенная концентрация антидиуретического гормона (АДГ), альдостерона и стимуляция ренин-ангиотензиновой системы также приводят к задержке натрия и воды [Holte K., 2010].

В то же время, в связи с повышением проницаемости сосудов жидкость из сосудистого русла уходит в интерстиций, вследствие чего уменьшается ОЦК и развивается гиповолемия. С другой стороны, так как во время операции имеется тенденция к задержке жидкости, коррекция гиповолемии с помощью инфузионной терапии может сопровождаться послеоперационной гиперволемией, которая приводит к отеку тканей [Lowell J.A. et al., 1990]. Существует мнение, что повышение проницаемости сосудов пропорционально степени повреждения тканей (хирургического вмешательства), поэтому гиповолемия часто наблюдается у пациентов при обширных хирургических вмешательствах [Desborough J.P., 2000; Holte K., 2010].

Как гиповолемия, так и гиперволемия могут привести к неадекватной функции сердца, вследствие чего снижается перфузия органов и повышается риск развития полиорганной недостаточности. Кроме того, избыточное количество жидкости может увеличить потребность миокарда в кислороде, что приводит к ишемии миокарда, аритмии и застойной сердечной недостаточности [Holte K., Sharrock N.E., Kehlet H., 2002].

Во время оперативного вмешательства из-за изменений в работе сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также увеличения метаболической потребности в кислороде, часто страдает доставка кислорода к органам и тканям [Shoemaker W.C., Appel P.L., Kram H.B., 1993]. При этом часто наблюдаются эпизоды сниженной перфузии и оксигенации внутренних органов, обусловленные интраоперационной гипотензией или скрытой гиповолемией [Meregalli A., Oliveira R.P., Friedman G., 2004; Giglio M.T. et al., 2009; Mythen M.G., Webb A.R., 1994]. Одним из распространенных осложнений после обширных хирургических вмешательств является дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), значимо увеличивающая длительность пребывания больных в стационаре [Giglio M.T. et al., 2009; Bennett-Guerrero E. et al., 1999]. Помимо абдоминальной хирургии связь между периоперационной нестабильностью гемодинамики и дисфункцией кишечника выявлена и у кардиохирургических пациентов [Mythen M.G., Webb A.R., 1995].

Гиповолемия является признанным фактором риска неблагоприятных исходов, в том числе дисфункции одного или нескольких органов, а также периоперационной летальности. В то же время, гиперволемию также оказывает неблагоприятное влияние на функции лёгких, сердца и ЖКТ, что может увеличить риск послеоперационных осложнений и длительность пребывания в стационаре (рисунок 5.) [Holte K., Sharrock N.E., Kehlet H., 2002; Brandstrup B., 2006].



**Рисунок 5.** Схематичное представление факторов, влияющих на волемический статус и риск осложнений при гиповолемии и гиперволемии.

ССВО – синдром системного воспалительного ответа; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ПОТР – послеоперационная тошнота и рвота.

#### 1.4. Целенаправленная терапия и её применение в периоперационном периоде

Снижение объема циркулирующей крови в периоперационном периоде сопровождается уменьшением УО, которое вначале компенсируется увеличением ЧСС для поддержания СВ. Однако последующее уменьшение ОЦК сопровождается снижением СВ и АД, вследствие чего снижается перфузия органов. В поддержании тканевой перфузии важную роль играет активация местных ауторегуляторных механизмов на уровне органов [Strunden M.S. et al., 2011].

Основным способом лечения пациентов с гиповолемией служит инфузионная терапия. Примечательно, что недостаточная коррекция гиповолемии

сопровождается необоснованным использованием вазопрессорных средств, которые ещё больше усугубляют гипоперфузию органов [Hahn R.G., Prough D.S., Svensen C.H., 2013].

Традиционный подход к проведению инфузионной терапии в периоперационном периоде включает назначение фиксированного объема инфузии, который определяется по расчетным формулам с учетом базисной потребности пациентов в жидкости, ее исходного дефицита и периоперационных потерь (кровопотеря, потери по дренажам, перспирация и др.). Кроме того, при решении вопроса о проведении инфузионной терапии необходимо учитывать тип хирургического вмешательства и его продолжительность, клинические и лабораторные показатели волемиического статуса, гемодинамические эффекты анестетиков и целый ряд других факторов [Brandstrup B., 2006; Bundgaard-Nielsen M. et al., 2007; Долина О.А., 2009].

В качестве гемодинамических ориентиров для проведения ЦНТ и поддержания стабильной доставки кислорода в периоперационном периоде могут быть использованы среднее артериальное давление, ЧСС, статические (центральное венозное давление, давление заклинивания лёгочной артерии, внутригрудной объем крови) и динамические (ВУО, ВПД) параметры преднагрузки, диурез, кровопотеря, газовой состав крови и др. [Lenkin A.I. et al., 2012; Ramsingh D.S. et al., 2013; Scheeren T.W.L. et al., 2013; Goepfert M.S. et al., 2013; Zheng H. et al., 2013].

С появлением минимально инвазивных методов гемодинамического мониторинга и доказательств высокой эффективности целенаправленной оптимизации гемодинамики продолжается поиск оптимального подхода к инфузионной терапии, особенно при обширных хирургических вмешательствах и в хирургии высокого риска.

Термин «целенаправленная терапия» используется для обозначения подхода, основанного на использовании сердечного выброса и ключевых параметров гемодинамики для начала или прекращения инфузионной, вазопрессорной и инотропной терапии, с целью поддержания адекватной тканевой перфузии и

клеточной оксигенации [Lopes M.R. et al., 2007; Dalfino L. et al., 2011; Aya H.D. et al., 2013; Gutierrez M.C., Moore P.G., Liu H., 2013].

В 1988 году Shoemaker et al. в своем исследовании показали, что у больных, которые успешно перенесли оперативное вмешательство высокого риска, значение  $DO_2$  было выше, чем у умерших пациентов. Кроме того, эти же авторы продемонстрировали, что увеличение доставки кислорода уменьшает летальность с 38% до 21% [Shoemaker W.C. et al., 1988].

Основной целью целенаправленной коррекции гемодинамики является поддержание баланса между  $DO_2$  и  $VO_2$  [Киров М.Ю., Кузьков В.В., 2012].

На рисунке 4 представлена возможная тактика оптимизации гемодинамики в периоперационном периоде.



**Рисунок 6.** Концепция периоперационной оптимизации кровообращения.

ССС – сердечно-сосудистая система; ВОГФ – высокообъемная гемофильтрация [Киров М.Ю., Кузьков В.В., 2012].

Недавно проведенные в различных областях хирургии рандомизированные исследования и мета-анализы показали, что ЦНТ улучшает клинический исход и

уменьшает продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре в сравнении с традиционным, либеральным подходом к инфузионной терапии [Lopes M.R. et al., 2007; Abbas S.M., Hill A.G., 2008; Giglio M.T. et al., 2009; Mayer J. et al., 2010; Cannesson M. et al., 2011; Aya H.D. et al., 2013; Cecconi M. et al., 2013; Gutierrez M.C., Moore P.G., Liu H., 2013]. Это может быть связано с уменьшением риска скрытой гиповолемии, профилактикой гиперволемии, ранним устранением дефицита ОЦК и уменьшением воспалительного ответа в послеоперационном периоде [Mythen M.G., Webb A.R., 1994; Sinclair S., James S., Singer M., 1997; Noblett S.E. et al., 2006].

Традиционный мониторинг гемодинамики, включающий в себя измерение артериального давления, ЧСС и центрального венозного давления (ЦВД) не всегда своевременно определяет изменения ОЦК и доставки кислорода. Несколько лет назад Marik et al. провели мета-анализ, оценивающий роль ЦВД при инфузионной терапии, в котором было выявлено, что ни ЦВД, ни его динамика не позволяют оценить состояние ОЦК и эффективность проводимой инфузионной нагрузки [Marik P.E., Varam M., Vahid B., 2008].

Ряд исследователей для проведения целенаправленной терапии использовал показатели катетера Сван-Ганца [Lobo S.M. et al., 2000; Harvey S. et al., 2005; Boyd O., Grounds R.M., Bennett E.D., 1993] или чреспищеводного доплера [Challand C. et al., 2012; Brandstrup B. et al., 2012; Srinivasa S. et al., 2013]. К сожалению, эти методы являются либо чрезмерно инвазивными, либо имеют ограниченную точность и ряд других недостатков, таких как частая дислокация датчика или плохая переносимость установки чреспищеводного доплера у пациентов в сознании [Jaeggi P. et al., 2003; Dark P.M., Singer M., 2004; Lefrant J.Y. et al., 1998]. В последнее время при проведении ЦНТ часто используются показатели транспульмональной термодилуции и анализа формы пульсовой волны [Киров М.Ю. и соавт., 2014; Крашенинников С.В., Левит А.Л., 2008; Buettner M. et al., 2008; Mayer J. et al., 2010; Lenkin A.I. et al., 2012; Goepfert M.S. et al., 2013]. Появляются и новые ориентиры. Так, в качестве параметра ЦНТ у больных с сепсисом Trzeciak et al. использовали индекс микроциркуляторного потока,

определяемый под языком с помощью видеомикроскопа [Trzeciak S. et al., 2008].

Инфузионная терапия является основным компонентом ЦНТ. По результатам ряда исследований, пациенты, которым проводилась ЦНТ, получают больший объем инфузии во время операции [Pearse R. et al., 2005; Buettner M. et al., 2008; Cecconi M. et al., 2011; Смёткин А.А. и соавт., 2009].

Так, Cecconi et al., использовавшие в качестве ориентира в группе ЦНТ достижение максимальных значений УО и  $DO_2I > 600$  мл/мин/м<sup>2</sup>, продемонстрировали снижение частоты кардиологических осложнений, увеличение объема инфузии и диуреза во время операции у пациентов в группе ЦНТ по сравнению с контрольной группой. Тем не менее, авторами не было выявлено статически значимой межгрупповой разницы в продолжительности пребывания в стационаре [Cecconi M. et al., 2011].

В проспективном исследовании Lopes et al. у пациентов, подвергшихся плановым оперативным вмешательствам высокого риска, где в качестве целевого показателя в группе ЦНТ использовалось изменение пульсового давления ( $\Delta PD$ ), измеряемое с помощью анализа формы пульсовой волны, было выявлено, что пациенты данной группы интраоперационно получали больший объем инфузии, а продолжительность пребывания в стационаре была меньшей, чем в контрольной группе [Lopes M.R. et al., 2007].

Mayer et al. в исследовании, использовавшем в качестве параметров ЦНТ индекс ударного объема  $> 35$  мл/м<sup>2</sup> и СИ  $> 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>, определяемые на основе анализа формы пульсовой волны, продемонстрировали, что пациенты в группе ЦНТ получали большее количество коллоидов и меньшее количество кристаллоидов, хотя общий объем инфузии не различался. Кроме того в группе ЦНТ были зафиксированы меньшая продолжительность пребывания в стационаре и меньшая частота послеоперационных осложнений [Mayer J. et al., 2010].

В то же время, в исследовании Buettner et al., использовавшем в качестве ориентира ЦНТ вариабельность систолического давления, несмотря на то, что пациенты в группе ЦНТ получали больший объем инфузии во время операции, разницы в продолжительности пребывания в стационаре, в отделении

интенсивной терапии и длительности ИВЛ выявлено не было [Buettner M. et al., 2008].

Тем не менее, имеются данные, что пациенты, которые получали избыточный объем инфузии, демонстрируют более длительное время опорожнения желудка; более того, у них чаще возникают послеоперационная тошнота и рвота, несостоятельность анастомозов и другие осложнения [Nisanevich V. et al., 2005; Marjanovic G. et al., 2009; Gutierrez M.C., Moore P.G., Liu H., 2013].

По мнению Brandstrup et al., сдержанный подход к инфузионной терапии, направленный на поддержание предоперационной массы тела больного, уменьшает частоту осложнений у больных после плановой колоректальной резекции [Brandstrup V. et al., 2003]. В 2012 году многоцентровое рандомизированное исследование этих же авторов показало, что ЦНТ, ориентированная на максимальное значение УО, определяемое с помощью чреспищеводного доплера, не имеет преимуществ в сравнении с терапией, ориентированной на достижение нулевого гидробаланса [Brandstrup и др., 2012]. Позднее Shim et al. показали, что у хирургических пациентов с тяжестью состояния по шкале APACHE II > 20 баллов и с положительным гидробалансом в послеоперационном периоде отмечается высокий риск летальности [Shim H.J. et al., 2014]. Тем не менее, Futier et al. демонстрируют, что рестриктивный подход к инфузионной терапии (6 мл/кг/ч) сопровождается большей частотой послеоперационных осложнений по сравнению с либеральным подходом (12 мл/кг/ч) [Futier E. et al., 2010].

При анализе данных важно отметить работу Mikkelsen et al., где авторы показали, что применение алгоритмов ЦНТ может быть ограничено рядом факторов со стороны пациентов, медицинских работников и организации медицинской помощи. В данном исследовании было продемонстрировано, что до 42% пациентов, имеющих показания к ЦНТ, ее не получают, а у 43% пациентов терапия прекращалась преждевременно, что снижает практическую значимость ЦНТ [Mikkelsen M.E. et al., 2010].

За последние 20 лет наблюдается последовательное развитие мониторинга

гемодинамики в периоперационном периоде, особенно после появления минимально инвазивных технологий измерения СВ и динамических параметров. Несмотря на эти достижения, новые методы мониторинга, в частности, оценка сердечного выброса с помощью анализа пульсовой волны, имеют ряд ограничений и недостатков, что требует оценки точности и целесообразности их применения в различных областях хирургии; это особенно актуально при операциях на сердце, где существует целый ряд факторов, которые могут повлиять на результаты измерений. Значимо возросла роль мониторинга в протоколах ЦНТ. Тем не менее, подходы к проведению периоперационной ЦНТ неоднозначны, что требует поиска алгоритмов оптимизации гемодинамики у пациентов высокого риска в различных областях хирургии, в том числе при обширных абдоминальных вмешательствах.

## ГЛАВА 2.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Материалы исследования

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Протокол исследования и информированное согласие были утверждены этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (Архангельск, Россия). От каждого пациента было получено информированное согласие.

Исследование проводилось на базе кафедры анестезиологии и реаниматологии Северного государственного медицинского университета и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» (ГБУЗ АО «ПГКБ им. Е. Е. Волосевич») г. Архангельска. В целом в исследование был включен 181 пациент.

#### 2.1.1. Оценка сердечного выброса на основе анализа контура пульсовой волны без калибровки в сравнении с транспульмональной термодилуцией при аортокоронарном шунтировании без искусственного кровообращения

В период с октября 2011 по апрель 2012 г. в исследование был включен 21 взрослый пациент с ишемической болезнью сердца, требующей планового АКШ без ИК, с оценкой по шкале Американского общества анестезиологов (ASA) II–III (таблица 2) и по шкале EuroSCORE менее 6 баллов (таблица 3). Использовали следующие критерии исключения из исследования: возраст менее 18 и старше 80 лет, исходная фракция выброса ниже 35%, тяжелая дисфункция клапанов сердца, значительное поражение периферических сосудов, постоянная форма фибрилляции предсердий, симультанный тип вмешательства (каротидная эндартерэктомия, пластика аневризмы и т. д.) или переход на ИК.

**Таблица 2.** Классификация физиологического состояния Американского общества анестезиологов (ASA) [Лебединский К.М. и соавт., 2012].

<p>В оригинале – 5 классов, обозначенных арабскими цифрами:          1 – нормальный здоровый пациент;          2 – пациент с умеренным системным заболеванием;          3 – пациент с тяжелым системным заболеванием, ограничивающим активность, но не инвалидизирующим его;          4 – пациент с инвалидизирующим системным заболеванием, которое постоянно угрожает жизни;          5 – пациент с ожидаемой продолжительностью жизни менее 24 ч независимо от операции;          6 – пациент, у которого констатирована смерть мозга, подлежащий забору органов для пересадки.          В случае экстренного вмешательства: индекс E (<i>англ.</i> Emergent).</p>
---

**Таблица 3.** Факторы риска по системе EuroSCORE [Лебединский К.М. и соавт., 2012]. ([www.euroscore.org/calculators](http://www.euroscore.org/calculators))

№	Факторы риска	Трактовка фактора	Оценка (баллы)	Логистическая оценка
Факторы пациента				
1	Возраст	Младше 60 лет	0	0,0666
2	Пол	Женский	1	0,3304
3	Хронические заболевания легких	Длительный прием бронходилататоров или глюкокортикостероидов при хронических заболеваниях легких	1	0,4931
4	Другая сосудистая патология	Любое из перечисленных состояний: перемежающаяся хромота, окклюзия или стеноз > 50% сонной артерии, перенесенные или запланированное вмешательство на брюшной аорте, артериях конечностей или сонных артериях	2	0,6559
5	Неврологическая дисфункция	Тяжелые расстройства повседневной активности	2	0,8416
6	Предшествующая операция на сердце	Операция со вскрытием перикарда	3	1,0026
7	Креатинин сыворотки крови	≥200 мкмоль/л перед операцией	2	0,6522

8	Активный эндокардит	Пациент получает антибактериальную терапию по поводу эндокардита к моменту операции	3	1,1013
9	Критическое предоперационное состояние	Любое из перечисленных состояний: желудочковая тахикардия, фибрилляция или клиническая смерть, инотропная поддержка, массаж сердца, ИВЛ или контрпульсация до прибытия в операционную, анурия или олигурия $\leq 10$ мл/ч	3	0,9058
<b>Кардиальные факторы</b>				
10	Нестабильная стенокардия	Потребность в нитратах в/в до поступления в операционную	2	0,5677
11	Умеренная дисфункция левого желудочка	ФИЛЖ 31–50%	1	0,4192
12	Тяжелая дисфункция левого желудочка	ФИЛЖ $\leq 30\%$	3	1,0944
13	Недавний инфаркт миокарда	$\leq 90$ дней	2	0,546
14	Легочная гипертензия	Систолическое давление в ЛА $\geq 60$ мм рт. ст.	2	0,7677
<b>Факторы операции</b>				
15	Экстренная операция	Не может быть перенесена на следующий рабочий день	2	0,7128
16	Не изолированное коронарное шунтирование	Операция на сердце, отличная от коронарного шунтирования или в дополнение к ней	2	0,542
17	Операция на грудной аорте	По поводу патологии восходящей аорты, ее нисходящего отдела или дуги	3	1,1598
18	Постинфарктный разрыв перегородки	Постинфарктный дефект межжелудочковой перегородки	4	1,462

### **2.1.2. Периоперационная оптимизация гемодинамики на основе вариаций пульсового давления и сердечного индекса при обширных абдоминальных вмешательствах**

Данное многоцентровое, проспективное, рандомизированное контролируемое исследование проведено с августа 2011 по мая 2012 гг. Пациенты были включены в пяти центрах: кафедра анестезиологии и реаниматологии Северного государственного медицинского университета и ГБУЗ АО «ПГКБ им Е. Е. Волосевич» г. Архангельска, Университетская клиника Гамбург-Эппендорф (Гамбург, Германия), Университетская клиника Шлезвиг-Гольштейн (Кампус Киль, Германия), Университет Сегеда (Сегед, Венгрия), Клиника университета Валенсии (Валенсия, Испания).

В нашем центре были включены 30 пациентов: 15 больных в основной группе (группа целенаправленной терапии) и 15 больных в контрольной группе). Общее количество включенных больных во всех центрах составило 160 пациентов ( $n = 79$  в группе целенаправленной терапии и  $n = 81$  в контрольной группе).

При этом использовали следующие критерии включения:

- Плановые оперативные вмешательства на органах брюшной полости у общехирургических пациентов (абдоминальные, колоректальные, ректальные, лапароскопические, урологические, гинекологические операции) с ожидаемой длительностью более двух часов.
- Предполагаемая кровопотеря  $> 20\%$  объема циркулирующей крови.
- Класс тяжести ASA II и III.
- Наличие показаний для катетеризации центральной вены и лучевой артерии (предполагаемый большой объем инфузии и нестабильность гемодинамики).

Критерии исключения:

- Более одного вмешательства одновременно.
- Операции на грудной клетке.
- Класс тяжести ASA IV и более.

- Отказ пациента.
- Беременность и грудное вскармливание.
- Возраст менее 18 лет.

Оценку риска периоперационной летальности осуществляли с помощью прогностической шкалы POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity) (таблица 4).

**Таблица 4.** Шкала POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity).

<b>Возраст (в годах) Баллы:</b>	<b>Шкала ком Глазго</b>	<b>Баллы:</b>	<b>Дыхательный статус</b>	<b>Баллы:</b>
≤ 60 1	15	1	Отсутствие одышки	1
61–70 2	12–14	2	Одышка при нагрузке, ХОЗЛ легкой степени по данным рентгенографии грудной клетки	2
≥ 70 4	9–11	4	Одышка при незначительной нагрузке, ХОЗЛ средней степени	4
	≤ 8	8	Одышка в покое (ЧДД ≥ 30 в мин.), фиброз или уплотнение легких	8
<b>Мочевина (ммоль/л) Баллы:</b>	<b>ЧСС (уд/мин)</b>	<b>Баллы:</b>	<b>Кардиальный статус</b>	<b>Баллы:</b>
≤ 7,5 1	≤ 39	8	Отсутствие сердечной недостаточности	1
7,6 – 10 2	40–49	2	Применение диуретиков, дигоксина, антиангинальных, антигипертензивных препаратов	2
10,1–15 4	50–80	1	Периферические отеки; применение варфарина; пограничная кардиомегалия	4
≥ 15,1 8	81–100	2	Высокое ЦВД; кардиомегалия	8
	101–120	4		
	≥ 121	8		
<b>Гемоглобин (г/дл) Баллы:</b>	<b>Лейкоциты (мм<sup>3</sup>)</b>	<b>Баллы:</b>	<b>ЭКГ</b>	<b>Баллы:</b>
≤ 9,9 8	≤ 3000	4	Нормальная	1
10– 11,4 4	3100 – 3999	2	Мерцательная аритмия + ЧСС=60-90	4
11,5 –12,9 2	4000 – 10000	1	Другой ненормальный ритм; 5 и более суправентрикулярных экстрасистол в минуту; зубцы Q или изменения сегмента S-T; изменения зубца T	8
13 – 16 1	10100 – 20000	2		
16,1 – 17 2	≥ 20100	4		
17,1 – 18 4				
≥ 18,1 8				
<b>Калий (мэкв/л) Баллы:</b>	<b>Натрий (мэкв/л) Баллы:</b>	<b>Систолическое АД (мм рт. ст.) Баллы:</b>		
≤ 2,8 8	≤ 125 8	≤ 89 8		
2,9 – 3,1 4	126 – 130 4	90 – 99 4		
3,2 – 3,4 2	131 – 135 2	100 – 109 2		
3,5 – 5,0 1	≥ 136 1	110 – 130 1		
5,1 – 5,3 2		131 – 170 2		
5,4 – 5,9 4		≥ 171 4		
≥ 6,0 8				
<b>ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ШКАЛА (сумма баллов)</b>				
<b>Тяжесть операции Баллы:</b>	<b>Количество операций Баллы:</b>	<b>Кровопотеря (мл) Баллы:</b>		
Малые операции 1	1 1	≤ 100 1		
Средние операции 2	2 4	101 – 500 2		
Большие операции 4	>2 8	501 – 999 4		
Большие операции 8		≥ 1000 8		
<b>Контаминация брюшины Баллы:</b>	<b>Онкологический статус Баллы:</b>	<b>Срочность операции Баллы:</b>		
Отсутствует 1	Отсутствует 1	Плановая операция 1		
Умеренная (серозный выпот) 2	Первичная опухоль 2	Срочная (>2 часов); операция < 24 часов от поступления 4		
Ограниченный гнойник 4	Метастазы в лимфоузлах 4	Экстренная операция (< 2 часов) 8		
Наличие кишечного содержимого, гноя или крови 8	Отдаленные метастазы 8			
<b>ОПЕРАЦИОННАЯ ШКАЛА (сумма баллов)</b>				
<b>Прогнозируемая частота осложнений ____ (%)</b> Риск осложнений = $1/(1 + e^{(-x)})$ , где $x = (0.16^*$ физиологический балл) + $(0.19^*$ операционный балл) - 5.91		<b>Прогнозируемая летальность ____ (%)</b> Риск летальности = $1/(1 + e^{(-y)})$ , где $y = (0.13^*$ физиологический балл) + $(0.16^*$ операционный балл) - 7.04		

## **2.2. Методы и протокол исследования**

### **2.2.1. Оценка сердечного выброса на основе анализа контура пульсовой волны без калибровки в сравнении с транспульмональной термодилуцией при аортокоронарном шунтировании без искусственного кровообращения**

#### **Анестезия**

Индукция в анестезию проводилась с использованием мидазолама 0,07 мг/кг (Дормикум, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария), пропофола (Диприван, AstraZeneca, Великобритания) 1 мг/кг и фентанила (фентанил, Московский эндокринный завод, Россия) 3–4 мкг/кг. Мышечная релаксация во время индукции в анестезию достигалась введением пипекурония бромидом (Ардуан, Gedeon Richter, Венгрия) 0,1 мг/кг и поддерживалась повторным болюсным введением препарата в дозе 0,015 мг/кг. Поддержание анестезии осуществлялось севофлюраном (Севоран, Abbott, США) 0,5–3,0 об.% и фентанилом 1–3 мкг/кг/ч. Искусственная вентиляция легких во время операции проводилась по полужакрытому контуру (Fabius, Dräger, Германия) с FiO<sub>2</sub> 50%, дыхательным объемом 7–8 мл/кг предсказанной массы тела, частотой дыхания 12–14 /мин, положительным давлением в конце выдоха 4 см вод. ст. и потоком свежего газа 1 л/мин.

Базовая инфузионная терапия включала в себя введение раствора Рингера со скоростью 6–7 мл/кг/ч до и во время операции и 2–3 мл/кг/ч в первые 6 часов после операции. Пациентам с гиповолемией (индекс глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО) < 680 мл/м<sup>2</sup>) осуществлялось болюсное введение 500 мл 6% гидроксиэтилкрахмала 130/0,42 (6% Tetraspan, B|Braun, Германия) в течение 30 минут для поддержания ИГКДО 680-800 мл/м<sup>2</sup>. Инфузия повторялась по мере необходимости до общего объема коллоидного препарата 1000 мл.

Все пациенты были оперированы одной бригадой кардиохирургов. Для стабилизации поверхности сердца было использовано устройство Acrobat SUV OM-9000S (Guidant, Санта Клара, США).

## **Измерения и сбор данных**

После индукции в анестезию выполнялась катетеризация центральной вены трехпросветным катетером 7 F. С целью проведения инвазивного мониторинга гемодинамики осуществлялась катетеризация бедренной артерии термодилуционным катетером 5F (Pulsioath PV2015L20, Pulsion). Катетер соединялся с монитором PiCCO<sub>2</sub> (Pulsion Medical Systems, Германия) для проведения транспульмональной термодилуции и мониторинга СИ (СИ<sub>ТПТД</sub>), ИГКДО, индекса внесосудистой воды легких (ИВСВЛ), среднего артериального давления (АД<sub>сред</sub>), индекса системного сосудистого сопротивления (ИССС) и вариаций ударного объема (ВУО). Измерение СИ<sub>ТПТД</sub> проводилось ведением 15 мл холодного (<8 С°) 5% раствора глюкозы через центральный венозный катетер. Среднее значение трех измерений с вариациями <10% использовали для последующего анализа данных. Параллельно с монитором PiCCO<sub>2</sub>, бедренный термодилуционный катетер был соединен с монитором ProAQT (Pulsion Medical Systems, Германия) для постоянного измерения СИ на основе некалиброванного анализа формы пульсовой волны (СИ<sub>НАПВ</sub>). Данная технология не нуждается в дополнительной внешней калибровке, а определяет значение СИ на основании анализа формы кривой артериального давления с частотой 250 Гц с учетом биометрических характеристик пациента.

Гемодинамические параметры регистрировали одновременно с обоих мониторов после индукции в анестезию, после стернотомии, во время наложения стабилизатора на поверхность сердца, после восстановления кровотока по шунтам, в конце операции и через 2, 4, 6 и 24 часа после операции.

### **2.2.2. Периоперационная оптимизация гемодинамики на основе вариаций пульсового давления и сердечного индекса при обширных абдоминальных вмешательствах**

Всем пациентам накануне и за час до операции проводили премедикацию по обычной схеме, принятой в клинике. Для рандомизации использовали метод закрытых конвертов. Пациентов разделяли на две группы: группу

целенаправленной терапии (ГЦНТ) и контрольную группу (КГ).

Всем пациентам проводился неинвазивный мониторинг артериального давления, ЭКГ, пульсоксиметрия и капнография (монитор Nihon Kohden, Япония). После индукции в анестезию, интубации трахеи и перевода на ИВЛ, всем больным осуществлялись катетеризация лучевой артерии катетером Arteriofix 20G (B|Braun Melsungen, Германия) для постоянного измерения инвазивного артериального давления, а также катетеризация центральной вены для мониторинга ЦВД.

Всем пациентам проводилась искусственная вентиляция легких в режиме вентиляции, контролируемой по объему, с дыхательным объемом 8-10 мл/кг предсказанной массы тела (ПМТ). ПМТ рассчитывалась по следующей формуле:

Мужчины:  $\text{ПМТ} = 50 + 0,91 \times (\text{рост (см)} - 152,4)$ ,

Женщины:  $\text{ПМТ} = 45,5 + 0,91 \times (\text{рост (см)} - 152,4)$ .

Положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) устанавливали на уровне 5 см вод. ст., минутный объем вентиляции регулировали таким образом, чтобы значение парциального давления углекислого газа в конце выдоха ( $\text{EtCO}_2$ ) составляло 35–40 мм рт. ст.. Критериями готовности пациента к переводу из блока посленаркозного наблюдения (БПН) или палаты интенсивной терапии в хирургическое отделение были ясное сознание,  $\text{SpO}_2 > 92\%$  при  $\text{FiO}_2 0,21$ , отсутствие аритмии, отсутствие гипотермии, темп дренажных потерь  $< 50$  мл/час, темп диуреза  $> 0,5$  мл/кг/час, стабильная гемодинамика без потребности в инотропной и вазопрессорной поддержке.

Гемодинамические параметры регистрировали каждые 15 минут во время операции, параметры вентиляция – каждые 60 минут. Газовый состав артериальной и венозной крови оценивали после индукции в анестезию и в конце операции. В конце операции регистрировали общий объем инфузии, кровопотерю, диурез, потребность в катехоламинах. Кроме того, отмечали время от конца операции до экстубации трахеи.

В нашем центре индукция в анестезию проводилась с использованием пропофола (Диприван, AstraZeneca, Великобритания) 2 мг/кг и фентанила

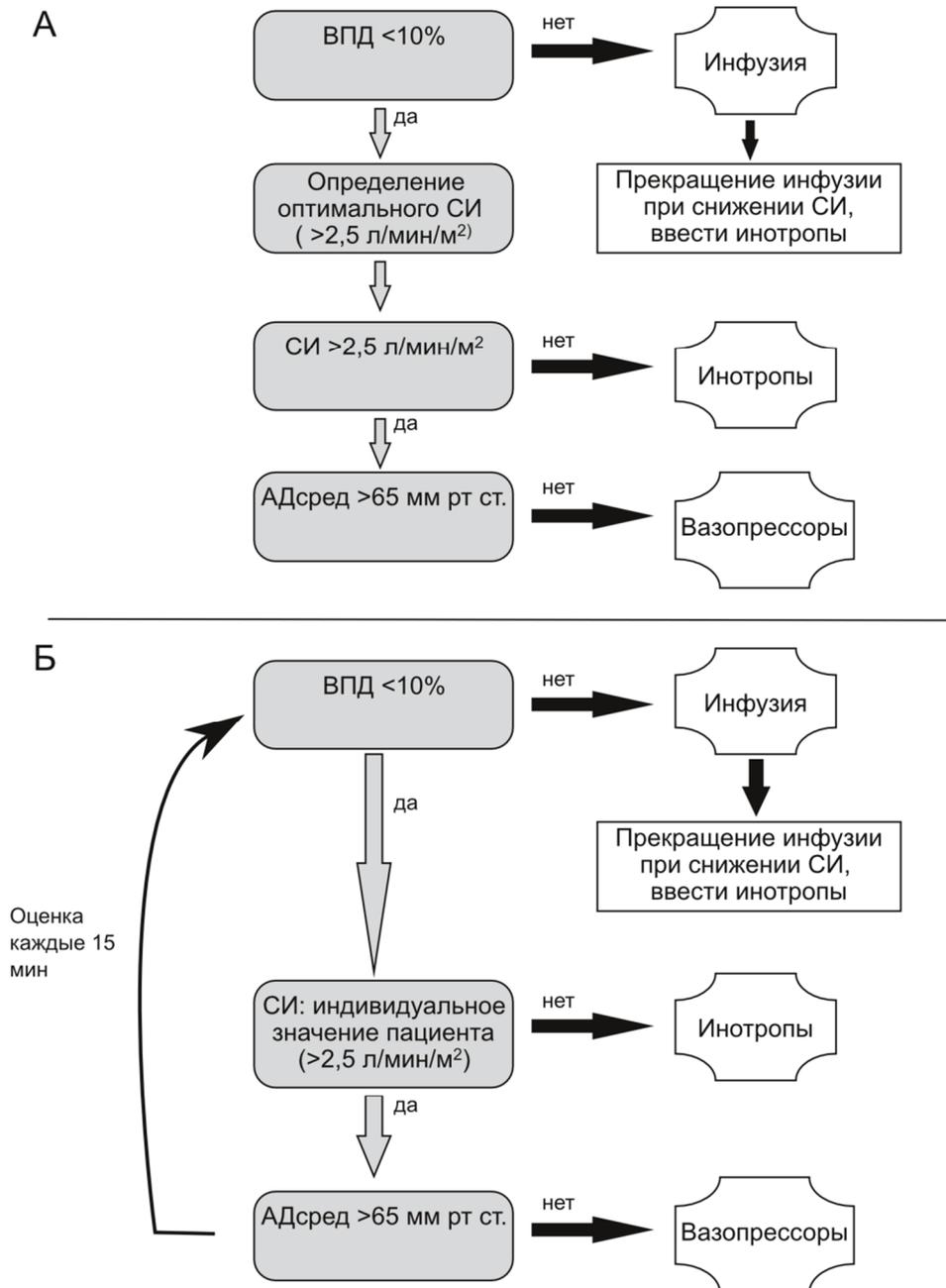
(фентанил, Московский эндокринный завод, Россия) 3–4 мкг/кг. Мышечная релаксация во время индукции в анестезию достигалась введением атракурия безилата (Тракриум, ГлаксоСмитКляйн С.П.А., Италия) 0,5 мг/кг и поддерживалась повторным болюсным введением препарата в дозе 0,1 мг/кг. Поддержание анестезии осуществлялось по усмотрению анестезиолога ингаляцией севофлюрана в дозе 0,5-3 об% или внутривенным введением пропофола в дозе 3-6 мг/кг/ч. Анальгезия достигалась с помощью внутривенного болюсного введения фентанила по 50-100 мкг или путем эпидуральной блокады (бупивакаин и фентанил).

### **Группа целенаправленной терапии**

Катетер в лучевой артерии был соединен со специальным сенсором ProAQT и монитором PulsioFlex (Pulsion Medical Systems, Германия) для постоянного анализа сердечного выброса. Коррекция гемодинамики проводилась на основе обычного мониторинга, инвазивно измеряемого артериального давления и анализа сердечного индекса по форме пульсовой волны, а также variability пульсового давления (ВПД).

В начале операции пациенты получали первоначальную оценку гемодинамики на основе изменения ВПД. Основной целью явилось поддержание уровня ВПД  $< 10\%$  с помощью инфузионной нагрузки, направленное на достижение оптимальной величины сердечного индекса (не менее  $2,5 \text{ л/мин/м}^2$ ). При ВПД  $< 10\%$  и сохраняющемся СИ  $< 2,5 \text{ л/мин/м}^2$  для его поддержания использовали инотропные препараты (добутамин). Если среднее артериальное давление снижалось до величины  $< 65 \text{ мм рт. ст.}$ , его поддерживали с помощью вазопрессоров (норадреналин). Параметры гемодинамики оценивали повторно каждые 15 мин. Тип и объем инфузионной терапии, а также состав вазоактивной и инотропной поддержки окончательно выбирал лечащий анестезиолог.

Алгоритм целенаправленной терапии в ходе исследования представлен на рисунке 7.



**Рисунок 7.** Алгоритм целенаправленной терапии.

А – первичная оценка, Б – повторная оценка. ВПД – вариабельность пульсового давления, СИ – сердечный индекс, АДсред – среднее артериальное давление.

## **Контрольная группа**

Лечение пациентов в контрольной группе основывалось на мониторинге основных параметров гемодинамики; коррекция гемодинамики осуществлялась посредством поддержания среднего артериального давления  $> 65$  мм рт. ст. согласно личному опыту и предпочтениям анестезиолога, проводящего анестезиологическое пособие.

## **Послеоперационная терапия**

До перевода в хирургическое отделение все пациенты наблюдались в блоке посленаркозного наблюдения (БПН) или в палате интенсивной терапии. Гемодинамические параметры (АДсред, ЦВД и ЧСС) регистрировали каждые 15 минут. Газовый состав артериальной и венозной крови оценивали непосредственно перед переводом из БПН/палаты интенсивной терапии. Кроме того, регистрировали продолжительность пребывания больного в БПН/палате интенсивной терапии. Дополнительно к данным параметрам проводили регистрацию потребности в катехоламинах, объема инфузии, кровопотери и диуреза в течение 24 часов после операции. Для оценки послеоперационного состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) оценивали сроки восстановления функции ЖКТ, необходимость энтерального питания, послеоперационные осложнения. Кроме того, проводили оценку продолжительности пребывания в стационаре после операции. Возможные осложнения, оцениваемые в рамках исследования, представлены в таблице 5.

**Таблица 5.** Послеоперационные осложнения и методы их подтверждения.

<b>Инфекционные осложнения</b>
Респираторные: подтверждение на рентгенограмме легких, лейкоциты $>12 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$
Желудочно-кишечный тракт: КТ брюшной полости
Инфекции мочевыводящих путей: дизурия, анализ мочи
Раневая инфекция: клинический диагноз
<b>Дыхательные осложнения</b>
Длительность ИВЛ $> 24$ ч
Неудачная экстубация
<b>Сердечно-сосудистые осложнения</b>
Отек легких: аускультация, рентгенограмма легких
Аритмии: $\geq$ класса II по Lown, $\geq 30$ предсердных экстрасистол, ФП, ФЖ
Гипотензия: АДсред $< 50$ мм рт. ст.
ОИМ: ЭКГ-признаки ишемии, тропонин Т $> 0,03$ нг/мл
ОНМК: подтверждение при КТ
<b>Желудочно-кишечные осложнения</b>
Запор $> 4$ дней
Кровотечение из верхнего отдела ЖКТ
Повторная операция
<b>Почечные осложнения</b>
Диурез $< 500$ мл в сутки
Гемодиализ в связи с ОПН
<b>Другие осложнения</b>
Массивное послеоперационное кровотечение
Периоперационная смерть

ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ФП – фибрилляция предсердий, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, КТ – компьютерная томография, ЭКГ – электрокардиограмма, АДсред – среднее артериальное давление, ОПН – острая почечная недостаточность, ФЖ – фибрилляция желудочков, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

## **Исходы**

В качестве основного клинического исхода использовали частоту мониторируемых осложнений в течение 28 дней после операции.

В качестве вторичных исходов оценивали гидробаланс, использование вазоактивных препаратов, АДсред, частоту сердечных сокращений, газовый состав артериальной и центральной венозной крови, длительность пребывания в блоке посленаркозного наблюдения/палате интенсивной терапии и в стационаре, сроки восстановления функции кишечника.

### **2.3. Статистическая обработка данных**

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Microsoft Excel 2003, SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, США), MedCalc 12.3.0 (MedCalc Software, Бельгия), SigmaPlot 10 (Systat Software Inc., San Jose, США).

При анализе результатов обоих разделов работы нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро-Вилка. Данные представлены как среднее арифметическое  $\pm$  среднеквадратичное отклонение или медиана (25-й – 75-й процентиля), в зависимости от распределения. Для всех тестов значение  $p < 0,05$  являлось статистически значимым.

#### **2.3.1. Оценка сердечного выброса на основе анализа контура пульсовой волны без калибровки в сравнении с транспульмональной термодилуцией при аортокоронарном шунтировании без искусственного кровообращения**

Данные повторных измерений в зависимости от распределения оценивали с помощью дисперсионного анализа для повторных измерений с последующей оценкой тестом контрастов или с использованием теста Фридмана с последующим тестом Уилкоксона.

Для оценки корреляционной связи между данными, получаемыми с помощью транспульмональной термодилуции и с помощью анализа формы

пульсовой волны, использовали корреляционные коэффициенты  $r$  Пирсона или  $\rho$  Спирмана. Для определения согласованности между СИ<sub>ТПТД</sub> и СИ<sub>НАПВ</sub> использовали анализ Бланда-Альтмана с оценкой средних различий двух методов и границы согласия ( $\pm 1,96$  стандартного отклонения средних различий) для всех пар данных вместе и для каждого этапа измерения индивидуально. Для расчета процента ошибки использовали следующее уравнение:  $1,96 \times \text{среднеквадратичное отклонение среднего различия методов} / \text{среднее арифметическое значение СИ двух методов} \times 100\%$ , рекомендованное Critchley L. A. и Critchley J. A. [Critchley L.A.H., Critchley J.A.J.H., 1999].

Для оценки возможности метода анализа формы пульсовой волны отслеживать тенденцию изменений СИ определяли корреляционный коэффициент между СИ<sub>ТПТД</sub> и СИ<sub>НАПВ</sub> для последовательных измерений у каждого отдельного пациента. После вычисления разницы СИ ( $\Delta$ СИ) между двумя последовательными измерениями обоими методами ( $\Delta$ СИ<sub>ТПТД</sub> и  $\Delta$ СИ<sub>НАПВ</sub>, соответственно), вычитая предыдущее значение из последующего, выполнено построение полярной диаграммы последовательных изменений СИ. Кроме того, для оценки возможности метода анализа формы пульсовой волны отслеживать направленность изменений СИ определялся коэффициент конкордантности изменений в последовательных измерениях. Конкордантность вычислялась как процент пар данных, имевших однонаправленные изменения при последовательных измерениях. Пары данных, имевшие  $\Delta$ СИ<sub>ТПТД</sub>  $< 0,5$  л/мин/м<sup>2</sup>, исключались из анализа конкордантности [Critchley L.A., Yang X.X., Lee A., 2011].

### **2.3.2. Периоперационная оптимизация гемодинамики на основе вариаций пульсового давления и сердечного индекса при обширных абдоминальных вмешательствах**

Для определения объема выборки для 5 центров, в качестве ориентира было выбрано ранее опубликованное схожее одноцентровое исследование, в которое было включено 33 пациента [Lopes M.R. et al., 2007]. Частота осложнений в этом исследовании составила 75% в контрольной группе и 41% в группе ЦНТ. Было

выполнено сравнение представленной частоты осложнений с данными наших центров. В связи с этим, объем выборки определяли исходя из расчетного снижения частоты осложнений от 40% до 20% при мощности исследования 80% и  $p < 0,05$ . Пациенты были разделены на 80 человек в каждой группе. Статистическую обработку данных проводили с использованием параметрических и непараметрических тестов:  $t$ -теста Стьюдента и критерия Манна-Уитни. Для анализа качественных признаков использовали тест  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. Для анализа непрерывных данных использовали парный и непарный  $t$ -тест с поправкой Бонферрони. Сравнение гемодинамических данных, полученных в ходе операции, ограничивали пятичасовым интервалом, в течение которого заканчивались 75% всех операций.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### **3.1. Оценка сердечного выброса на основе анализа контура пульсовой волны без калибровки в сравнении с транспульмональной термодилуцией при аортокоронарном шунтировании без искусственного кровообращения**

Информированное согласие было получено у 22 пациентов, которые прошли процедуру скринирования.

Один пациент был исключён из исследования в связи с нестабильностью гемодинамики, потребовавшей перевода на искусственное кровообращение. Основные характеристики пациентов и биометрические показатели представлены в таблице 6. Семи пациентам потребовалась инотропная и вазопрессорная поддержка добутамином и эфедрином на разных этапах исследования, в общей сложности в 19 эпизодах.

Гемодинамические и волюметрические показатели представлены в таблице 7. В ходе исследования мы наблюдали улучшение СИ со значительным приростом данного показателя, начиная с этапа наложения стабилизирующего устройства на поверхность сердца и до 24 часов после операции, с параллельным снижением ИССС на этих этапах. Кроме того, наблюдали значительное повышение АД<sub>сред</sub> через 4 и 6 часов после операции. Показатель ИВСВЛ значительно не изменялся. Транзиторно после операции отмечалось повышение показателей ИГКДО и ВУО ( $p < 0,05$ ).

В общей сложности в результате измерений СИ получено 180 пар данных. Девять пар данных с резко выделяющимися из общей тенденции значениями исключили из дальнейшего анализа. Медиана (25-й – 75-й процентиля) всех значений СИ<sub>титд</sub> составили 2,68 (2,17-3,28) л/мин/м<sup>2</sup>, для всех значений СИ<sub>напв</sub> - 2,50 (2,02-3,12) л/мин/м<sup>2</sup>. Статистически значимых различий между данными показателями найдено не было.

**Таблица 6.** Основные характеристики пациентов

<b>Характеристики</b>	<b>Значения</b>
Возраст, лет	43–77
Пол, мужской/женский, %	75 / 25
Рост, см	169 ± 8,0
Вес, кг	83 ± 12
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,9 ± 4,8
Исходная фракция выброса левого желудочка, %	61 ± 7
Количество шунтов	3 (2–4)
Продолжительность операции, мин	175 (33)
Общий объем инфузии во время операции, мл	2000 (1500–2000)
Общий объем коллоидов во время операции, %	50
Инотропы/вазопрессоры, %	35
Объем кровопотери, мл	300–375

Данные представлены как среднее арифметическое ± среднее квадратичное отклонение или проценты. ИМТ — индекс массы тела.

**Таблица 7.** Изменения гемодинамических и волнометрических показателей во время операции и в послеоперационном периоде

Параметры	После индукции в анестезию	После стернотомии	После наложения стабилизатора	После восстановления кровотока по шунтам	Конец операции	2 часа после операции	4 часа после операции	6 часов после операции	24 часа после операции
СИ <sub>НАПВ</sub> , л/мин/м <sup>2</sup>	1,83 ± 0,39	2,00 ± 0,30	2,34 ± 0,33*	2,38 ± 0,46*	2,39 ± 0,53*	3,07 ± 0,72*	3,12 ± 0,48*	3,21 ± 0,53*	3,17 ± 0,70*
СИ <sub>ТПТД</sub> , л/мин/м <sup>2</sup>	1,94 ± 0,36	2,09 ± 0,33	2,52 ± 0,44*	2,67 ± 0,48*	2,50 ± 0,59*	3,33 ± 0,74*	3,31 ± 0,51*	3,50 ± 0,47*	3,19 ± 0,54*
ИССС, дин×сек×см <sup>-5</sup> /м <sup>2</sup>	2619 ± 636	2462 ± 648	1915 ± 483*	2011 ± 467*	2130 ± 553	1982 ± 401*	2007 ± 535*	1924 ± 425*	1913 ± 375*
АД <sub>сред</sub> , мм рт. ст.	73 ± 10	74 ± 14	71 ± 8	75 ± 9	78 ± 11	83 ± 13	89 ± 15*	90 ± 14*	82 ± 11
ИГКДО, мл/м <sup>2</sup>	753 ± 148	751 ± 103	741 ± 112	789 ± 143	736 ± 126	751 ± 151	747 ± 126	758 ± 126	881 ± 151*
ИВСВЛ, мл/кг	7,0 (5,0–9,0)	8,0 (6,0–9,0)	8,0 (7,0–9,0)	7,0 (7,0–10,0)	8,0 (6,0–9,0)	7,0 (6,0–7,8)	6,0 (5,0–7,0)	7,0 (5,0–8,0)	7,0 (6,0–8,8)
ВУО, %	7,5 (5,0–10,0)	6 (5,5–8,8)	4 (3,0–7,0)	8 (6,0–11,0)	9 (6,0–15,0)	10 (6,0–13,8)	11 (8,0–15,0)*	7,5 (6,0–10,3)	10,0 (7,0–15,0)

Данные представлены как среднее арифметическое ± среднеквадратичное отклонение или медиана (25-й – 75-й процентиля). \*  $p < 0,05$  по сравнению с этапом после индукции в анестезию. СИ<sub>НАПВ</sub>, сердечный индекс, измеренный методом некалиброванного анализа формы пульсовой волны; СИ<sub>ТПТД</sub>, сердечный индекс, измеренный методом транспульмональной термодилуции; ИССС, индекс системного сосудистого сопротивления; АД<sub>сред</sub>, среднее артериальное давление; ИГКДО, индекс глобального конечно-диастолического объема; ИВСВЛ, индекс внесосудистой воды легких; ВУО, вариации ударного объема.

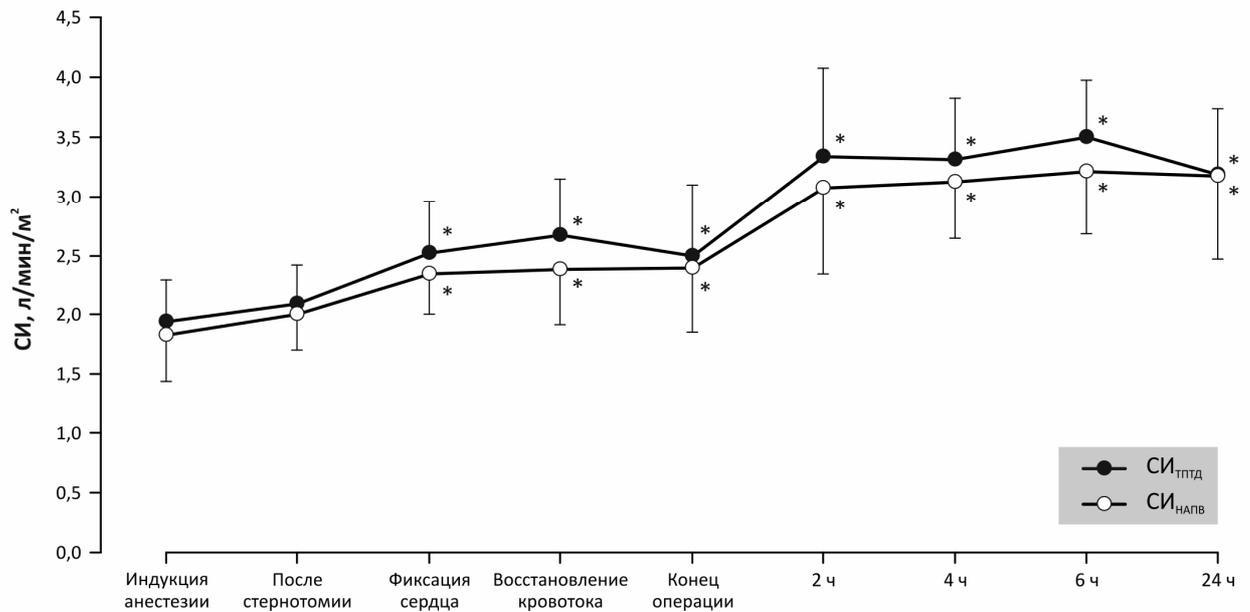
Мы выявили тесную корреляционную связь между  $СИ_{напв}$  и  $СИ_{тптд}$  ( $\rho = 0,836$ ,  $p < 0,001$ ). Динамика изменения СИ, измеряемого обоими методами на разных этапах исследования, показана на рисунке 8. Для всех включенных в анализ пар данных средняя разница между  $СИ_{напв}$  и  $СИ_{тптд}$  составила  $-0,14$  л/мин/м<sup>2</sup> с ограничением согласованности  $0,82$  л/мин/м<sup>2</sup> и процентом ошибки 31% (рисунок 9). В таблице 8 представлены коэффициенты корреляции, результаты анализа Бланда-Алтмана и процент ошибки измерения СИ двумя методами на разных этапах исследования. Выявлена значительная корреляция между  $СИ_{напв}$  и  $СИ_{тптд}$  на каждом этапе исследования с небольшой недооценкой СИ методом анализа контура пульсовой волны в сравнении с  $СИ_{тптд}$  и процентом ошибки в пределах 28–37%. Вариации разницы средних значений СИ, определённых обоими методами, коррелировали с ИССС ( $\rho = 0,3$ ,  $p < 0,01$ ).

Выявлена значительная корреляция между последовательными значениями СИ, измеренными обоими методами у каждого отдельного пациента. Медиана (25-й – 75-й процентиля) значений коэффициента  $r$  Пирсона, определенных у каждого отдельного пациента, составила  $0,92$  ( $0,86$ – $0,94$ ). На рисунке 10 представлена полярная диаграмма соотношений значений  $\Delta СИ_{напв}$  и значений  $\Delta СИ_{тптд}$ . Угловое отклонение (angular bias) составило  $-0,54^\circ$ , радиальное ограничение согласованности, соответственно  $\pm 52,7^\circ$ . Основываясь на радиальном ограничении согласованности в  $30^\circ$ , полярная конкордантность составила 74%.

**Таблица 8.** Коэффициенты корреляции, результаты анализа Бланда–Альтмана и процент ошибки исследуемого метода в периоперационном периоде

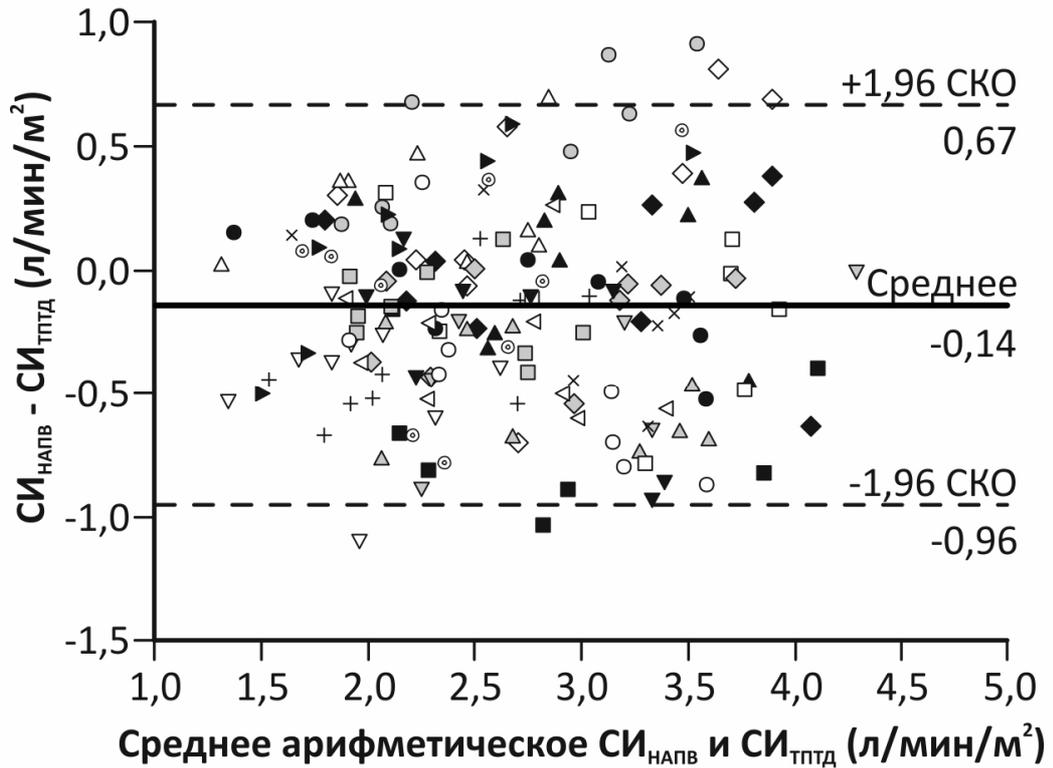
Параметры	После индукции в анестезию	После стернотомии	После наложения стабилизатора	После восстановления кровотока по шунтам	Конец операции	2 часа после операции	4 часа после операции	6 часов после операции	24 часа после операции
$r$	0,53	0,56	0,61	0,65	0,81	0,69	0,59	0,57	0,67
$p$	0,015	0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,013	< 0,01
Разность средних значений СИ	-0,11	-0,09	-0,19	-0,21	-0,16	-0,13	-0,20	-0,18	-0,02
$\pm 1,96$ СКО	0,71	0,58	0,70	0,75	0,69	1,07	0,88	0,92	1,03
Процент ошибки	37	28	29	29	28	33	28	28	32

СКО – среднеквадратичное отклонение; СИ – сердечный индекс.

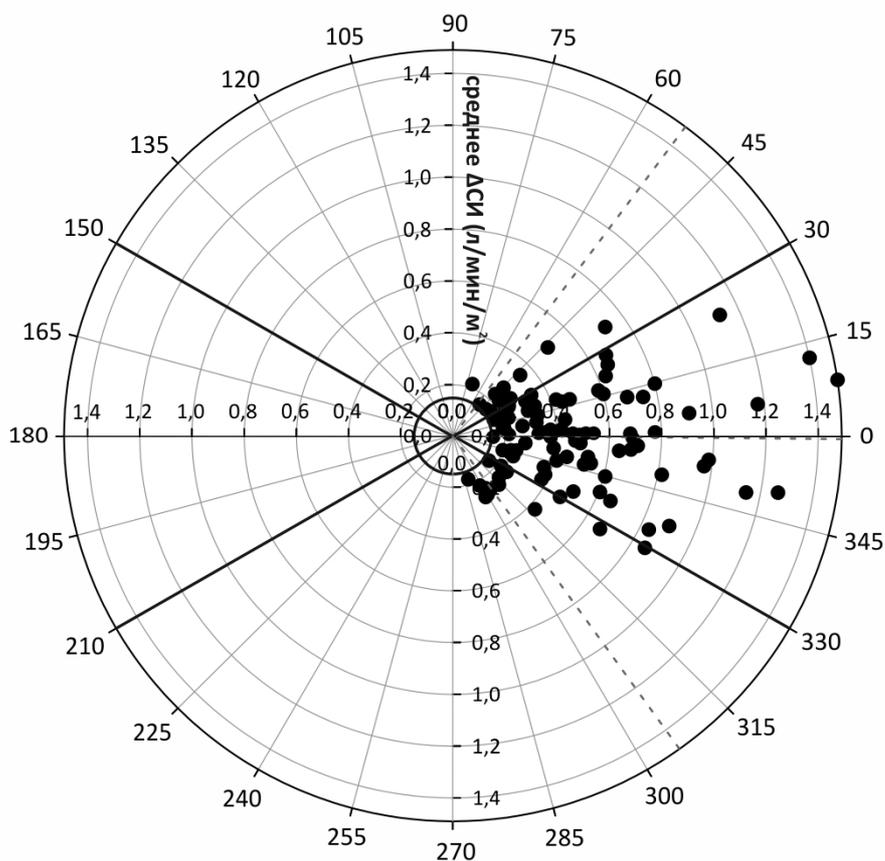


**Рисунок 8.** Динамика изменения СИ, измеряемого с помощью транспульмональной термодилуции и с помощью анализа формы пульсовой волны во время операции и в послеоперационном периоде.

СИ<sub>НАПВ</sub>, сердечный индекс, определенный методом некалиброванного анализа формы пульсовой волны; СИ<sub>ТПТД</sub>, сердечный индекс, определенный методом транспульмональной термодилуции; \*  $p < 0,05$  в сравнении с этапом индукции анестезии.



**Рисунок 9.** Диаграмма Бланда–Альтмана для сердечного индекса, измеренного с помощью анализа формы пульсовой волны и транспульмональной термодилуции. СИ<sub>НАПВ</sub>, сердечный индекс, определенный методом некалиброванного анализа формы пульсовой волны; СИ<sub>ТПТД</sub>, сердечный индекс, определенный методом транспульмональной термодилуции; СКО, среднее квадратичное отклонение.



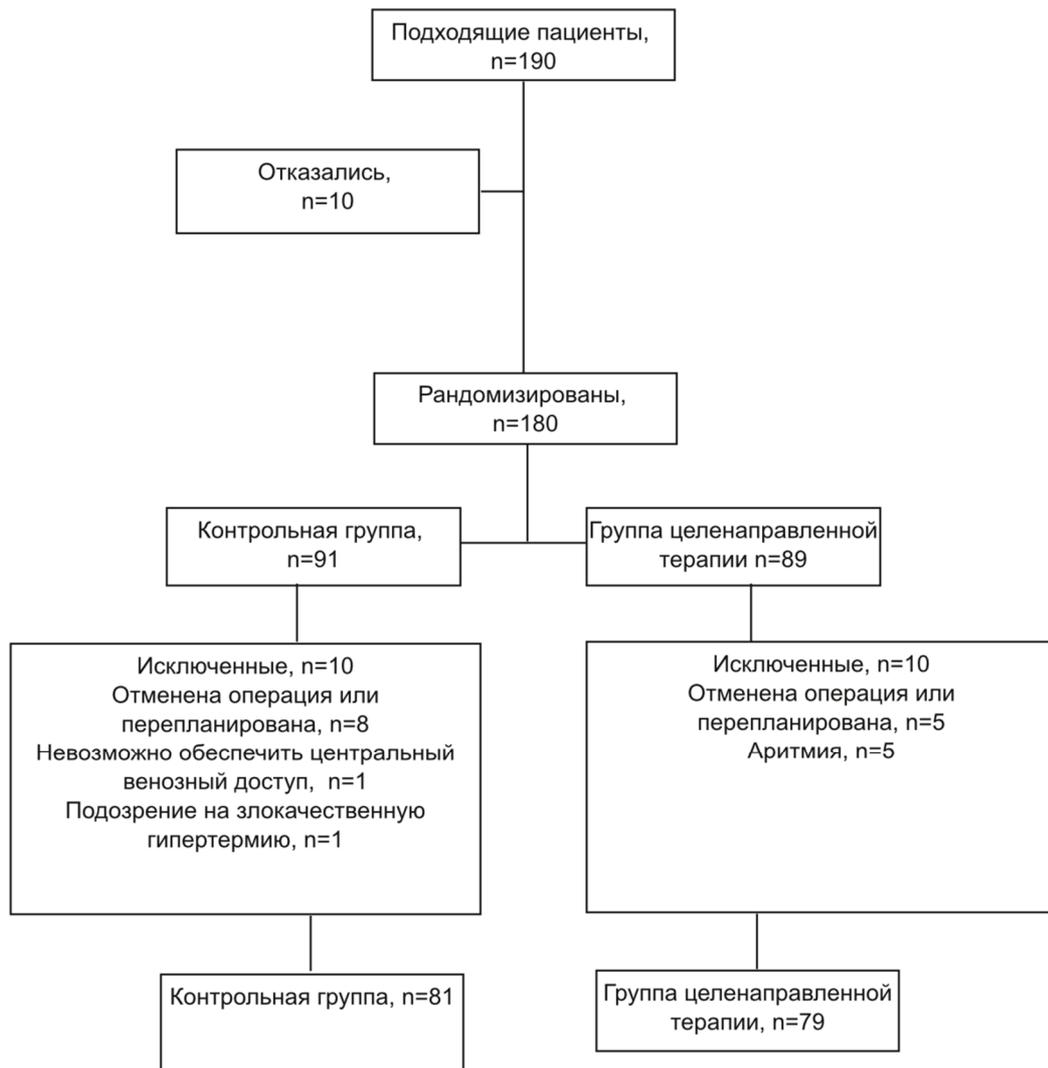
**Рисунок 10.** Полярная диаграмма соотношения средних изменений сердечных индексов, измеренных методом некалиброванного анализа формы пульсовой волны и методом транспульмональной термодилуции.

$\Delta$ СИ, динамика сердечного индекса. Жирной линией отмечена центральная зона исключения (среднее  $\Delta$ СИ, 10%) и  $30^\circ$  радиальное ограничение согласованности.

Пунктирной линией отмечено среднее значение полярного угла (угловое отклонение) и радиальное ограничение согласованности.

### 3.2. Периоперационная оптимизация гемодинамики на основе вариаций пульсового давления и сердечного индекса при обширных абдоминальных вмешательствах

Всего в исследование было включено 180 пациентов, которые прошли процедуру рандомизации в пяти центрах. Двадцать пациентов были исключены из исследования и последующей обработки данных по разным причинам. Схема включения пациентов показана на рисунке 11.



**Рисунок 11.** Схема включения пациентов в исследование.

Всего в исследование включено 160 пациентов, у которых был выполнен окончательный анализ полученных данных. В группу ЦНТ было включено 79 пациентов, в контрольную группу (КГ) – 81 пациент. Основные демографические характеристики включенных во всех пяти центрах пациентов представлены в таблице 9. Демографические данные пациентов, включенных в нашем центре, показаны в таблице 10.

**Таблица 9.** Основные демографические данные пациентов, включенных во всех центрах (n = 160)

Демографические данные	Контрольная группа (n = 81)	Группа ЦНТ (n = 79)	Значение p
Возраст, лет	65 (18,25)	63 (17)	0,765
Мужчины: женщины	50:31	47:32	0,899
Рост, см	171,7 ± 9,4	170 ± 9,2	0,241
Истинная масса тела, кг	79,2 ± 18,1	77,4 ± 20,4	0,557
Предсказанная масса тела, кг	66,0 ± 10,1	64,3 ± 10,1	0,269
ASA III, (пациента)	33	33	0,978
POSSUM (физиологический раздел шкалы), баллы	17(7)	16(5)	0,921
POSSUM (хирургический раздел шкалы), баллы	17(9)	15(8,75)	0,067
Тип операции (количество пациентов)			
Операции на ЖКТ	41	47	0,332
Операции на других органах	40	32	0,332
Продолжительность операции (минуты)	237 ± 110	222 ± 87	0,321

Данные представлены в виде медианы (25-й процентиля), среднего значения ± среднеквадратичное отклонение. Данные анализированы с помощью t- критерия Стьюдента, U-теста Манна-Уитни, критерия  $\chi^2$  или Фишера, в зависимости от типа данных.

ASA – классификация физиологического состояния Американского общества анестезиологов; предсказанная масса тела:

для мужчин =  $45,5 + 0,91 \times (\text{рост (см)} - 152,4)$ ,

для женщин =  $50 + 0,91 \times (\text{рост (см)} - 152,4)$ ;

POSSUM, Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity.

**Таблица 10.** Основные демографические данные пациентов, включенных в нашем центре (n = 30)

Демографические данные	Контрольная группа (n = 15)	Группа ЦНТ (n = 15)	Значение p
Возраст, лет	54 (20)	54 (24)	0,38
Мужчины : женщины	7 : 8	10 : 5	0,27
Предсказанная масса тела, кг	61,3 ± 8,9	62,8 ± 10,0	0,67
Истинная масса тела, кг	78 (22)	75 (31)	0,674
Рост, см	167,8±7,8	168,1±9,3	0,93
POSSUM (физиологический раздел шкалы), баллы	16 (6)	18 (5)	0,464
POSSUM (хирургический раздел шкалы), баллы	15 (4)	14 (6)	0,202
Класс ASA:			
ASA II, пациентов	9	5	0,272
ASA III, пациентов	6	10	0,272
Продолжительность операции, минуты	235 (107–330)	170 (125–270)	0,261
Типы операций:			
- На поджелудочной железе (50%)	7	8	
- Послеоперационные грыжи (23%)	3	4	
- Прочие (27%)	5	3	

Данные представлены в виде медианы (25-й процентиля), среднего значения ± среднеквадратичное отклонение. Данные анализированы с помощью t- критерия Стьюдента, U-теста Манна-Уитни, критерия  $\chi^2$  или Фишера, в зависимости от типа данных.

ASA – классификация физиологического состояния Американского общества анестезиологов; POSSUM, Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity. предсказанная масса тела:

для мужчин =  $45,5 + 0,91 \times (\text{рост (см)} - 152,4)$ ,

для женщин =  $50 + 0,91 \times (\text{рост (см)} - 152,4)$ ;

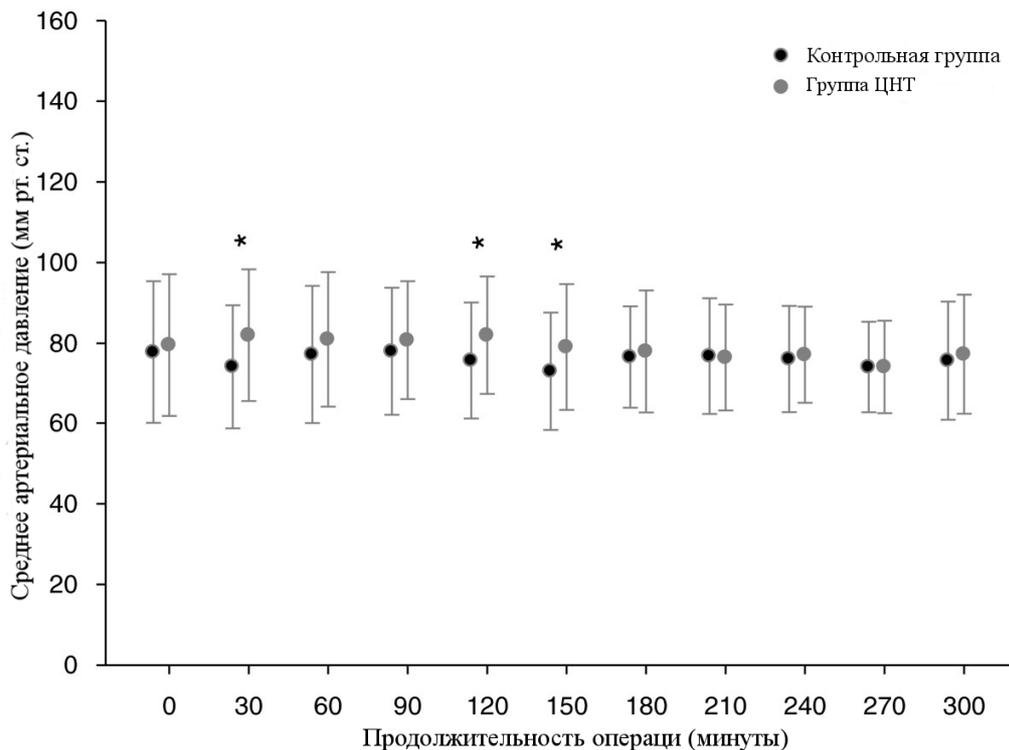
Пациенты не различались по шкале риска, типу и продолжительности операции.

## Гемодинамические параметры во время и после операции

Периоперационные изменения гемодинамики представлены на рисунке 12 и в таблице 11. Интераоперационно выявлена статистически значимая разница по АДсред на 30 минут, 120 минут и 150 минут после начала операции.

В послеоперационном периоде на этапе поступления в БПН АДсред было значимо ниже у больных в контрольной группе (ЦНТ:  $90,5 \pm 20,4$  мм рт. ст.; КГ:  $83,5 \pm 16,3$  мм рт. ст.,  $p = 0,024$ ). На момент перевода из БПН значения АДсред не различались между группами.

В нашем центре наблюдалась статическая значимая разница по АДсред на 180 минуте во операции (таблица 12), а также сразу после операции (ЦНТ:  $105 \pm 12$  мм рт. ст.; КГ:  $84,3 \pm 14,4$  мм рт. ст.,  $p = 0,003$ ) и на 90 минут после операции (ЦНТ:  $119 \pm 18$  мм рт. ст., КГ:  $105 \pm 18$  мм рт. ст.,  $p = 0,04$ ).



**Рисунок 12.** Динамика среднего артериального давления во время операции во всех исследовательских центрах. ЦНТ – целенаправленная терапия.  $p < 0,05$  между группами.

**Таблица 11.** Основные гемодинамические показатели во время операции во всех исследовательских центрах (n = 160).

Показатель	Группа	0 мин	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин	150 мин	180 мин	210 мин	240 мин	270 мин	300 мин
ЧСС, уд/мин	КГ	68,6±16,2	67,0±16,4	68,3±16,2	69,0±14,7	67,8±14,1	69,7±14,0	73,4±12,7	75,7±16,6	75,5±16,4	76,9±17,4	79,4±16,1
	ЦНТ	66,6±14,2	68,2±14,1	68,4±12,8	69,2±13,0	68,6±12,5	70,7±12,8	71,9±12,8	71,3±13,4	72,9±12,5	73,5±13,1	76,1±10,9
ЦВД, мм рт. ст.	КГ	11,7±5,0	11,9±4,8	11,3±6,0	11,8±5,9	11,4±6,1	11,2±5,8	10,7±5,6	10,8±6,3	10,0±6,1	9,3±6,2	8,7±4,2
	ЦНТ	10,4±3,8	11,7±3,7	10,9±4,0	11,5±5,0	11,3±5,1	10,6±4,9	11,1±4,3	11,3±4,1	11,5±5,6	10,7±4,0	11,0±3,9
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	КГ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ЦНТ	2,7±0,6	3,0±0,8	3,0±0,6	3,0±0,6	3,0±0,6	3,0±0,6	3,1±0,6	3,1±0,6	3,4±0,7	3,2±0,6	3,5±0,6
ВПД, %	КГ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ЦНТ	10,4±4,6	7,9±4,4	8,6±4,0	8,5±4,5	9,1±4,6	9,1±4,2	9,4±4,5	9,5±5,0	8,8±5,0	9,4±5,5	7,9±4,0

Данные представлены в виде среднего значения ± среднеквадратичное отклонение.

ЧСС – частота сердечных сокращений; ЦВД – центральное венозное давление; СИ – сердечный индекс; ВПД – вариабельность пульсового давления. КГ – контрольная группа; ЦНТ – группа целенаправленной терапии.

**Таблица 12.** Основные гемодинамические показатели во время операции в нашем центре (n = 30).

Показатель	Группа	0 мин	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин	150 мин	180 мин	210 мин	240 мин	270 мин	300 мин
АДсред, мм рт. ст.	КГ	76,8 ±19,7	79,8±22	90±22	88,5 ±19	89,3±22	85,2±18	81,8 ±13	78,4±13	86±19,7	83,4±15,7	92,5±12,9
	ЦНТ	89,2 ±25,3	87,1±23,6	98,4±20,4	93,3±18,3	92,8±13,9	101,8±17,9	99,5±14,3*	92±20,4	87,6±18,8	91±17,3	115
ЧСС, уд/мин	КГ	78,7±19,5	80,4±18,3	77,5±19,2	75,7±15,9	75,8±10,7	78,1±10,2	80,1±11,3	78,5±9,9	79±14	80,6±7	85,7±10,7
	ЦНТ	64,4±12,3*	73±14,1	69,5±13,3	67,4±11,9	68,3±12,5	67,5±12,6	65,3±10,4*	70,8±11,9	65,2±14,8	68±12,2	78
ЦВД, мм рт. ст.	КГ	9,4±3,4	10,6 ±4,4	9,7±5	9,4±4,8	8,6±3	9,2±4	9±3,9	9,2±5,1	11,2±4,7	12,6±5,5	10,7±5,3
	ЦНТ	9,3±3,4	10,2±3,4	10,4±3,1	10,2±2,7	9,6±3,2	9,3±4	10,1±3,3	10,8±4,4	11,2 ±4,4	11±3,6	13
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	КГ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ЦНТ	2,7±0,3	3,1±0,6	3,1±0,8	2,8±0,8	2,9±0,6	2,9±0,7	3,0±0,4	2,9±0,7	2,8±0,4	3,2±0,8	4,1±0,8
ВПД, %	КГ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ЦНТ	10 ±4	7,8±4	7,6±3,0	8,5 ±2,	9,1 ±2	8,5±2	7,5±3	8,2±4	8±4	6±3,6	4

Данные представлены в виде среднего значения ± среднеквадратичное отклонение.

ЧСС – частота сердечных сокращений; АДсред – среднее артериальное давление; ЦВД – центральное венозное давление; СИ – сердечный индекс; ВПД – вариабельность пульсового давления. КГ – контрольная группа; ЦНТ – группа целенаправленной терапии. \* p < 0,05 между группами.

## Инфузионная терапия и катехоламины

Потребность в инфузионной терапии и периоперационный гидробаланс представлены в таблице 13. Межгрупповых различий в общем объеме инфузии, диуреза и кровопотери во время и после операции не отмечалось.

В нашем центре общий объем инфузии во время операции и в течение 24 часов после операции также не различался между группами (таблица 14.).

**Таблица 13.** Инфузионная терапия во время и после операции (n = 160)

<b>Инфузия во время операции (мл)</b>	<b>Контрольная группа (n=81)</b>	<b>Группа ЦНТ (n=79)</b>	<b>Значение p</b>
Кровопотеря	704 ± 890	668 ± 677	0,773
Диурез	462 ± 473	414 ± 376	0,501
Кристаллоиды + коллоиды	3405 ± 1694	3636 ± 1592	0,376
Кристаллоиды	2680 ± 1154	2862 ± 1216	0,333
Коллоиды	725 ± 720	773 ± 665	0,656
Свежезамороженная плазма	142 ± 620	74 ± 252	0,369
Эритроцитарная масса	224 ± 1037	145 ± 372	0,521
Общий объем инфузии	3771 ± 2827	3854 ± 1954	0,829
Гидробаланс	2605 ± 2051	2813 ± 1438	0,477
<b>Инфузия после операции (мл)</b>			
Кровопотеря	250 ± 389	268 ± 324	0,780
Диурез	1680 ± 924	1677 ± 1135	0,990
Кристаллоиды + коллоиды	3599 ± 2325	3261 ± 2105	0,425
Кристаллоиды	3452 ± 2283	3204 ± 2111	0,555
Коллоиды	147 ± 307	57 ± 212	0,078
Свежезамороженная плазма	34 ± 190	0 ± 0	0,191
Эритроцитарная масса	85 ± 379	45 ± 165	0,470
Общий объем инфузии	3724 ± 2584	3296 ± 2138	0,346
Гидробаланс	1725 ± 2374	1357 ± 1872	0,373
<b>Общий объем инфузии (мл)</b>			
Общий объем	7597 ± 4906	7053 ± 3286	0,498
Кристаллоиды	6032 ± 2793	5877 ± 2598	0,764
Коллоиды	960 ± 863	963 ± 706	0,988
Гидробаланс	4333 ± 3716	3956 ± 2470	0,561

Данные представлены в виде среднего ± среднееквадратичное отклонение. Данные

проанализированы с помощью t-теста Стюдента. ЦНТ – целенаправленная терапия.

**Таблица 14.** Инфузионная терапия во время и после операции (n = 30).

<b>Интраоперационная инфузия (мл)</b>	<b>Контрольная группа</b>	<b>Группа ЦНТ</b>	<b>Значение p</b>
Кристаллоиды	2533 ± 640	2367 ± 855	0,550
Коллоиды	688 ±356	754 ±310	0,617
Диурез	538 ±328	581 ±396	0,746
Кровопотеря	560±377	460±220	0,381
Свежезамороженная плазма	0	0 (0–770)	0,100
Эритроцитарная масса	500 (478–607)	507 (365–555)	0,222
Общий объем инфузии	3040 ± 318	3890 ± 391	0,103
Гидробаланс	2451±1184	2340±1281	0,807
<b>Послеоперационная инфузия (мл)</b>			
Кристаллоиды	2392±977	2581±1025	0,608
Коллоиды	500 (500–875)	750 (500–1000)	0,677
Диурез	2146±1133	2068±935	0,838
Кровопотеря	172 ±134	152±158	0,738
Свежезамороженная плазма	1190*	-	-
Эритроцитарная масса	990*	465*	-
Общий объем инфузии	2348 ± 218	3235 ± 399	0,061
Гидробаланс	0 (-537–577)	400 (130–842)	0,254

Данные представлены в виде среднего ± среднееквадратичное отклонение, медианы (25-75-го перцентилей). Данные проанализированы с помощью t-теста Стюдента или теста Манна–Уитни. \* После операции переливание свежезамороженной плазмы и Эритроцитарной массы осуществлялось только 1 пациенту. ЦНТ – целенаправленная терапия.

**Таблица 15.** Потребность в инотропных и вазопрессорных препаратах во время и после операции (количество пациентов).

<b>Инотропы во время операции, количество пациентов</b>	<b>Контрольная группа (n = 81)</b>	<b>Группа ЦНТ (n = 79)</b>	<b>Значение p</b>
Добутамин	0	33	<0,001
<b>Вазопрессоры во время операции, количество пациентов</b>			
Общее количество	40	37	0,994
Норадреналин	32	26	0,482
Фенилэфрин	4	0	0,135
Эфедрин	8	11	0,584
<b>Инотропы после операции, количество пациентов</b>			
Добутамин	0	0	-
<b>Вазопрессоры после операции, количество пациентов</b>			
Норадреналин	9	5	0,502

Как показано в таблице 15, половина больных интраоперационно находилась на вазопрессорной поддержке, при этом количество пациентов, получавших вазопрессоры, было одинаковым в обеих группах. В группе ЦНТ инотропная поддержка во время операции потребовалась 33 (41,8%) больным, тогда как в контрольной группе ни один из пациентов не получал инотропные препараты ( $p < 0,001$ ). Ряду пациентов проводилась вазопрессорная поддержка в

послеоперационном периоде, однако межгрупповые различия выявлены не были. Ни один из пациентов не потребовал инотропной поддержки в послеоперационном периоде.

В нашем центре вазопрессорная поддержка во время операции потребовалась пяти пациентам, а в послеоперационном периоде – одному пациенту контрольной группы. Инотропную поддержку во время операции получали два пациента в группе целенаправленной терапии.

### **Оксигенация**

На всех этапах исследования, как по данным многоцентрового исследования, так и в нашем центре, не отмечали разницы в показателе насыщения артериальной крови кислородом между группами. Кроме того, до операции, после операции и в период перевода из БПН не выявлено межгрупповых различий и по показателю центральной венозной сатурации.

### **Осложнения**

Общее количество осложнений в группе целенаправленной терапии было ниже на 27% (ЦНТ: 52 осложнения; КГ: 72 осложнения;  $p = 0,038$ ). Распространенность послеоперационных осложнений представлена на рисунке 13а. Кроме того, выявлена значимая разница и в количестве пациентов с осложнениями. В группе ЦНТ у 21 пациента (26,6%) отмечали минимум одно осложнение, тогда как в КГ минимум одно осложнение развилось у 36 пациентов (44,4%) ( $p=0,028$ ) (рисунок 13б).

Инфекционные осложнения в контрольной группе встречались в 2 раза чаще (ЦНТ: 13 осложнений; КГ: 26 осложнений,  $p=0,023$ ). Кроме того, в группе ЦНТ выявлена некоторая тенденция к снижению количества осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЦНТ: 22 осложнения; КГ: 29 осложнений,  $p=0,328$ ) (рисунок 13а).

При дифференцированном анализе между пациентами, которым

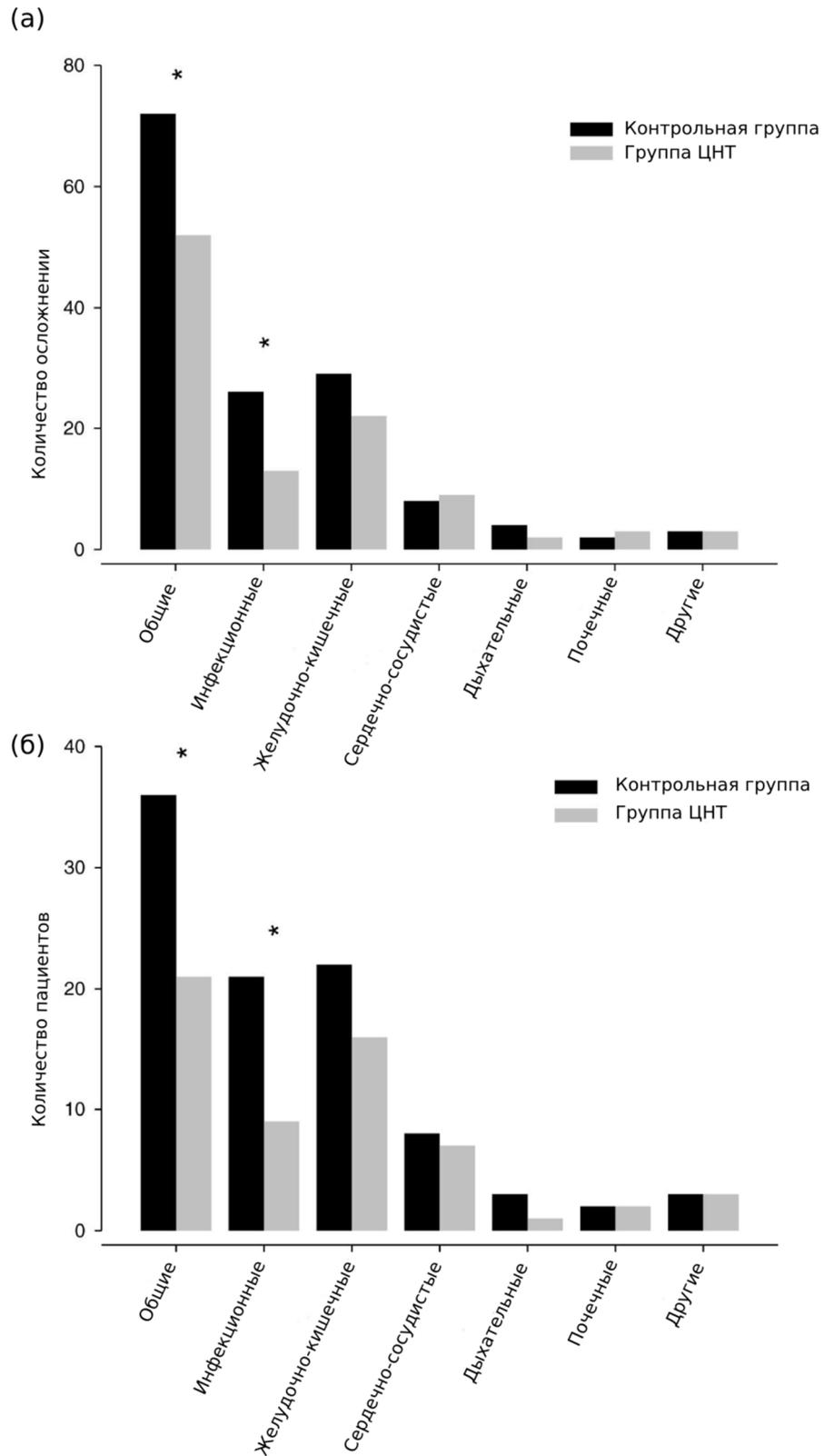
проводились операции на ЖКТ, и пациентами, у которых оперативное вмешательство было выполнено на других органах, выявили, что частота осложнений в подгруппе операций на ЖКТ была значительно ниже на фоне ЦНТ (ЦНТ: 12 пациентов; КГ: 24 пациента,  $p=0,003$ ); во второй подгруппе межгрупповых различий выявлено не было (рисунок 14). Кроме того, в подгруппе оперированных на ЖКТ выявлена меньшая частота инфекционных осложнений у пациентов группы ЦНТ (ЦНТ: 8 осложнений; КГ: 18 осложнений;  $p = 0,01$ ).

В нашем центре общее количество осложнений также было ниже в группе ЦНТ (КГ: 9 осложнений, ЦНТ: 1 осложнение,  $p=0,005$ ) (рисунок 15).

### **Исходы**

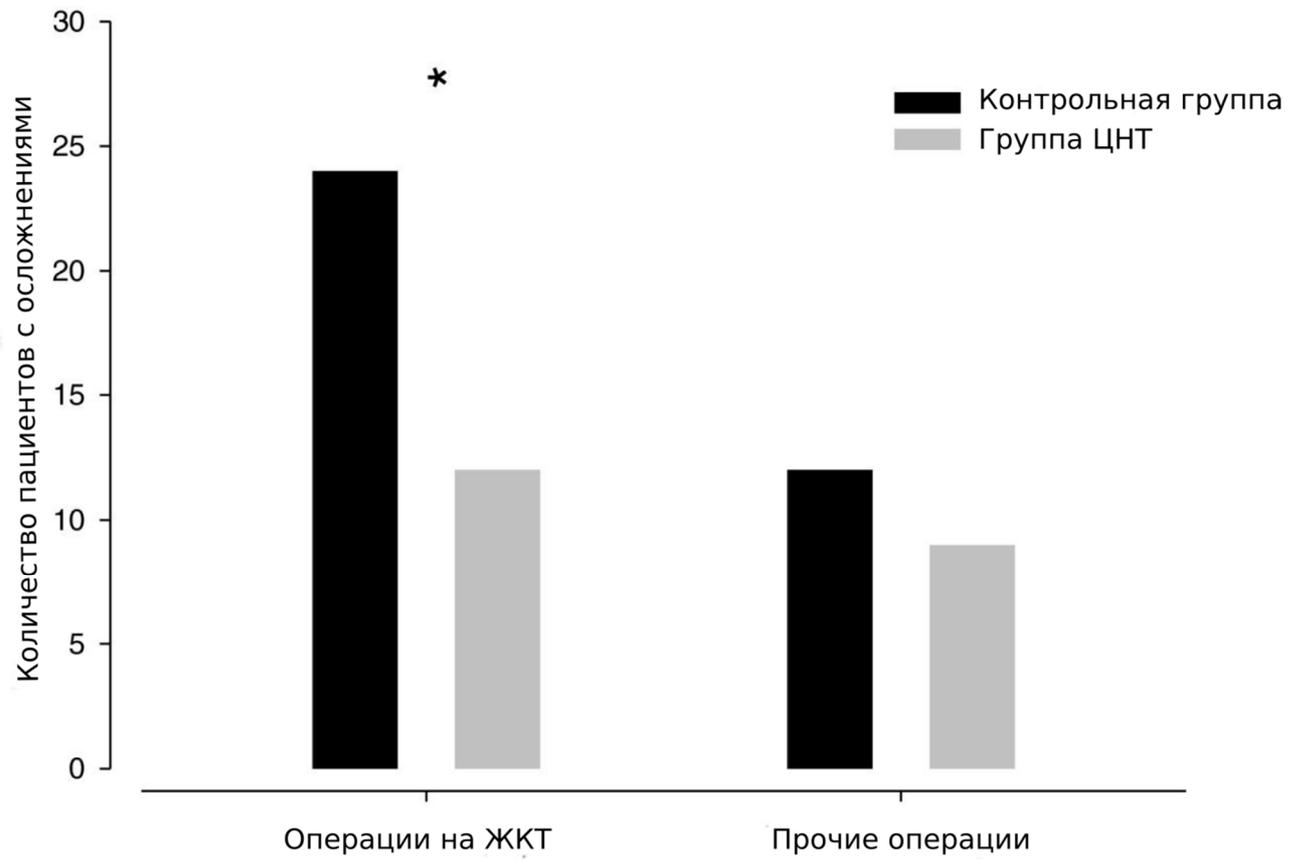
При анализе данных не выявили статистически значимой межгрупповой разницы в сроках восстановления функции ЖКТ и в потребности в энтеральном питании в послеоперационном периоде. Также не выявлена межгрупповая разница в продолжительности пребывания в блоке посленаркозного наблюдения и продолжительности пребывания в стационаре.

Результаты анализа сроков восстановления функции ЖКТ, продолжительности пребывания в палате пробуждения и в стационаре в нашем центре также не выявили межгрупповых различий.

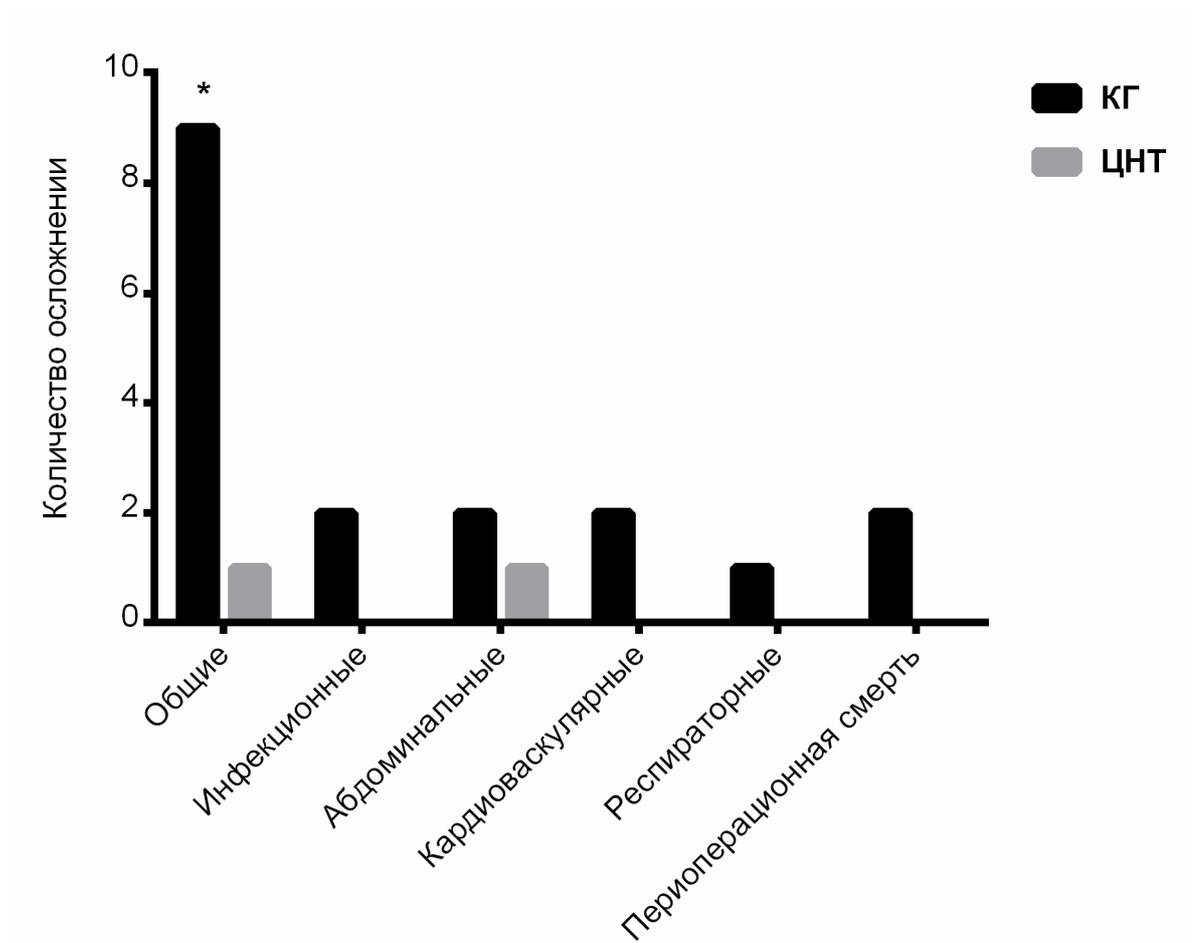


**Рисунок 13.** Распространенность послеоперационных осложнений:

(а) абсолютное число осложнений, (б) количество пациентов с осложнениями.



**Рисунок 14.** Количество пациентов с послеоперационными осложнениями. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЦНТ – целенаправленная терапия. \*  $p < 0,05$



**Рисунок 15.** Частота послеоперационных осложнений в нашем центре (n = 30)

ЦНТ – группа целенаправленной терапии, КГ – контрольная группа.\*  $p < 0,05$

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### **4.1. Оценка сердечного выброса на основе анализа контура пульсовой волны без калибровки в сравнении с транспульмональной термодилуцией при аортокоронарном шунтировании без искусственного кровообращения**

Наше исследование продемонстрировало, что результаты измерения СИ с помощью некалиброванного анализа контура пульсовой волны во время аортокоронарного шунтирования без искусственного кровообращения хорошо согласуются с данными транспульмональной термодилуции. Однако способность системы следовать за изменениями сердечного индекса недостаточно эффективна.

В ходе исследования мы наблюдали типичные для АКШ без ИК изменения гемодинамики [Kirov M.Y. et al., 2007; Smetkin A.A. et al., 2009]. Сердечный индекс, измеренный обоими методами, улучшался, начиная с этапа стабилизации поверхности сердца. Параллельно с этим мы обнаружили снижение ИССС. Эти результаты согласуются с данными других авторов и могут быть объяснены постепенным снижением кардиодепрессивного эффекта пропофола, использованного для индукции анестезии. Кроме того, улучшение функции миокарда может быть следствием коронарной реваскуляризации, прекращения хирургического вмешательства и анестезии. Повышение АД<sub>сред</sub> через 4 и 6 часов после операции может быть обусловлено пробуждением пациентов после анестезии [Halvorsen P.S. et al., 2006; Kirov M.Y. et al., 2007; Biancofiore G. et al., 2009; Palmers P.-J. et al., 2012; Goepfert M.S.G. et al., 2006; Smetkin A.A. et al., 2009]. В то же время, значения ИГКДО, ИВСВЛ, и ВУО оставались относительно стабильными в течение всего периода наблюдения, что может быть связано со строгим контролем и целенаправленной коррекцией данных показателей во время исследования.

Не вызывает сомнения факт, что результаты измерения СИ могут повлиять

на тактику ведение пациента, особенно если СИ снижается до критического значения. В связи с этим, для решения вопроса о дальнейших диагностических и/или лечебных вмешательствах важно использовать точный и воспроизводимый метод измерения СИ. В своем исследовании мы выявили, что СИ, измеренный с помощью анализа контура пульсовой волны, несколько занижает значение СИ, полученного методом транспульмональной термодилуции со средней разницей - 0,14 л/мин/м<sup>2</sup> и с ограничением согласованности  $\pm 0,82$  л/мин/м<sup>2</sup>. Кроме того, вариация разницы измерения СИ обоими методами коррелировала с ИССС ( $\rho = 0,3$ ,  $p < 0,01$ ). Подобный эффект описан и другими авторами, исследовавшими различные «менее инвазивные» методики мониторинга гемодинамики, и может быть объяснён влиянием изменений сопротивления и податливости стенок сосудистого русла на анализ кривой артериального давления [Biancofiore G. et al., 2009; Palmers P.J. et al., 2012]. В то же время, мы отметили слабую корреляцию между СИ и ИССС, что, вероятно, свидетельствует о стабильности некалиброванного анализа контура пульсовой волны в отношении возможного влияния изменений механических свойств сосудов.

Оценивая новый метод измерения СИ, для проведения сравнений важно выбрать точный и воспроизводимый референтный метод. Critchley и Critchley показали, что если использовать термодилуционный метод как референтный, следует принять допущение, что точность самого термодилуционного определения СИ составляет  $\pm 20\%$ , такой же точностью должен обладать и оцениваемый метод, формируя общее ограничение согласованности  $\pm 28\%$ , которое с целью упрощения интерпретации округлено до  $\pm 30\%$ . В настоящее время данное значение процента ошибки при оценке нового метода гемодинамического мониторинга является общепринятым. Процент ошибки по всем парам данных в нашем исследовании составил 31%, что близко к рекомендованному значению [Critchley L.A.H., Critchley J.A.J.H., 1999]. Однако индивидуальные значения процента ошибки на разных этапах исследования варьировали от 28 до 37%, при этом высокие значения отмечались после

индукции анестезии и через 2 и 24 часа после операции. Следует отметить, что в недавно проведенном мета-анализе Peyton и Chong подвергли сомнению точность предложенного Critchley и Critchley порогового значения процента ошибки [Peyton P.J., Chong S.W., 2010]. Основываясь на анализе 47 исследований, сравнивающих различные минимально инвазивные методы с термодилуционным, авторы предложили более либеральное пороговое значение ограничения согласованности в 45%, что, по их мнению, более реалистично отражает приемлемую воспроизводимость измерений СИ в клинической практике.

К сожалению, несмотря на высокие показатели корреляции между последовательными парами данных у каждого отдельного пациента, в целом метод анализа контура пульсовой волны без калибровки термодилуцией показал ограниченную способность следовать за изменениями СИ. Согласно результатам анализа полярной диаграммы трендов, угловое смещения оставалось в нормальных пределах ( $\pm 5^\circ$ ), что указывает на достаточную точность калибровки некалиброванного анализа контура пульсовой волны (ProAQT) относительно референтного метода (PiCCO) [Critchley L.A., Lee A., Ho A.M.H., 2010]. С другой стороны, радиальный предел согласованности вышел за допустимую границу в  $\pm 30^\circ$ , демонстрируя, что динамика СИ, измеряемого с помощью анализа формы пульсовой волны, недостаточно точно отражает изменения СИ, измеряемого с помощью транспульмональной термодилуции [Critchley L.A., Lee A., Ho A.M.H., 2010]. Коэффициент конкордантности при этом составил 74%. Низкое значение конкордантности показывает, что метод анализа формы пульсовой волны обладает недостаточной способностью отслеживать направленность изменений СИ. В ранее проведенных исследованиях было показано, что при использовании критерия исключения  $\Delta СИ < 0,5 \text{ л/мин/м}^2$ , конкордантность между двумя методами мониторинга СИ должна быть  $>90\%$  [Critchley L.A., Yang X.X., Lee A., 2011].

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, в качестве референтного метода, мы использовали метод термодилуции. Однако, несмотря на наибольшую распространенность данного метода измерения СИ, ошибка

воспроизводимости как для пульмональной, так и транспульмональной термодилуции составляет 13–22% [Halvorsen P.S. et al., 2006; Stetz C.W. et al., 1982]. В то же время, в клинической практике невозможно использовать более точные референтные методы, такие, как, например, трансаортальная доплеровская флоуметрия. В данном исследовании мы использовали бедренный артериальный катетер как для анализа контура пульсовой волны, так и для транспульмональной термодилуции. В связи с этим, для оценки эффективности метода анализа контура пульсовой волны при использовании менее инвазивной лучевой артерии требуется проведение дальнейших исследований.

Для вычисления фактора калибровки с целью автоматической начальной настройки система ProAQT использует податливость крупных артерий в зависимости от демографических данных пациента и характеристики формы пульсовой волны (показатели скошенности и эксцесса кривой) [Desebbe O. et al., 2013]. Поэтому факторы, влияющие на форму кривой пульсового давления, могут повлиять на оценку фактора калибровки. Одним из таких важных факторов является демпфирование кривой артериального давления. Целесообразным выглядит автоматическое вычисление коэффициента демпфирования, с отображением его на экране монитора для оценки оптимального демпфирования системы [Desebbe O. et al., 2013]. В нашей работе проводился тест квадратной волны для визуальной оценки демпфирования, что, однако, не дает точную информацию об оптимальном демпфировании.

Быстрые изменения гемодинамики в период выполнения трехкратной термодилуции и регистрации усредненного значения СИ, различное положение пациентов на операционном столе и отличия во временных интервалах между этапами измерения также могут повлиять на оценку согласованности двух методов, что сложно избежать в практических условиях во время АКШ без ИК.

Важно отметить, что исследование выполнено в специфических условиях АКШ без ИК с относительно ограниченной вариабельностью сердечного выброса. Учитывая, что целью мониторинга СИ является выявление ситуаций, требующих

дифференцированного подхода к лечебным мероприятиям, целесообразно изучить способность метода некалиброванного анализа формы пульсовой волны отслеживать динамику СИ в реальных условиях изменения нагрузки на миокард, например, при инфузионной нагрузке или маневре альвеолярного рекрутмента.

#### **4.2. Периоперационная оптимизация гемодинамики на основе вариаций пульсового давления и сердечного индекса при обширных абдоминальных вмешательствах**

Это первое рандомизированное исследование, которое проводилось одновременно в нескольких медицинских центрах в условиях обширных абдоминальных хирургических вмешательств с применением мониторинга сердечного выброса по технологии Pulsioflex.

Исследование показало, что целенаправленная периоперационная оптимизация гемодинамики, с использованием ВПД, СИ<sub>напв</sub> и АД<sub>сред</sub> в качестве ключевых параметров, уменьшает частоту послеоперационных осложнений.

В ряде одноцентровых исследований и мета-анализах продемонстрировано, что периоперационная ЦНТ снижает частоту послеоперационных осложнений и летальность. Однако различия в протоколах и алгоритмах ЦНТ, использованных в данных исследованиях, создают трудности сравнения и общей оценки исходов хирургических вмешательств. Кроме того, одноцентровые исследования имеют некоторые потенциальные ограничения, связанные с их выполнением изолированной исследовательской группой. С одной стороны, это, безусловно, повышает качество полученных результатов. С другой стороны, невозможно оценить эффективность предлагаемого протокола при его внедрении в повседневную клиническую практику в других учреждениях.

Таким образом, целью нашего исследования явилось изучение эффективности ЦНТ при обширных абдоминальных вмешательствах в различных медицинских центрах стран Европы, отличающихся по медицинской практике и подходам ведения пациентов. Для того, чтобы сохранить это разнообразие, в

контрольной группе была сохранена практика периоперационного введения пациентов на основе локальных стандартов.

В качестве мер первичного исхода исследования были выбраны частота и характер послеоперационных осложнений, так как определяющим фактором выживаемости после обширных оперативных вмешательств является развитие или отсутствие послеоперационных осложнений в течение 28 дней послеоперационного периода, тогда как предоперационный риск и интраоперационные факторы менее важны для исхода [Khuri S.F. et al., 2005].

Длительность пребывания в стационаре является важным показателем качества медицинской помощи как с точки зрения отдельного пациента, так и для медицинского учреждения и для системы здравоохранения в целом. Однако, очевидно, что на продолжительность пребывания в стационаре помимо послеоперационных осложнений могут влиять многие другие показатели, включая предоперационное физическое состояние здоровья пациента, а также социальные аспекты каждого отдельного пациента и структурные особенности медицинского учреждения и системы здравоохранения.

Наше исследование продемонстрировало значительное улучшение первичного исхода (снижение частоты послеоперационных осложнений) у пациентов, включенных в группу ЦНТ, а также снижение в этой группе количества пациентов, имеющих какие-либо осложнения. Это согласуется с ранее полученными результатами одноцентровых исследований [Wakeling H.G. et al., 2005; Lopes M.R. et al., 2007; Benes J. et al., 2010; Noblett S.E. et al., 2006] и мета-анализов [Hamilton M.A., Cecconi M., Rhodes A., 2011; Gurgel S.T., Nascimento P. do Jr, 2011; Corcoran T. et al., 2012], а также с недавно опубликованным Кокрановским обзором [Grocott M.P.W. et al., 2013]. В этом обзоре были проанализированы рандомизированные одноцентровые исследования, в которых для достижения определенных целевых значений показателей гемодинамики в периоперационном периоде использовалась инфузионная нагрузка в комбинации с инотропной поддержкой или вазоактивными препаратами или без назначения этих препаратов. Авторами не была выявлена значимая разница по частоте летальных

исходов между группой целенаправленной терапии и контрольной группой [Grocott M.P.W. et al., 2013]. Тем не менее, частота почечной недостаточности, респираторных осложнений и инфекционных осложнений со стороны послеоперационной раны значительно сократилась в группе целенаправленной терапии. Кроме того, в этой же группе было значительно меньше пациентов с какими-либо осложнениями [Grocott M.P.W. et al., 2013].

В нашем исследовании в группе ЦНТ наблюдалось значительное снижение инфекционных осложнений, что согласуется с результатами недавно проведенного мета-анализа, который показал, что периоперационная целенаправленная терапия значительно уменьшает инфицирование послеоперационных ран, снижает частоту пневмоний и инфекций мочевыводящих путей [Dalfino L. et al., 2011].

При дальнейшем анализе в нашем исследовании выявлено, что у пациентов группы ЦНТ в подгруппе, подвергшейся обширным хирургическим вмешательствам на ЖКТ, частота осложнений была ниже, чем в контрольной группе. Это подтверждает ранее полученные результаты, где ЦНТ была высокоэффективна, в первую очередь, у больных оперированных на ЖКТ [Wakeling H.G. et al., 2005; Noblett S.E. et al., 2006]. Однако в дизайн нашей работы не было включено сравнение подгрупп по патологии, и мощность нашего исследования недостаточна для того, чтобы сделать окончательные выводы. В связи с этим, необходимо проведение дальнейших исследований для изучения пациентов высокого риска, требующих планового оперативного вмешательства на органах, не относящихся к желудочно-кишечному тракту.

В двух недавно проведенных исследованиях, изучавших эффекты ЦНТ в колоректальной хирургии, получены отличные от наших результаты. Challand et al. провели двойное слепое контролируемое исследование с применением ЦНТ в сравнении со стандартной схемой инфузии у пациентов, разделённых на подгруппы в зависимости от функционального статуса. Было выявлено, что у пациентов с нормальным функциональным статусом ЦНТ неэффективна и даже увеличивает продолжительность пребывания в стационаре и сроки достижения критериев готовности к выписке из стационара [Challand C. et al., 2012]. Причина

этих противоречивых результатов заключается в выборе пациентов с низким функциональным классом тяжести (ASA 1 и 2), у которых фактически отсутствовала выраженная сопутствующая патология. Этим больным проводили лапароскопические вмешательства, которые также относятся к категории низкого риска осложнений. Целенаправленная терапия у таких пациентов не даёт больших преимуществ.

В двойном слепом многоцентровом исследовании Brandstrup et al., сравнивавшем ЦНТ с нулевым гидробалансом у пациентов, требующих планированных открытых и лапароскопических колоректальных вмешательств, также не была выявлена статически значимая разница в продолжительности пребывания в стационаре и в частоте послеоперационных осложнений [Brandstrup V. et al., 2012]. В данное исследование также были включены в большей степени пациенты 1 и 2 класса по ASA, а также лапароскопические вмешательства. По этой причине в наше исследование включались только пациенты, которым требуется проведение обширных абдоминальных вмешательств, и исключались лапароскопические процедуры и пациенты 1 класса по ASA.

В нашем исследовании пациенты обеих групп получили одинаковый интраоперационный объем инфузии, при этом количество больных, получавших вазопрессорную поддержку, также статически значимо не различалось. В то же время, 42% пациентов в группе ЦНТ получали инотропные препараты, тогда как в контрольной группе ни один пациент не потребовал инотропной поддержки. Это связано с заранее predetermined использованием инотропов в алгоритме ЦНТ, тогда как в контрольной группе на основании традиционного мониторинга трудно дифференцировать необходимость использования этого класса препаратов.

Ранее Pearse et al. также показали снижение частоты осложнений при использовании ЦНТ в послеоперационном периоде [Pearse R. et al., 2005]. В их работе целью терапии являлось повышение глобальной доставки кислорода путем оптимизации объема и инотропной терапии. Авторы исследования предположили, что благодаря увеличению оксигенации и доставки кислорода в тканях улучшается процесс заживления раны и, таким образом, снижается уровень

инфицирования [Pearse R. et al., 2005]. Хотя мы не оценивали потребление кислорода и тканевую оксигенацию, результаты нашего исследования косвенно подтверждают эти предположения. В то же время, наш алгоритм был направлен на оптимизацию объема циркулирующей крови и СИ, что теоретически должно сопровождаться эффектом улучшения перфузии и оксигенации тканей.

В недавно опубликованном мета-анализе было показано, что применение инотропов в алгоритме ЦНТ снижает опасность сердечных осложнений у пациентов высокого риска [Arulkumaran N. et al., 2014]. Однако важно отметить, что если необходимость использования инотропов на основании подобных выводов увеличивается, особое внимание должно уделяться пациентам с высоким кардиологическим риском, у которых, согласно текущим клиническим рекомендациям, с целью периоперационной кардиопротекции требуется использовать  $\beta$ -блокаторы [Poldermans D. et al., 2010]. В нашем исследовании не было выявлено ни одного случая послеоперационного инфаркта миокарда среди пациентов, потребовавших инотропной поддержки.

Детальный анализ гемодинамических параметров показал, что своевременное применение инфузионной терапии в группе ЦНТ привело к более высокому значению АД<sub>сред</sub> на четырех этапах во время операции (30, 45, 120 и 150 минут) и на момент поступления в БПН. Эти результаты могут указывать на важность использования алгоритма ЦНТ при принятии решения о начале или изменении тех или иных направлений терапии, в то время как «бесконтрольная» коррекция гемодинамики менее эффективна и в ряде случаев ограничена опасениями анестезиолога причинить вред пациенту, например, «избыточной» инфузией.

Измерения ВПД и СИ<sub>напв</sub> в нашем исследовании проводились с помощью обычного катетера установленного в лучевую артерию. Валидационные исследования «малоинвазивных» методик измерения СИ, подобной использованной в нашем исследовании технологии Pulsioflex, показали неоднозначные результаты, особенно у пациентов с нестабильной гемодинамикой. Несмотря на это, определение трендовых значений СИ может быть достаточно

информативным для оценки проводимой терапии [Button D. et al., 2007; Breukers R.-M.B.G.E. et al., 2007; Derichard A. et al., 2009]. Наши результаты подтверждают эффективность применения подобных методов у гемодинамически стабильных пациентов во время обширных абдоминальных вмешательств. Тем не менее, в условиях ожидаемой гемодинамической нестабильности, например, на фоне значительной кровопотери во время операций на сосудах, при пересадке печени, или у пациентов с тяжёлой сопутствующей патологией высокого риска следует использовать дополнительные или более точные методы мониторинга гемодинамики, например, транспульмональную термодилюцию [Kirov M.Y., Kuzkov V.V., Molnar Z., 2010].

Целенаправленная терапия в нашем исследовании была начата во время операции, преследуя цель оказания максимального воздействия на течение всего периоперационного периода. Тем не менее, наше исследование имеет ряд ограничений. Хотя по дизайну работы пациенты не были осведомлены о включении в ту или иную группу исследования, медицинский персонал и исследователи знали, в какую группу попадает больной. В контрольной группе не использовался «заслепленный» мониторинг ВПД или СИ; безусловно, было бы интересно иметь эти данные, чтобы сравнить с группой ЦНТ. Учитывая, что ведение больных контрольной группы осуществлялось исключительно по усмотрению лечащего анестезиолога, подразумевается, что пациенты в этой группе получали адекватную терапию в соответствии с местными стандартами учреждения, участвовавшего в многоцентровом исследовании. Тем не менее, невозможно полностью исключить, что полученные различия в результатах могут быть обусловлены не только используемым алгоритмом ЦНТ, но и возможными дефектами ведения пациентов контрольной группы. Расчет объема выборки был основан на сокращении общего количества осложнений, которое было взято из ранее проведенных подобных исследований.

Наше исследование не позволяет ответить на вопрос, является ли предложенный алгоритм достижения определенного значения СИ более эффективным в сравнении с алгоритмами, которые были предложены ранее, что

требует проведения дополнительных исследований.

Важно отметить, что результаты нашего исследования невозможно применить ко всем пациентам с обширными абдоминальными хирургическими вмешательствами, так как определение variability пульсового давления информативно лишь у пациентов без нарушений ритма сердца, находящихся на полностью управляемой искусственной вентиляции легких без попыток спонтанного дыхания. Кроме того, чувствительность и специфичность вариаций пульсового давления и ударного объема для оценки восприимчивости к дальнейшему проведению инфузионной терапии снижается у больных с правожелудочковой недостаточностью, открытой грудной клеткой (при операциях на сердце и легких), а также при использовании дыхательных объемов менее 8 мл/кг массы тела (например, при ОРДС) [Кузьков В.В., Киров М.Ю., 2008].

В нашем центре в связи с небольшим объемом выборки не была выявлена разница в общем объеме инфузии, однако в группе ЦНТ была отмечена тенденция к большему объему инфузионной терапии во время операции. Другие показатели, отражающие эффективность предложенного алгоритма целенаправленной терапии, такие как АДсред и частота послеоперационных осложнений, в целом соответствуют общим результатам, полученным при анализе данных, полученных из всех центров.

В целом, результаты данной части нашей работы позволяют заключить, что целенаправленная оптимизация гемодинамики на основе вариаций пульсового давления и сердечного индекса предотвращает снижение артериального давления и уменьшает количество осложнений после обширных абдоминальных вмешательств. Это создает определенные перспективы для её дальнейшего внедрения в клиническую практику.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее десятилетие появился целый ряд работ, демонстрирующих высокую эффективность целенаправленной терапии при оперативных вмешательствах высокого риска, в том числе при аортокоронарном шунтировании без искусственного кровообращения. В основе проведения целенаправленной терапии лежит достижение определенных гемодинамических ориентиров путем назначения инфузионных сред, инотропных и вазопрессорных препаратов. В качестве ориентиров для проведения ЦНТ и поддержания стабильной доставки кислорода в периоперационном периоде могут быть использованы среднее артериальное давление, ЧСС, статические (центральное венозное давление, давление заклинивания лёгочной артерии, внутригрудной объем крови) и динамические (ВУО, ВПД) параметры преднагрузки, диурез, объем кровопотери, газовый состав крови и другие показатели. Ключевая роль в целенаправленном подходе отводится точности измерения этих показателей современными системами мониторинга. Идеальная система гемодинамического мониторинга должна быть точной, обеспечивать воспроизводимые измерения, представлять интерпретируемые данные, быть легкой в использовании и независимой от оператора, иметь быстрый отклик на изменяющиеся гемодинамические условия, не оказывать негативного влияния на пациента, иметь приемлемую стоимость и достаточную информативность для проведения терапии. На практике, при выборе мониторинговой системы клиницист ориентируется на такие факторы, как инвазивность, наличие технических ограничений, точность, воспроизводимость данных, наличие дополнительных гемодинамических параметров и уровень личного опыта.

Сердечный выброс является одним из наиболее важных параметров гемодинамики в хирургии высокого риска. Традиционно сердечный выброс определяется, используя методы препульмональной и транспульмональной термодилуции. Оба метода продемонстрировали достаточную точность и

воспроизводимость и были неоднократно использованы в разных протоколах целенаправленной терапии. В то же время, термодилуционные методы не являются полностью независимыми от оператора и требуют повторного введения индикатора. Более того, при использовании препульмональной термодилуции, требующей катетеризации легочной артерии, в ряде ситуаций риск осложнений может превышать пользу. В связи с этим, были разработаны альтернативные, минимально инвазивные методы гемодинамического мониторинга, позволяющие непрерывно измерять ударный объем с последующим вычислением СВ. Кроме того, стало возможным измерение динамических показателей преднагрузки - ВУО и ВПД. Данные показатели используются в качестве ориентира при принятии решения о необходимости инфузионной нагрузки в алгоритмах целенаправленной терапии в периоперационном периоде.

Недавно в клиническую практику был введен новый метод мониторинга сердечного выброса ProAQT (Professional Arterial Flow Trending, Pulsion Medical Systems, Германия), основанный на анализе формы пульсовой волны без предварительной внешней калибровки термодилуцией. Кроме того, с помощью данной технологии можно определить динамические показатели преднагрузки, такие как ВУО и ВПД. Оценка СВ и показателей волемического статуса дает возможность использовать технологию ProAQT для проведения целенаправленной терапии во время хирургических вмешательств. Однако точность такого метода остается предметом дискуссий, особенно при кардиохирургических вмешательствах.

С появлением минимально инвазивных методов гемодинамического мониторинга и доказательств эффективности целенаправленной оптимизации гемодинамики продолжается поиск оптимального подхода к инфузионной терапии, особенно при обширных хирургических вмешательствах и в хирургии высокого риска.

Вышеуказанное определило цель и задачи нашего исследования.

Цель работы - улучшить диагностику и терапию нарушений гемодинамики

при аортокоронарном шунтировании на работающем сердце и обширных абдоминальных вмешательствах.

Для достижения этой цели поставлены следующие задачи:

1. Оценить изменения сердечного выброса с помощью анализа контура пульсовой волны при аортокоронарном шунтировании без искусственного кровообращения.
2. Изучить точность и воспроизводимость измерений сердечного выброса с помощью анализа контура пульсовой волны по сравнению с транспульмональной термодилуцией при реваскуляризации миокарда на работающем сердце.
3. Оценить влияние алгоритма целенаправленной терапии, основанного на показателях анализа формы пульсовой волны, на стратегию интенсивной терапии в периоперационном периоде обширных абдоминальных вмешательств.
4. Исследовать клиничко-лабораторные показатели в ходе целенаправленной терапии при операциях на органах брюшной полости.
5. Сравнить клинические исходы обширных абдоминальных хирургических вмешательств при использовании алгоритма целенаправленной терапии, основанного на анализе формы пульсовой волны, с результатами терапии на основе традиционных параметров гемодинамики.

Исследование проводилось на базе кафедры анестезиологии и реаниматологии Северного государственного медицинского университета и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» (ГБУЗ АО «ПГКБ им Е. Е. Волосевич») г. Архангельска. В основу работы положены результаты обследования 180 пациентов.

В работу, посвященную оценке точности измерения сердечного выброса с помощью анализа формы кривой пульсового давления во время аортокоронарного

шунтирования без искусственного кровообращения, был включен 21 взрослый пациент с ишемической болезнью сердца, требующей планового АКШ без ИК, с оценкой по ASA II–III. Использовали следующие критерии исключения из исследования: возраст менее 18 и старше 80 лет, исходная фракция выброса ниже 35%, тяжелая дисфункция клапанов сердца, значительное поражение периферических сосудов, постоянная форма фибрилляции предсердий, симультанный тип вмешательства (каротидная эндартерэктомия, пластика аневризмы и т. д.) или переход на ИК.

Индукция в анестезию проводилась с использованием мидазолама, пропофола и фентанила. Мышечная релаксация в ходе операции осуществлялась введением пипекурония бромида. Поддержание анестезии проводили севофлюраном и фентанилом. Искусственная вентиляция легких во время операции проводилось по полузакрытому контуру.

Базовая инфузионная терапия включала в себя введение раствора Рингера со скоростью 6–7 мл/кг/ч до и во время операции и 2–3 мл/кг/ч в первые 6 часов после операции. Пациентам с гиповодемией (ИГКДО < 680 мл/м<sup>2</sup>) осуществлялось болюсное введение 500 мл 6% гидроксиэтилкрахмала 130/0,42 в течение 30 минут для поддержания ИГКДО 680–800 мл/м<sup>2</sup>. Инфузия повторялась по мере необходимости до общего объема коллоидного препарата 1000 мл.

После индукции в анестезию выполнялась катетеризация центральной вены и бедренной артерии. Катетер соединялся с монитором PiCCO<sub>2</sub> для проведения транспульмональной термодилуции и мониторинга СИ (СИ<sub>ТПТД</sub>), ИГКДО, ИВСВЛ, АДсред, ИССС и ВУО. Измерение СИ<sub>ТПТД</sub> проводилось ведением 15 мл холодного (<8 С°) 5% раствора глюкозы через центральный венозный катетер. Параллельно, бедренный термодилуционный катетер был соединен с монитором ProAQT для постоянного измерения СИ на основе некалиброванного анализа формы пульсовой волны (СИ<sub>НАПВ</sub>). Гемодинамические параметры регистрировали одновременно с обоих мониторов после индукции в анестезию, после стернотомии, во время наложения стабилизатора на поверхность сердца, после

восстановления кровотока по шунтам, в конце операции и через 2, 4, 6 и 24 часа после операции.

В многоцентровом, проспективном, рандомизированном контролируемом исследовании, посвященном изучению причины нарушения гемодинамики и транспорта кислорода и их целенаправленной коррекции у больных с обширными абдоминальными вмешательствами были включены 160 пациентов с августа 2011 по май 2012 гг.

Пациенты были включены в пяти центрах: кафедра анестезиологии и реаниматологии Северного государственного медицинского университета и ГБУЗ АО «ПГКБ им Е. Е. Волосевич» г. Архангельска, Университетская клиника Гамбург-Эппендорф (Гамбург, Германия), Университетская клиника Шлезвиг-Гольштейн (Кампус Киль, Германия), Университет Сегеда (Сегед, Венгрия), Клиника университета Валенсии (Валенсия, Испания).

В нашем центре были включены 30 пациентов: 15 больных в основной группе (группа целенаправленной терапии) и 15 больных в контрольной группе). Общее количество включенных больных во всех центрах составило 160 пациентов (n = 79 в группе целенаправленной терапии и n = 81 в контрольной группе).

При этом использовали следующие критерии включения: плановое оперативное вмешательство на органах брюшной полости у общехирургических пациентов с ожидаемой длительностью более двух часов, ожидаемая кровопотеря > 20% объема циркулирующей крови, класс тяжести по ASA II и III и наличие показаний для катетеризации центральной вены и лучевой артерии. Из исследования исключались пациенты, которым проводились симультанные вмешательства, операции на органах грудной клетке, с классом тяжести по ASA IV и более, при отказе от участия в исследовании, в случае беременности и грудного вскармливания, а также при возрасте моложе 18 лет.

Оценку риска периоперационной летальности осуществляли с помощью прогностической шкалы POSSUM.

Всем пациентам накануне и за час до операции проводили премедикацию по обычной схеме, принятой в клинике. Для рандомизации использовали метод закрытых конвертов. Пациентов разделяли на две группы: группу целенаправленной терапии (ГЦНТ) и контрольную группу (КГ).

Перед началом операции всем пациентам проводился неинвазивный мониторинг: измерение артериального давления, ЭКГ, пульсоксиметрия и капнография. После индукции в анестезию, интубации трахеи и перевода на ИВЛ, всем больным осуществлялись катетеризация лучевой артерии для постоянного инвазивного измерения артериального давления, а также катетеризация центральной вены для мониторинга ЦВД. Всем пациентам проводилась искусственная вентиляция легких в режиме по объему. Критериями готовности пациента к переводу из БПН или палаты интенсивной терапии в хирургическое отделение были ясное сознание,  $SpO_2 > 92\%$  при  $FiO_2 0,21$ , отсутствие аритмии, отсутствие гипотермии, темп дренажных потерь  $< 50$  мл/час, темп диуреза  $> 0,5$  мл/кг/час, стабильная гемодинамика без потребности в инотропной и вазопрессорной поддержке.

Гемодинамические параметры регистрировали каждые 15 минут во время операции, параметры вентиляция – каждые 60 минут. Газовый состав артериальной и венозной крови оценивали после индукции в анестезию и в конце операции. В конце операции регистрировали общий объем инфузии, кровопотерю, диурез, потребность в катехоламинах. Кроме того, отмечали время от конца операции до экстубации трахеи.

В группе целенаправленной терапии, катетер в лучевой артерии был соединен со специальным сенсором ProAQT и монитором PulsioFlex для постоянного анализа сердечного выброса. Коррекция гемодинамики проводилась на основе обычного мониторинга, инвазивно измеряемого артериального давления и анализа сердечного индекса по форме пульсовой волны, а также ВПД.

В начале операции оценка гемодинамики осуществлялась на основе показателя ВПД. Основной целью явилось поддержание ВПД  $< 10\%$  с помощью

инфузионной нагрузки, направленное на достижение оптимальной величины сердечного индекса (не менее  $2,5 \text{ л/мин/м}^2$ ). При ВПД  $> 10\%$  и сохраняющемся СИ  $< 2,5 \text{ л/мин/м}^2$  для его поддержания использовали инотропные препараты (добутамин). Если среднее артериальное давление снижалось до величины  $< 65 \text{ мм рт. ст.}$ , его поддерживали с помощью вазопрессоров (норадреналин). Параметры гемодинамики оценивали повторно каждые 15 мин. Тип и объем инфузионной терапии, а также состав вазоактивной и инотропной поддержки окончательно выбирал лечащий анестезиолог. Лечение пациентов в контрольной группе основывалось на мониторинге основных параметров гемодинамики; коррекция гемодинамики осуществлялась посредством поддержания среднего артериального давления  $> 65 \text{ мм рт. ст.}$  согласно личному опыту и предпочтениям анестезиолога, осуществляющего анестезиологическое пособие.

До перевода в хирургическое отделение все пациенты наблюдались в БПН или в палате интенсивной терапии. Гемодинамические параметры (АД<sub>сред</sub>, ЦВД и ЧСС) регистрировали каждые 15 минут. Газовый состав артериальной и венозной крови оценивали непосредственно перед переводом из БПН/палаты интенсивной терапии. Кроме того, регистрировали продолжительность пребывания больного в БПН/палате интенсивной терапии. Дополнительно к данным параметрам проводили регистрацию потребности в катехоламинах, объема инфузии, кровопотери и диуреза в течение 24 часов после операции. Для оценки послеоперационного состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) оценивали сроки восстановления функции ЖКТ, необходимость дополнительного энтерального питания, послеоперационные осложнения. Кроме того, проводили оценку продолжительности пребывания в стационаре после операции.

По результатам работы, посвященной оценке точности измерения сердечного выброса с помощью анализа формы кривой пульсового давления во время аортокоронарного шунтирования без искусственного кровообращения, выявлена значимая корреляционная связь между СИ<sub>НАПВ</sub> и СИ<sub>ТПТД</sub> ( $\rho = 0,836$ ,  $p < 0,001$ ). В общей сложности в результате измерений СИ получено 180 пар данных.

Для всех включенных в анализ пар данных средняя разница между СИ<sub>НАПВ</sub> и СИ<sub>ТПТД</sub> составила  $-0,14$  л/мин/м<sup>2</sup> с границей согласия  $0,82$  л/мин/м<sup>2</sup> и процентом ошибки 31%, что близко к рекомендованному значению [Critchley L.A.H., Critchley J.A.J.H., 1999]. Следует отметить, что в недавно проведенном мета-анализе Peyton и Chong подвергли сомнению точность предложенного Critchley и Critchley порогового значения процента ошибки [Peyton P.J., Chong S.W., 2010]. Авторы предложили более либеральное пороговое значение процента ошибки 45%, что, по их мнению, более реалистично отражает приемлемую воспроизводимость измерений СИ в клинической практике. В ходе работы нами выявлена корреляция между СИ<sub>НАПВ</sub> и СИ<sub>ТПТД</sub> на каждом этапе исследования с некоторой недооценкой СИ методом анализа формы пульсовой волны в сравнении с СИ<sub>ТПТД</sub> и процентом ошибки в пределах 28–37%.

Вариации разницы средних значений СИ, определённых обоими методами, коррелировали с ИССС ( $\rho = 0,3$ ,  $p < 0,01$ ), что, вероятно, свидетельствует о стабильности некалиброванного анализа контура пульсовой волны в отношении возможного влияния изменений механических свойств сосудов.

Последовательные значения СИ, измеренные обоими методами у каждого отдельного пациента, тесно коррелировали между собой: медиана (25-й–75-й процентиля) значений коэффициента  $r$  Пирсона составила  $0,92$  ( $0,86$ – $0,94$ ). При полярном анализе соотношений значений  $\Delta$ СИ<sub>НАПВ</sub> и значений  $\Delta$ СИ<sub>ТПТД</sub> угловое смещение (angular bias) составило  $-0,54^\circ$ , что указывает на достаточную точность калибровки некалиброванного анализа контура пульсовой волны (ProAQT) относительно референтного метода (PiCCO) [Critchley L.A., Lee A., Ho A.M.H., 2010]. С другой стороны, радиальный предел согласованности составил  $\pm 52,78^\circ$ , демонстрируя, что динамика СИ, измеряемого с помощью анализа формы пульсовой волны, недостаточно точно отражает изменения СИ, измеряемого с помощью транспульмональной термодилуции [Critchley L.A., Lee A., Ho A.M.H., 2010]. На основе 30°-го радиального предела согласованности полярная конкордантность составила 74%. Низкое значение конкордантности показывает,

что метод анализа формы пульсовой волны обладает недостаточной способностью отслеживать направленность изменений СИ. В ранее проведенных исследованиях было показано, что при использовании критерия исключения  $\Delta\text{СИтпгд} < 0,5$  л/мин/м<sup>2</sup>, конкордантность между двумя методами мониторинга СИ должна быть  $>90\%$  [Critchley L.A., Lee A., Ho A.M.H., 2010].

По результатам работы, посвященной изучению причин нарушения гемодинамики и транспорта кислорода и их целенаправленной коррекции у больных с обширными абдоминальными вмешательствами, выявлено значительное снижение частоты послеоперационных осложнений у пациентов, включенных в группу ЦНТ (52 осложнения в группе ЦНТ против 72 осложнений в КГ;  $p=0,038$ ). Кроме того, выявлена значимая разница в количестве пациентов, у которых развилось по крайней мере одно осложнение: в группе ЦНТ – 21 пациент (26,6%), в КГ – 36 пациентов (44,4%) ( $p=0,028$ ). Это согласуется с ранее полученными результатами одноцентровых исследований [Wakeling H.G. et al., 2005; Lopes M.R. et al., 2007; Benes J. et al., 2010; Noblett S.E. et al., 2006] и мета-анализов [Hamilton M.A., Cecconi M., Rhodes A., 2011; Gurgel S.T., Nascimento P. D., 2011; Corcoran T. et al., 2012], а также с недавно опубликованным Кохрановским обзором по ЦНТ [Grocott M.P.W. et al., 2013]. При этом пациенты, включенные в исследование, не различались по шкале риска POSSUM, типу и продолжительности операции.

В нашем центре, общее количество осложнений в группе ЦНТ было также значительно ниже, чем в КГ (КГ – 9 осложнений, ЦНТ – 1 осложнение,  $p=0,005$ ), что соответствует результатам всех участвовавших в исследовании центров.

При детальном анализе подгрупп больных, которым проводилось оперативное вмешательство на органах ЖКТ и на других органах, было выявлено, что частота осложнений у пациентов группы ЦНТ в подгруппе оперированных на органах ЖКТ снижалась в 2 раза (ЦНТ: 12 пациентов; КГ: 24 пациентов,  $p=0,003$ ). Это подтверждает ранее полученные результаты, где ЦНТ была высокоэффективна, в первую очередь, у больных, оперированных на ЖКТ

[Wakeling H.G. et al., 2005; Noblett S.E. et al., 2006]. В подгруппе больных, оперированных на других органах, частота осложнений не отличалась (ЦНТ: 9 пациентов; КГ: 12 пациентов,  $p=0,931$ ). Примечательно, что в группе ЦНТ у пациентов, оперированных на органах ЖКТ, инфекционные осложнения развивались значительно реже в сравнении с контрольной группой (ЦНТ: 8 осложнений; КГ: 18 осложнений;  $p=0,01$ ).

В ходе работы не выявлены межгрупповых статистически значимых различий по общему объему инфузии, диурезу и кровопотере во время операции и в послеоперационном периоде. Детальный анализ гемодинамических параметров показал, что своевременное применение инфузионной терапии в группе ЦНТ привело к более высокому значению АДсред интераоперационно на этапах 30, 45, 120 и 150 минут, а также на момент поступления в БПН. В нашем центре наблюдалась статически значимая разница в АДсред на этапе 180 минут во время операции, сразу после окончания операции и через 90 минут после операции. Эти результаты могут указывать на важность использования алгоритма ЦНТ при принятии решения о начале или изменении тех или иных направлений терапии, в то время как «бесконтрольная» коррекция гемодинамики менее эффективна и в ряде случаев ограничена опасениями анестезиолога причинить вред пациенту, например, «избыточной» инфузией.

Количество пациентов, получавших вазопрессоры, было одинаковым в обеих группах (ЦНТ: 42 пациента; КГ: 42 пациента;  $p = 0,994$ ). Инотропную поддержку во время операции получали 33 пациента группы ЦНТ, тогда как в контрольной группе ни одному из пациентов не потребовалась инотропная терапия ( $p < 0,001$ ). Это связано с заранее предопределенным использованием инотропов в алгоритме ЦНТ, тогда как в контрольной группе на основании традиционного мониторинга трудно дифференцировать необходимость использования этого класса препаратов. Ряду пациентов проводилась вазопрессорная поддержка в послеоперационном периоде, но статистически значимая разница между группами не выявлена (ЦНТ: 5 пациентов; КГ: 9

пациентов;  $p = 0,502$ ). Ни один из пациентов не получал инотропную поддержку в послеоперационном периоде.

В нашем центре вазопрессорная поддержка во время операции потребовалась пяти пациентам, а в послеоперационном периоде – одному пациенту контрольной группы. Инотропную поддержку во время операции получали два пациента в группе целенаправленной терапии.

Между группами не было выявлено статистически значимых различий по срокам восстановления функции желудочно-кишечного тракта, потребности в дополнительном энтеральном питании в послеоперационном периоде, продолжительности пребывания в блоке посленаркозного наблюдения и в стационаре.

В нашем центре в связи с небольшим объемом выборки не была выявлена разница в общем объеме инфузии, однако в группе ЦНТ была отмечена тенденция к большему объему инфузионной терапии во время операции. Другие показатели, отражающие эффективность предложенного алгоритма целенаправленной терапии, такие как АДсред и частота послеоперационных осложнений, в целом соответствуют общим результатам, полученным при анализе данных, полученных из всех центров.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают, что применение современных методик постоянного мониторинга сердечного выброса позволяет своевременно диагностировать нарушения гемодинамики в периоперационном периоде коронарной хирургии на работающем сердце и при обширных вмешательствах на органах брюшной полости. Это дает возможность осуществлять контроль за проведением лечебных воздействий, меняет стратегию терапии и снижает количество осложнений, что открывает широкие перспективы для внедрения целенаправленной оптимизации гемодинамики в клиническую практику.

## ВЫВОДЫ

1. В ходе аортокоронарного шунтирования без искусственного кровообращения и в послеоперационном периоде отмечается увеличение сердечного индекса, измеряемого с помощью анализа контура пульсовой волны без калибровки термодилуцией, на 20-50% по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,05$ ).
2. При реваскуляризации миокарда на работающем сердце сердечный индекс, определяемый по форме пульсовой волны, коррелирует со значениями сердечного индекса, измеряемого с помощью транспульмональной термодилуции ( $\rho = 0,836$ ,  $p < 0,001$ ), с небольшой средней разницей ( $-0,14$  л/мин/м<sup>2</sup>) и приемлемым процентом ошибки (31%). Тем не менее, полярная конкордантность при этом составила 74%, что отражает недостаточную способность технологии ProAQT отслеживать направленность изменений сердечного индекса у кардиохирургических пациентов.
3. Оптимизация показателей системы кровообращения, основанная на анализе формы пульсовой волны, обеспечивает своевременную диагностику нарушений гемодинамики и целенаправленное проведение инфузионной, инотропной и вазопрессорной терапии в периоперационном периоде обширных абдоминальных вмешательств.
4. Целенаправленная терапия на основе мониторинга вариаций пульсового давления, сердечного выброса и артериального давления при операциях на органах брюшной полости позволяет поддерживать стабильные показатели гемодинамики, не влияет на газообмен и потребность в вазопрессорах, а также не повышает общий объем инфузионной терапии, однако увеличивает интраоперационную частоту инотропной поддержки до 42%.
5. По сравнению с общепринятой терапией применение алгоритма целенаправленной оптимизации гемодинамики, основанного на анализе формы пульсовой волны, при обширных абдоминальных вмешательствах снижает общую частоту осложнений на 27%, а частоту инфекционных осложнений – в 2 раза ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выполнении реваскуляризации миокарда на работающем сердце у больных высокой категории риска с исходным снижением сократимости миокарда рекомендуется мониторинг сердечного выброса с помощью анализа контура пульсовой волны или транспульмональной термодилуции.
2. При использовании анализа контура пульсовой волны, реализованного в технологии ProAQT, для определения сердечного индекса во время аортокоронарного шунтирования без искусственного кровообращения перед принятием решения о необходимости оптимизации гемодинамики следует выполнить автоматическую калибровку, а при нестабильной гемодинамике необходимо перейти к мониторингу сердечного выброса термодилуционным способом.
3. Применение центрального венозного давления в качестве показателя волемического статуса при обширных абдоминальных вмешательствах имеет ограниченную ценность для выявления скрытой гиповолемии, в связи с этим у данной категории пациентов для своевременной диагностики нарушений гемодинамики в периоперационном периоде целесообразен дополнительный мониторинг сердечного выброса и показателей пред- и постнагрузки.
4. Для периоперационной оптимизации гемодинамики при обширных абдоминальных вмешательствах рекомендуется использовать алгоритм целенаправленной терапии, основанный на анализе контура пульсовой волны в лучевой артерии.
5. При проведении обширных вмешательств на органах брюшной полости в качестве ориентиров для принятия решения о необходимости инфузионной, интубационной и вазопрессорной терапии следует использовать, соответственно, вариации пульсового давления  $> 10\%$ , сердечный индекс  $< 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup> и среднее артериальное давление  $< 65$  мм рт. ст.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Галстян Г.М. Измерение сердечного выброса и внутригрудных объемов крови методами транспульмональной термодилуции и ультразвуковой дилуции сходство и различия / Г.М. Галстян, М.В. Бычинин, В.М. Городецкий, М.Ж. Алексанян //Анестезиология и реаниматология. — 2011. — № 3. — С. 48-53.
2. Долина, О.А. Анестезиология и реаниматология / О.А. Долиной: ГЭОТАР-Медиа. — 2009.
3. Киров М.Ю. Внесосудистая вода лёгких как ориентир при проведении целенаправленной терапии / М.Ю. Киров, В.В. Кузьков, С.А. Комаров // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2014. — Т. 11. — № 1. — С. 33-42.
4. Киров М.Ю. Оптимизация гемодинамики в периоперационном периоде / М.Ю. Киров, В.В. Кузьков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2012. — № 5. — С. 56–66.
5. Киров М.Ю. Транспульмональная термодилуция в анестезиологии и реаниматологии / М.Ю. Киров, Э.В. Недашковский, В.В. Кузьков // Здоровоохранение Дальнего Востока. — 2005. — № 6. — С.6-9.
6. Козлов, И.А. Модифицированная транспульмональная термодилуция в кардиоанестезиологии и интенсивной терапии / И.А. Козлов, Л.А. Кричевский // Вестник интенсивной терапии. — 2004. — № 3. —С.36-40.
7. Крашенинников, С.В. Преимущества непрерывного мониторинга центральной гемодинамики при инфузионном обеспечении операций реваскуляризации миокарда на работающем сердце / С.В. Крашенинников, А.Л. Левит // Уральский медицинский журнал. — 2008. — № 7. — С. 33-35.
8. Кровообращение и анестезия / К.М. Лебединский, В.А. Басова, А.Е. Баутин и соавт.: Человек, 2012. — 1076 с.
9. Кузьков В.В. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии: монография / В.В. Кузьков, М.Ю. Киров. — Архангельск: Правда Севера, 2008. —243 с.

10. Любошевский П.А. Хирургический стресс-ответ при абдоминальных операциях высокой травматичности и возможности его анестезиологической коррекции. П.А. Любошевский : Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / ГОУВПО "Московская медицинская академия". — Москва, 2012.
11. Малоинвазивные способы определения сердечного выброса / В.В. Субботин, А.В. Ситников, С.А. Ильин, и соавт. // Анестезиология и реаниматология. — 2007. — №5. — С. 61-63.
12. Мониторинг гемодинамики и транспорта кислорода при реваскуляризации миокарда на работающем сердце / А.А. Смёткин, М.Ю. Киров, В.В. Кузьков, и соавт. // Общая реаниматология. — 2009. — Т. 5. — № 3. — С. 34–38.
13. Паромов К.В. Анестезиолог и гемодинамика: что нам дают протоколы целенаправленной терапии / Паромов К.В., Ленкин А.И., Кузьков В.В., Киров М.Ю // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2012. — № 3. — С.17-21.
14. Сравнение результатов измерения сердечного выброса шестью различными методами до и после экстракорпорального кровообращения / А.В. Ветчинкин, К.М. Лебединский, И.С. Курапеев, и соавт. // Анестезиология и реаниматология. — 2007. — № 5. — С. 63–66.
15. Толстова И.А. Диагностика волевических нарушений у кардиохирургических больных: современное состояние проблемы. / И.А.Толстова, Б.А. Аксельрод, А.Г. Яворовский // Анестезиология и реаниматология. — 2010. — № 2. — С.60-66.
16. A comparison of pulmonary and femoral artery thermodilution cardiac indices in paediatric intensive care patients / A. McLuckie, I. Murdoch, M. Marsh, et al. // Acta Paediatrica. — 1996. — Т. 85. — № 3. — С. 336–338.
17. Abbas S.M. Systematic review of the literature for the use of oesophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery / S.M. Abbas, A.G. Hill // Anaesthesia. — 2008. — Т. 63. — № 1. — С. 44–51.
18. Abilities of pulse pressure variations and stroke volume variations to predict fluid

- responsiveness in prone position during scoliosis surgery / M. Biais, O. Bernard, J.C. Ha, et al. // *Br J Anaesth.* — 2010. — T. 104. — № 4. — C. 407–413.
19. Ability of the Third-Generation FloTrac/Vigileo Software to Track Changes in Cardiac Output in Cardiac Surgery Patients: A Polar Plot Approach / O. Desebbe, R. G. Henaine, G. Keller, et al. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* — 2013.
  20. Agreement between PiCCO pulse-contour analysis, pulmonary artery thermodilution and transthoracic thermodilution during off-pump coronary artery by-pass surgery / P.S. Halvorsen, A. Espinoza, R. Lundblad, et al. // *Acta Anaesthesiol Scand.* — 2006. — T. 50. — № 9. — C. 1050–1057.
  21. Alhashemi J.A. Cardiac output monitoring: an integrative perspective / J.A. Alhashemi, M. Cecconi, C.K. Hofer // *Critical Care.* — 2011. — T. 15. — № 2. — C. 214.
  22. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data / T.G. Weiser, S.E. Regenbogen, K.D. Thompson, et al. // *The Lancet.* — 2008. — T. 372. — № 9633. — C. 139–144.
  23. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial / S. Harvey, D.A. Harrison, M. Singer, et al. // *Lancet.* — 2005. — T. 366. — № 9484. — C. 472–477.
  24. Assessment of three minimally invasive continuous cardiac output measurement methods in critically ill patients and a review of the literature / P.J. Palmers, W. Vidts, K. Ameloot, et al. // *Anaesthesiol Intensive Ther.* — 2012. — T. 44. — № 4. — C. 188–199.
  25. Automated pulse pressure and stroke volume variations from radial artery: evaluation during major abdominal surgery / A. Derichard, E. Robin, B. Tavernier, et al. // *Br J Anaesth.* — 2009. — T. 103. — № 5. — C. 678–684.
  26. Bersten A.D. *Oh's Intensive Care Manual* / A.D. Bersten, N. Soni : Elsevier Health Sciences, 2008. — 1292 c.
  27. Berton C. Equipment review: New techniques for cardiac output measurement - oesophageal Doppler, Fick principle using carbon dioxide, and pulse contour

- analysis / C. Berton, B. Cholley // *Crit Care*. — 2002. — T. 6. — № 3. — C. 216–221.
28. Bessy P.Q., Watters J.M., Willmore D.W. Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury / P.Q. Bessy, J.M. Watters, D.W. Willmore // *Annals of surgery*. — 1984. — T. 200. — № 3. — C. 264–281.
  29. Bioreactance is not reliable for estimating cardiac output and the effects of passive leg raising in critically ill patients / E. Kupersztych-Hagege, J.L. Teboul, A. Artigas, et al. // *Br J Anaesth*. — 2013. — T. 111. — № 6. — C. 961–966.
  30. Boyd O. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients / O. Boyd, R.M. Grounds, E.D. Bennett // *JAMA*. — 1993. — T. 270. — № 22. — C. 2699–2707.
  31. Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient / B. Brandstrup // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. — 2006. — T. 20. — № 2. — C. 265–283.
  32. Burton D. Endocrine and metabolic response to surgery / D. Burton, G. Nicholson, G. Hall // *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. — 2004. — T. 4. — № 5. — C. 144–147.
  33. Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis / N. Arulkumaran, C. Corredor, M.A. Hamilton, et al. // *Br J Anaesth*. — 2014.
  34. Cardiac output measured by a new arterial pressure waveform analysis method without calibration compared with thermodilution after cardiac surgery / R.M.B.G.E. Breukers, S. Sephrkhoy, S.R. Spiegelenberg, et al. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. — 2007. — T. 21. — № 5. — C. 632–635.
  35. Cardiac output measurement using femoral artery thermodilution in patients / J.C. Böck et al. // *Journal of Critical Care*. — 1989. — T. 4. — № 2. — C. 106–111.
  36. Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives: / D.A. Reuter, C. Huang, T. Edrich, et al. // *Anesthesia & Analgesia*. — 2010. — T. 110. — № 3. — C. 799–811.
  37. Cathryn M. Enhanced recovery after surgery (ERAS) anaesthesia tutorial of the

- week 204 / Cathryn, M. // World Federation of Societies of Anaesthesiologists. — 2010.
38. Clinical evaluation of the FloTrac/Vigileo™ system and two established continuous cardiac output monitoring devices in patients undergoing cardiac surgery / D. Button, L. Weibel, O. Reuthebuch, et al. // *Br. J. Anaesth.* — 2007. — T. 99. — № 3. — C. 329–336.
  39. Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups / M. Cecconi, C. Corredor, N. Arulkumaran, et al. // *Crit Care.* — 2013. — T. 17. — № 2. — C. 209.
  40. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16 / J.L. Vincent, A. Rhodes, A. Perel, et al. // *Crit Care.* — 2011. — T. 15. — № 4. — C. 229.
  41. Comparison of goal-directed hemodynamic optimization using pulmonary artery catheter and transpulmonary thermodilution in combined valve repair: a randomized clinical trial / A.I. Lenkin et al. // *Crit Care Res Pract.* — 2012. — T. 2012. — C. 821218.
  42. Conservative vs restrictive individualized goal-directed fluid replacement strategy in major abdominal surgery: A prospective randomized trial / E. Futier et al. // *Arch Surg.* — 2010. — T. 145. — № 12. — C. 1193–1200.
  43. Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique / G.D. Rocca et al. // *Br. J. Anaesth.* — 2002. — T. 88. — № 3. — C. 350–356.
  44. Continuous cardiac output during off-pump coronary artery bypass surgery: pulse-contour analyses vs pulmonary artery thermodilution / P.S. Halvorsen et al. // *Br. J. Anaesth.* — 2007. — T. 99. — № 4. — C. 484–492.
  45. Critchley L.A. A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output / L.A. Critchley, A. Lee, A.M.H. Ho // *Anesth. Analg.* — 2010. — T. 111. — № 5. — C. 1180–1192.
  46. Critchley L.A. Assessment of trending ability of cardiac output monitors by polar plot methodology / L.A. Critchley, X.X. Yang, A. Lee // *J. Cardiothorac. Vasc.*

- Anesth. — 2011. — T. 25. — № 3. — C. 536–546.
47. Critchley L.A.H. A Meta-Analysis of Studies Using Bias and Precision Statistics to Compare Cardiac Output Measurement Techniques / L.A.H. Critchley, J.A.J.H. Critchley // *J Clin Monit Comput.* — 1999. — T. 15. — № 2. — C. 85–91.
  48. Dark P.M. The validity of trans-esophageal Doppler ultrasonography as a measure of cardiac output in critically ill adults / P.M. Dark, M. Singer // *Intensive Care Med.* — 2004. — T. 30. — № 11. — C. 2060–2066.
  49. Desborough J.P. The stress response to trauma and surgery / J.P. Desborough // *Br. J. Anaesth.* — 2000. — T. 85. — № 1. — C. 109–117.
  50. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications / S.F. Khuri et al. // *Ann. Surg.* — 2005. — T. 242. — № 3. — C. 326–341; discussion 341–343.
  51. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445] / R. Pearse et al. // *Crit Care.* — 2005. — T. 9. — № 6. — C. R687–693.
  52. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis / S. Trzeciak et al. // *Intensive Care Med.* — 2008. — T. 34. — № 12. — C. 2210–2217.
  53. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery / V. Nisanevich et al. // *Anesthesiology.* — 2005. — T. 103. — № 1. — C. 25–32.
  54. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial / B. Brandstrup et al. // *Ann. Surg.* — 2003. — T. 238. — № 5. — C. 641–648.
  55. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients / S.M. Lobo, P.F. Salgado, V.G. Castillo, et al. // *Crit. Care Med.* — 2000. — T. 28. — № 10. — C. 3396–3404.
  56. Evaluation of an uncalibrated arterial pulse contour cardiac output monitoring system in cirrhotic patients undergoing liver surgery / G. Biancofiore et al. // *Br J*

- Anaesth. — 2009. — T. 102. — № 1. — C. 47–54.
57. Evaluation of cardiac output in intensive care using a non-invasive arterial pulse contour technique (Nexfin(®)) compared with echocardiography / O. Taton et al. // *Anaesthesia*. — 2013. — T. 68. — № 9. — C. 917–923.
58. Evaluation of the pulse pressure variation index as a predictor of fluid responsiveness during orthotopic liver transplantation / G. Gouvêa et al. // *Br J Anaesth*. — 2009. — T. 103. — № 2. — C. 238–243.
59. Factors associated with nonadherence to early goal-directed therapy in the ED / M.E. Mikkelsen et al. // *Chest*. — 2010. — T. 138. — № 3. — C. 551–558.
60. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial / M.R. Lopes et al. // *Crit Care*. — 2007. — T. 11. — № 5. — C. R100.
61. Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients / M.S.G. Goepfert et al. // *Intensive Care Medicine*. — 2006. — T. 33. — № 1. — C. 96–103.
62. Goal-directed fluid therapy in gastrointestinal surgery in older coronary heart disease patients: randomized trial / H. Zheng et al. // *World J Surg*. — 2013. — T. 37. — № 12. — C. 2820–2829.
63. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials / M.T. Giglio et al. // *Br. J. Anaesth*. — 2009. — T. 103. — № 5. — C. 637–646.
64. Goal-directed haemodynamic therapy during elective total hip arthroplasty under regional anaesthesia / M. Cecconi et al. // *Crit Care*. — 2011. — T. 15. — № 3. — C. R132.
65. Goal-directed intraoperative fluid therapy guided by stroke volume and its variation in high-risk surgical patients: a prospective randomized multicentre study / T.W.L. Scheeren et al. // *J Clin Monit Comput*. — 2013. — T. 27. — № 3. — C. 225–233.
66. Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a

- randomized, controlled trial / J. Mayer et al. // *Critical Care*. — 2010. — T. 14. — № 1. — C. R18.
67. Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis / H.D. Aya et al. // *Br. J. Anaesth.* — 2013. — T. 110. — № 4. — C. 510–517.
68. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA) / D. Poldermans et al. // *Eur J Anaesthesiol.* — 2010. — T. 27. — № 2. — C. 92–137.
69. Gurgel S.T. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials / S.T. Gurgel, P. do Jr Nascimento // *Anesth. Analg.* — 2011. — T. 112. — № 6. — C. 1384–1391.
70. Gurgel S.T. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials / S.T. Gurgel, P. do Jr Nascimento // *Anesth. Analg.* — 2011. — T. 112. — № 6. — C. 1384–1391.
71. Gutierrez M.C. Goal-directed therapy in intraoperative fluid and hemodynamic management / M.C. Gutierrez, P.G. Moore, H. Liu // *J Biomed Res.* — 2013. — T. 27. — № 5. — C. 357–365.
72. Hadian M. The effects of vasoactive drugs on pulse pressure and stroke volume variation in postoperative ventilated patients / M. Hadian, D.A. Severyn, M.R. Pinsky // *J Crit Care.* — 2011. — T. 26. — № 3. — C. 328.e1–8.
73. Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. a systematic review and meta-analysis / L. Dalfino et al. // *Critical Care*. — 2011. — T. 15. — № 3. — C. R154.
74. Hahn R.G. Perioperative Fluid Therapy / R.G. Hahn, D.S. Prough, C.H. Svensen : CRC Press, —2013. —574 c.
75. Hamilton M.A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients / M.A. Hamilton, M. Cecconi, A. Rhodes // *Anesth.*

- Analg. — 2011. — T. 112. — № 6. — C. 1392–1402.
76. Headley J.M. Strategies to optimize the cardiorespiratory status of the critically ill / J.M. Headley // AACN Clin Issues. — 1995. — T. 6. — № 1. — C. 121–134.
77. Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists / M. Cannesson et al. // Critical Care. — 2011. — T. 15. — № 4. — C. R197.
78. Holte K. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess / K. Holte, N.E. Sharrock, H. Kehlet // Br J Anaesth. — 2002. — T. 89. — № 4. — C. 622–632.
79. Holte K. Pathophysiology and clinical implications of peroperative fluid management in elective surgery / K. Holte // Dan Med Bull. — 2010. — T. 57. — № 7.
80. Impact of different crystalloid volume regimes on intestinal anastomotic stability / G. Marjanovic et al. // Ann. Surg. — 2009. — T. 249. — № 2. — C. 181–185.
81. Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: a prospective, randomized controlled trial / M.S. Goepfert et al. // Anesthesiology. — 2013. — T. 119. — № 4. — C. 824–836.
82. Influence of systolic-pressure-variation-guided intraoperative fluid management on organ function and oxygen transport / M. Buettner et al. // Br J Anaesth. — 2008. — T. 101. — № 2. — C. 194–199.
83. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study / J. Benes et al. // Crit Care. — 2010. — T. 14. — № 3. — C. R118.
84. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery / H.G. Wakeling et al. // Br J Anaesth. — 2005. — T. 95. — № 5. — C. 634–642.
85. Kirov M.Y. Perioperative haemodynamic therapy / Kirov M.Y., Kuzkov V.V., Molnar Z. // Curr Opin Crit Care. — 2010. — T. 16. — № 4. — C. 384–392.
86. Lack of effectiveness of the pulmonary artery catheter in cardiac surgery / N.M. Schwann et al. // Anesth. Analg. — 2011. — T. 113. — № 5. — C. 994–1002.

87. Landoni G. Reducing Mortality in the Perioperative Period / G. Landoni, L. Ruggieri, A. Zangrillo : Springer, 2013. Вып. 2014. — 200 с.
88. Leach R. The pulmonary physician in critical care o 2: Oxygen delivery and consumption in the critically ill / R. Leach, D. Treacher // *Thorax*. — 2002. — Т. 57. — № 2. — С. 170–177.
89. Leach R.M. Oxygen transport--2. Tissue hypoxia / R.M. Leach, D.F. Treacher // *BMJ*. — 1998. — Т. 317. — № 7169. — С. 1370–1373.
90. Lefrant J.Y. et al. Training is required to improve the reliability of esophageal Doppler to measure cardiac output in critically ill patients / J.Y. Lefrant et al. // *Intensive Care Med*. — 1998. — Т. 24. — № 4. — С. 347–352.
91. Less invasive methods of advanced hemodynamic monitoring: principles, devices, and their role in the perioperative hemodynamic optimization / C. Chamos et al. // *Perioperative Medicine*. — 2013. — Т. 2. — № 1. — С. 19.
92. Less is more: improved outcomes in surgical patients with conservative fluid administration and central venous catheter monitoring / R.M. Stewart et al. // *J. Am. Coll. Surg*. — 2009. — Т. 208. — № 5. — С. 725–735; discussion 735–737.
93. Marik P.E. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares / P.E. Marik, M. Baram, B.Vahid // *Chest*. — 2008. — Т. 134. — № 1. — С. 172–178.
94. Marik, P.E. Obituary: pulmonary artery catheter 1970 to 2013 / P.E. Marik // *Annals of Intensive Care*. — 2013. — Т. 3. — № 1. — С. 38.
95. McLellan S.A. Oxygen delivery and haemoglobin / S.A. McLellan, T.S. Walsh // *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. — 2004. — Т. 4. — № 4. — С. 123–126.
96. Measurement of cardiac output after cardiac surgery by a new transesophageal Doppler device / P. Jaeggi et al. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. — 2003. — Т. 17. — № 2. — С. 217–220.
97. Meregalli A. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients / A. Meregalli, R.P. Oliveira, G. Friedman // *Critical Care*. — 2004. — Т. 8. — № 2. — С. R60.
98. Monitoring of peri-operative fluid administration by individualized goal-directed

- therapy / M. Bundgaard-Nielsen et al. // *Acta Anaesthesiol Scand.* — 2007. — T. 51. — № 3. — C. 331–340.
99. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study / R.M. Pearse et al. // *The Lancet.* — 2012. — T. 380. — № 9847. — C. 1059–1065.
100. Mythen M.G. Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost / M.G. Mythen, A.R. Webb // *Intensive Care Med.* — 1994. — T. 20. — № 2. — C. 99–104.
101. Mythen M.G. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery / M.G. Mythen, A.R. Webb // *Arch Surg.* — 1995. — T. 130. — № 4. — C. 423–429.
102. 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 et al. // *Br J Anaesth.* — 2002. — T. 88. — № 1. — C. 124–126.
103. Orme R.M. Measurement of cardiac output by transpulmonary arterial thermodilution using a long radial artery catheter. A comparison with intermittent pulmonary artery thermodilution / R.M. Orme, D.W. Pigott, F.G. Mihm // *Anaesthesia.* — 2004. — T. 59. — № 6. — C. 590–594.
104. Outcome impact of goal directed fluid therapy during high risk abdominal surgery in low to moderate risk patients: a randomized controlled trial / D.S. Ramsingh et al. // *J Clin Monit Comput.* — 2013. — T. 27. — № 3. — C. 249–257.
105. Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies / M.S. Strunden et al. // *Ann Intensive Care.* — 2011. — T. 1. — C. 2.
106. Perioperative Fluid Management Strategies in Major Surgery: A Stratified Meta-Analysis / T. Corcoran et al. // *Anesthesia & Analgesia.* — 2012. — T. 114. — № 3. — C. 640–651.
107. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane Systematic Review / M.P.W. Grocott et al. // *Br J Anaesth.* — 2013. — T. 111. — № 4. — C. 535–548.
108. Peyton P.J. Minimally Invasive Measurement of Cardiac Output during Surgery

- and Critical Care: A Meta-analysis of Accuracy and Precision / P.J. Peyton, S.W. Chong // *Anesthesiology*. — 2010. — T. 113. — № 5. — C. 1220–1235.
109. Pinsky M.R. *Functional Hemodynamic Monitoring* / M.R. Pinsky, D. Payen : Springer, 2006. — 414 c.
110. Postoperative fluid overload: not a benign problem / J.A. Lowell et al. // *Crit. Care Med.* — 1990. — T. 18. — № 7. — C. 728–733.
111. Prediction of volume-responsiveness during one-lung ventilation: a comparison of static, volumetric, and dynamic parameters of cardiac preload / C.J.C. Trepte et al. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* — 2013. — T. 27. — № 6. — C. 1094–1100.
112. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients / W.C. Shoemaker et al. // *Chest*. — 1988. — T. 94. — № 6. — C. 1176–1186.
113. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection / S.E. Noblett et al. // *British Journal of Surgery*. — 2006. — T. 93. — № 9. — C. 1069–1076.
114. Randomized clinical trial of goal-directed fluid therapy within an enhanced recovery protocol for elective colectomy / S. Srinivasa et al. // *Br J Surg*. — 2013. — T. 100. — № 1. — C. 66–74.
115. Randomized controlled trial of goal-directed haemodynamic treatment in patients with proximal femoral fracture / E. Bartha et al. // *Br J Anaesth.* — 2013. — T. 110. — № 4. — C. 545–553.
116. Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery / C. Challand et al. // *Br J Anaesth.* — 2012. — T. 108. — № 1. — C. 53–62.
117. Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice / C.W. Stetz et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1982. — T. 126. — № 6. — C. 1001–1004.
118. Sakka S.G. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients / S.G. Sakka, K. Reinhart, A. Meier-Hellmann // *Intensive Care Med.* — 1999. — T. 25. — № 8. — C. 843–846.

119. Shoemaker W.C. Hemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of high-risk surgery / W.C. Shoemaker, P.L. Appel, H.B. Kram // *Critical Care Medicine*. — 1993. — T. 21. — № 7. — C. 977–990.
120. Sinclair S. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial / S. Sinclair, S. James, M. Singer // *BMJ*. — 1997. — T. 315. — № 7113. — C. 909–912.
121. Single transpulmonary thermodilution and continuous monitoring of central venous oxygen saturation during off-pump coronary surgery / A.A. Smetkin et al. // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. — 2009. — T. 53. — № 4. — C. 505–514.
122. Single transpulmonary thermodilution in off-pump coronary artery bypass grafting: haemodynamic changes and effects of different anaesthetic techniques / M.Y. Kirov et al. // *Acta Anaesthesiol Scand*. — 2007. — T. 51. — № 4. — C. 426–433.
123. Swan-Ganz catheter use in trauma patients can be reduced without negatively affecting outcomes / G. Barmparas et al. // *World J Surg*. — 2011. — T. 35. — № 8. — C. 1809–1817.
124. The effect of positive balance on the outcomes of critically ill noncardiac postsurgical patients: A retrospective cohort study / H.J. Shim et al. // *J Crit Care*. — 2014. — T. 29. — № 1. — C. 43–48.
125. The effect of pulmonary artery catheter use on costs and long-term outcomes of acute lung injury / G. Clermont et al. // *PLoS ONE*. — 2011. — T. 6. — № 7. — C. e22512.
126. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators / A.F. Jr Connors et al. // *JAMA*. — 1996. — T. 276. — № 11. — C. 889–897.
127. The Use of a Postoperative Morbidity Survey to Evaluate Patients with Prolonged Hospitalization After Routine, Moderate-Risk, Elective Surgery: / E. Bennett-Guerrero et al. // *Anesthesia & Analgesia*. — 1999. — T. 89. — № 2. — C. 514–519.
128. Vincent J.L. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2006 / J.L.

Vincent : Springer, 2006. —802 c.

129. Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? / B. Brandstrup, P.E. Svendsen, M. Rasmussen, et al. // Br J Anaesth. — 2012. — T. 109. — № 2. — C. 191–199.
130. Wilmore D.W. Metabolic response to severe surgical illness: overview / D.W. Wilmore // World J Surg. — 2000. — T. 24. — № 6. — C. 705–711.