

01

Физическое моделирование реакций кровообращения человека в медицине критических состояний (Обзор)

© Ю.Б. Михалева,¹ Г.Н. Васильева,¹ Т.В. Баирова,¹ М.А. Колебошина,¹ Д.А. Шевкуленко,² Г.Г. Бестаев,³ М.Г. Егоров,⁴ Р.Ю. Овсянников,¹ И.С. Курапеев,¹ А.И. Ленкин,¹ В.А. Семкичев,¹ С.А. Сайганов,¹ К.М. Лебединский^{1,5}

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава РФ, 191015 Санкт-Петербург, Россия

² Международная медицинская клиника, 129226 Москва, Россия

³ Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава РФ, 362025 Владикавказ, Россия

⁴ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190020 Санкт-Петербург, Россия

⁵ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии Минобрнауки РФ, 107031 Москва, Россия
e-mail: mail@lebedinski.com

Поступило в Редакцию 3 июля 2024 г.

В окончательной редакции 3 июля 2024 г.

Принято к публикации 3 июля 2024 г.

Обзор посвящен моделированию реакций кровообращения пациента на различные воздействия в процессе анестезии, операции и интенсивной терапии. Обосновано положение о том, что во избежание критических инцидентов прогнозирование таких реакций должно быть основано на целевых функциональных пробах — физическом моделировании ответа системы с помощью безопасных тестовых стимулов, подобных возмущающим воздействиям по биофизической природе. В качестве примеров проанализированы моделирование реакций на нейроаксиальный блок с помощью нитроглицеринового теста, реакций на индукцию общей анестезии с помощью тестовой дозы эсмолола, ответа на объемную инфузию с помощью тестов изменения преднагрузки, гемодинамический тест на состоятельность хирургического гемостаза и титрование оптимального конечно-эспираторного давления, согласующее противоречивые требования раскрытия альвеол и поддержания кровотока в их капиллярах.

Ключевые слова: реакция системной гемодинамики, индукция общей анестезии, нейроаксиальный блок, нитроглицерин, эсмолол, фенилэфрин, хирургический гемостаз, положительное давление конца выдоха.

DOI: 10.61011/JTF.2024.09.58662.220-24

Введение

Испытания физических моделей-аналогов и физическое моделирование процессов давно применяют, когда нужен надежный прогноз поведения объектов, отказ или нештатная работа которых сопряжены с неприемлемым ущербом, а точное измерение количественных характеристик и/или корректное математическое описание затруднены [1]: в кораблестроении и постройке летательных аппаратов, уникальных зданий и сооружений — мостов, плотин, телевышек. Еще Леонардо да Винчи (1452–1519) строил масштабные физические модели своих изобретений, проверяя их работоспособность; среди русских пионеров физического моделирования назовем механика И.И. Ползунова (1728–1766), кораблестроителя С.О. Макарова (1849–1904), аэродинамика Н.Е. Жуковского (1847–1921).

В медицине ситуациями высокого риска, когда цепь неожиданных событий может быстро привести к ката-

строфе, изобилует так называемая медицина критических состояний (А.П. Зильбер, 1977 [2]), объединяющая в русско- и франкоговорящих странах анестезиологию и реаниматологию, а в странах немецкого языка — еще неотложную помощь и лечение боли [3]. Еще 18 декабря 1913 г. на XIII съезде российских хирургов заведующий кафедрой физического методов лечения Императорского клинического института великой княгини Елены Павловны в Санкт-Петербурге (ныне — СЗГМУ им. И.И. Мечникова) профессор В.А. Штанге (1856–1918) предложил „пробу на толерантность к хлороформному наркозу“ [4] — измерение времени произвольной задержки дыхания на вдохе, используемое до сего времени [5]. С годами функциональная диагностика совершенствовалась, и для заблаговременной оценки риска все более агрессивных операций и методов жизнеобеспечения пациента применялись все более сложные и совершенные тесты [6]. Оставалась, однако, проблема, которую до некоторых пор игнорировали.

Дело в том, что и проба Штанге, и многочисленные предложенные позднее тесты решали (с разным успехом!) задачу оценки устойчивости организма к дефициту кислорода — гипоксии, поскольку именно она считалась как наиболее типичной проблемой наркоза и операции, так и центральным сюжетом реаниматологии [7]. С другой стороны, поскольку острая адаптация организма к изменившимся условиям всегда энергозависима, большие возможности увеличивать доставку и потребление кислорода связывали с более высокой устойчивостью к любым повреждающим воздействиям [8]. По умолчанию предполагали, что если кислородотранспортные системы организма обладают достаточным функциональным резервом, то пациент справится со всеми факторами стресса в операционной и палате реанимации. Но если в спортивной и экстремальной медицине, где „критический момент“ обычно совпадает с пиковым ростом аэробного обмена, подобный подход в целом себя оправдал [9,10], то при операции и анестезии предъявляемые организму вызовы носят качественно иной характер.

В самом деле, что общего между широко распространенной велоэргометрической пробой и условиями операционной [11]? Центральное гипометаболическое действие большинства препаратов — гипнотиков и анальгетиков, выключение тонуса мышц нейромышечными блокаторами, кровопотеря, механически вызываемые хирургом ноцицептивные (болевые) стимулы и парасимпатические рефлекссы на фоне подавленной симпатической активности [12] — все эти составляющие операционного стресса и защиты от него совсем мало похожи на функциональные пробы, призванные оценить максимальный аэробный обмен, и ответ организма они вызывают качественно иной.

Тесты физической нагрузки, пробы на толерантность к гипоксемии и гиперкапнии, характеризующие „общую выносливость организма“ (точного определения этого старинного понятия не знает никто!) не дают ответа на конкретные и крайне важные для врача вопросы — как кровообращение именно данного пациента отреагирует на угнетение сократимости миокарда индукцией общей анестезии или на падение тонуса сосудов в результате нейроаксиального блока, на кровопотерю и ее восполнение, в какой степени эти сдвиги можно будет парировать увеличением преднагрузки сердца и т.д. Для такого предметного прогноза необходимо моделировать поведение кровообращения, соблюдая условие подобия, т.е. на основе биомеханического сходства возмущающих воздействий и природы ответа [1,13]. Создание физических моделей реакций гемодинамики человека на различные воздействия, прежде всего малоинвазивных, видится очень перспективным, и мы посчитали полезным дать доступный биофизикам и медицинским инженерам аналитический обзор поисков в этом направлении.

1. Условия состоятельности гемодинамики: оценка и приоритеты

Оценка любой физиологической функции предполагает точное понимание ее цели и значения этой функции в жизнеобеспечении целостного организма. Казалось бы, сформулированный в конце XIX в. немецким физиологом Eduard F.W. Pfluger и получивший логическое завершение в работах Arthur Guyton в 1960-е гг. приоритет доставки тканям кислорода объясняет почти все в поведении гемодинамики. Сегодня, однако, физиология и патология предоставляют все больше фактов регуляции кровообращения по другим целевым критериям: например, при лихорадке или высокой температуре внешней среды кровотоков в покровных тканях многократно превышает их кислородный запрос, демонстрируя работу на охлаждение ядра тела путем теплоотдачи через оболочку [14,15]. При септическом шоке высокий кислородный поток сам по себе не обеспечивает равномерности и адекватности его доставки тканям, что заставило в действующем определении шока (2014) впервые сместить акцент с недостаточной доставки O_2 на нарушение его потребления [16]. Таким образом, в самом обобщенном виде цель кровообращения — поддержание оптимальной для каждой ткани величины кровотока (перфузии), диктуемой различными текущими задачами системного и локального обмена веществ и энергии.

И вот главный парадокс управления гемодинамикой: располагая множеством методов измерения многочисленных параметров кровообращения (в том числе и их контроля в реальном времени — мониторинга), нередко успешно преодолевая его тяжелые расстройства, даже наиболее оснащенные клиники мира не располагают сегодня методом измерения тканевого кровотока! Этот показатель с размерностью $ml/100g$ ткани в минуту может быть измерен в физиологическом эксперименте (например, методом водородного клиренса), но в клинических условиях полностью недоступен. Это заставляет использовать суррогатный параметр — минутный объем кровообращения (МОК), или сердечный выброс (СВ), представляющий сумму всех тканевых кровотоков в любом из двух кругов кровообращения, равную минутной производительности каждого из желудочков сердца. За исключением упомянутой ситуации септического шока, достаточный выброс (в соотношении с площадью поверхности тела нормальные величины сердечного индекса (СИ, CI) составляют $2.7-3.6 l \cdot m^{-2} \cdot min^{-1}$) — один из главных критериев состоятельности кровообращения.

Вынужденная подмена недоступного тканевого кровотока „брутто“-выбросом, распределение которого может противоречить приоритету адекватной перфузии каждой ткани и органа, приводит иногда к забавным парадоксам. Так, при пережатии аорты для ее протезирования авторы [17] предпочитают один препарат другому, потому что первый увеличивает сердечный выброс — оставляя открытым вопрос, куда направляется

этот увеличенный поток при механическом выключении из циркуляции половины тела. В другой работе для снижения артериального давления (АД) в кардиохирургии предпочтение отдается препарату, увеличивающему исходно нормальную производительность сердца [18]. Проблема совсем не в индивидуальном невежестве: один из советских пионеров математического моделирования кровообращения В.А. Лищук справедливо полагал [19], что главная научная и практическая трудность здесь — вопрос „Что такое хорошо и что такое плохо“?

Однако даже методы измерения выброса появились в практике намного позже, чем гораздо более простое измерение АД: уже в 1896 г. римский педиатр Szipione Riva-Rocci предложил пальпировать пульс дистальнее манжетки ртутного манометра, в 1903 г. американский нейрохирург Harvey Cushing ввел документирование динамики АД в операционной, в 1905 г. докторант Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге Николай Сергеевич Коротков описал шумы турбулентного потока над артерией. В 1931 г. немецкий физиолог Hans von Recklinghausen изобрел осциллометрию давления в манжетке — основу автоматического неинвазивного измерения, а в первые послевоенные годы полимерные сосудистые катетеры позволили Л.Н. Peterson и соавт. внедрить прямое (инвазивное) измерение АД. Уже в 1928 г. немецкий интернист Adolf Jarisch-младший писал: „Жаль, что измерение кровотока значительно труднее измерения давления. Это привело к чрезмерному интересу к измерению кровяного давления. Большинство органов, однако, нуждается больше в кровотоке, чем в давлении“ (цит. по [20]).

И, хотя идея первого метода расчета МОК была высказана первооткрывателем закона диффузии Adolf Fick еще в 1870 г., повседневно доступным измерение выброса стало ровно столетие спустя с изобретением Н.Д. Swan и W. Ganz (1970) снабженного термистором баллонного катетера для легочной артерии. Началось массовое применение метода препульмональной (т.е. в правых камерах сердца и легочной артерии) термодилуции, который и сегодня считается эталонным, по которому поверяется точность других, в том числе вновь предлагаемых, методов. (Заметим, что сам он никогда не поверялся *in vivo* по заданному потоку! — поскольку такую возможность создает пока лишь искусственное кровообращение, которое на английском справедливо называется сердечно-легочным обходом — Cardiopulmonary bypass.)

В то же время нормальный сердечный выброс является только необходимым, но не достаточным условием адекватной гемодинамики. В сосудистом русле есть участки, гидравлическое сопротивление которых остается высоким даже при максимальном расширении сосудов. Так, в почках, вслед за клубочковым фильтром высокого сопротивления, через выносящую артериолу последовательно подключена вторая сеть капилляров, питающая эпителий канальцев, который для работы ионных насосов и молекулярных транспортеров требует

много энергии. Венозная кровь от непарных органов брюшной полости собирается в воротную вену, а затем в печени снова распределяется по второй сети капилляров. Такая же портальная схема с двумя последовательными капиллярными сетями кровоснабжает гипоталамус и аденогипофиз. Перечисленные органы, особенно почки, требуют „технического минимума“ артериального давления, ниже которого их эффективная перфузия невозможна при любых величинах выброса. Этот предел называют критическим средним АД (САД) и оценивают у нормотоников примерно в 65 mm Hg [16,21].

Вторая ситуация, задающая требования к АД, характерна для органов, расположенных в неподатливых анатомических емкостях. Это находящийся в полости черепа головной мозг, окруженный плотной капсулой почки и скелетные мышцы, заключенные в нерастяжимые фасциальные футляры. Для этих органов величина АД приобретает критическое значение, когда внутри футляра растет давление — и тогда, например, церебральное перфузионное давление вычисляется как разность среднего АД и внутричерепного давления [22].

Поэтому достаточный уровень САД — также необходимое условие состоятельной гемодинамики. Эта логика не позволяет ограничить „идеальный“ мониторинг кровообращения только контролем сердечного выброса, она же заставляет при аритмогенной остановке кровообращения вводить эпинефрин (адреналин), усугубляющий электрическую нестабильность миокарда, но зато обладающий вазопрессорным (т.е. сосудосуживающим) эффектом и тем самым повышающий до эффективного уровня АД, создаваемое закрытым массажем сердца [23]. Таким образом, диалектика потока и давления заключается в том, что оба эти параметра являются в равной мере *необходимыми* условиями нормальной перфузии тканей, но только вместе они формируют для нее *достаточные* условия.

2. Основы биомеханики системного кровообращения

На макроуровне биомеханика кровообращения достаточно легка для врачей без дополнительной физико-математической или инженерной подготовки (рис. 1). Четырехкамерный насос с переменной эластичностью ($E = dP/dV$, где P — давление, V — объем) камер, крайне чувствительный к преднагрузке притоком ($Q = dV/dt$, где t — время) на входе и почти безразличный к постнагрузке давлением P на выходе, прокачивает неньютоновскую жидкость через последовательно соединенные замкнутые контуры высокого (большой круг кровообращения) и примерно на порядок более низкого (малый круг) гидравлического сопротивления ($R = \Delta P/Q$). При этом для каждого участка этих контуров существуют индивидуальные требования достаточности локального потока, а для отдельных участков контура высокого сопротивления, как отмечено выше, —

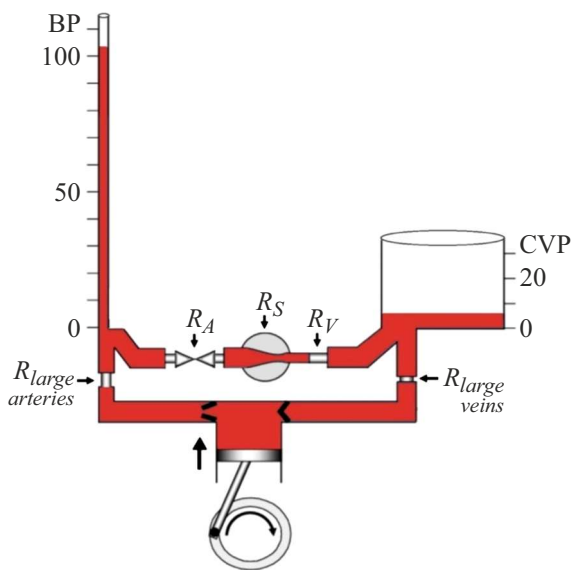


Рис. 1. Принципиальная гидравлическая схема кровообращения. BP — blood pressure, артериальное давление, R — гидравлические сопротивления: RA — артериол (представлено краном, согласно классической метафоре И.П. Павлова), RS — капилляров в ткани с ненулевым давлением в интерстиции (так называемый резистор Старлинга), RV — венул, относимых уже к емкостному отделу сосудистой системы (резервуар со шкалой центрального венозного давления, CVP). Малый круг целиком опущен с целью упрощения, хотя функционально физиологи также относят его к емкостной системе низкого давления и большого объема, лежащей между RS и входным клапаном насоса — ЛЖ сердца (по [26], с изменениями и дополнениями; предположительно, первоисточник подобных технократических скетчей — второе издание знаменитой „Прикладной физиологии дыхания“ John F. Nunn (1977) [27], где похожая, но незамкнутая схема иллюстрирует многообразие влияний на гемодинамику углекислого газа).

условия достаточности давления на входе („критическая величина“ АД, церебральное перфузионное давление). Основы биомеханики системной циркуляции сформировались в современном виде к середине XX в. [24] и с тех пор революционных изменений не претерпели [25].

Такая относительная простота соблазняет дальнейшим упрощением, в том числе созданием несложных физических моделей. Пример одного из наиболее грубых (при этом общепринятых в мире!) упрощений — величины общего сосудистого сопротивления обоих кругов кровообращения (общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и общего легочного сопротивления сосудов (ОЛСС)) рассчитывают согласно закону Ома для условий неизменных во времени градиентов давлений и стационарного потока. Между тем реальные давления и потоки в артериях пульсируют, и, в строгом смысле, мгновенное значение сосудистого сопротивления является функцией времени с периодом, равным длительности кардиоцикла, вид которой отражает соотношение активной и реактивной (т.е. зависящей от

эластичности сосудов и инерционных характеристик крови и тканей) составляющих импеданса сосудистой системы [28].

Взаимоотношения между сердечным выбросом и условиями внешней нагрузки сердца иллюстрируют два трехмерных графика, первый из которых (рис. 2) показывает производительность сердца как поверхность функции двух переменных — преднагрузки правого (MRAP) и постнагрузки левого (MAP) желудочков. Речь идет о пред- и постнагрузке разных желудочков сердца, но к такому упрощению прибегают часто — например, на рис. 1. Из графика видно, что в физиологическом диапазоне значений MRAP и MAP выброс зависит от преднагрузки (как говорят физиологи, она самый мощный физиологический инотроп!), а постнагрузка на него почти не влияет. Границы *инвариантности МОК по отношению к среднему давлению в аорте* оценивают как 50–150 mm Hg [29], что практически точно совпадает с границами ауторегуляции органного, в частности, мозгового кровотока [22]. Более высокие цифры MAP все-таки заставляют выброс снижаться, причем тем раньше, чем выше при этом MRAP. Таким образом, рост преднагрузки сверх нормальных значений не только не расширяет границ нечувствительности сердца к постнагрузке, но делает левый желудочек (ЛЖ) более зависимым от сопротивления в аорте. При этом абсолютные цифры выброса для каждого уровня постнагрузки остаются пропорциональными ей вплоть до достижения плато производительности. В свою очередь, максимум кривой зависимости выброса от MRAP (клас-

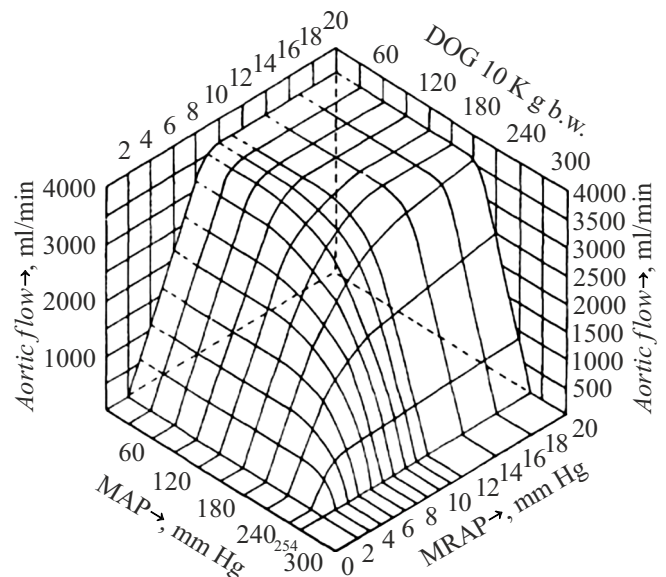


Рис. 2. Поверхность функции сердца сердечно-легочного препарата собаки. Обозначения осей: MAP — Mean arterial pressure, среднее АД, mm Hg, MRAP — Mean right atrial pressure, среднее давление в правом предсердии, mm Hg, Aortic flow — поток крови в аорте, $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ (рисунок из работы С. Herndon и К. Sagawa, 1969 [31]). Пояснения в тексте.

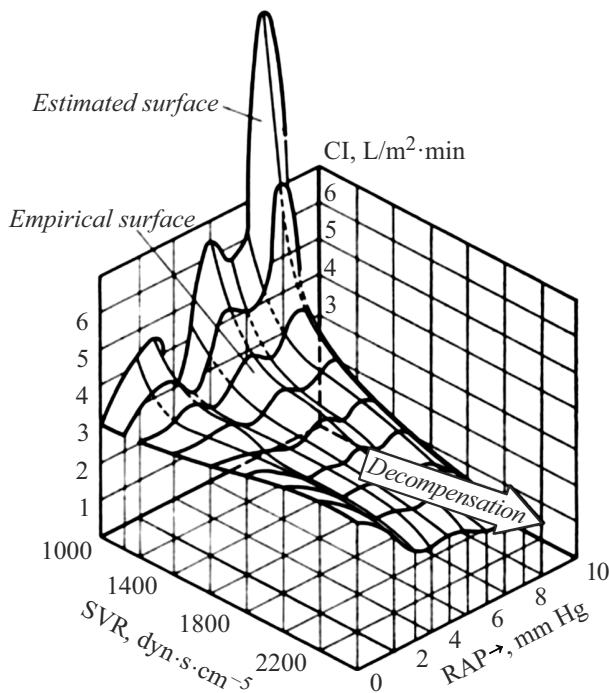


Рис. 3. Поверхность функции сердца в координатах ОПСС (общее периферическое сопротивление сосудов большого круга кровообращения R, SVR — Systemic vascular resistance, $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) — ДПП (давление в правом предсердии, RAP — Right atrial pressure, mm Hg) — СИ (сердечный индекс, CI — Cardiac index — выброс Q , отнесенный к площади поверхности тела, $\text{l}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$), „синтезированная“ по точкам дискретных измерений у больных и здоровых лиц (рисунок из книги Л.Л. Орлова, А.М. Шилова, Г.Е. Ройтберга, 1987 [32]). Пояснения в тексте.

сическая кривая Франка–Старлинга) достигается тем раньше, чем выше МАР.

Как отвечает сердце на перегрузку объемом, существует ли „ложка“ кривой Франка–Старлинга, или ее правая часть всегда представлена плато [30]? В клинике вопрос формулируют прагматично: можно ли в результате увеличения преднагрузки получить падение выброса, и если да, то при каких условиях? Чтобы дать предметный ответ, воспользуемся рис. 3, где также представлена поверхность функции сердца. В отличие от рис. 2, она основана на данных синхронных измерений трех параметров у реальных пациентов — 57 больных острым инфарктом миокарда, 11 страдающих хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС) и 17 здоровых лиц. Конечно, этот график нельзя трактовать аналогично графику на рис. 2: он отражает реакцию не одного и того же сердца на изменение пред- и постнагрузок, а поверхность реальных состояний гемодинамики различных лиц — больных и здоровых (эта область обозначена как эмпирическая поверхность), также представлена и экстраполяция эмпирических данных на субнормальные значения ОПСС (расчетная поверхность). Из графика видно, что если при невысоком ОПСС сердце уверенно

обрабатывает увеличение преднагрузки ростом выброса, то приложение высокой преднагрузки на фоне высокого ОПСС сопряжено с падением производительности за счет декомпенсации сократимости. Бросается в глаза и знакомое различие взаимосвязи выброса с постнагрузкой при различных уровнях преднагрузки: если при нулевом давлении в правом предсердии производительность сердца не связана с величиной ОПСС, то, по мере роста преднагрузки (в пределах нормальных ее значений!), более высокие величины сопротивления соответствуют все более низким цифрам выброса.

Подведем итоги краткого обзора взаимосвязей.

Во-первых, планируя увеличить выброс ростом преднагрузки за счет внутривенной инфузии жидкостей, надо всегда учитывать уровень постнагрузки: высокая постнагрузка снижает вероятность роста производительности сердца. И наоборот, чем ниже постнагрузка, тем заметнее растет выброс в ответ на волевическую поддержку.

Во-вторых, желая увеличить выброс снижением ОПСС, нельзя забывать, что этот эффект выражен тем более, чем выше преднагрузка, и отсутствует при невысоких ее уровнях.

Наконец, в-третьих, чем сложнее гемодинамическая ситуация, тем важнее для принятия тактических решений информация как о пред-, так и о постнагрузке. Реальная картина всегда трехмерна: ни один метод оценки любой из переменных в отдельности не позволяет предсказать динамику выброса.

3. Гемодинамический профиль, осложнения и критические инциденты

Наблюдая и изучая динамику основных показателей биомеханики кровообращения во время операции и анестезии, мы должны ясно представлять себе их взаимосвязь и энергетическую сторону переходных режимов. Во-первых, провал выброса и/или АД может быть вызван неспособностью ЛЖ обеспечить уровень мощности, требуемый для состоятельной гемодинамики в новых условиях. Во-вторых, вынужденный рост мощности ЛЖ может привести к „ишемии потребления“ (Demand ischaemia): при стабильном стенозе коронарных артерий сниженной доставки кислорода миокарду хватало в состоянии покоя, но, например, при необходимости компенсировать ростом выброса падение ОПСС возникнет ишемическое повреждение. Объяснение этих явлений вытекает из требования обеспечить поддержание адекватного АД в условиях вазодилатации (расширения сосудов). Как сказано выше, поскольку

$$R = \Delta P / Q, \tag{1}$$

то

$$\Delta P = R \cdot Q, \tag{2}$$

а

$$N = \Delta P \cdot Q = R \cdot Q^2, \tag{3}$$

где N — механическая мощность ЛЖ. Допущением здесь является то, что ΔP во всех формулах идентичны и равны САД, т. е. игнорируются величины давлений в конце большого круга кровообращения (формулы (1)–(2)) и на входе в ЛЖ (формула (3)), которые ниже САД на один–два порядка.

Пусть в результате тех или иных воздействий произошла значимая вазодилатация, т. е. величина R снизилась, например, на 30%. В таком случае для поддержания стабильности САД = ΔP нам, согласно формуле (2), придется в той же пропорции увеличить сердечный выброс Q . Но если САД при этом останется неизменным, то мощность ЛЖ, согласно формуле (3), вырастет на 30%. Поэтому компенсация падения ОПСС ростом выброса — а сам организм идет именно по такому пути! — закономерно приводит к риску повреждения миокарда, что требует от врача не инфузионной нагрузки жидкостью, а применения вазопрессоров (норэпинефрин), возвращающих R к величинам, близким с исходным. С этих позиций понятно, почему в опытах с клипированием коронарной артерии у свиней эпидуральная блокада расширяет зону инфаркта миокарда [33], а интраоперационную артериальную гипотензию сегодня хотя и профилактуют преинфузией жидкости, но компенсируют почти исключительно вазопрессорами [21].

С учетом этих соотношений легко представить взаимно-сопряженные сдвиги сердечного выброса, сосудистого сопротивления, среднего артериального давления и мощности ЛЖ в графической форме [12]. На рис. 4 показан график, отражающий в прямоугольных координатах сдвиги Q (ось абсцисс, ΔQ) и R (ось ординат, ΔR) от начального состояния (начало координат O) — например, перед началом анестезии. Обе шкалы линейны

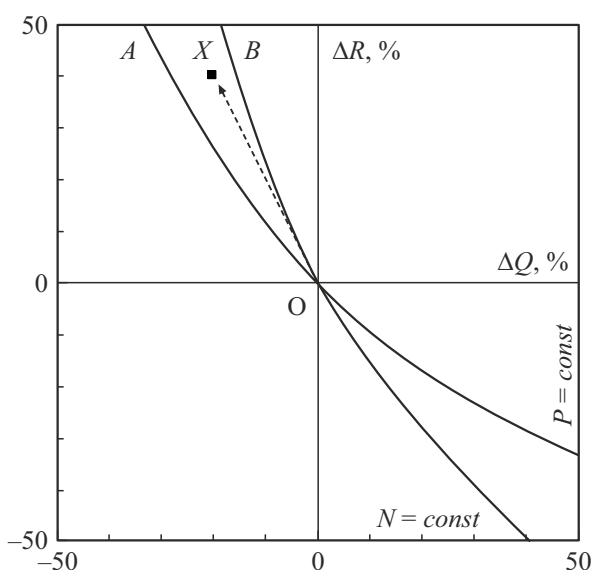


Рис. 4. Графическое отображение сдвигов показателей системной гемодинамики в координатах $\Delta Q - \Delta R$ (%). A — линия равного среднего АД, B — линия равной мощности ЛЖ. Пояснения в тексте.

и градуированы в процентах по отношению к начальным значениям параметров. В такой системе координат переходные процессы, при которых уровни среднего АД и расхода мощности ЛЖ остаются неизменными, представлены функциями достаточно простого вида.

Гипербола A представляет линию постоянства среднего АД — геометрическое место точек, соответствующих в выбранном масштабе шкал исходной величине САД. При смене режима кровообращения изменения среднего АД не происходит в том и только в том случае, когда точка, отражающая новый набор параметров, лежит на кривой A . Область графика, лежащая правее и выше этой кривой, соответствует более высоким величинам САД по сравнению с исходной (в начале координат), а левее и ниже нее — более низким. Аналогично кривая B представляет линию неизменной механической мощности левого желудочка; маневр параметрами кровообращения, осуществленный по закону $N = \text{const}$, предполагает, что точка, отражающая новое состояние гемодинамики, как и начало координат, лежит на гиперболе B . Область графика, расположенная выше и правее этой кривой, отражает режимы кровообращения с более высоким расходом мощности ЛЖ по отношению к исходному (в начале координат), а область левее и ниже кривой — с более низким. Уравнения кривых A и B в данной системе координат запишутся соответственно как

$$\Delta R_A = 10^4 \cdot (\Delta Q + 100)^{-1} - 100, \quad (4)$$

$$\Delta R_B = 10^6 \cdot (\Delta Q + 100)^{-2} - 100. \quad (5)$$

В качестве примера на графике изображен переход режима кровообращения из точки O , соответствующей началу координат, в точку X , характеризующуюся снижением СИ на 20% и ростом индекса общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) на 40% по отношению к исходным значениям. Видно, что переход $O \rightarrow X$ сопровождается повышением САД, но при этом снижением расхода мощности ЛЖ. Таким образом, график позволяет анализировать переходные процессы с точки зрения четырех главных параметров системной гемодинамики.

Анализ гемодинамических профилей анестезии позволяет сделать следующие главные обобщения (рис. 5) [12].

Для общей анестезии типично первичное влияние на производительность сердца, тогда как тонус сосудов вторично подстраивается под динамику выброса. При этом от выбора конкретной схемы (т. е. от сочетания препаратов) анестезии зависит не наличие этого эффекта — он постоянен! — а лишь степень его выраженности. За введением препаратов индукции закономерно следует падение сердечного выброса с компенсаторным подъемом ОПСС. По-видимому, причина такого постоянства заключается в неизменном комбинировании препаратов, приводящем к качественному изменению эффектов. Среди них начинает преобладать то общее, что в англоязычной литературе называют снижением

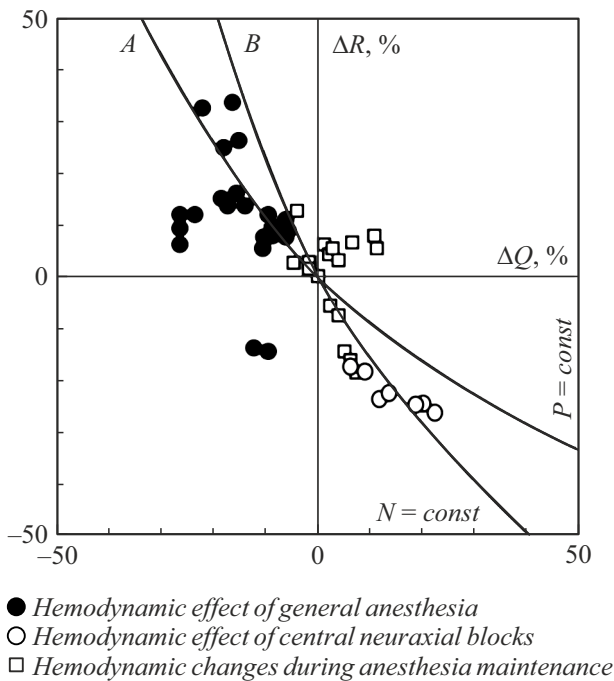


Рис. 5. Гемодинамические эффекты различных методик общей и регионарной анестезии [12]. Пояснения в тексте.

„эфферентного симпатического потока из ЦНС“ (англ. Central sympathetic outflow), а индивидуальные гемодинамические эффекты в значительной мере нивелируются. В итоге детально описанные гемодинамические паттерны, свойственные отдельным препаратам, мало соответствуют реальной картине.

На этапе поддержания анестезии фракционное введение гипнотиков и анальгетиков сопровождается незначительными гемодинамическими эффектами, и картина определяется скорее этапом операции, нежели выбором и дозировками препаратов. Постоянная объемно-дозированная инфузия препаратов приводит к почти полному исчезновению каких-либо значимых гемодинамических эффектов; лишь изменение темпа инфузии анальгетика ведет (и то не всегда!) к изменению значений отдельных переменных, но никогда — к радикальной смене картины (направленности отклонений СИ и ОПСС по отношению к исходным величинам).

При нейроаксиальной (спинальной или эпидуральной) анестезии, напротив, начало блока всегда отмечено падением ОПСС. Этот эффект так постоянен, что может использоваться для контроля эффективности блокады. Сердечный выброс у разных пациентов ведет себя поразному. Компенсированная ситуация характеризуется его увеличением, достаточным для поддержания системного АД на приемлемом уровне. Случаи же гипотензии объясняются именно неспособностью пациента эффективно нарастить выброс. Повторные введения анестетика при эпидуральной анестезии вызывают отчетливую, но менее выраженную гемодинамическую реакцию. За-

висимость гемодинамики от этапа операции выражена слабо — тем слабее, чем „грубее“ протекает больной, т.е. чем больше амплитуда гемодинамического эффекта самой анестезии.

Современная анестезиология не просто декларирует, но и действительно достигла весьма высокого уровня безопасности пациента, сопоставимого с безопасностью пассажиров лучших мировых авиакомпаний [34]. Объясняется это, среди прочего, высоким уровнем вооруженности мониторным оборудованием: по качеству и количеству отображаемых и архивируемых биофизических сигналов пациента обычная операционная сегодня, в том числе и в нашей стране, примерно соответствует передовой физиологической лаборатории 1970-х годов. Известно, что широкое внедрение только одного метода физиологического мониторинга — пульсоксиметрии — привело с 1982 по 1987 год к двадцатикратному (!) снижению летальности в операционных Великобритании — с 1 случая на 10 000 анестезий до 1 случая на 200 000 [35]. И тем более обидно, когда, несмотря на эти реальные достижения, неприятности во время операции и анестезии по разным причинам все-таки происходят. Они могут развиваться как по сценарию явной катастрофы (быстрое развитие очевидного тяжелого нарушения одной из основных жизнеобеспечивающих функций организма, в том числе прямо на операционном столе), так и в рамках менее острого сюжета, когда в силу известных или только предполагаемых, но связанных с анестезией причин в послеоперационном периоде возникают те или иные проблемы. При этом только развитие у пациента новой нозологической формы, причинно не связанной с основным заболеванием, сегодня называют *осложнением* операции или анестезии; понятие же *критического инцидента*, помимо осложнений, включает и намного более широкий круг ситуаций любой временной утраты контроля той или иной физиологической функции [34].

Исторически развитие после операции и анестезии тех или иных осложнений, в том числе органических недостаточностей (церебральной, сердечной, почечной, печеночной и т.д.), связывалось, прежде всего, с токсическим действием препаратов анестезии на органы и системы. И хотя препараты старых поколений (например, хлороформ или барбитураты) нередко действительно обладали значимой токсичностью, со временем пришло понимание того факта, что гораздо большее значение имеют ишемические повреждения органов, связанные с дефицитом перфузии из-за недостаточного сердечного выброса и/или АД [12].

Между тем практически каждый пациент за время операции переживает хотя бы один эпизод субкритической артериальной гипотензии с САД < 65 mm Hg [36]. Рандомизированные исследования показывают, что предупреждение гипотензии во время операции и анестезии примерно на четверть снижает риск послеоперационных органических дисфункций, т.е. гипотензия — классический управляемый фактор риска [37–39]. Не случайно для

прогнозирования этих эпизодов сегодня используют даже технологии искусственного интеллекта — например, так называемый „индекс прогноза гипотензий“ (англ. Hypotension prediction index, HPI) на основе алгоритма машинного обучения AcumenIQ (Edwards Lifesciences, США) [40,41]. С нашей точки зрения, однако, сегодняшний уровень знаний вполне позволяет вместо изучения „черного ящика“ с априорно непонятными связями между входными и выходными параметрами построить дискурсивные модели развития артериальной гипотензии во время анестезии, основанные на биомеханической логике. Их описанию посвящены следующие два раздела обзора.

4. Моделирование реакции кровообращения на нейроаксиальный блок

Первой моделью стал тест системной вазодилатации, разработанный авторами для прогноза реакции гемодинамики на нейроаксиальный блок [42]. Популярность спинальной и эпидуральной анестезии (СА и ЭА) обострила проблему прогнозирования критических инцидентов, наиболее часто представленных глубокой артериальной гипотензией из-за выраженной вазоплегии [43,44]. Компенсация в таком случае зависит от динамики выброса, используется быстрая инфузия жидкости (не всегда безопасная у пожилых пациентов!), а при ее неэффективности требуется введение вазопрессоров.

Представления физиологии и фармакологии позволяли предположить, что моделью поведения гемодинамики при нейроаксиальном блоке может стать проба с системным приемом короткодействующего вазодилататора (т.е. сосудорасширяющего препарата) — например, нитроглицерина. В случае если у пациента будет прогнозироваться развитие глубокой гипотензии, у анестезиолога есть выбор — заранее приготовить к инфузии вазопрессора норэпинефрина или вовсе отказаться от нейроаксиального блока в пользу общей анестезии. Исходной гипотезой было предположение, что главным различием между группами с оптимальной (А) или экстремальной (В) реакцией кровообращения на блок является способность развивать при пробе с нитроглицерином компенсаторную гипердинамию (рост Q), количественный уровень которой можно использовать как искомый прогностический критерий.

Это предположение проверили на клиническом материале из 100 пациентов в возрасте от 18 до 89 лет, которым в 2000–2002 гг. в Самарской городской клинической больнице № 1 им. Н.И. Пирогова выполняли спинальную и эпидуральную анестезию по поводу травматологических, общехирургических, урологических и гинекологических вмешательств. Наибольшую долю составили операции на нижних конечностях (48 наблюдений) и урологические вмешательства

(26 наблюдений). Группа характеризовалась значительной частотой сопутствующей патологии, составившей в целом 76%, с преобладанием ИБС (43 пациента, в том числе один в остром периоде инфаркта миокарда и один на фоне нестабильной стенокардии) и гипертонической болезни (23 наблюдения).

Проба с системной вазодилатацией заключалась в приеме под язык 500 μg нитроглицерина (в среднем 7.07 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$). Показатели гемодинамики фиксировали в исходном состоянии и на пике реакции на пробу по отклонению сердечного выброса. В 21 наблюдении проба проводилась накануне анестезии, в одном случае через день, еще в одном — через неделю после анестезии, а в подавляющем большинстве наблюдений (77) — в операционной в среднем за 32 ± 22 min (минимум 13, максимум 170 min) до момента пункции. Выбор времени проведения пробы по отношению к анестезии, метода анестезии (СА или ЭА), местного анестетика и добавления фентанила мы не подчиняли задачам исследования, а основывали на обычных клинических критериях — распределению пациентов по перечисленным параметрам целенаправленно придавали случайный характер. Стандартными в то же время оставались методика и уровень пункции: все анестезии выполнялись в операционной после катетеризации периферической вены и инфузии 7–9 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ кристаллоидов в положении пациентов на боку из пункции на уровне L_3 – L_4 . Если проба с нитроглицерином проводилась в операционной, пункцию выполняли после нивелирования гемодинамической реакции на нитроглицерин по оценке одного и того же анестезиолога. Субарахноидальное пространство пунктировали иглой Quincke 22G. После появления ликвора в течение 1 min вводили 3 ml изобарического 0.5% раствора бупивакаина или 4 ml 2% раствора лидокаина с добавлением у 31 больного 50 или 100 μg фентанила. Эпидуральное пространство пунктировали иглой Tuohy из срединного доступа. После верификации положения иглы резистивным методом вводили тест-дозу местного анестетика (15 mg бупивакаина или 80 mg лидокаина), а спустя 5 min — основную расчетную дозу того же препарата, добавляя к ней 50–100 mg фентанила и адреналин в разведении 1:200000. По окончании введения местного анестетика пациентов медленно перемещали в горизонтальное положение на спине. Артериальную гипотензию корригировали форсированием инфузии и — при недостаточном эффекте — болюсным введением эфедрина внутривенно в начальной дозе 5 mg.

Гемодинамический мониторинг осуществляли с помощью неинвазивного измерения АД и импедансной кардиографии (комплекс „Диамант М“, Санкт-Петербург). В динамике измеряли САД, определяли ЧСС и сердечный индекс, рассчитывали ОПСС и индекс мощности левого желудочка (ИМЛЖ), известный в англоязычной литературе под названием „индекс мощности сердца“ (англ. Cardiac Power Index, CPI):

$$\text{CPI}(\text{W} \cdot \text{m}^{-2}) = 0.0022 \cdot \text{MAP} \cdot \text{CI}, \quad (6)$$

где 0.0022 — произведение коэффициентов перевода mm Hg в Pa и $l \cdot \text{min}^{-1}$ в $\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$, MAP — среднее артериальное давление (САД) и CI — сердечный индекс (СИ). Данные обрабатывали в пакетах „Microsoft Excel-97“ и „Statistica 6.0“; достоверность различий оценивали по критерию инверсий Уилкоксона и методу Фишера с поправкой Йейтса, поиск точки разделения осуществляли итеративным алгоритмом.

Эффект нитроглицеринового теста проявлялся выраженной вазодилатацией с компенсаторной гипердинамией: снижение ИОПСС составило 36.5% исходного, рост СИ — 33.8%. При этом ИМЛЖ в среднем вырос на 14.1% (все сдвиги достоверны). Выполнение пробы у большинства пациентов в операционной непосредственно перед пункцией привело к тому, что параметры перед выполнением блока отличаются от исходных до пробы достоверно более низкими величинами ИОПСС и более высокими — СИ (шлейф ответа на нитроглицерин). Массовое использование центральных блоков в экстренной работе заставляет, однако, считать полезным это отступление от „чистоты опыта“: анестезиолог не всегда может выполнить нужные функциональные пробы заблаговременно. Нивелирование эффекта пробы по оценке врача к моменту пункции, вполне гарантируя безопасность пациента, представляется достаточным ограничением: временной интервал между пробой и блоком не продемонстрировал связи с развитием гипотензии.

Реакция кровообращения на блок отличалась этапностью. В первые минуты после введения местного анестетика наблюдалась вазодилатация с синхронным компенсаторным „всплеском“ СИ; при этом у большинства пациентов не происходило резкого снижения АД. Данные этого этапа фиксировались уже через 2–3 min после выполнения спинальной и 4–8 min после эпидуральной анестезии. Второй этап характеризовался заметным снижением СИ и ИМЛЖ, что в ряде наблюдений клинически проявилось выраженной артериальной гипотензией. Критерием нестабильной гемодинамики мы в данном исследовании приняли развитие во время блока, не распространяющегося выше уровня Th₅, стойкой артериальной гипотензии (падения систолического АД до 75% рабочего и ниже), не купируемой максимальным ускорением инфузии и требующей симпатомиметической поддержки. Таких наблюдений, обозначенных здесь и далее как группа В, в выборке оказалось 24. Этот второй этап развития блока соответствовал 5–8 min после выполнения СА и 11–18 min после ЭА; в случае необходимости введения эфедрина данные фиксировали непосредственно перед его началом. Наконец, у восьми пациентов с ЭА вследствие распространения блока до уровня Th₄ и выше, был отмечен третий этап реакции, обусловленный блокадой симпатических эфферентов сердца. Он характеризовался заметным урежением частоты сердечных сокращений (ЧСС, HR — Heart Rate) с дальнейшим снижением сердечного выброса ниже исходных (фоновых) значений. Тактика анестезиолога в этой ситуации включала применение при ЧСС

< 60 min⁻¹ атропина (шесть наблюдений), а при неэффективности последнего или артериальной гипотензии на фоне ЧСС $\geq 60 \text{ min}^{-1}$ — введение эфедрина (четыре пациента). То или иное вмешательство потребовалось во всех восьми случаях.

Опираясь на исходную гипотезу, мы предполагали, что сходство реакций гемодинамики на пробу и нейроаксиальный блок носит настолько принципиальный характер, что должно проявить себя на всей генеральной совокупности — независимо от вида блока и препарата. Поэтому вначале данные анализировали без группировки по методикам анестезии, оставляя такой избирательный анализ на случай неудачи выявления наиболее общих закономерностей. Различия между группами благоприятного (А) и требующего коррекции (В) течений анестезии были проанализированы по всем изученным параметрам. Заметим, что выбор препаратов и дозы местного анестетика не показали значимых отличий между группами больных. В то же время оказалось, что группы достоверно различаются между собой по значительному числу показателей. Среди общих клинических данных выделим возраст (достоверно старше оказались пациенты с гипотензией), а также наличие таких факторов риска, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и недостаточность кровообращения. Функциональные отличия во время блока, как это и вытекало из нашей стартовой гипотезы, заключались в различной способности пациентов групп А и В увеличивать сердечный выброс в ответ на вазодилатацию. В действительности ответ как разовой, так и минутной производительности сердца в группах оказался разнонаправленным: если стабильная группа А характеризовалась ростом этих показателей, то экстремальная В в ответ на блок демонстрировала их снижение. При этом и исходный уровень ударного индекса в стабильной группе оказался достоверно выше. В то же время индекс мощности ЛЖ, средние цифры которого в обеих группах исходно не отличались, после блока оказался достоверно выше в группе со стабильной гемодинамикой. Из других отличий исходного функционального состояния сердечно-сосудистой системы отметим свойственный нестабильной группе более высокий уровень ЧСС, тогда как ОПСС между группами достоверно не отличалось.

Как и ожидалось, существенными оказались отличия между группами в реакции на нитроглицериновую пробу. Прежде всего, индекс общего периферического сопротивления после пробы оказался достоверно выше в неблагоприятной группе В. Несмотря на это, не только процентные сдвиги систолического, диастолического и среднего артериального давления, но и абсолютные цифры диастолического АД в этой группе продемонстрировали достоверную тенденцию к гипотензии. Причиной таких резких различий, как и ожидалось, оказалась различная способность пациентов двух групп увеличивать ударный объем в ответ на вазодилатацию: если в благополучной группе А ударный индекс вырос в среднем

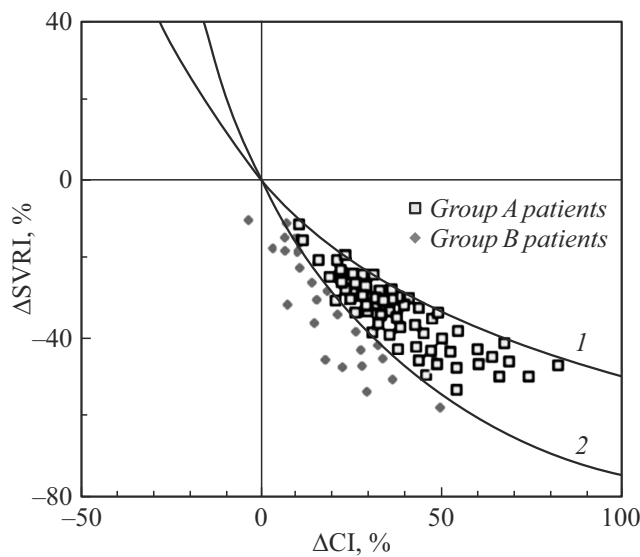


Рис. 6. Сдвиги показателей гемодинамики при нитроглицериновой пробе [12]. SVRI — Systemic vascular resistance index, CI — Cardiac index. 1 — кривая равного САД, 2 — кривая равной мощности ЛЖ. Пояснения в тексте.

на 25%, то в экстремальной — лишь на 12%. Поскольку значимых отличий динамики ЧСС между группами не было, прирост минутной производительности сердца в стабильной группе также оказался примерно в два раза выше.

Если различия динамики АД и выброса между группами носили количественный характер, тогда как сами сдвиги были однонаправленными, то динамика индекса мощности ЛЖ оказалась в группах качественно различной. У пациентов стабильной группы ИМЛЖ при пробе вырос в среднем на 24%, тогда как типичным для больных неблагоприятной группы оказалось, напротив, его снижение в среднем на 7% ($p < 0.001$). Оптимальной точкой разделения между группами был сдвиг ИМЛЖ при пробе, равный +2.55% исходной величины.

Наглядное представление о различии между группами дает график $\Delta Q - \Delta R$ (рис. 6): видно, что изменения при пробе в обеих группах соответствуют в подавляющем большинстве наблюдений снижению САД, тогда как относительно линии равной мощности группы разделяются. Если большинство пациентов группы А характеризуется ростом ИМЛЖ, то группа В демонстрирует тенденцию к его падению. Эта закономерность оказалась настолько значимой, что даже 4 наблюдения высокой ЭА, в которых потребовалось применение эфедрина, достоверно отличались от 4 „благополучных“ случаев: снижение ИМЛЖ у них составило в среднем 0.97%, тогда как в группе с оптимальной реакцией показатель вырос при пробе в среднем на 16.8%.

Важность ресурса мощности ЛЖ для безопасности пациента побудила нас изучить связь между изменениями ИМЛЖ при пробе и во время блока. Ось абсцисс этого графика (рис. 7) отражает процентный сдвиг

ИМЛЖ при пробе (ΔN_{test}), а ось ординат — тот же показатель, но на фоне блока (ΔN_{block}). Оказалось, что зависимость, отраженная облаком точек, при линейной аппроксимации (прямая 1) дает коэффициент корреляции $R = 0.63$, тогда как аппроксимация параболой (кривая 2) демонстрирует лучшую корреляцию с $R = 0.73$. Дифференцирование последней функции показало, что ее максимум соответствует росту ИМЛЖ при пробе на 50.25% исходной величины.

В силу законов статистики, доказательность полученных результатов тем больше, чем выше частота осложнений. К счастью, наш анализ практически целиком основан на успешно купированных критических инцидентах в виде выраженной гипотензии. Поэтому особый интерес представляет включенный в выборку ретроспективно случай наиболее тяжелого осложнения центрального нейроаксиального блока, возникшего в стационаре за время проведения исследования. Речь идет о пациентке 76 лет, у которой после выполнения спинальной анестезии произошла остановка кровообращения (на рис. 7 эта точка видна на уровне $\Delta N_{block} = -100\%$). Нитроглицериновый тест, выполненный через неделю после успешной реанимации пациентки, показал падение ИМЛЖ на 23%, что позволяет уверенно отнести ее к прогностически неблагоприятной группе.

Таким образом, снижение ИМЛЖ сердца при пробе с нитроглицерином позволяет прогнозировать развитие во время блока выраженной артериальной гипотензии. Очевидно, резерв механической мощности желудочка, определяемый пробой с нитроглицерином, характеризует способность сердца адаптироваться к новым условиям функционирования, требующим быстрого увеличения затрат энергии. При этом, по-видимому, существует некая „норма реакции“, отклонение от которой в любую сторону может служить маркером повышенного риска осложнений. Границей безопасности пациента по развитию гипотензии можно считать прирост индекса мощности при пробе не менее чем на 2.5% исходного уровня, а оптимальным уровнем прироста показателя в материале авторов оказалась цифра 50%. Динамика

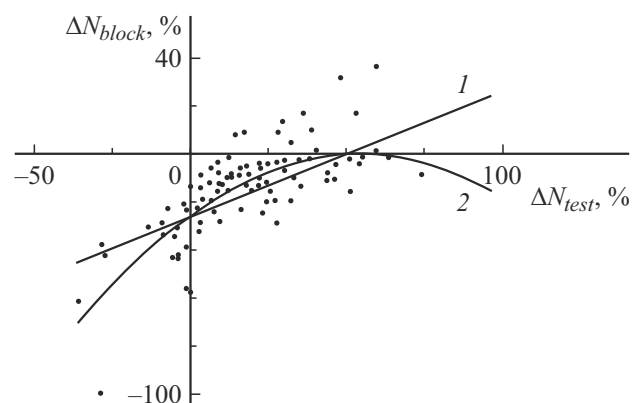


Рис. 7. Изменения ИМЛЖ при нитроглицериновой пробе (абсцисса) и нейроаксиальном блоке (ордината) [12]. Пояснения в тексте.

выброса оказывается по сравнению с показателем ИМЛЖ менее демонстративной. Сходство реакций гемодинамики при пробе и нейроаксиальном блоке, требующих мобилизации резерва мощности ЛЖ, подчеркивает необходимость осторожно и дифференцированно подходить к использованию центральных блокад у пациентов со скомпрометированной функцией ЛЖ, при серьезных сомнениях используя общую анестезию.

5. Моделирование реакции кровообращения на индукцию общей анестезии

Вдохновленные успешным опытом моделирования ответа на нейроаксиальный блок, мы решили изучить возможность моделирования реакции гемодинамики на индукцию общей анестезии по тому же принципу — применив препарат, избирательно вызывающий сходное первичное отклонение параметров кровообращения. Наиболее удобным для этой задачи тестовым средством виделся эсмолол — короткодействующий кардиоселективный β_1 -адреноблокатор, отрицательное инотропное действие которого не сопровождается заметным влиянием на тонус сосудов. Первую попытку в этом направлении предпринял по нашему предложению в 2004–2007 гг. В.В. Стадлер (Самара) [45]. Ему, однако, в тот момент не удалось найти показатель биомеханики кровообращения, который позволил бы по результату теста с эсмололом надежно выделить группу пациентов с развитием субкритической гипотензии после индукции анестезии [46,47] — возможно, из-за неоднородности схем индукции в изученной им группе. Поэтому в качестве прогностической модели „нестабильной гемодинамики во время анестезий“ В.В. Стадлер и соавторы предложили использовать реакцию не на эсмололовый тест, а *post hoc* на индукцию как таковую [48,49].

Задачу оценки результатов эсмололового теста удалось решить, использовав более однородную группу и иной биомеханический критерий оценки ответа. Клинический материал этого исследования составили 104 пациента в возрасте от 22 до 80 лет (средний возраст 64.6 года, 73 женщины и 31 мужчина), которым в Ленинградском областном онкологическом диспансере в 2011–2016 гг. были выполнены плановые онкохирургические вмешательства под общей анестезией. У 89 пациентов имела место ИБС, у 82 — гипертоническая болезнь. В исследование не включали пациентов с противопоказаниями к применению эсмолола.

Мониторинг гемодинамики включал неинвазивное измерение АД и импедансную кардиографию (комплекс „Реоанализатор-монитор КМ-АР-01“, Санкт-Петербург). Измеряли САД, определяли ЧСС и СИ, рассчитывали ОПСС, ИМЛЖ и индекс пиковой мощности левого желудочка (ИПМЛЖ, LVPPI — Left Ventricular Peak Rower Index):

$$LVPPI(W \cdot m^{-2}) = 0.000133 \cdot V_{peak} \cdot MAP \cdot BSA^{-1}, \quad (7)$$

где 0.000133 — произведение коэффициентов пересчета ml в m³ и mm Hg в Pa, V_{peak} — пиковая скорость выброса крови в аорту, ml·s⁻¹, а BSA (Body Surface Area) — площадь поверхности тела пациента, m², вычисленная по формуле D. DuBois и E.F. DuBois (1916). Критической артериальной гипотензией после индукции считали хотя бы однократный результат измерения среднего АД ниже 60 mm Hg. Архивацию и статистическую обработку данных выполняли в „Microsoft Excel“ и „Statistica 6.0“.

Эсмололовый тест проводили в операционной перед индукцией общей анестезии. Пациенту, лежащему на горизонтально расположенном операционном столе, внутривенно болюсно за 1 min вводили 500 μ g·kg⁻¹ — стандартную нагрузочную дозу препарата. Индукцию анестезии проводили после нивелирования эффекта теста по оценке одного и того же анестезиолога. У 54 пациентов она включала внутривенное введение 2.5 mg·kg⁻¹ пропофола и 0.1 mg фентанила, у 50 — 4 mg·kg⁻¹ тиопентал-натрия и 0.1 mg фентанила; трахею интубировали после стандартной преоксигенации на фоне действия 1.5 mg·kg⁻¹ сукцинилхолина.

Ответ гемодинамики на эсмололовый тест действительно имел очевидное сходство с реакцией на индукцию общей анестезии. В обоих случаях первым и главным изменением режима кровообращения было выраженное в различной степени снижение выброса, а степень его компенсации по САД зависела от динамики сосудистого тонуса. Линейная корреляция между реакциями одних и тех же показателей на тест и на индукцию оказалась значимой для СИ ($R = 0.8$), ИПМЛЖ ($R = 0.7$), ЧСС ($R = 0.6–0.7$), ОПСС (0.6). При этом, однако, ни в подгруппе индукции пропофолом, ни в подгруппе индукции тиопентал-натрием пациенты с адекватной гемодинамикой и с развитием субкритической артериальной гипотензии не могли быть достоверно разделены эсмололовым тестом ни по падению СИ, ни по динамике ОПСС, ни даже по изменениям ИМЛЖ. Лучшим дискриминатором оказался ИПМЛЖ: его снижение на 26% в подгруппе индукции пропофолом, на 29% в подгруппе индукции тиопентал-натрием и на 27% по группе в целом стали оптимальными точками разделения стабильной и нестабильной групп. Более значимое снижение ИПМЛЖ с высокой достоверностью предвещало развитие после индукции общей анестезии эпизода субкритической гипотензии.

Для подгруппы пропофола чувствительность теста составила 94%, а специфичность — 81%, для подгруппы тиопентал-натрия — 75% и 92% соответственно. При анализе групп вместе, без учета гипнотика, чувствительность пробы равна 86%, а специфичность — 89%. ROC-анализ (англ. сокр. Receiver Operation Curve) качества эсмололового теста с помощью численного метода трапезий показал площади под кривой $AUC = 0.885$ для всей группы, $AUC = 0.915$ для подгруппы пропофола, $AUC = 0.802$ для подгруппы тиопентал-натрия. Согласно экспертной шкале, значение $AUC \geq 0.8$ характе-

риует качество прогностической модели как „очень хорошее“ [50]. Это позволило защитить патентом РФ разработанный „Способ прогнозирования интраоперационной артериальной гипотензии при проведении анестезии“ [51]. У пациентов с высокой вероятностью развития гипотензии способ дает возможность использовать альтернативные препараты индукции — бензодиазепины или кетамин.

Отметим различие физического смысла показателей ИМЛЖ и ИПМЛЖ, которое подчеркивается отличием их нормальных значений — $0.5-0.7$ и $3-5 \text{ W}\cdot\text{m}^{-2}$ соответственно. Если первый показатель характеризует среднюю мощность ЛЖ на протяжении всего кардицикла, то второй показатель — развиваемую им пиковую мощность, значение которой дает импедансометрический расчет максимального значения мгновенной скорости выброса крови в аорту. Логично полагать, что в формировании ИМЛЖ большую „вынуждающую“ роль играют условия внешней нагрузки желудочка, тогда как ИПМЛЖ испытывает более непосредственное влияние именно состояния сократимости миокарда: хотя „эталонный“ для физиолога критерий сократимости — отношение dP/dt в фазе изометрического сокращения желудочка — и недоступен в клинических условиях, попытки оценить контрактильность миокарда по крутизне переднего фронта различных пульсовых волн (давления, линейной скорости потока, фотоплетизмограммы и др.) распространены широко [28].

Предваряя следующий раздел, отметим, что попытки в рамках этого же исследования с помощью изменений положения тела (постуральных тестов) смоделировать до начала анестезии реакцию кровообращения на кровопотерю, а после индукции — купировать выраженную гипотензию, не увенчались успехом. Ответ гемодинамики до анестезии на опускание ножного конца операционного стола на 30° полностью отличался от реакции на потерю объема на фоне общей анестезии сохранностью компенсаторного ответа сосудистого тонуса, а при развитии после индукции анестезии субкритической артериальной гипотензии подъем ножного конца стола на 45° не компенсировал ее, что подчеркивает необходимость решительного применения в таких ситуациях вазопрессорной поддержки [52].

6. Моделирование реакции кровообращения на объемную инфузию

Объемная инфузия остается одним из наиболее эффективных и популярных методов увеличения сердечного выброса (СВ). В то же время есть категории пациентов, у которых инфузия не вызывает роста СВ или даже приводит к его снижению с развитием острой сердечной недостаточности, причем анализ исходных показателей пред- и постнагрузки (разд. 2) не всегда позволяет их выделить. Возникает задача возможно более точного

прогнозирования ответа гемодинамики на нагрузку объемом, которая сводится к тому, чтобы надежно отличить тех пациентов, которые отреагируют на инфузию увеличением выброса (англ. Responders, отвечающие) от тех, кто ответит на нее иным образом (англ. Non-responders, не отвечающие).

В 1975 г. R.D. Weisel и соавт. [53] описали тест пробной инфузии (англ. Fluid challenge) — масштабируемую биомеханическую модель, предполагающую, что введение невысокой дозы жидкости вызывает небольшой по амплитуде ответ кровообращения той же направленности, что и последующая объемная инфузия. На протяжении нескольких десятилетий этот тест рассматривают в качестве „золотого стандарта“ прогноза ответа на объем, по которому поверяют все другие критерии [54]. Анализ многочисленных протоколов теста, представленных в литературе (табл. 1), привел нас, однако, к пониманию того факта, что полное отсутствие единообразия в выборе инфузионной среды, ее дозы и скорости введения, а также в оценке критериев ответа гемодинамики не позволяет считать пробную инфузию сколько-нибудь нормированным тестом и, следовательно, делает сомнительным сравнение результатов исследований. В последние десять лет, правда, наметилась конвергенция методик: наиболее часто у взрослых пациентов используется кристаллоидный раствор в фиксированном объеме 500 ml, вводимом менее чем за 20 min, положительным ответом считают рост выброса $\geq 15\%$ [55]. Однако обратимость прироста внутрисосудистого объема у пациентов с негативным ответом вызывает тем большие сомнения, чем выше доза пробной инфузии.

Поэтому продолжается поиск менее рискованных и более стандартизованных альтернатив. Одна из них — вариабельность ударного объема крови и его производных (в частности, пульсового АД) у пациентов на искусственной вентиляции легких без попыток самостоятельного дыхания: показано, что диапазон разброса величин показателей более 13% хорошо предсказывает ответ на пробную инфузию [54]. Физическое моделирование ответа выброса ЛЖ на переменную преднагрузку достигается здесь за счет фазного вытеснения крови из ограниченного объема легких ддуваемым в них газом [76]. Ненормированным условием теста, привносящим случайную ошибку, являются величины давлений в альвеолах на протяжении дыхательного цикла, от которых зависит амплитуда колебаний преднагрузки в процессе сердечно-легочного взаимодействия [77].

В 2002 г. в журнале „Chest“ появилась статья Т. Boulain, J.M. Achard, J.-L. Teboul и соавт. [78] с описанием простой альтернативы пробной инфузии: авторы предложили пробу с пассивным подъемом ног на 45° (англ. Passive leg rising, сокр. PLR). По существу, тест Тебуля, как его часто называют сегодня, стал развитием давней идеи использовать для лечения шока положение Тренделенбурга (F. Trendelenburg, 1885): пациента, находящегося в положении полусидя, при помощи функциональной кровати переводят в положение с поднятыми на

Таблица 1. Варианты выполнения и оценки результата теста пробной инфузии жидкости

Авторы, год [ссылка]	Пробная инфузия			Критерий ответа
	Раствор	Доза	Время	
Tousignant C.P. et al., 2000 [56]	ГЭК 6%	500 ml	15 min	$\Delta SBV \geq 20\%$
Berkenstadt H. et al., 2001 [57]		100 ml	2 min, через 5 min — повторно	$\Delta SBV \geq 5\%$
Wiesenack C. et al., 2003 [58]		7 ml/kg	7 min	Изменения CI, вариабельность SBV
Reuter D.A. et al., 2003 [59]		10 ml/BMI	5 min	$\Delta SBV \geq 5\%$
Kramer A. et al., 2004 [60]	Донорская кровь	500 ml	—	$\Delta CI \geq 12\%$
Van Tulder L. et al., 2005 [61]	ГЭК 6%	7 ml/kg	30 min	Рост скорости потребления глюкозы
Monnet X. et al., 2005 [62]	NaCl 0.9%	500 ml	10 min	Δ потока крови в аорте > 15%
Preisman S. et al., 2005 [63]	Желатин 3.5%	250 ml	5–7 min	$\Delta SBV \geq 15\%$
Tokuda Y. et al., 2007 [64]	Альбумин 5%; СЗП; ГЭК 6%	480–500 ml	30–60 min	$\Delta SBV \geq 10\%$
Osman D. et al., 2007 [65]	ГЭК 6%	500 ml	20 min	$\Delta CI \geq 15\%$
Mahjoub Y. et al., 2012 [66]	NaCl 0.9%		$\Delta SBV \geq 15\%$	
Soliman R.A. et al., 2015 [67]	ГЭК 6%		10 min	$\Delta CI \geq 15\%$
Airapetian N. et al., 2015 [68]	NaCl 0.9%		15 min	$\Delta CO \geq 10\%$
Xu B. et al., 2017 [69]		250 ml	10 min	$\Delta SBV \geq 10\%$
Pouska J. et al., 2018 [70]		5 ml/kg	20 min	$\Delta SI \geq 15\%$
Si X. et al., 2018 [71]	Альбумин	250 ml	30 min	
Gavaud A. et al., 2019 [72]	NaCl 0.9%	500 ml	15 min	$\Delta CO \geq 15\%$
Dépret F. et al., 2019 [73]			10 min	$\Delta CI \geq 15\%$
Beurton A. et al., 2019 [74]				$\Delta CI \geq 15\%$
Taccheri T. et al., 2021 [75]				$\Delta CI \geq 10\%$

Примечание. ГЭК — гидроксиптилкрахмал; СЗП — свежемороженная плазма; BMI (Body Mass Index) — индекс массы тела, $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$; SBV (Stroke Blood Volume) — ударный объем крови; CO (Cardiac Output) — сердечный выброс; CI — сердечный индекс; SI (Shock Index) — ударный индекс.

45° нижними конечностями и горизонтальной позицией туловища и головы (рис. 8). Такое изменение позы приводит к временному ограничению емкости вен и гравитационной аутооттрансфузии 300–500 ml крови из нижних конечностей в нижнюю полую вену, правое сердце и малый круг [79,80]. Преднагрузка растет без использования искусственных инфузионных растворов, а физиологические изменения проходящие и легко обратимы возвратом пациента в исходное положение, что исключает риск перегрузки жидкостью. Легко воспроизводимый PLR-тест не лишен, однако, и недостатков: он также не имеет пока стандартизованного протокола (табл. 2), редко выполняем в операционной, противопоказан при тромбозе глубоких вен ног, черепно-мозговой травме,

внутрибрюшной гипертензии, а оценка его результата требует того или иного метода измерения выброса.

Между тем технически простая, безопасная и стандартизованная биомеханическая модель ответа гемодинамики на объемную инфузию представляется для врача сегодня важным „инструментом на каждый день“. Документированная многочисленными работами линейная зависимость между ударным объемом крови и пульсовым АД с коэффициентом пропорциональности, определяемым текущим значением импеданса сосудистой системы [28], позволяет надеяться на возможность надежной идентификации роста УОК по увеличению пульсового АД, измеренного доступным и неинвазивным осциллометрическим методом.

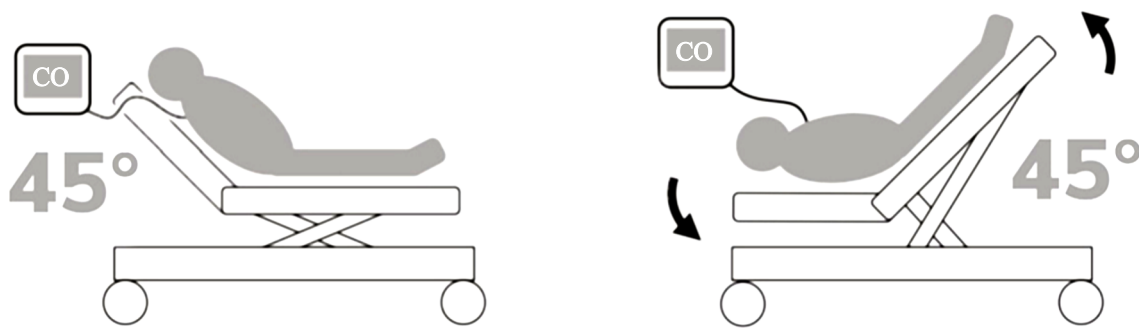


Рис. 8. Схема выполнения теста пассивного подъема ног с помощью функциональной кровати. CO — Cardiac output, сердечный выброс (рисунок из публикации Monnet X. et al., 2006 [82]).

Таблица 2. Варианты выполнения и оценки результата теста пассивного подъема ног

Авторы, год [ссылка]	Исходное положение головы и туловища/подъем ног	Оценка ответа	Критерий ответа
Lafanechère A. et al., 2006 [81]	0°_/45°	Максимум за 4 min	$\Delta CI \geq 15\%$
Monnet X. et al., 2006 [82]	45° ∨ 45°	Максимум за 5 min	$\Delta CI \geq 15\%$
Maizel J. et al., 2007 [83]	0°_/30°	Через 2 min	ΔCO или $\Delta SBV \geq 12\%$
Biais M. et al., 2009 [84]	45° ∨ 45°	Максимум за 1.5 min	$\Delta SBV 15\%$
Benomar B. et al., 2010 [85]	45° ∨ 45°	Максимум за 10 min	$\Delta CI \geq 9\%$
Lakhal K. et al., 2010 [86]	0°_/30°	Через 1 min	$\Delta CI \geq 10\%$
Preau S. et al., 2010 [87]	30° ∨ 45°	Через 5 min	$\Delta SBV \geq 15\%$
Guinot P.G. et al., 2011 [88]	45° ∨ 45°	Максимум за первые 5 дыхательных циклов	$\Delta SBV \geq 15\%$
Dong Z.Z. et al., 2012 [89]	45° ∨ 45°	Через 2 min	$\Delta SBV \geq 15\%$
Monge Garcia M.I. et al., 2012 [90]	45° ∨ 45°	Максимум за 5 min	$\Delta CO \geq 15\%$
Kupersztych-Hagege E. et al., 2013 [91]	45° ∨ 45°	Максимум за 6 min	$\Delta CI \geq 15\%$
Marik P.E. et al., 2013 [92]	45° ∨ 45°	Максимум за первые 3 дыхательных цикла	$\Delta SBV \geq 10\%$
Silva S. et al., 2013 [93]	45° ∨ 45°	Максимум за 6 min	$\Delta CI \geq 15\%$
Kang W.S. et al., 2014 [94]	0°_/45°	Максимум за 5 min	$\Delta CO \geq 7\%$
Yu T. et al., 2015 [95]	45° ∨ 45°	Максимум за 1 min	$\Delta CI \geq 10\%$
Giraud R. et al., 2021 [96]	45° ∨ 45°	Максимум за 1 min	Δ интеграла линейной скорости потока в аорте $\geq 15\%$

7. Контроль состоятельности хирургического гемостаза

Предельно простым и прагматичным примером модели можно считать давно известный в практике тест на надежность окончательной остановки хирургом кровотечения (гемостаза) в операционной ране. Действительно, нередко возникает потенциально опасная ситу-

ация: контроль гемостаза хирург осуществляет перед завершением операции в тот момент, когда анестезия еще достаточно глубока, а травматичность манипуляций с тканями минимальна, что отражается в нормальном или субнормальном уровне АД. Поскольку именно АД, а не сердечный выброс, определяет кровоточивость сосудов в ране [97,98], хирург в этот момент не видит потенциальных источников кровотечения. Но когда в

результате восстановления сознания, глоточных и гортанных рефлексов, реакции на эндотрахеальную трубку, мышечной дрожи и т.д. АД повышается, не перевязанные своевременно сосуды начинают кровоточить, требуя подчас повторной хирургической ревизии раны.

Решение известно из практики — это гемодинамическая проба на состоятельность хирургического гемостаза, заключающаяся в кратковременном подъеме АД выше рабочего уровня внутривенным введением вазопрессора. Этот прием применяют в нейрохирургии, оториноларингологии, абдоминальной хирургии и других разделах оперативной медицины. Однако, к нашему удивлению, мы не обнаружили упоминаний о нем в литературе. Метод сопряжен с очевидным риском, а между тем никем не доказана его эффективность и никогда не публиковался единообразный протокол, необходимый в подобных ситуациях.

Часто пользуясь гемодинамической пробой, авторы решили сформировать и отработать безопасный алгоритм ее выполнения, а затем на его основе проверить эффективность пробы. Предложенный и опубликованный протокол [99] включает правила отбора пациентов и выполнения пробы, предусматривающей медленное внутривенное введение 250–500 μg фенилэфрина (мезатон). Апробацию протокола провели на материале из 54 пациентов Санкт-Петербургского центра эндокринной хирургии (профессор А.Ф. Романчишен), оперированных под общей анестезией по поводу токсического зоба в 2009–2010 гг. Наиболее частой операцией была тиреоидэктомия (37 наблюдений), 11 пациентам выполнили субтотальную резекцию железы, гемитиреоидэктомия произведена в шести случаях. В контрольную группу, где гемодинамическая проба не проводилась, включили 35 пациентов, сравнимых с основной группой по демографическим показателям, диагнозам основной и сопутствующей патологии и структуре вмешательств. Всем пациентам осуществляли мониторинг пульсоксиметрии, ЧСС и АД — неинвазивным осциллометрическим методом — мониторами Life Scope (Nihon Kohden, Япония) или M69 (Biolight, КНР).

В исследуемой группе в результате проведения гемодинамической пробы на момент окончательного гемостаза систолическое АД составило $180 \pm 13.6 \text{ mm Hg}$, диастолическое — $105 \pm 9.2 \text{ mm Hg}$, ЧСС — $54.4 \pm 8.4 \text{ min}^{-1}$, в то время как в контрольной — $123 \pm 12.7 \text{ mm Hg}$, $84.7 \pm 8.3 \text{ mm Hg}$ и $86 \pm 16 \text{ min}^{-1}$ соответственно (для всех трех параметров $P < 0.001$). Дополнительные затраты времени хирурга на коррекцию гемостаза при выполнении пробы составили около 3 min. Эффект применения пробы оценивали спустя сутки после операции по суммарному объему отделяемого по активной дренажной системе. В основной группе он оказался в 2–3 раза меньше, чем в контрольной — $25.3 \pm 12 \text{ ml}$ против $53.4 \pm 22.8 \text{ ml}$ ($P < 0.0001$). Кровотечений из ложа удаленной железы, потребовавших ревизии, у пациентов исследуемой группы не было,

тогда как в контрольной зарегистрировано два кровотечения — в объеме 150 ml спустя 6 h после субтотальной резекции железы и в объеме около 500 ml спустя 20 h после тиреоидэктомии. Ретроспективный анализ наркозных карт показал, что гемостаз в обоих случаях проводили при уровне АД 120–130/80 mm Hg [100].

Таким образом, гемодинамическая проба на этапе контроля хирургического гемостаза позволяет достоверно снизить объем кровопотери в ближайший послеоперационный период и, в конечном итоге, уменьшить риск жизнеопасного кровотечения после операций на щитовидной железе по поводу токсических форм зоба. Однако гидравлическая проба потенциально небезопасна, и потому требует тщательного подхода к отбору пациентов, особого внимания врача и соблюдения строгого протокола, вариант которого нами опубликован.

8. Титрование оптимального уровня конечно-экспираторного давления

В противоположность предыдущему предельно простому примеру, в основе этого подхода, подробно описанного в наших работах [76,101,102], лежит более сложная биомеханика формирования площади диффузионной поверхности легких. Последняя по мере роста давления в альвеолах до известного предела увеличивается за счет раскрытия закрытых альвеол, но затем начинает снижаться за счет вытеснения интраальвеолярным давлением кровотока из капилляров, оплетающих вентилируемые альвеолы. Порог и скорость этого снижения зависят от степени заполнения емкости сосудов малого круга. В итоге анализ динамики поглощения кислорода и выделения углекислого газа легкими по мере изменения величин давления в конце дыхательного цикла при механической вентиляции легких позволяет сегодня подбирать оптимальный баланс между сопряжением вентиляции с перфузией и волевым статусом пациента.

Заключение

Идея прогнозирования опасных реакций систем на основе моделирования их ответов на слабые возмущения, подобные по физической природе, казалось бы, лежит на поверхности. Тем не менее в клинической биомеханике кровообращения она получила развитие только в последние десятилетия. Но и сегодня для многих дестабилизирующих гемодинамику воздействий простых, надежных и безопасных (неинвазивных) моделей пока не создано — например, нет такой модели для вызывающего внутрибрюшную гипертензию карбоксиперитонеума при лапароскопических операциях, не разработан надежный тест на возможность радикального устранения больших вентральных грыж, ждет своих исследователей возможность полностью неинвазивной оценки результата теста Тебуля и т.д. Еще многое предстоит сделать в этом

направлении для того, чтобы целенаправленное функциональное исследование пациентов перед операцией и анестезией давало совершенно конкретные тактические рекомендации по функциональной операбельности, выбору методов анестезии и интенсивной терапии, биофизическому „титрованию“ наших воздействий на органы и системы, нередко довольно грубых. Если настоящий обзор будет способствовать такому развитию, авторы сочтут свою задачу выполненной.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] В.С. Михалевич (ред.). *Словарь по кибернетике*. Изд. 2-е. (Главная редакция УЭС им. М.П. Бажана, Киев, 1989)
- [2] А.П. Зильбер. *Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии* (Медицина, М., 1984)
- [3] F.-J. Kretz, J. Schäffer, T. Terboven. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. 6te Aufl. (Springer, 2016)
- [4] В.А. Штанге. Русский врач, **3**, 73 (1914).
- [5] И.С. Чуб, А.В. Милькова, Н.С. Елисева. Бюллетень физиологии и патологии дыхания, **52**, 8 (2014).
- [6] D.T. Mangano. *Preoperative Assessment*. In: *Cardiac Anesthesia*. Ed. by J.A. Kaplan. (Orlando, 1987), p. 341–348.
- [7] Г.А. Рябов. *Гипоксия критических состояний* (Медицина, М., 1988)
- [8] W.C. Shoemaker, E.S. Montgomery, E. Kaplan, D.H. Elwyn. *Arch Surg*, **106**(5), 630 (1973). DOI: 10.1001/archsurg.1973.01350170004003
- [9] П.Д. Горизонтов, Н.Н. Сиротинин (ред.). *Патологическая физиология экстремальных состояний* (Медицина, М., 1973)
- [10] В.С. Новиков, В.В. Гаранчук, Е.Б. Шустов. *Физиология экстремальных состояний* (Наука, СПб, 1998)
- [11] М.В. Пригородов, Д.В. Садчиков. Саратовский научно-медицинский журнал, **5**(3), 333 (2009).
- [12] К.М. Лебединский, А.Е. Карелов, О.В. Лебединская, Г.Г. Бестаев, Д.А. Шевкуленко. *Влияние анестезии и операции на кровообращение*. В кн.: *Кровообращение и анестезия* (Человек, СПб, 2015), с. 445–564.
- [13] М. Варгофский. Модели. *Репрезентация и научное понимание*. Пер. с англ. (Прогресс, М., 1988)
- [14] Б.И. Ткаченко, Г.Ф. Султанов. *Изменения внешней температуры*. В кн.: *Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения* (Л., 1986), с. 409–457.
- [15] M. Hirose, T.Y. Chun, M. Tobita. *Acta Anaesth Scand.*, **39**, 891 (1995).
- [16] M. Cecconi, D. De Backer, M. Antonelli, R. Beale, J. Bakker, C. Hofer, R. Jaeschke, A. Mebazaa, M.R. Pinsky, J.L. Teboul, J.L. Vincent, A. Rhodes. *Intensive Care Med.*, **40**(12), 1795 (2014). DOI: 10.1007/s00134-014-3525-z
- [17] J. Van Hemelrijck, P. Waets, H. Van Aken. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, **7**, 273 (1993).
- [18] A.J. Hill, R.O. Feneck, R.K. Walesby. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, **7**, 279 (1993).
- [19] В.А. Лишук. *Математическая теория кровообращения* (Медицина, М., 1991)
- [20] Б. Фолков, Э. Нил. *Кровообращение*. Пер. с англ. (Медицина, М., 1976)
- [21] L. Meng, W. Yu, T. Wang, L. Zhang, P.M. Heerdt, A.W. Gelb. *Hypertension*, **72**(4), 806 (2018). DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11688
- [22] К.М. Лебединский, Ю.В. Михалева. *Systemic Arterial Pressure*. In: *Advanced Hemodynamic Monitoring*. Eds. M.Yu. Kirov, V.V. Kuzkov, B. Saugel (Springer, 2022), p. 11–22.
- [23] K. Bornstein, B. Long, A.D. Porta, G. Weinberg. *Am. J. Emerg. Med.*, **39**, 168 (2021). DOI: 10.1016/j.ajem.2020.08.103
- [24] К. Каро, Т. Педли, Р. Шротер, У. Сид. *Механика кровообращения*. Пер. с англ. (М., 1981)
- [25] К.М. Лебединский, А.И. Ленкин, А.Е. Карелов. *Cardiac Output: Physiological Background*. In: *Advanced Hemodynamic Monitoring*. Eds. M.Yu. Kirov, V.V. Kuzkov, B. Saugel (Springer, 2022), p. 41–50.
- [26] J.V. Tyberg, J.Ch. Bouwmeester, L.M. Burrowes, K.H. Parker, N.G. Shrive, J.-Jr. Wang. *Artery Res.*, **10**, 38 (2015). DOI: 10.1016/j.artres.2015.02.001
- [27] J.F. Nunn. *Applied Respiratory Physiology*. 2nd ed. (Butterworths, 1977)
- [28] К.М. Лебединский, С.Г. Парванян, И.С. Курапеев. *Основные понятия клинической физиологии кровообращения*. В кн.: *Кровообращение и анестезия* (Человек, СПб, 2015), с. 20–70.
- [29] О.В. Лиссова. *Система экспериментальных данных по саморегуляции сердечного выброса*. В сб.: *Физиология сердечного выброса* (Наукова думка, К., 1970), с. 67–71.
- [30] В.А. Лишук. *Основные свойства саморегуляции насосной функции сердца*. В сб.: *Физиология сердечного выброса* (Наукова думка, К., 1970), с. 26–36.
- [31] C.W. Herndon, K. Sagawa. *Am. J. Physiol.*, **217**, 65 (1969).
- [32] Л.Л. Орлов, А.М. Шилов, Г.Е. Ройтберг. *Сократительная функция и ишемия миокарда* (Наука, М., 1987)
- [33] G.W. Mergner, A.L. Stolte, W.B. Frame. *Anesth. Analg.*, **78**, 37 (1994).
- [34] J. Reynard, J. Reynolds, P. Stevenson. *Practical Patient Safety* (Oxford, OUP, 2009)
- [35] A. Adams. *The Meaning of Risk*. In: *Anaesthesia for the High Risk Patient*. Ed. I. McConachie. (Greenwich Medical Media Ltd., London–San Francisco, 2002), p. 239–247.
- [36] L. Tritapepe. *Minerva Anesthesiol.*, **79**(9), 978 (2013).
- [37] E. Futier, J.Y. Lefrant, P.G. Guinot, T. Godet, E. Lorne, P. Cuvillon. *JAMA*, **318**(14), 1346 (2017). DOI: 10.1001/jama.2017.14172
- [38] C.C. Cheung, A. Martyn, N. Campbell. *Am. J. Med.*, **128**(5), 532 (2015). DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.11.030
- [39] V. Salmasi, K. Maheshwari, D. Yang. *Anesthesiology*, **126**(1), 47 (2017).
- [40] M. Wijnberge, B.F. Geerts, L. Hol, N. Lemmers, M.P. Mulder, P. Berge, J. Schenk, L.E. Terwindt, M.W. Hollmann, A.P. Vlaar, D.P. Veelo. *JAMA*, **17**, 323 (11), 1052 (2020). DOI: 10.1001/jama.2020.0592
- [41] A. Šribar, I.S. Jurinjak, H. Almahariq, I. Bandić, J. Matošević, J. Pejić, J. Peršec. *BMC Anesthesiol.*, **23**, 101 (2023). DOI: 10.1186/s12871-023-02069-1
- [42] К.М. Лебединский, Д.А. Шевкуленко. *Анестезиология и реаниматология*, **4**, 23 (2005).

- [43] R.L. Carpenter, R.A. Caplan, D.L. Brown, C. Stephenson, R. Wu. *Anesthesiology*, **76**, 906 (1992).
- [44] A.F. McCrae, J.A. Wildsmith. *BJA*, **70**, 672 (1993).
- [45] K.M. Lebedinskii, D. Shevkulenko, V. Stadler. Abstracts of the 2nd *International Baltic Congress of Anaesthesiology and Intensive Care* (Tallinn, 2006), p. 22.
- [46] В.В. Стадлер. *Казанский медицинский журнал*, **89**(5), 710 (2008).
- [47] В.В. Стадлер, Л.В. Шаплыгин, М.О. Воздвиженский, И.П. Быковец. *Медицинский вестник Башкортостана*, **8**(2), 320 (2013).
- [48] Н.Н. Крюков, И.Г. Труханова, В.В. Стадлер. Патент РФ № 2417739 С1, 10.05.2011. Заявка № 2009139574/14 от 26.10.2009
- [49] Н.Н. Крюков, И.Г. Труханова, В.В. Стадлер. Патент РФ № 2428103 С2, 10.09.2011. Заявка № 2009139572/14 от 26.10.2009
- [50] Т. Гринхальх. *Основы доказательной медицины*. Пер. с англ. (ГЭОТАР-МЕД, М., 2024)
- [51] М.Г. Егоров, К.М. Лебединский. Патент РФ № 2613564 С1, 17.03.2017. Заявка № 2015151768 от 02.12.2015
- [52] К.М. Лебединский, В.А. Мазурок, А.Е. Карелов, А.Н. Галустян, А.А. Казанцева, А.А. Триацкий, С.В. Оболенский. *Гемодинамические осложнения операции и анестезии*. В кн.: *Кровообращение и анестезия* (Человек, СПб, 2015), с. 565–698.
- [53] R.D. Weisel, L. Vito, R.C. Dennis, R.L. Berger, H.B. Hechtman. *Am. J. Surg.*, **129**(4), 449 (1975). DOI: 10.1016/0002-9610(75)90191-9
- [54] К.М. Лебединский, Ю.Б. Михалева, И.С. Курапеев. *Оценка преднагрузки сердца: эволюция методов и развитие представлений*. В кн.: *Кровообращение и анестезия* (Человек, СПб, 2015), с. 399–415.
- [55] A. Messina, L. Calabrò, L. Pugliese, A. Lulja, A. Sopuch, D. Rosalba, E. Morengi, G. Hernandez, X. Monnet, M. Cecconi. *Crit. Care*, **26**(1), 186 (2022). DOI: 10.1186/s13054-022-04056-3
- [56] C.P. Tousignant, F. Walsh, C.D. Mazer. *Anesth. Analg.*, **90**(2), 351 (2000). DOI: 10.1097/0000539-200002000-00021
- [57] H. Berkenstadt, N. Margalit, M. Hadani, Z. Friedman, E. Segal, Y. Villa, A. Perel. *Anesth. Analg.*, **92**(4), 984 (2001). DOI: 10.1097/0000539-200104000-00034
- [58] C. Wiesenack, C. Prasser, G. Rödiger, C. Keyl. *Anesth. Analg.*, **96**(5), 1254 (2003). DOI: 10.1213/01.ANE.0000053237.29264.01
- [59] D.A. Reuter, J. Bayerlein, M.S. Goepfert, F.C. Weis, E. Kilger, P. Lamm, A.E. Goetz. *Intensive Care Med.*, **29**(3), 476 (2003). DOI: 10.1007/s00134-003-1649-7
- [60] A. Kramer, D. Zygun, H. Hawes, P. Easton, A. Ferland. *Chest.*, **126**(5), 1563 (2004). DOI: 10.1378/chest.126.5.1563
- [61] L. van Tulder, B. Michaeli, R. Chioloro, M.M. Berger, J.P. Revelly. *Anesth. Analg.*, **101**(4), 1089 (2005). DOI: 10.1213/01.ane.0000167769.84459.b7
- [62] X. Monnet, M. Rienzo, D. Osman, N. Anguel, C. Richard, M.R. Pinsky, J.L. Teboul. *Intensive Care Med.*, **31**(9), 1195 (2005). DOI: 10.1007/s00134-005-2731-0
- [63] S. Preisman, S. Kogan, H. Berkenstadt, A. Perel. *Br. J. Anaesth.*, **95**(6), 746 (2005). DOI: 10.1093/bja/aci262
- [64] Y. Tokuda, M.H. Song, N. Mabuchi, A. Usui, Y. Ueda. *Circ. J.*, **71**(9), 1408 (2007). DOI: 10.1253/circj.71.1408
- [65] D. Osman, C. Ridet, P. Ray, X. Monnet, N. Anguel, C. Richard, J.L. Teboul. *Crit. Care Med.*, **35**(1), 64 (2007). DOI: 10.1097/01.CCM.0000249851.94101.4F
- [66] Y. Mahjoub, H. Benoit-Fallet, N. Airapetian, E. Lorne, M. Levrard, A.A. Seydi, N. Amennouche, M. Slama, H. Dupont. *Intensive Care Med.*, **38**(9), 1461 (2012). DOI: 10.1007/s00134-012-2618-9
- [67] R.A. Soliman, S. Samir, A. el Naggat, K. el Deheli. *Egypt. J. Critical Care Med.*, **3**(1), 9 (2015). DOI: 10.1016/j.ejccm.2015.02.002
- [68] N. Airapetian, J. Maizel, O. Alyamani, Y. Mahjoub, E. Lorne, M. Levrard, N. Ammenouche, A. Seydi, F. Tinturier, E. Lobjoie, H. Dupont, M. Slama. *Crit. Care*, **19**, 400 (2015). DOI: 10.1186/s13054-015-1100-9
- [69] B. Xu, X. Yang, C. Wang, W. Jiang, L. Weng, X. Hu, J. Peng, B. Du. *J. Crit. Care*, **38**, 13 (2017). DOI: 10.1016/j.jccr.2016.09.030
- [70] J. Pouska, V. Tegl, D. Astapenko, V. Cerny, C. Lehmann, J. Benes. *Biomed. Res Int.*, **2018**, 8925345 (2018). DOI: 10.1155/2018/8925345
- [71] X. Si, D.Y. Cao, J. Chen, J.F. Wu, Z.M. Liu, H.L. Xu, M.Y. Chen, Y.J. Liu, X.D. Guan. *Chin. Med. J. (Engl.)*, **131**(3), 253 (2018). DOI: 10.4103/0366-6999.223841
- [72] A. Gavaud, L.S. Nguyen, A. Caubel, G. Grillet, E. Donal, G. Belliard. *Crit. Care Med.*, **47**(4), e310 (2019). DOI: 10.1097/CCM.0000000000003642
- [73] F. Dépret, M. Jozwiak, J.L. Teboul, J.E. Alphonsine, C. Richard, X. Monnet. *Crit. Care Med.*, **47**(2), e96 (2019). DOI: 10.1097/CCM.0000000000003522
- [74] A. Beurton, J.-L. Teboul, F. Gavelli, F.A. Gonzalez, V. Giroto, L. Galarza, N. Anguel, C. Richard, X. Monnet. *Crit. Care*, **23**(1), 19 (2019). DOI: 10.1186/s13054-019-2306-z
- [75] T. Taccheri, F. Gavelli, J.L. Teboul, R. Shi, X. Monnet. *Crit. Care*, **25**(1), 110 (2021). DOI: 10.1186/s13054-021-03515-7
- [76] Р.Ю. Овсянников, Т.А. Громова, В.А. Молошнев, А.Н. Коваленко, К.М. Лебединский. *ЖТФ*, **92**(7), 1004 (2022).
- [77] C. Lai, R. Shi, A. Beurton, F. Moretto, S. Ayed, N. Fage, F. Gavelli, A. Pavot, M. Dres, J.L. Teboul, X. Monnet. *Crit. Care*, **27**(1), 136 (2023). DOI: 10.1186/s13054-023-04424-7
- [78] T. Boulain, J.M. Achard, J.L. Teboul, C. Richard, D. Perrotin, G. Ginies. *Chest.*, **121**(4), 1245 (2002). DOI: 10.1378/chest.121.4.1245
- [79] А.П. Зильбер. *Операционное положение и обезболивание* (Петрозаводск, 1961)
- [80] Л.И. Осадчий. *Работа сердца и тонус сосудов* (Наука, Л., 1975)
- [81] A. Lafanechère, F. Pène, C. Goulenok, A. Delahaye, V. Mallet, G. Choukroun, J.D. Chiche, J.P. Mira, A. Cariou. *Crit. Care*, **10**(5), R132 (2006). DOI: 10.1186/cc5044
- [82] X. Monnet, M. Rienzo, D. Osman, N. Anguel, C. Richard, M.R. Pinsky, J.L. Teboul. *Crit. Care Med.*, **34**(5), 1402 (2006). DOI: 10.1097/01.CCM.0000215453.11735.06
- [83] J. Maizel, N. Airapetian, E. Lorne, C. Tribouilloy, Z. Massy, M. Slama. *Intensive Care Med.*, **33**(7), 1133 (2007). DOI: 10.1007/s00134-007-0642-y
- [84] M. Biais, L. Vidil, P. Sarabay, V. Cottenceau, P. Revel, F. Sztark. *Crit. Care*, **13**(6), R195 (2009). DOI: 10.1186/cc8195
- [85] B. Benomar, A. Ouattara, P. Estagnasie, A. Brusset, P. Squara. *Intensive Care Med.*, **36**(11), 1875 (2010). DOI: 10.1007/s00134-010-1990-6

- [86] K. Lakhali, S. Ehrmann, I. Runge, D. Benzekri-Lefèvre, A. Legras, P.F. Dequin, E. Mercier, M. Wolff, B. Règnier, T. Boulain. *Intensive Care Med.*, **36** (6), 940 (2010). DOI: 10.1007/s00134-010-1755-2
- [87] S. Prèau, F. Saulnier, F. Dewavrin, A. Durocher, J.L. Chagnon. *Crit Care Med.*, **38** (3), 819 (2010). DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c8fe7a
- [88] P.G. Guinot, E. Zogheib, M. Detave, M. Moubarak, V. Hubert, L. Badoux, E. Bernard, P. Besserve, T. Caus, H. Dupont. *Crit Care*, **15** (5), R216 (2011). DOI: 10.1186/cc10451
- [89] Z.Z. Dong, Q. Fang, X. Zheng, H. Shi. *World J. Emerg. Med.*, **3** (3), 191 (2012). DOI: 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2012.03.006
- [90] M.I. Monge García, A. Gil Cano, M. Gracia Romero, R. Monterroso Pintado, V. Pérez Madueño, J.C. Díaz Monrové. *Ann Intensive Care*, **2**, 9 (2012). DOI: 10.1186/2110-5820-2-9
- [91] E. Kupersztych-Hagege, J.L. Teboul, A. Artigas, A. Talbot, C. Sabatier, C. Richard, X. Monnet. *Br. J. Anaesth.*, **111** (6), 961 (2013). DOI: 10.1093/bja/aet282
- [92] P.E. Marik, A. Levitov, A. Young, L. Andrews. *Chest.*, **143** (2), 364 (2013). DOI: 10.1378/chest.12-1274
- [93] S. Silva, M. Jozwiak, J.L. Teboul, R. Persichini, C. Richard, X. Monnet. *Crit. Care Med.*, **41** (7), 1692 (2013). DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a2323
- [94] W.S. Kang, S.H. Kim, S.Y. Kim, C.S. Oh, S.A. Lee, J.S. Kim. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **148** (6), 3139 (2014). DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.103
- [95] T. Yu, X. Peng, L. Liu, Li Q, Y. Huang, F. Guo, Y. Yang, H. Qiu. *J. Surg. Res.*, **193** (2), 849 (2015). DOI: 10.1016/j.jss.2014.08.050
- [96] R. Giraud, B. Vujovic, B. Assouline, I. Neto Silva, K. Bendjelid. *Physiol. Rep.*, **9** (17), e15012 (2021). DOI: 10.14814/phy2.15012
- [97] M. Sivarajan, D.W. Amory, G.B. Everett. *Anesth. Analg.*, **59**, 203 (1980).
- [98] N.E. Sharrock, R. Mineo, G. Go. *Reg. Anesth.*, **18**, 24 (1993).
- [99] Г.Г. Бестаев, К.М. Лебединский, В.П. Земляной. *Вестник интенсивной терапии*, **5**, 63 (2010).
- [100] Г.Г. Бестаев, В.П. Земляной, А.Ф. Романчишен, К.М. Лебединский. *Эфферентная терапия*, **16** (2), 55 (2010).
- [101] Р.Ю. Овсянников, К.М. Лебединский. *Общая реаниматология*, **18** (6), 50 (2022). DOI:10.15360/1813-9779-2022-6-50-58
- [102] Р.Ю. Овсянников, К.М. Лебединский. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*, **4**, 36 (2022). DOI: 10.21320/1818-474X-2022-4-36-43