

Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Маневский Андрей Александрович

**Стратификация инфузионной терапии и инотропной поддержки  
на основании индекса доставки кислорода у хирургических больных  
во время больших абдоминальных операций**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Специальность: 14.01.20 - Анестезиология и реаниматология  
(медицинские науки)

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
С.В. Свиридов

Москва - 2019

## Оглавление

	Стр.
Введение	3
Глава 1. Проблемы оптимизации центральной гемодинамики во время операций высокого риска (обзор литературы)	11
1.1. Значимость периоперационного, и в особенности интраоперационного ведения пациентов высокого операционно-анестезиологического риска	11
1.2. Терапия, направленная на достижение заданных параметров	12
1.3. Проблемы обеспечения оксигенации тканей	13
1.4. Подходы к оптимизации центральной гемодинамики	16
1.5. Возможности и ограничения инфузионной терапии	29
1.6. Современные оценки подхода достижения супранормальных параметров	36
Глава 2. Материалы и методы исследования	46
2.1. Общая характеристика исследуемых пациентов и дизайн исследования	46
2.2. Методы анестезии и тактика инфузионно-трансфузионной терапии	50
2.3. Используемые методы исследования	52
2.4. Методы статистической обработки результатов исследования	57
Глава 3. Анализ изменений гемодинамики и эффективности кровообращения во время операции	59
3.1. Особенности диагностики и коррекции гиповолемии и снижения сердечного индекса	59
3.2. Сравнение инфузионной и инотропной терапии	61
3.3. Оценка динамики доставки кислорода	63
3.4. Изменения тканевой перфузии	69
3.5. Мониторинг показателей возможной ишемии миокарда	72
Глава 4. Оценка течения ближайшего послеоперационного периода	74
4.1. Анализ изменений тканевой перфузии	74
4.2. Сравнение характеристик инфузионной и инотропной терапии	78
4.3. Особенности послеоперационных осложнений	83
Глава 5. Обсуждение полученных результатов	86
5.1. Гемодинамические показатели и инфузионная терапия, использование симпатомиметиков	86
5.2. Динамика транспорта кислорода	87
5.3. Показатели микроциркуляции и тканевой перфузии, безопасность использования положительных инотропных агентов и прессорных аминов	88
5.4. Динамика послеоперационного периода	90
Заключение	93
Выводы	97
Практические рекомендации	98
Список сокращений	100
Список литературы	102
Приложения	128
Список иллюстративного материала	128
Список таблиц	128

## **Введение**

### **Актуальность исследования**

Вопросы проведения инфузионной терапии (ИТ) у хирургических больных в периоперационном периоде, по-прежнему, являются предметом широкого обсуждения и дискуссий со стороны анестезиологов-реаниматологов и хирургов различных медицинских направлений [1, 3, 4, 10, 16, 17, 19, 39, 106, 147, 158, 186, 207].

Принципиальными аспектами изучения являются такие вопросы, как:

- выбор оптимальных компонентов ИТ с учетом клинической картины, возраста и функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) пациента [12, 30, 40, 52, 67, 143, 151, 168];

- проблема гипо-/гиперинфузии и развитие, связанных с ними интра-и послеоперационных соматических и хирургических осложнений [15, 20, 34, 54, 72, 195];

- комплексное регулирование проведения ИТ на основе динамического контроля ударного объема (УО, SV), сердечного выброса (СВ, CO), ряда расчетных показателей центральной гемодинамики (ЦГД) таких, как вариация ударного объема (ВУО, SVV), вариабельность пульсового давления (PPV), индекс вариабельности плетизмограммы (PVI) и других [8, 13, 27, 37, 67, 76, 120, 126, 132].

К сожалению, окончательных ответов на данные проблемные вопросы нет. Проводятся клинические и экспериментальные исследования, как у нас в стране, так и за рубежом [5, 26, 38, 77, 110, 140, 178, 196].

Современная медицина диктует необходимость индивидуального подхода к лечению, с учетом особенностей функционального состояния систем жизнеобеспечения каждого человека. С учетом того, что хирургические больные подвергаются различным по объему и травматизму оперативным вмешательствам, требующим детализации элементов интенсивной терапии на протяжении всего периоперационного периода, выбор периоперационной ИТ

играет ключевую роль, т.к. обеспечивает нормализацию не только макрогемодинамики, но и микродинамики, стабилизирует тканевой метаболизм, улучшает доставку и потребление кислорода [11, 14, 22, 62, 63, 107, 173].

### **Степень разработанности**

Значительные проблемы связаны с применением в периоперационном периоде при внекардиологических операциях вазопрессорных и инотропных препаратов. При отсутствии мониторинга УО, СВ, СИ, общего периферического сосудистого сопротивления и др., выбор данных групп лекарственных средств, как правило, определяется эмпирически анестезиологом-реаниматологом на основе личного опыта, стратегии клиники, данных литературы. К сожалению, выбор отдельных препаратов (вазопрессоров или инотропных средств) не основывается на данных параметров ЦГД, показателей доставки кислорода, что существенно [101, 111, 113].

Вызывает опасение, что использование прессорных аминов, помимо увеличения сократительной способности миокарда, приводит к ухудшению оксигенации периферических тканей за счет вазоконстрикции. Нарушение микроциркуляции и локальная гипоксия, в свою очередь, в абдоминальной хирургии могут приводить к несостоятельности анастомозов [28, 94, 192], но данные литературы противоречивы и требуют дополнительных исследований [47, 121, 124]. Аналогичное понимание складывается и по отношению к проведению так называемых «либеральной» и «рестриктивной» ИТ [6, 7, 56, 99, 118, 152].

В этой связи выбор качественного и количественного состава ИТ, темпа проведения ИТ, адекватного и своевременного проведения инотропной поддержки и назначения вазопрессорных препаратов для поддержания гемодинамики с учетом параметров ЦГД у хирургических больных во время обширных и травматичных абдоминальных операций представляется актуальным, что определило цель и задачи исследования.

**Цель исследования:** улучшить результаты лечения пациентов, путем интраоперационной оптимизации центральной гемодинамики и инфузионной терапии во время абдоминальных хирургических вмешательств высокого риска.

**Задачи исследования:**

1. Корректировать показатели ЦГД, назначение вазоактивных и инотропных средств, оптимизировать проведение инфузионной терапии (объемные и скоростные показатели) у хирургических больных во время плановых абдоминальных операций на основе расширенного интраоперационного мониторинга с непрерывной оценкой ударного объема, показателей вариабельности УО и доставки кислорода (ДК, DO<sub>2</sub>) (первая группа –Г1).

2. Провести анализ качественных и количественных показателей инфузионной терапии, частоты назначения вазоактивных и инотропных препаратов при проведении аналогичных по объему и травматизму операций с применением стандартных методов анестезиологического мониторинга (вторая группа – Г2).

3. Исследовать влияние коррекции интраоперационной центральной гемодинамики, проводимой под контролем метода непрерывного контурного анализа сердечного выброса, на динамику показателей тканевой перфузии – концентрацию лактата, дефицита оснований и ScvO<sub>2</sub>.

4. Провести сравнительный анализ частоты осложнений в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах у пациентов Г1 и Г2.

5. На основе полученных результатов исследования для практического здравоохранения разработать и предложить алгоритм проведения интраоперационной инфузионной терапии с учетом динамического мониторинга показателей вариабельности ударного объема (ВУО) и сердечного индекса при плановых абдоминальных операциях под общей анестезией.

### **Научная новизна исследования**

На основании полученных данных показано, что контроль гемодинамических показателей с применением метода непрерывного контурного анализа сердечного выброса позволяет выявить скрытую гиповолемию у больных, во время хирургических вмешательств высокого риска.

Установлено, что контроль показателей центральной гемодинамики позволяет дифференцированно подходить к составу и объему инфузионной терапии, а также назначению препаратов с положительным инотропным эффектом.

Определено, что потребность в вазопрессорной поддержке уменьшается при проведении инфузионной терапии под контролем метода непрерывного контурного анализа сердечного выброса.

Выявлена тесная зависимость показателей макроциркуляции и микроциркуляции с клиническими исходами заболевания.

### **Практическая значимость результатов исследования**

Проведенное исследование позволило обосновать, что коррекция центральной гемодинамики с использованием метода непрерывного контурного анализа сердечного выброса во время оперативного вмешательства приводит к благоприятному течению как ближайшего, так и отдаленного послеоперационного периода: снижается длительность пребывания в ОРИТ и частота «больших» послеоперационных осложнений, улучшаются отдаленные прогнозы у пациентов, перенесших хирургические вмешательства высокого риска.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Применение метода непрерывного контурного анализа сердечного выброса для мониторинга показателей центральной гемодинамики позволяет выявить скрытую гиповолемию, оптимизировать объем и состав инфузионной

терапии, своевременно назначить препараты с положительным инотропным эффектом.

2. Контроль показателей центральной гемодинамики при проведении анестезиологического пособия во время хирургических операций высокого риска позволяет снизить частоту применения симпатомиметиков в составе проводимой терапии.

3. Оптимизация инфузионной терапии во время оперативного вмешательства под контролем метода непрерывного контурного анализа сердечного выброса позволяет в большей степени сохранить тканевую перфузию.

4. Интраоперационная оптимизация центральной гемодинамики, проводимая под контролем метода непрерывного контурного анализа сердечного выброса, позволяет уменьшить частоту послеоперационных осложнений в ближайшем и отдаленном периоде.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Результаты получены автором с использованием современных методов исследования. Для анализа результатов привлечено значительное число литературных источников, как отечественных, так и иностранных. Достоверность полученных результатов определяется полнотой рассмотренного материала на современном научно-теоретическом уровне с использованием соответствующих методов статистического анализа. Итоговые результаты работы, изложенные в заключении, соотносятся с целью и задачами, сформулированными во введении и главах исследования.

### **Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение**

На основании материалов исследования сформированы протоколы ведения пациентов для отделений анестезиологии и реанимации ФГАУ

«Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты исследования используются при обучении практических врачей, ординаторов, интернов и студентов старших курсов ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

### **Методология и методы исследования**

Для получения результата, в исследовании использована совокупность современных общенаучных (теоретических и эмпирических) и специальных методов. Полное описание использованных специальных методов приводится в Главе 2.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены на:

- VI-ой Международной научной конференции SCIENCE4HEALTH2015, РУДН, г. Москва, 15 апреля 2015 г.;

- XI Международной (XX Всесоюзной) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ, г. Москва, 17 марта 2016 г.;

- конференции с международным участием «Проблемы и перспективы развития анестезиологии-реаниматологии и клинической токсикологии», г. Бухара, Узбекистан, 28-29 апреля, 2016 г.;

- семинаре «Современные методы терапии критических состояний, связанных с острой потерей крови и инфекционными осложнениями», г. Грозный, 24 мая 2016 г.;

- межрегиональной конференции «Актуальные вопросы анестезии и реаниматологии», г. Тамбов, 3-4 июня 2016 г.;

- Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 170-летию первого наркоза, г. Курск, 14 октября 2016 г.;

- II-ом Конгрессе военных анестезиологов, г. Москва, 2-3 ноября 2016 г.;



- IX Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», г. Москва, 23-25 ноября 2016 г.;

- IV Международном конгрессе «Профилактика и лечение метаболических нарушений и сосудистых заболеваний: междисциплинарный подход», 25 ноября 2016 г.;

- XVII Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов России, г. Санкт-Петербург, 28-30 сентября 2018 г.;

- XIX (выездной) сессии МНОАР, Голицыно, 2018 г.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в разработке протокола инфузионной и инотропной терапии под мониторингом параметров центральной гемодинамики и проведении анестезии у подавляющего большинства пациентов, включенных в исследование. Диссертант лично осуществлял сбор материала, анализ, обобщение, статистическую обработку и научную интерпретацию полученных результатов.

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии в проведении всех этапов исследования: от постановки задач и их клинической реализации до обсуждения результатов, представленных в научных публикациях и докладах, а также во внедрении результатов работы в клиническую практику.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности.**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.20 — Анестезиология и реаниматология (медицинские науки), а также области исследования, согласно пункту 1, — разработка и усовершенствование методов анестезии в специализированных разделах медицины.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано семь печатных работ, из них три - в журналах, включенных ВАК в перечень периодических изданий,

рекомендуемых к публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и содержит разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Указатель литературы включает 41 отечественный и 177 иностранных источников. Иллюстративный материал представлен в виде 27 таблиц, восьми рисунков и одной схемы.

## **Глава 1. Проблемы оптимизации центральной гемодинамики во время операций высокого риска (обзор литературы)**

### **1.1. Значимость периоперационного и, в особенности, интраоперационного ведения пациентов высокого операционно-анестезиологического риска**

Несмотря на успехи медицинской науки и значительное снижение в течение последних десятилетий заболеваемости и летальности, связанных с анестезиологическим пособием, вероятность возникновения послеоперационных осложнений остается высокой [123, 161, 195]. Наиболее часто они возникают у больных высокого операционно - анестезиологического риска: пожилого, старческого возраста, пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, с ограниченными сердечно - сосудистыми и респираторными резервами [102].

Хирургия высокого риска составляет лишь 12% от всех оказываемых анестезиологических пособий, и является причиной 80% смертей в периоперационный период [161]. Послеоперационный период оказывает большее влияние на выживаемость пациентов, нежели дооперационная оценка факторов риска [123]. Многоцентровые исследования предикторов выживаемости, опубликованные за период после 1990 года, были преимущественно ретроспективными, основаны на клинических базах данных, и, главным образом, построены на анализе дооперационных факторов риска. До настоящего времени отсутствуют исследования относительного вклада до- и послеоперационных факторов, определяющих выживаемость пациентов. Тем не менее, выявлено, что возникновение легочных осложнений в послеоперационном периоде снижает медиану выживаемости на 87%, а осложнения в области послеоперационной раны независимо снижают медиану выживаемости на 42%.

Послеоперационная заболеваемость в течение 30 дней существенно повышает показатели 5 - летней смертности. Осложнения, возникающие

непосредственно после операции, оказывают влияние на выживаемость не только в этом периоде: даже после видимого выздоровления, такие осложнения, как пневмония, раневая инфекция и легочная эмболия приводят к повышению смертности пациентов в отдаленные сроки [123]. В настоящее время данный феномен нуждается в объяснении.

Большое количество работ демонстрируют прямую взаимосвязь между развитием системного воспалительного ответа (SIRS) и рядом клинических факторов: продолжительностью и обширностью хирургического вмешательства [114, 150, 181], длительностью анестезии [137] и появлением ранних сердечных осложнений [97]. Как известно, к маркерам SIRS относят длительное повышение уровня цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10 и С-реактивного белка (СРБ). В то же время установлено, что повышенные уровни ИЛ-6 и СРБ связаны с развитием послеоперационного инфаркта миокарда [97], и могут являться его предикторами у бессимптомных пациентов [172]. Сердечно-сосудистые события, в свою очередь, являются известными причинами снижения выживаемости после хирургических операций. Таким образом, представляется обоснованным вопрос: «Является ли снижение выживаемости пациентов результатом послеоперационных осложнений, или незначительные осложнения являются лишь суррогатными маркерами какого-то другого процесса, определяющего снижение выживаемости?»

Независимо от ответа на этот вопрос, вышеприведенные факты диктуют настоятельную необходимость улучшения периоперационного и, в особенности, интраоперационного ведения пациента.

## **1.2. Терапия, направленная на достижение заданных параметров**

Разработка Swan, Ganz и их коллегами в 1970-х гг. способа катетеризации легочной артерии [95, 98, 193] привела к широкому распространению гемодинамического мониторинга у пациентов, находящихся в критическом состоянии [43, 52, 62, 79, 83, 96, 105, 142, 167, 183, 184, 201, 206, 213].

Целевыми критериями по умолчанию были приняты нормальные значения, наблюдаемые у выживших пациентов, однако регулярная регистрация показателей гемодинамики и кислородного транспорта, превышающих норму [52, 132, 184], привела к вопросу о реальных целевых параметрах. Идея о необходимости достижения супранормальных величин сердечного выброса, кислородного потока и потребления кислорода для увеличения выживаемости пациентов получила широкое распространение после публикации результатов крупного проспективного исследования Schoemaker с соавторами [185]. Эта идея стала основой терапии, направленной на достижение заданных параметров (goal-directed therapy). Как целевые, при этом рассматриваются показатели сердечного индекса  $> 4,5$  л/мин/м<sup>2</sup>, индекса потребления кислорода  $> 170$  мл/мин/м<sup>2</sup>, индекса доставки кислорода  $> 600$  мл/мин/м<sup>2</sup>.

### **1.3. Проблемы обеспечения оксигенации тканей**

Ранние работы Pflüger [164], Warburg и Kubowitz [210] показали, что в норме потребление кислорода в изолированной ткани не ограничено и регулируется лишь его доступностью (закон Pflüger) [125]. Аналогичная ситуация отмечается и в организме человека в целом. В состоянии покоя количество кислорода, доставляемое к любым тканям (за исключением мышцы сердца), является избыточным по отношению к потребностям, и его расход регулируется множеством факторов. Существует три фактора, обеспечивающих нормальное тканевое дыхание: емкость крови по отношению к кислороду и углекислому газу, состояние кровообращения и качество использования кислорода (способность к утилизации кислорода). Недостаточность одного из трех факторов компенсируется в определенной мере двумя другими факторами. При анемиях увеличивается скорость кровотока, так что даже при уменьшенной кислородной емкости крови ткани получают в единицу времени прежнее количество кислорода. При недостаточности кровообращения, когда скорость кровотока снижена, увеличивается использование кислорода тканями.

Кроме того, может возрасти кислородная емкость крови благодаря поступлению новых эритроцитов из депо и возникновению полиглобулии [21].

Многие авторы считают, что доступность кислорода является наиболее важным фактором, обеспечивающим тканевое дыхание [117, 131]. Другие исследователи подчеркивают, что отношение доступности кислорода и оксигенации тканей ни в коем случае не является простой зависимостью [18]. Иными словами, нельзя предполагать, что оксигенация ткани является адекватной, только исходя из нормальной концентрации кислорода в крови. Этому факту есть два объяснения: во-первых, оксигенация тканей зависит от парциального давления кислорода, плотности капилляров и потребления тканью кислорода, и лишь косвенным образом - от количества доступного кислорода. Так, анаэробные процессы в тканях выражены сильнее при гипоксемии, сопровождающейся снижением сердечного выброса, нежели при простой гипоксемии [131].

Кроме того, при различных патологических состояниях, в особенности при геморрагическом и септическом шоках, нарушается распределение кислорода на тканевом уровне [42, 187, 212]. Вследствие увеличения при данных процессах эффективного расстояния диффузии кислорода, тяжелая тканевая гипоксия может наблюдаться при нормальных и повышенных концентрациях кислорода в крови. Данный факт подтверждается также и клиническими исследованиями. В частности, Shoemaker с соавторами [184] показали, что у пациентов, выживших в ранней фазе гемодинамического шока, отмечены более высокие параметры доставки кислорода, однако не выявлено зависимости их выживаемости на более поздних стадиях шока от доставки кислорода. Более того, у некоторых пациентов, например у больных с портальной гипертензией [105], обнаруживается отрицательная корреляция доставки кислорода и прогноза болезни.

### **Показатели оксигенации тканей**

Одна из основных целей анестезиологического пособия – поддержание достаточной оксигенации тканей. Поскольку измерение оксигенации напрямую

невозможно, в настоящее время для её оценки используются три суррогатных параметра: сатурация гемоглобина в смешанной венозной крови; в крови центральной вены; а также уровень сывороточного лактата. Ни один из этих параметров не обладает высокой точностью, поскольку их значения значительно меняются при сопутствующих патологических процессах и лекарственных взаимодействиях [48, 88, 139, 163].

Используя сатурацию гемоглобина в смешанной венозной ( $SvO_2$ ) и в артериальной крови ( $SaO_2$ ), Donati с соавторами [86] предложили расчетный параметр потребления кислорода -  $O_2ERe$  (oxygen extraction ratio estimate).

Donati с соавторами использовали его в качестве суррогатного целевого параметра для группы пациентов, оперированных на органах брюшной полости. У этих больных во время анестезиологического сопровождения была выбран подход терапии, направленной на достижение заданных параметров. По мнению других исследователей [19], расчет  $O_2ERe$  возможен на основе сатурации гемоглобина как в крови центральной вены ( $ScvO_2$ ), так и в смешанной венозной крови ( $SvO_2$ ). Оба показателя особенно важны в режиме реального времени для оценки перфузии тканей и их метаболических потребностей. Кроме того, обе методики расчета  $O_2ERe$  позволяют рано выявлять нарушения кислородного баланса [86, 208].

У здоровых индивидуумов показатель  $ScvO_2$  варьирует от 70% до 80%, что говорит о том, что от 20% до 30% всей доставки кислорода ( $DO_2I$ ) потребляется тканями. При физической нагрузке, стрессе, болевом синдроме при нормальном компенсаторном ответе со стороны сердечно-сосудистой системы происходит повышение как сердечного выброса, так и  $O_2ERe$ . Очевидно, что повышение в таких случаях  $O_2ERe$  может приводить к незначительному снижению  $ScvO_2$  (даже без снижения  $DO_2I$ ). При патологических процессах или продолжительных стрессовых воздействиях (оперативное вмешательство, инфекция, травма), а также при наличии органной дисфункции, потребность в кислороде повышается значительно, а компенсаторные механизмы могут быть недостаточны для поддержания  $DO_2I$ .

В этих случаях снижение  $ScvO_2$  отражает недостаточность  $DO_2I$ , развитие тканевой гипоксии, переход на анаэробный метаболизм, с последующей клеточной смертью и органной дисфункцией [57, 208]. Donati с соавторами [86] смогли продемонстрировать, что оптимизация гемодинамики с целевыми значениями  $O_2ERe$  ниже 27% приводит к снижению частоты развития органной недостаточности в послеоперационном периоде и к уменьшению продолжительности госпитализации по сравнению с контрольной группой.

Сводный анализ физиологической и клинической значимости некоторых конечных точек (Таблица 1, стр. 17), используемых в подходе терапии, направленной на достижение заданных параметров, был представлен Trinooson и Gold [198].

#### **1.4. Подходы к оптимизации центральной гемодинамики**

##### **Методы гемодинамического мониторинга**

Следующим важным вопросом, стоящим перед анестезиологом, является выбор метода мониторинга гемодинамики.

Центральное венозное давление демонстрирует плохую корреляцию с объемом циркулирующей крови [166], поэтому не является адекватным параметром для диагностики гиповолемии. Что еще важнее, ЦВД не чувствительно к снижению сердечного выброса и развитию гипоперфузии тканей. Более того, изменения показателей центрального венозного давления после начала инфузионной терапии не позволяют сделать каких-либо выводов относительно изменения ударного объема или сердечного выброса [118]. В настоящее время уже никто не оспаривает тот факт, что измерение центрального венозного давления не является адекватной мерой для оценки гемодинамики пациента и управления инфузионной терапией.

Поскольку сердечный выброс главным образом определяется вариабельностью метаболических потребностей тканей, эффективность гемодинамической поддержки лучше всего определяется с помощью мониторинга сердечного выброса. В клинике предложено множество различных методов гемодинамического мониторинга в реальном времени.



Таблица 1 - Физиологическая и клиническая значимость некоторых конечных точек, используемых в стратегиях терапии, направленной на достижение заданных параметров (по С.Д. Trinooson и М.Е. Gold) [198]

Аббревиатура	Параметр	Физическая значимость	Клиническое значение
CO/CI	Сердечный выброс/Сердечный индекс.	Сердечный выброс – объем крови, выбрасываемой из левого желудочка в единицу времени; Сердечный индекс – сердечный выброс, нормализованный на площадь поверхности тела.	Показатель объемного статуса и функции левого желудочка. Наиболее часто используется в терапии, направленной на достижение заданных параметров, в комбинации с параметрами восприимчивости гиповолемии к объемной нагрузке (SVV). Если CI снижен ( $\downarrow$ ), а SVV-повышен ( $\uparrow$ ), вводят жидкость для оптимизации CI. Если CI $\downarrow$ и SVV $\downarrow$ , то для оптимизации CI вводят препараты с положительным инотропным эффектом.
DO <sub>2</sub> I	Индекс доставки кислорода.	Расчетный показатель, включающий в себя концентрацию гемоглобина, кислородную емкость гемоглобина, CI и сатурацию гемоглобина в артериальной крови. Является индикатором тканевой перфузии на площадь поверхности тела.	Показатель доставки кислорода. $\downarrow$ DO <sub>2</sub> I – показатель сниженной тканевой перфузии. Наиболее часто используется в терапии, направленной на достижение заданных параметров, в комбинации с теми показателями, которые учитываются при его расчете и показателями выраженности гиповолемии. Если DO <sub>2</sub> I $\downarrow$ , то оценивают концентрацию гемоглобина и оптимизируют ее путем трансфузии. Если гемоглобин и его сатурация в артериальной крови в пределах нормы, для оптимизации DO <sub>2</sub> I воздействовать необходимо на другие параметры. Например, если DO <sub>2</sub> I $\downarrow$ , а SVV $\uparrow$ ,

			для оптимизации $DO_2I$ используется инфузионная терапия. Если $DO_2I\downarrow$ и $SVV\downarrow$ , то используются инотропы или вазопрессоры.
FTc	Скорректированное время потока.	Параметр, характеризующий поток крови в систолу через аорту (время потока), скорректированный на частоту сердечных сокращений 60/мин. Является суррогатным маркером времени выброса из левого желудочка.	Показатель преднагрузки на левый желудочек. Большой конечно - диастолический объем требует большего времени для выброса. Он также чувствителен к функции левого желудочка и общему сосудистому сопротивлению. Часто используется в терапии, направленной на достижение заданных параметров, в комбинации с объемом сердечного выброса (SV) или SVV. Если $FTc\downarrow$ (<350 мс), $SV\downarrow$ и $SVV\uparrow$ , то проводится инфузионная терапия и оценивается ответ $SV/SVV$ . $\downarrow SV$ и/или $\downarrow SVV$ . Ответ на инфузию является показателем восприимчивости гиповолемии к объемной нагрузке. Если $FTc\downarrow$ , а $SV/SVV$ в пределах нормы, или если SV не изменяется в ответ на инфузионную терапию, дальнейшее проведение инфузии не показано. Причиной $FTc\downarrow$ в случае нормальных показателей $SV/SVV$ является плохая функция левого желудочка или $\uparrow$ преднагрузки на левый желудочек.
$O_2ER/O_2Ere$	Коэффициент экстракции кислорода/расчетный	$O_2ER$ – прямой показатель разницы между артериальной и венозной сатурацией в конкретном участке	Показатель оксигенации тканей. $\uparrow O_2Ere$ – показатель $\uparrow$ потребления тканями кислорода ( $\uparrow$ метаболизма, стресс, травма)

	коэффициент экстракции кислорода.	(например, сердце, почках). $O_2ERe$ – расчетный показатель, основывающихся на разнице между артериальной и смешанной или центральной венозной сатурацией.	или ↓ доставки кислорода (анемия, гиповолемия). В терапии, направленной на достижение заданных параметров, используется в сочетании с показателями объема, такими как SVV, а также концентрацией гемоглобина. Если $O_2ERe \uparrow$ , а концентрация гемоглобина $\downarrow$ , оптимизируют содержание гемоглобина путем трансфузий. Если гемоглобин и сатурация гемоглобина в артериальной крови в пределах нормы, для оптимизации $O_2ERe$ используются другие параметры. Возможно воздействие на снижение потребностей тканей в кислороде ( $\uparrow$ глубины анестезии, введение $\beta$ -блокаторов и антипиретиков), или на повышение доставки. Например, если $O_2ERe \uparrow$ и SVV $\uparrow$ , для оптимизации $O_2ERe$ оправдано использование инфузионной терапии. Если $O_2ERe \uparrow$ , а SVV $\downarrow$ , для оптимизации $O_2ERe$ возможно использование инотропов или вазопрессоров.
$\Delta PV$	Изменение пиковой скорости.	Изменение скорости пульсовой волны в аорте в течение дыхательного цикла при вентиляции с контролируемым положительным давлением (PPCV).	Показатель объемного статуса $\uparrow \Delta PV$ – индикатор чувствительности гиповолемии к объемной нагрузке.
PPV/ $\Delta PP$	Вариабельность пульсового давления/изменение	Вариабельность артериального пульсового давления в течение дыхательного цикла при PPCV.	Показатель объемного статуса $\uparrow PPV/\Delta PP$ – индикатор чувствительности гиповолемии к объемной нагрузке.

	пиковой скорости.		
PVI	Индекс вариабельности плетизмограммы.	Расчетный показатель, основанный на вариабельности перфузионного индекса в ходе дыхательных циклов при PPCV.	Неинвазивный показатель объемного статуса ↑PVI – индикатор чувствительности гиповолемии к объемной нагрузке.
Scvo <sub>2</sub>	Центральная венозная сатурация.	Сатурация гемоглобина крови в верхней полой вене.	Показатель потребления кислорода и потребности в нем. ↓Scvo <sub>2</sub> – индикатор ↑потребления кислорода (VO <sub>2</sub> ) или ↓ доставки кислорода (DO <sub>2</sub> ). Scvo <sub>2</sub> , как правило, на 2%-8% ниже, чем Svo <sub>2</sub> , поскольку отражает только потребление кислорода мозгом, без смешивания с венозной кровью нижней полой вены.
SPV	Вариабельность систолического давления.	Вариабельность систолического давления в ходе проведения ИВЛ, рассчитываемая при анализе пульсового контура по площади под кривой систолического артериального давления.	Показатель объемного статуса ↑SPV – индикатор чувствительности гиповолемии к объемной нагрузке.
CV/CVI	Ударный объем/индекс ударного объема.	Ударный объем – количество крови, выбрасываемое из левого желудочка за одну систолу. Индекс ударного объема – показатель ударного объема, нормализованный на площадь поверхности тела.	Показатель объемного статуса и функции левого желудочка. Первичная цель многих стратегий терапии, направленной на достижение заданных параметров, - максимизировать SV/SVI путем инфузионной или перфузионной терапии (в зависимости от концентрации гемоглобина) до значений, пока SV/SVI не перестанет повышаться $\geq 10\%$ в ответ на объемную нагрузку.

Svo <sub>2</sub>	Сатурация гемоглобина в смешанной венозной крови.	Сатурация гемоглобина в крови легочной артерии.	Показатель потребления кислорода и потребности в нем. ↓Svo <sub>2</sub> – индикатор ↑потребления кислорода (VO <sub>2</sub> ) или ↓ доставки кислорода (DO <sub>2</sub> ). Svo <sub>2</sub> , как правило, на 2%-8% выше, чем Scvo <sub>2</sub> , поскольку включает венозную кровь из органов с низким потреблением кислорода, таких, как почки.
SVV	Вариабельность сердечного выброса.	Вариабельность сердечного выброса при проведении ИВЛ, вычисляемая с помощью доплеровского мониторирования, или при анализе контура артериального давления.	Показатель объемного статуса. ↑SVV – индикатор чувствительности гиповолемии к объемной нагрузке.

## **Анализ контура пульсовой волны**

Анализ контура пульсовой волны – минимально инвазивная техника мониторинга сердечного выброса. В ее основе лежит принцип непрерывного измерения ударного объема, путем анализа формы кривой артериального давления. Характеристики формы волны артериального давления зависят от ударного объема и индивидуального комплаенса аорты, сопротивления в аорте и общего периферического сопротивления. Технологии анализа контура пульсовой волны используют для систем мониторинга программное обеспечение, интегрирующее данные плетизмографии, пульсоксиметрии и капнографии на выдохе у пациентов, находящихся на механической вентиляции. Как правило, системы мониторинга, базирующиеся на анализе контура пульсовой волны, предоставляют данные о таких параметрах, как вариабельность ударного объема (SVV – stroke volume variation), вариабельность систолического давления (SPV – systolic pressure variation), вариабельность пульсового давления и индекс вариабельности плетизмограммы [60].

Концепция гиповолемии, восприимчивой к объемной нагрузке, связана с законом Франка-Старлинга. Согласно этому закону, до определенной точки кривой объем-давление, увеличение преднагрузки (конечно-диастолического объема левого желудочка) вызывает увеличение силы сокращения миокарда и ударного объема, тем самым увеличивая сердечный выброс. В случае отсутствия нарушений локальной подвижности стенки желудочков при гиповолемии сердечная мышца способна отвечать на увеличение объема крови повышением сердечного выброса. При адекватном объеме желудочка сердечная мышца уже обладает максимальной сократимостью, и дальнейшая инфузионная терапия приведет только к перегрузке сердца [60]. Измерение гемодинамических параметров в соответствии с дыхательным циклом представляет собой суррогатный индикатор вариабельности сердечного выброса, вызванной изменением давления в дыхательных путях. Повышение внутригрудного давления, связанное с положительным давлением на вдохе, снижает преднагрузку на левый желудочек. Последующее снижение внутригрудного давления при

механическом выдохе является показателем способности к изменению ударного объема при болюсном увеличении венозного возврата. Если увеличивается ударный объем, а следовательно, растет сердечный выброс и систолическое давление, на гемодинамической кривой видно её изменение в соответствии с дыхательным циклом. Степень вариабельности ударного объема отражает степень чувствительности гиповолемии к инфузионной терапии [51, 60].

С целью оценки колебаний пульсового давления, Lopes с соавторами [138] использовали анализ контура пульсовой волны для интеграции данных артериальной осциллографии с данными капнографии в конце выдоха. Поддерживая целевые значения пульсового давления с колебанием менее 10% путем болюсного введения коллоидов, авторы увеличили общий объем интраоперационной инфузии и снизили длительность госпитализации.

#### **Метод термодилуции**

Для термодилуции используется легочный катетер Swan - Ganz. Принцип определения гемодинамических параметров основывается на термодилуции определенным объемом охлажденного изотонического раствора. Модификацией метода является хемодилуция, когда в качестве индикатора используется хлорид лития.

В настоящее время рынок предлагает различные устройства для мониторинга сердечного выброса, в основе которых лежит принцип анализа контура пульсовой волны, а для калибровки используется метод термо- или хемодилуции. Наиболее часто используются следующие системы:

- требующая калибровки PiCCOplus (PULSION Medical Systems, Munich, Germany);
- LiDCO monitoring system (LiDCO Ltd., London, UK), доступная в форме, требующей калибровки (LiDCOplus) или не требующей калибровки (LiDCOrapid);
- не требующая калибровки система FloTrac/Vigileo (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA).

Недавно стали доступны новые, не требующие калибровки системы PULSION Medical Systems и требующие калибровки системы Edwards Lifesciences.

### **Система PiCCOplus**

Гемодинамический монитор PiCCOplus представляет собой комбинацию транспульмональной гемодилуции и анализа формы пульсовой волны. Система PiCCOplus предлагает для измерения ударного объема использовать специальный катетер с термистером, который обычно вводится через бедренную артерию. В качестве альтернативы возможно использование лучевого или плечевого доступа, но в таком случае, для адекватной оценки давления в аорте катетеры должны быть длиннее, нежели используемые для катетеризации бедренной артерии. Калибровка сердечного выброса осуществляется методом транспульмональной термодилуции, которая также используется для корректировки индивидуального аортального импеданса. У гемодинамически стабильного пациента калибровку устройства необходимо проводить каждые 8 часов, а в случае гемодинамической нестабильности – гораздо чаще (каждый час). Система PiCCOplus успешно валидизирована на различных популяциях, включая пациентов сердечно-сосудистого профиля [82, 115]. Метод позволяет измерять сердечный выброс, SVI, SVV и SPV [165].

Buettner с соавторами [59] использовали PiCCOplus для оценки SPV при обширных оперативных вмешательствах на органах брюшной полости. Пациентам группы с достижением супранормальных параметров проводилась интраоперационная инфузионная терапия с целевыми значениями SPV ниже 10%. Названные авторы показали, что, придерживаясь таких значений при инфузионной терапии, они смогли значительно снизить в исследуемой группе степень гиповолемии, восприимчивой к объемной нагрузке, измеряемой по SPV через 3 часа после операции. Значительных различий между продолжительностью механической вентиляции, длительностью нахождения в отделении интенсивной терапии, длительностью госпитализации и частотой внутрибольничной летальности в исследуемой и контрольной группе не наблюдалось.



## Система LiDCO

Измерение сердечного выброса с помощью системы LiDCOplus происходит на основе анализа наполнения пульса. Анализ базируется на принципе сохранения массы-силы в системе и допущении, что после коррекции на комплаенс и калибровки, наблюдается линейная зависимость между силой и потоком в сосудистой системе. Данный метод проводит анализ всей пульсовой волны (как систолического компонента, так и диастолического) путем аутокорреляции – математической функции, оценивающей циклично повторяющиеся сигналы. Таким образом, данная система определяет изменения сократимости сердца и ударного объема. Преимущество такого алгоритма в том, что он принимает во внимание отражение волны в сосудистой системе. Тем не менее, система нуждается в калибровке на основе транспульмональной дилуции хлорида лития, а следовательно, необходимым условием является наличие у пациента центрального венозного доступа [68]. На надежность метода негативно могут повлиять изменения в концентрациях электролитов, изменения гематокрита, а также высокие пиковые дозировки миорелаксантов, перекрестно реагирующие с датчиком. Кроме того, система не может быть использована у пациентов, получающих соли лития, а также при массе тела менее 40 кг.

С помощью программного обеспечения PulseCO возможно вычисление SVV, вариабельности частоты сердечных сокращений, SPV и других гемодинамических параметров, зависящих от проводимой инфузионной терапии [133]. При введении параметров сатурации гемоглобина, полученных при анализе венозной крови, PulseCO также вычисляет значения  $DO_2I$  и измеряет потребление кислорода.

Недавно появилась новая версия, не требующая калибровки – LiDCOrapid. Основное показание для использования данного метода – оптимизация ударного объема в периоперационном периоде.

Таким образом, наиболее важным анализируемым параметром в LiDCOrapid является анализ тенденции изменений, нежели абсолютных значений сердечного выброса.

### Система FloTrac/Vigileo

Данная система требует использования собственного трансдюсера – FloTrac, прикрепляемого к стандартному артериальному катетеру для лучевой или бедренной артерии, и соединяемого с монитором Vigileo. По сравнению с системами PiCCOplus и LiDCO, система FloTrac/Vigileo не нуждается во внешней калибровке и, таким образом, является менее инвазивным методом. Для оценки сердечного выброса проводится корреляция стандартного отклонения пульсового давления во временном окне в 20 секунд со средними показателями нормального ударного объема, полученными из базы данных. База данных содержит информацию о сердечном выбросе, оцененном с помощью катетеризации легочной артерии при различных клинических сценариях для пациентов с конкретными демографическими данными (возраст, пол, рост и вес). Данные о сопротивлении также получаются из этой базы, а сосудистый комплаенс определяется с учетом анализа формы артериального давления. В алгоритме первого поколения корректировка на сосудистый статус производилась каждые 10 минут. На основе результатов ранних валидационных исследований алгоритм был модифицирован. В алгоритме второго поколения временное окно было уменьшено до одной минуты [145]. Исследования с использованием алгоритма нового поколения показали его большую точность в определении сердечного выброса [61, 64, 182]. В настоящее время тестируются новые модификации (третьего поколения), решающие вопрос с ограничением точности в случае гипердинамических ситуаций (например, тяжелый сепсис или септический шок). Предварительные результаты свидетельствуют в пользу повышения точности при данных состояниях.

Система FloTrac/Vigileo для мониторинга гемодинамики была использована Сесconi с соавторами в работах по применению терапии, направленной на достижение заданных параметров [67]. Целевыми гемодинамическими конечными точками в их работе являлось увеличение ударного объема и поддержание  $DO_2I$  на уровне выше  $600 \text{ мл/мин/м}^2$ . Подобные показатели обеспечивались болюсным введением коллоидов для увеличения

ударного объема, и использованием положительных инотропных агентов для увеличения  $DO_2I$ , если целевые значения  $DO_2I$  не достигались при максимальном ударном объеме. В качестве порогового значения для трансфузии выбраны показатели гемоглобина выше 10 г/дл, для смягчения влияния анемии. Система вычисляла целевые значения  $DO_2I$  с учетом показателей концентрации гемоглобина и  $SaO_2$  по стандартной формуле:  $DO_2I = CaO_2 \times CI \times 10$ , где  $CaO_2$  – показатель содержания кислорода в артериальной крови, а  $CI$  – сердечный индекс [87, 67, 166]. Сессоні с соавторами показали снижение количества сердечных осложнений, повышение общего объема внутривенных инфузий и интраоперационного выделения мочи в группе пациентов с гемодинамической оптимизацией по сравнению с контрольной группой. При этом статистически значимых изменений во времени нахождения пациента в стационаре отмечено не было.

#### **Недостатки инвазивных методов гемодинамического мониторинга**

Для точного определения сердечного выброса с использованием технологий на основе анализа контура пульсовой волны, обязательным условием является оптимальный сигнал (то есть исключение затухания или увеличения резонанса). Кроме того, невозможно переоценить влияние тяжелых аритмий на снижение точности измерения сердечного выброса, а также то, что применение внутриаортальной баллонной контрапульсации препятствует адекватному использованию данных устройств. Кроме того, применение анализа пульсового контура может быть ограничено гемодинамической нестабильностью, требующей постоянной рекалибровки калибровочных систем.

#### **Допплерография**

Сердечный выброс может быть измерен неинвазивным способом с помощью чреспищеводной или трансторакальной доплерографии. Чреспищеводный датчик измеряет поток крови в нисходящей аорте и подсчитывает сердечный выброс путем умножения площади сечения аорты на скорость потока крови (в течение времени). Данные о диаметре аорты получаются из встроенной нормограммы, или же диаметр непосредственно измеряется с

помощью М - режима. На рынке доступны несколько доплеровских мониторов: ODMII (Abbott Laboratories, Maidenhead, UK), CardioQ (Deltex Medical Ltd., Chichester, Sussex, UK), и HemoSonic 100 (Arrow Critical Care Products, Reading, PA, USA). Последний представляет собой комбинацию доплер-эхокардиографии и М - режима, но производство данных мониторов приостановлено.

Существует несколько ограничений к использованию чреспищеводной доплерографии:

- Устройство измеряет скорость потока в нисходящей аорте с допущением установленного стандартного соотношения между потоком в артериях, питающих головной мозг, и нисходящей аорте. Данное допущение может быть справедливо у здоровых добровольцев. У пациентов с наличием сопутствующих заболеваний или в случае гемодинамической нестабильности соотношение может меняться;

- Поскольку используемые датчики несколько меньше традиционных датчиков для чреспищеводной ЭхоКГ, возможно непреднамеренное изменение их позиции, что ограничивает непрерывность измерения сердечного выброса. Иными словами, метод является оператор-зависимым;

- Площадь сечения аорты является не постоянной, а динамической величиной, что приводит к снижению точности.

Тем не менее, согласно мета-анализу 11 клинических исследований, доплерография показала высокую надежность в определении сердечного выброса у критически больных пациентов [81]. Учитывая описанные выше недостатки, применение метода, вероятно, может быть ограничено пациентами из популяции сердечно-сосудистой хирургии, гемодинамически стабильными, при наличии опытного оператора. Альтернативная трансторакальная доплерография также может быть использована для оценки сердечного выброса, хотя только в прерывистом режиме.

### **Биоимпеданс и биореактанс**

Метод электрического биоимпеданса основан на определении электропроводимости в области грудной клетки при стимуляции электрическим

током. Значения электрического импеданса в грудной полости тесно связаны с изменениями объема крови в аорте. Этот факт позволяет вычислить значение сердечного выброса на основе различных математических моделей. Однако стоит отметить, что клинические исследования демонстрируют противоречивые результаты [78, 80, 89, 108]. Тем не менее, недавно появилась технология биореактанса (NICOM; CheetahMedical, Portland, OR, USA), представляющая собой модификацию грудного биоимпеданса. Отличие новой методики заключается в регистрации изменений не амплитуды, а частоты, что позволило значительно снизить соотношение сигнал - шум. Предварительные данные выглядят многообещающими [122, 170]; тем не менее, необходимы дальнейшие клинические испытания для оценки ограничений данного метода.

### **Измерение сердечного выброса методом Фика**

Система NICO (Novamatrix Medical Systems, Wallingford, CT, USA) - метод определения сердечного выброса на основе принципа Фика. Сердечный выброс в мониторе измеряется на основе газового анализа выдыхаемого воздуха. Мониторят содержание диоксида углерода ( $\text{CO}_2$ ) у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции. Метод обладает рядом ограничений, в том числе необходимы интубация и механическая вентиляция с фиксированными настройками аппарата ИВЛ. Вариабельность настроек вентилятора, возможность спонтанного дыхания, повышенная фракция внутрилегочного шунтирования и гемодинамическая нестабильность приводят к снижению точности устройства [174, 194]. Кроме того, валидационные исследования показали плохую корреляцию показателей NICO и традиционных инвазивных методов, основанных на катетеризации легочной артерии [155, 204].

### **1.5. Возможности и ограничения инфузионной терапии**

Ещё один вопрос, стоящий перед анестезиологом: как увеличить сердечный выброс, основной параметр, определяющий доставку кислорода? Другими словами: восприимчив ли пациент к объемной нагрузке, и каким инфузионным средам отдать предпочтение? [116] Вопросы чувствительности к объемной

нагрузке обсуждались выше, поэтому остановимся на преимуществе использования определенных инфузионных растворов.

Интересно отметить, что в одном из наиболее цитируемых исследований, работе Brandstrup с соавторами, демонстрирующей преимущества так называемой рестриктивной стратегии инфузионной терапии, согласно протоколу группа пациентов с рестриктивной тактикой получала главным образом инфузионную поддержку коллоидами, в то время как группа больных с либеральной стратегией – исключительно кристаллоиды [56].

По данным Maueg с соавторами, статистически значимое снижение частоты возникновения послеоперационных осложнений и длительности госпитализации в группе с выбранным подходом терапии, направленной на достижение заданных параметров, также сочеталось с более высоким объемом инфузионной терапии коллоидами, более низким – кристаллоидами, по сравнению с контрольной группой. При этом разница общего объема инфузионной терапии в обеих группах была статистически незначимой [145].

#### **Физиологические основы**

Две трети жидкости человеческого организма локализуется во внутриклеточном пространстве. Всю внеклеточную жидкость можно поделить на плазму крови и жидкость, находящуюся в интерстициальном пространстве. Сообщение между двумя пространствами для обмена электролитами и питательными веществами осуществляется через сосудистую стенку. Положительное внутрисосудистое давление способствует перемещению крови в интерстициальное пространство. В норме крупные молекулы, такие, как белки и коллоиды, не способны в значимых количествах преодолевать барьер, что является необходимым условием для поддержания функции циркуляции. В противном случае, внутрисосудистое гидростатическое давление приведет к неконтролируемой потере жидкости, её перемещению в область интерстициального пространства и развитию диссеминированного отека тканей.

В 1896 году Starling сформулировал закон, описывающий перемещение воды через сосудистую мембрану. Перемещение жидкости, согласно уравнению

Starling, происходит за счет градиента давления, а барьерную функцию осуществляет, главным образом, слой эндотелиальных клеток [191].

В настоящее время классический принцип Starling несколько модифицирован, и представляет собой концепцию двойного барьера, согласно которому не только эндотелий, а, главным образом, слой белков в комплексе с гликозаминогликанами и гиалуроновой кислотой, покрывающих этот эндотелий, выполняют функцию барьера [34, 171].

### **Дегидратация или гиповолемия?**

Дегидратация, представляющая собой главным образом потерю жидкости из внесосудистого компартмента, и гиповолемия – два совершенно разных состояния, требующие различной терапевтической тактики. Результатом образования мочи и потоотделения является потеря жидкости, не содержащей коллоидов, что, вследствие перераспределения между внутри- и внесосудистым пространством, в норме не приводит к прямому снижению внутрисосудистого объема. Таким образом, возникающая дегидратация должна быть компенсирована восполнением жидкости во внесосудистом компартменте и предотвращением дальнейшей потери путем введения кристаллоидных растворов [71].

В противоположность этому, при гиповолемии в первую очередь поражается внутрисосудистый компартмент. Поскольку кристаллоиды свободно перемещаются через сосудистую мембрану, при острой гиповолемии их применение для восполнения объема циркулирующей жидкости неуместно.

Потеря коллоидов и белков приводит к снижению внутрисосудистого онкотического давления, и внутривенное введение жидкостей, не содержащих коллоиды, только усугубит ситуацию, и будет способствовать развитию интерстициальных отеков. В этой связи, основными инфузионными средами для поддержания онкотического давления при снижении объема циркулирующей крови, являются коллоиды.

### **Кристаллоиды**

Кристаллоиды, как уже упоминалось выше, свободно проходят через сосудистую стенку. Лишь пятая часть внутривенно введенного объема остается в

сосудистом русле [128, 175]. Согласно учебным пособиям, для достижения сопоставимого с коллоидами эффекта, необходим в четыре раза больший объем кристаллоидов. Данное утверждение справедливо только при наличии интактной сосудистой стенки. У пациентов с синдромом повышенной проницаемости капилляров соотношение кристаллоидов к коллоидам для достижения эквивалентного эффекта составляет от 1.6:1 до 1:1 [93, 202]. Тем не менее, инфузионная терапия коллоидами приводит к более выраженному, по сравнению с кристаллоидами, линейному увеличению преднагрузки и сердечного выброса у пациентов с гиповолемией [199]. В эксперименте, при острой кровопотере эффект от коллоидов сохранялся дольше [112]. Хотя, с учетом упомянутой выше концепции двойного барьера, в случае серьезного повреждения сосудистой стенки, коллоиды способны также свободно проникать во внесосудистое пространство, как и кристаллоиды.

Тем не менее, коррекция объема с помощью инфузии кристаллоидов у пациентов с выраженными повреждениями, связана с серьезными осложнениями, такими, как респираторный дистресс синдром, отек головного мозга и абдоминальный компартмент-синдром [71, 90, 93, 145, 153, 199, 202, 214], а также способствует развитию гиперхлоремического ацидоза [211]. Следует подчеркнуть, что последний развивается при избыточном применении растворов хлористого натрия и может даже сопровождаться нарастанием частоты почечной недостаточности. Австралийское многоцентровое исследование продемонстрировало преимущества в этом отношении использования сбалансированных солевых растворов [217].

Особняком стоит работа Hahn [109], который приводит данные об увеличении гемодинамической эффективности кристаллоидов в клинической практике до 60%, по сравнению с применением их у здоровых людей. Hahn связывает эти факты с ухудшением элиминации жидкости во время хирургического стресса, вазодилатирующими эффектами анестетиков, изменением времени достижения эквилибрации внутриклеточного и внеклеточного секторов.



Очевидны также преимущества кристаллоидов при необходимости коррекции нарушения кислотно - основного равновесия [49].

### **Коллоиды**

К естественным коллоидам, применяемым в клинической практике, относится только альбумин. В европейских странах искусственные коллоиды, гидроксипэтилкрахмал и желатин, применяются чаще, в то время как альбумин - реже [176].

### **Альбумин**

В физиологических условиях альбумин – основная молекула, отвечающая за поддержание осмотического давления внутри циркуляторного русла, что должно делать раствор альбумина идеальным коллоидом для восполнения потерь белка из сосудистого русла. Тем не менее, как натуральный коллоид, альбумин способен вызывать серьезные аллергические реакции и иммунологические осложнения. В настоящее время, использование альбумина для коррекции гиповолемии предпочтительно только у критически больных пациентов. Согласно данным Кокрановского сотрудничества, обзор 30 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 1419 пациентов с гиповолемией, не дал доказательств в пользу снижения смертности при применении альбумина в сравнении с кристаллоидами. Использование альбумина, наоборот, способно увеличивать смертность [75]. В исследовании SAFE (n = 6997), сравнили применение альбумина и физиологического раствора. Анализ не показал наличия преимуществ, а также увеличения летальности в группе, получавшей альбумин. Кроме того, не отмечены различия в продолжительности нахождения пациента на механической вентиляции или заместительной почечной терапии [3, 197]. В противовес изоонкотическому альбумину, который не оказывал влияния на исходы у критически больных пациентов, применение гиперонкотического альбумина увеличивает смертность [180]. Таким образом, в некоторых случаях использование альбумина может быть целесообразно, но не в качестве рутинной стратегии для коррекции объема циркулирующей крови.

## **Желатины**

Желатины представляют собой полидисперсные полипептиды животного происхождения (деградированный бычий коллаген). Средний молекулярный вес раствора желатинов - от 30 000 до 35 000 Da. Все желатины сопоставимы друг с другом по способности восполнять объем. Фармакологической безопасности их применения посвящен ряд исследований, показавших их безопасность в отношении свертываемости крови, а также отсутствие побочных эффектов на функцию органов [128, 175], за исключением почек. Mahmood с соавторами продемонстрировали повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, а также более выраженное повреждение почечных канальцев у пациентов при применении 4% раствора желатина, по сравнению с гидроксипроксиэтилкрахмалом [141]. Таким образом, применение желатинов у пациентов с нарушением функции почек ограничено.

## **Гидроксипроксиэтилкрахмал**

Гидроксипроксиэтилкрахмал (ГЭК) – искусственный полимер, получаемый из амилопектина, представляющего собой полисахарид крахмала, состоящий из сильно разветвленных цепочек молекул глюкозы. Защита от деградации и растворения водой достигается с помощью гидроксиэтилирования глюкозных субъединиц. Растворы ГЭК доступны в различных вариациях, отличающихся по концентрации, молекулярному весу, молярному замещению, соотношению C2/C6, растворимости и фармакологическому профилю. Хотя небольшие молекулы ГЭК (< 50 - 60 kD) быстро элиминируются при клубочковой фильтрации, более крупные молекулы гидролизуются до более мелких фракций, и частично перемещаются в ретикулоэндотелиальную систему. Внимание исследователей привлекает также сочетание изоонкотического ГЭК с гипертоническим раствором хлористого натрия в качестве эффективного средства экстренного возмещения ОЦК [31].

Несмотря на это, в последние годы накапливаются данные о побочных эффектах крахмалов. Описано негативное влияние высокомолекулярных ГЭК на свертываемость крови [188]. Растворы с молекулярным весом > 200 kD приводят

к снижению концентрации фактора Willebrand и VIII фактора, и, как следствие, снижению адгезии тромбоцитов. Хотя препараты с низким молекулярным весом, такие как ГЭК 130 / 0,4, обладают лишь незначительным эффектом на свертывающую систему [22], накапливаются данные об их возможной нефротоксичности. Это позволяет ряду авторов писать о «конце эпохи крахмалов» [148, 157]. Например, показано, что осмотический нефроз наблюдался в 80% случаев у реципиентов после трансплантации почки в связи с введением ГЭК 200 / 0,62 донору с констатированной смертью мозга [90, 123]. У пациентов с сепсисом использование 10% ГЭК 200 / 0,5 было связано с более высокой частотой развития почечной недостаточности, нежели при применении кристаллоидов [58]. Но стоит учитывать, что в данном исследовании ГЭК назначался без учета противопоказаний и ограничения дозы.

Наиболее вероятным патофизиологическим механизмом повреждения почек коллоидами, является увеличение вязкости мочи вследствие введения гиперонкотических агентов пациентам с дегидратацией. Клубочковая фильтрация гиперонкотических молекул приводит к увеличению вязкости мочи и стазу в канальцах [73]. Повышение онкотического давления в плазме, независимо от причины, на протяжении более 20 лет является известным фактором острой почечной недостаточности [149]. Учитывая подобный патогенез, все гиперонкотические коллоиды способны вызывать развитие почечной недостаточности, в то время как изоонкотические растворы тетракрахмала, например 6% ГЭК 130/0.4, как предполагается, не должны нарушать функцию почек [41, 50, 129, 141]. В то же время, после введения высоких доз (до 66 литров в течение 21 дня) у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, нарушения функции почек не наблюдалось [154]. Исследование SOAP, включавшее более 3000 тяжелых пациентов с сепсисом, которым назначались растворы пентакрахмалов и тетракрахмалов, также не показало повышения риска развития почечной недостаточности [176]. В данном исследовании ГЭК назначались в более низких количествах (13 против 70 мл/кг) на более короткий период.

Систематический обзор [104] результатов сравнения применения кристаллоидов и крахмалов в периоперационном периоде также не выявил негативных эффектов последних на летальность в целом, и число почечных осложнений, в частности.

Следует отметить, что существуют также доказательства, что ГЭК способны модулировать воспалительный ответ. Синтетические коллоиды подавляют адгезию нейтрофилов к эндотелию, а также развитие воспалительных процессов в легочной ткани [92, 156]. Кроме того, в эксперименте, ГЭК подавлял воспалительных ответ у крыс с сепсисом за счет снижения выработки фактора некроза опухоли, интерлейкинов и уменьшения оксидативного стресса [92, 209].

Таким образом, теоретические преимущества инфузионной терапии современными изоонкотическими тетракрахмалами, в особенности для достижения гемодинамической стабильности, понятны [46, 53]. Однако, исследования периоперационного применения не смогли показать эти преимущества [91, 215]. Отсутствие позитивных эффектов и высокая стоимость также не способствуют популярности крахмалов, как и остальных коллоидов [162], особенно в Северной Америке и Великобритании [159].

Вероятно, необходимы данные масштабных проспективных клинических исследований. Примером одного из таких исследований может служить CRISTAL study – прагматическое многоцентровое открытое исследование, сравнившее применение коллоидов и кристаллоидов у больных, находящихся в критическом состоянии [44]. Выбор препаратов в каждом случае определял лечащий врач. На 28-й день разницы в летальности между группами не было, однако к 90-му дню коллоиды показали свое преимущество. Эти результаты представляют большой интерес, но, к сожалению, не могут быть механически перенесены на пациентов после хирургических операций.

### **1.6. Современные оценки подхода достижения супранормальных параметров**

За последнее десятилетие множество исследований показали, что подход достижения целевых параметров, являющийся попыткой гемодинамической

оптимизации, может значительно улучшить послеоперационные исходы, снизить продолжительность пребывания пациента в стационаре и частоту осложнений среди пациентов высокого риска [55, 59, 77, 119, 136, 138, 160, 169, 177, 200, 205]. Исследования проводились на пациентах различного профиля: кардиохирургического, травматологического, пациентах отделений абдоминальной хирургии, а также пациентах с сепсисом. В 2009 году опубликованы результаты метаанализа, включающего 16 рандомизированных контролируемых исследований (3410 участников), проведенных, главным образом, на пациентах абдоминального профиля [103].

Целевые параметры достигались с помощью только инфузионной терапии или её комбинации с инотропной терапией, большую часть пациентов составляли пациенты высокого риска (Таблица 2).

Таблица 2 - Характеристика исследований, вошедших в мета-анализ Giglio с соавторами [103].

Авторы, год, регион	Оперативное вмешательство	Метод мониторинга и целевые гемодинамические значения	Модальность оптимизации
Bender с соавторами 1997, США	Плановая сосудистая хирургия	ЛА-катетер; $CI \geq 2.8$ л/мин/м <sup>2</sup> , $8 \leq ДЗЛК \leq 14$ мм рт ст, $SVR \leq 1100$ дин*сек/см <sup>5</sup>	Инфузионная терапия и инотропы
Bishop с соавторами 1995, США	Экстренная травматология	ЛА-катетер; $CI \geq 4.5$ л/мин/м <sup>2</sup> , $DO_2 I \geq 670$ мл/мин/м <sup>2</sup> , $VO_2 I \geq 166$ мл/мин/м <sup>2</sup>	Инфузионная терапия и инотропы
Boyd с соавторами 1993, Европа	Плановая или экстренная абдоминальная или сосудистая хирургия	ЛА - катетер; $DO_2 I > 600$ мл/мин/м <sup>2</sup>	Инфузионная терапия и инотропы
Chytra с соавторами 2007, Европа	Экстренная травматология	Чреспищеводная доплерография; Оптимизация ударного объема с $FTc > 0.35$ сек	Инфузионная терапия (норэпинефрин интраоперационно)
Conway с соавторами	Плановая резекция	Чреспищеводная доплерография;	Инфузионная терапия

2002, Европа	кишечника	Оптимизация ударного объема с $FTc > 0.35$ сек	
Donati с соавторами 2007, Европа	Плановая абдоминальная или сосудистая хирургия	ЦВК; $O_2ERe$ ( $SaO_2 - ScvO_2$ )/ $SaO_2 < 27\%$	Инфузионная терапия и инотропы
Gan с соавторами 2002, США	Плановая общая хирургия, урология и гинекология	Чреспищеводная доплерография; Оптимизация ударного объема с $FTc$ между 0.35 и 0.4 сек	Инфузионная терапия
Lobo с соавторами 2000, Бразилия	Плановая абдоминальная или сосудистая хирургия	ЛА - катетер; $DO_2I > 600$ мл/мин/м <sup>2</sup>	Инфузионная терапия и инотропы
Lopes с соавторами 2007, Бразилия	Плановая абдоминальная хирургия	Катетеризация радиальной артерии; $\Delta PP \leq 10\%$	Инфузионная терапия
Noblett с соавторами 2006, Европа	Колоректальная хирургия	Чреспищеводная доплерография; Оптимизация ударного объема с $FTc$ между 0,35 и 0,4 сек	Инфузионная терапия (катехоламины интраоперационно)
Pearse с соавторами 2005, Европа	Плановая или экстренная общая хирургия	$LiDCO$ ; $DO_2I > 600$ мл/мин/м <sup>2</sup> , ударный объем $> 10\%$	Инфузионная терапия и инотропы
Sandham с соавторами 2003, Канада	Плановая или экстренная абдоминальная, торакальная, сосудистая хирургия или ортопедия	ЛА - катетер; $CI > 3.5$ и $< 4.5$ л/мин/м <sup>2</sup> , $550 < DO_2I < 600$ мл/мин/м <sup>2</sup> , Среднее АД $> 70$ мм рт ст, ДЗЛК $< 18$ мм рт ст	Инфузионная терапия и инотропы
Shoemaker с соавторами 1998, США	Плановая или экстренная абдоминальная хирургия (общая или сосудистая)	ЛА - катетер; $CI > 4.5$ л/мин/м <sup>2</sup> , $DO_2I > 600$ мл/мин/м <sup>2</sup> , $VO_2I > 170$ мл/мин/м <sup>2</sup>	Инфузионная терапия и инотропы
Velmahos с соавторами 2000, США	Экстренная травматология	ЛА - катетер; $CI \geq 4.5$ л/мин/м <sup>2</sup>	Инфузионная терапия и инотропы

Wakeling с соавторами 2005, Европа	Плановая кишечная хирургия	Чреспищеводная доплерография; Оптимизация ударного объема и колебаний ЦВД < 3 мм рт ст (между 12 и 15 мм рт ст)	Инфузионная терапия
Wilson с соавторами 1999, Европа	Плановая абдоминальная, сосудистая хирургия или урология	ЛА - катетер; $DO_2I > 600$ мл/мин/м <sup>2</sup>	Инфузионная терапия и инотропы

ЛА-катетер – катетер легочной артерии, ЦВК – центральный венозный катетер, ДЗЛК – давление заклинивания легочной артерии, SVR – системное сосудистое сопротивление,  $\Delta PP$  – вариабельность пульсового давления, АД – артериальное давление.

Анализ показал, что при применении подхода терапии, направленной на достижение заданных параметров, значительно снижается количество гастроинтестинальных осложнений [103]. Статистически значимо снижалась частота возникновения как серьезных гастроинтестинальных осложнений [отношение шансов 0,42; 95% ДИ, 0,27 – 0,65], так и осложнений минимального риска [отношение шансов 0,29; 95% ДИ, 0,17 - 0,50]. К группе серьезных осложнений отнесены внутрибрюшное кровотечение, несостоятельность анастомозов, внутрибрюшные абсцессы, желудочная обструкция и другие осложнения, требующие повторного оперативного вмешательства, к группе осложнений минимального риска – панкреатит, диарея, тяжелая рвота. Частота осложнений со стороны функции печени (повышение трансаминаз и билирубина) значительно не изменялась [отношение шансов 0,54; 95% ДИ, 0,19 – 1.55]. Согласно исследованию Ueno с соавторами, у пациентов с циррозом печени гемодинамическая оптимизация путем достижения супранормальных параметров при гепатэктомии приводила к улучшению как системной, так и печеночной гемодинамики, снижению частоты послеоперационной гипербилирубинемии и печеночной недостаточности [200].

Рандомизированное контролируемое исследование Pearse с соавторами показало значимое снижение частоты возникновения послеоперационных

осложнений и продолжительности госпитализации у пациентов высокого риска отделения общей хирургии [160].

Тем не менее, по ряду причин, подход, направленный на достижение супранормальных параметров, не является рутинным стандартом. Главной причиной до недавнего времени являлся дизайн исследований, большинство из которых проводились на небольшой выборке на базе лишь одного центра, а также наличие исследований, не подтвердивших выдвинутую гипотезу. Не подтвердило гипотезу о снижении летальности среди пациентов с выбранным подходом достижения супранормальных гемодинамических параметров и мультицентровое исследование Gattinoni с соавторами [100].

Аналогичным образом, анализ пациентов с сепсисом и септическим шоком [2, 23, 189] не показал статистически значимых различий показателей летальности, частоты возникновения органной недостаточности, продолжительности нахождения в отделении реанимации и общей длительности госпитализации между контрольной группой и группой с целевыми значениями  $DO_2I > 600$  мл/мин/м<sup>2</sup>. Оптимизация в данном исследовании проводилась с помощью инфузионной терапии и добутамина. Необходимо отметить, что субгрупповой анализ в этом же исследовании (с выделением подгрупп пациентов, достигших и не достигших в результате целевых параметров) выявил значительное снижение летальности среди пациентов, достигших заданных значений  $DO_2I$ .

Naeyes с соавторами получили диаметрально противоположные результаты. Более низкие показатели летальности наблюдались в контрольной группе, по сравнению с группой пациентов, у которых целевые супранормальные параметры были достигнуты [111]. Подобные разноречивые данные привели к необходимости систематизации исследований.

Опубликованный в 2011 году мета-анализ, включающий почти тридцать исследований, выполненных за последние 20 лет, показал, что ранняя гемодинамическая оптимизация в дооперационном периоде снижает заболеваемость и летальность [110].



Мета-анализ 2013 года, проведенный Кокрановским сотрудничеством, подтвердил снижение числа осложнений, но не летальности, при использовании подхода лечения, направленного на достижение целевых гемодинамических показателей [107]. Тем не менее, подобный подход до сих пор не является принятым стандартом в анестезиологической практике, обладает рядом ограничений; продолжаются дискуссии по поводу времени начала гемодинамической оптимизации [32].

Согласно проведенному в 2013 году опросу среди анестезиологов англоговорящих стран [190], постоянно используют гемодинамическую оптимизацию от 10% до 20% респондентов, иногда – примерно 50%, остальные – не используют никогда. Причины такого состояния проблемы, в основном, в отсутствии технических средств оценки параметров гемодинамики (70% опрошенных), реже – недоверие к самому методу (30%).

### **Аргументы в пользу подхода терапии, направленной на достижение заданных параметров**

Согласно данным литературы, подход терапии, направленной на достижение заданных параметров, может обеспечивать гемодинамическую стабильность, баланс кислородного транспорта, защиту органов и тканей. Ряд исследований говорит о том, что данный подход приводит к лучшим клиническим исходам среди пациентов высокого хирургического риска.

Сессони с соавторами [67] подчеркивают, что группа пациентов высокого риска включает в себя не только больных с высоким риском летальности, но также и тех, у кого велик риск возникновения послеоперационных осложнений с учетом их базового физиологического статуса или планируемого объема хирургического вмешательства. Повышенная оксигенация тканей приводит к лучшему заживлению послеоперационных ран, снижает частоту развития несостоятельности анастомозов и возникновения инфекционных осложнений [127, 216]. Данная стратегия также обладает экономическими преимуществами за счет снижения длительности пребывания пациента в стационаре [147].

Недавно выполненный мета - анализ показал эффективность терапии, направленной на достижение заданных параметров, при кардиохирургических вмешательствах [130]. Доказано, что снижается число послеоперационных осложнений и длительность пребывания пациента в стационаре. При этом, влияния на летальность обнаружить не удалось, что не удивительно, с учетом в целом низкой летальности после этого вида вмешательств.

### **Аргументы против подхода терапии, направленной на достижение заданных параметров**

Основной механизм достижения заданных супранормальных параметров – увеличение сердечного выброса, которое, в свою очередь, возможно с помощью инотропной терапии или, в соответствии с законами Starling, путем увеличения объема циркулирующей крови, то есть с помощью инфузионной терапии.

Каждый из данных механизмов имеет свои недостатки. Следствием гемодилюции может быть нарушение процессов свертывания крови. Гиперволемиа, являющаяся результатом неадекватной инфузионной терапии, приводит к увеличению венозного давления и, опосредованно, через высвобождение предсердного натрийуретического пептида, к повреждению эндотелиального гликокаликса [85]. Результатом является возникновение ятрогенных осложнений: отека легких и периферических отеков [71]. Кроме того, гиперволемиа может приводить к развитию сердечной недостаточности, снижению оксигенации тканей и нарушению репаративных процессов.

В исследовании Challand с соавторами [69] установлено, что избыточная инфузия коллоидных препаратов в рамках интраоперационной гемодинамической оптимизации, может приводить к ухудшению послеоперационных результатов в колоректальной хирургии. Интересно, что, несмотря на ожидания авторов, особенно чувствительными к избытку жидкости оказались пациенты с хорошими резервами сердечно-сосудистой системы. Больные со сниженными резервами существенно не пострадали в связи с избыточной инфузией.

Необходимо ещё раз упомянуть в данном контексте исследование Brandstrup с соавторами [56] пациентов (n = 141), подвергшихся хирургическому

лечению в отделении колоректальной хирургии. Показано, что так называемая рестриктивная тактика инфузионной терапии (2740 против 5388 мл) предпочтительна, поскольку снижает частоту развития несостоятельности анастомозов, отека легких, пневмонии и раневой инфекции, без повышения частоты возникновения почечной недостаточности.

Инотропная стимуляция имеет недостатки. В обзоре Ауа с соавторами [46], посвященном использованию гемодинамической стабилизации в кардиохирургии, подчеркивается, что использование инотропных агентов не принесло дополнительной пользы, при сравнении с исключительно инфузионной терапией. Терапия добутамином, согласно другим исследованиям [100, 113], ассоциирована с более высокими показателями летальности. Науес с соавторами [111] также использовали для достижения показателей сердечного индекса 4,5 л/мин/м<sup>2</sup> добутамин в дозе 200 г/кг/мин. Почти у половины пациентов (24 из 50) в данном исследовании, на фоне терапии добутамином развились осложнения, включающие в себя тахикардию (частота сердечных сокращений > 130 ударов/мин), появление электрокардиографических признаков ишемии и тахиаритмии. Учитывая факт, что большую часть больных высокого операционно - анестезиологического риска составляют пожилые пациенты с ограниченными сердечно - сосудистыми резервами, на фоне инотропной терапии добутамином увеличивается риск развития инфаркта миокарда. С учетом высокой частоты кардиальных осложнений после общехирургических операций [215], дополнительное ее потенциальное увеличение представляется мало оправданным.

С целью антиишемической защиты и профилактики развития летальных осложнений у пациентов высокого риска, Lindenauer с соавторами предложили использовать  $\beta$ -блокаторы [135]. Данная идея встречена критически, главным образом, вследствие несостоятельности дизайна исследования [203]. Использование прессорных аминов, помимо увеличения сократительной способности миокарда, приводит к ухудшению оксигенации периферических тканей, за счет периферической вазоконстрикции. Нарушение микроциркуляции и

локальная гипоксия, в свою очередь, в абдоминальной хирургии могут приводить к несостоятельности анастомозов [94, 192].

До сих пор остается нерешенным вопрос о причинно-следственной связи между достижением супранормальных параметров оксигенации и развитием послеоперационных осложнений. Нельзя исключить, что способность к высокому сердечному выбросу развивается на фоне лучших резервов сердечно - сосудистой системы, которые, в свою очередь, предрасполагают к более благоприятному течению послеоперационного периода.

Таким образом, важность периоперационной гемодинамической оптимизации с использованием подхода терапии, направленной на достижение заданных параметров, возросла в последние десятилетия, и продолжает расти, параллельно с развитием технологий гемодинамического мониторинга. Как результат, конечные точки подобной оптимизации, также меняются. Наблюдается переход от статичных параметров к более динамичным.

Появляется все больше доказательств, что подход терапии, направленной на достижение заданных параметров, у пациентов умеренного и высокого операционно - анестезиологического риска может улучшить исходы, особенно в случае раннего начала и индивидуального подхода. Увеличение среднего возраста популяции хирургических больных, а также количества сопутствующих заболеваний, делает все более актуальным развитие систем мониторинга в периоперационный период. Тем не менее, при выборе системы мониторинга необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента и предстоящего объема хирургического вмешательства, обладать знаниями о техническом устройстве, а также ограничениях его применения.

Несмотря на имеющиеся доказательства, демонстрирующие преимущества подхода достижения супранормальных параметров, до сих пор нет консенсуса относительно самих целевых значений параметров, а также наиболее подходящих системах мониторинга для таких пациентов.

В действительности, протестировано множество подобных систем мониторинга конечных точек и сердечного выброса, как инвазивных, так и

неинвазивных. У каждого из методов отмечены преимущества и недостатки. Все это привело к путанице среди врачей касательно того, какую систему стоит использовать и какому алгоритму следовать.

Важно отметить, что в настоящее время ограничен массив данных, доказывающих влияние использования конкретного устройства для мониторинга на улучшение исходов. Таким образом, ответственность за корректную интерпретацию результатов целиком лежит на враче. В связи с этим, анестезиолог обязан индивидуально подходить к полученным данным, интегрируя их в клиническую картину.

В целом, необходима дальнейшая разработка и внедрение в клиническую практику протоколов терапии, направленной на достижение заданных параметров, включающей, в том числе, методы мониторинга конечных точек. Для минимизации вариабельности подходов среди врачей, данные протоколы должны быть максимально специфичными, исходить из статуса пациента и типа хирургического вмешательства. Это позволит улучшить гемодинамическую стабильность, оптимизировать тканевую перфузию и снизить частоту послеоперационных осложнений.

## Глава 2. Материалы и методы исследования.

### 2.1. Общая характеристика исследуемых пациентов, дизайн исследования.

В основу работы положены результаты исследования 84 хирургических больных, прооперированных в плановом порядке на органах брюшной полости, выполненного на базе отделения анестезиологии и реанимации №1 ФГАУ «ЛРЦ» Минздрава России и кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

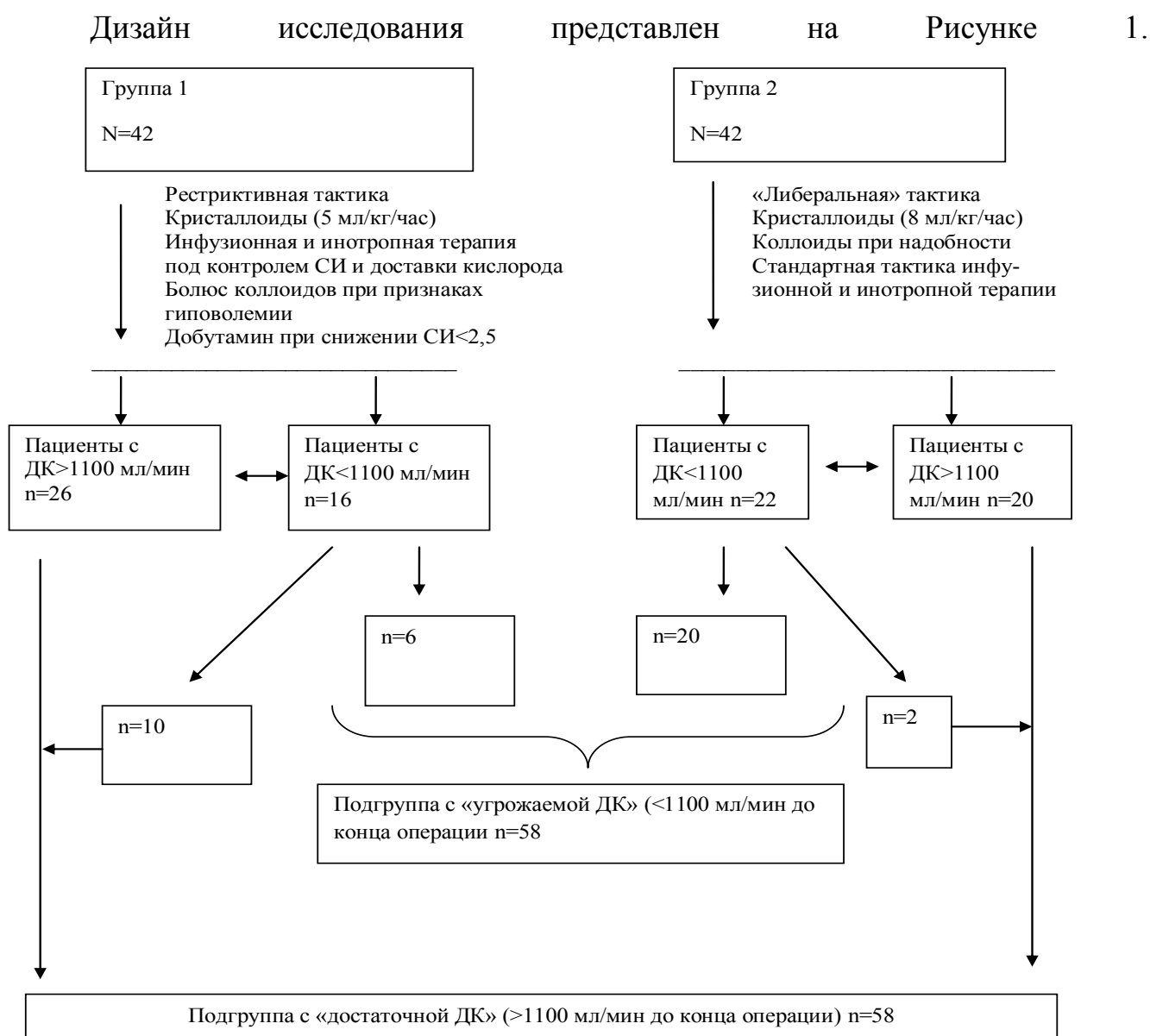


Рисунок 1 - Дизайн исследования, исследуемые группы и подгруппы пациентов.  
ДК – доставка кислорода; СИ – сердечный индекс.

**Критерии включения пациентов в исследование:**

- плановые операции на брюшной полости ожидаемой длительности не менее 4-х часов;
- наличие тяжелой основной патологии, как правило, злокачественного онкологического процесса;
- наличие тяжелой сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем (кроме упомянутой в критериях исключения);
- согласие пациента на участие в исследовании.

**Критерии исключения пациентов из исследования:**

- возраст старше 90 лет;
- перенесенный менее года назад острый инфаркт миокарда;
- стенокардия высокого функционального класса;
- отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе.

Исследование проведено согласно протоколу, одобренному Этическим комитетом ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и с письменного добровольного согласия пациентов.

Все пациенты, включенные в исследование, рандомизированы методом конвертов на две подгруппы, в зависимости от способа коррекции показателей гемодинамики и волемического статуса:

**- в первую группу (Г1)** вошли 42 пациента (24 женщины и 18 мужчин) в возрасте от 42 до 81 года (средний возраст  $64 \pm 13$  лет), у которых коррекция инфузионной терапии и применение кардиотропных (и вазоактивных препаратов) основывались на результатах непрерывного мониторинга показателей центральной гемодинамики – ударного объема (УО) и сердечного индекса (СИ);

**- во вторую группу (Г2)** вошли 42 пациента (20 женщин и 22 мужчины) в возрасте от 35 до 83 лет (средний возраст  $62 \pm 15$  лет), у которых коррекция волемического статуса проводилась на основе клинических показателей кровообращения и стандартного интраоперационного мониторинга (АД, ЧСС, пульсоксиметрия, капнометрия, КОС, почасовой диурез и др.).

Все пациенты были осмотрены анестезиологом на уровне консультативного кабинета поликлинического отделения за 5-7 дней до плановой госпитализации. Проведена стандартная предоперационная подготовка. Все пациенты прооперированы на фоне стабильных и устойчивых показателей кровообращения. При наличии у пациентов исходных нарушений сердечного ритма, артериальной гипертензии и др., бронхо-легочных заболеваний (ХОБЛ, бронхиальная астма) проводили дополнительную консультацию терапевта/кардиолога или пульмонолога с дообследованием (ЭХО-кг, холтер-мониторинг, стресс-тесты, ФВД и т.д.).

Для фиксированной оценки показателей кровообращения, центральной гемодинамики, волемического статуса, клинико - биохимических показателей крови, послеоперационных осложнений у пациентов выбраны следующие этапы:

**I этап** - при поступлении пациента в операционную (исходный);

**II этап** – после вводного наркоза, интубации трахеи, перевода на ИВЛ;

**III этап** – на высоте операционной травмы (через 2-3 часа от начала операции);

**IV этап** – окончание операции;

**V этап** – через три часа после операции в первые 12 часов оценивали динамику следующих показателей - концентрацию лактата в плазме крови, величину дефицита оснований и насыщения гемоглобина кислородом в центральной венозной крови, далее – каждые 6 часов в течение суток;

**VI этап** – после выписки пациента, проводили анализ отдаленных результатов. Мы оценивали частоту возвращения пациента в клинику после выписки.

В структуре хирургических больных мужчины и женщины представлены примерно поровну – 44 и 40 соответственно. Основное количество пациентов относилось к пожилым возрастам – 36% в возрасте от 61 до 70 лет и 27% - от 71 до 80 лет (Таблица 3). Обращает на себя внимание наличие пациентов старше 80 лет (6%).



Таблица 3 - Распределение пациентов по возрасту и полу.

Возраст, лет	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	>80	Итого
Мужчины	0	2	3	9	16	13	1	44
Женщины	0	0	5	7	14	10	4	40
Всего	0	2	8	16	30	23	5	84
%	0%	2%	10%	19%	36%	27%	6%	100%

Среди пациентов наиболее распространены заболевания сердечно-сосудистой системы - различные формы ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений сердечного ритма (ПИКС), гипертонической болезни (ГБ) – 69%. Сахарным диабетом страдали 14% пациентов (Таблица 4).

Таблица 4 - Сопутствующие заболевания у обследованных пациентов.

Сопутствующие заболевания	% больных
Сердечно - сосудистые заболевания (ИБС, ПИКС, ГБ, нарушения ритма сердца)	69%
Заболевания органов дыхания (эмфизема легких, хронический бронхит, ХОБЛ)	9%
Сахарный диабет	14%
Хронические заболевания почек	4%
Хронические заболевания печени	4%

Структура хирургической патологии представлена в Таблице 5. Ведущими онкологическими заболеваниями явились рак толстой кишки и рак желудка.

Также мы распределили пациентов по стадиям онкологического процесса (Таблица 6).

Все пациенты классифицированы согласно американской шкале анестезиологического риска ASA. Наличие пациентов пожилого возраста, сопутствующие заболевания и характер оперативного вмешательства

предопределили высокий анестезиологический риск у большинства пациентов – 62% (Рисунок 2).

Таблица 5 - Нозологическая структура оперированных пациентов.

Характер заболевания	% больных
Рак желудка	30%
Рак толстой кишки	36%
Рак поджелудочной железы	18%
Рак печени	15%
Опухоль органов малого таза	1%

Таблица 6 - Распределение пациентов по стадиям онкологического процесса.

Классификация стадии злокачественных новообразований	T <sub>2-3</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>	T <sub>2-3</sub> N <sub>x</sub> M <sub>1</sub>	T <sub>4</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>	T <sub>4</sub> N <sub>x</sub> M <sub>1</sub>	T <sub>1</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>
Количество пациентов	63	1	12	4	4

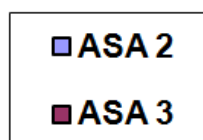
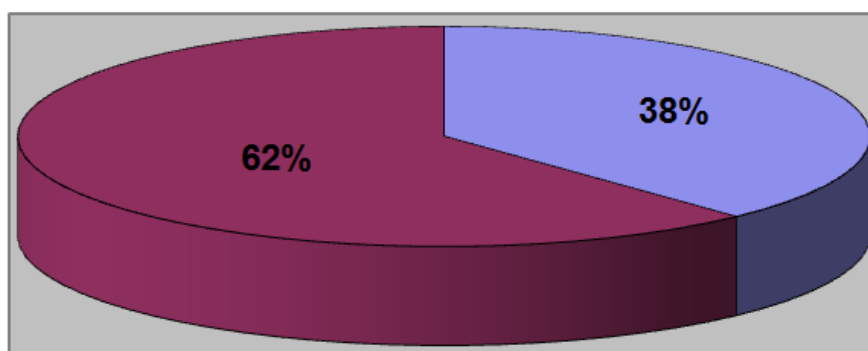


Рисунок 2 - Классификация анестезиологического риска пациентов по шкале ASA.

## 2.2. Методы анестезии и тактика инфузионно-трансфузионной терапии

При выполнении премедикации, с учетом возраста больных, к назначению седативных препаратов подходили дифференцированно. Согласно концепции fast-track хирургии, принятой в ФГАУ «ЛРЦ» Минздрава России, все действия

направлены на раннее пробуждение и активизацию пациента. В связи с этим, премедикация проводилась при наличии препаратов короткого действия (мидазолам), либо по показаниям при выраженном психоэмоциональном напряжении пациента накануне операции.

При поступлении в операционную у пациентов с планируемой лапаротомией выполнялась пункция и катетеризация эпидурального пространства, в зависимости от зоны операции.

При индукции и поддержании анестезии, последовательно внутривенно вводились пропофол в дозе 1-2,5 мг/кг, фентанил в дозе 2-4 мкг/кг, миорелаксанты (рокуроний) – 0,6 мг/кг. Далее интубация трахеи, искусственная вентиляция легких.

Всем больным выполняли катетеризацию лучевой артерии для инвазивного контроля АД и мониторинга центральной гемодинамики методом непрерывного контурного анализа аппаратом Vigileo. (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Катетеризация лучевой артерии

Поддержание анестезии осуществлялось ингаляцией севофлюрана 1,4 - 3 об % (в зависимости от возраста пациента) с кислородно-воздушной смесью, внутривенным введением фентанила в дозе 0,05 - 0,2 мг и рокурония 0,3 - 0,5 мг/кг. У пациентов с эпидуральным катетером проводилась инфузия раствора наропина 0,2% через помпу со скоростью 2 – 4 мл/час.

В обеих группах пациентов стремились к рестриктивной тактике инфузионной терапии и ограничению доз вазопрессоров.

Пациентам второй группы проводили инфузионную терапию кристаллоидными (раствор Рингера, раствор натрия хлорида 0,9%) и коллоидными (6% ГЭК 130/0,4) растворами в соотношении 2:1 со скоростью 8 мл/кг в час, для поддержания систолического АД не менее 90 мм рт.ст, ЧСС менее 100 в мин, темпа диуреза  $> 1$  мл/кг/час. При недостаточной эффективности инфузионной терапии (систолическое АД ниже 90 мм.рт.ст.) подключали вазопрессорную поддержку норадреналином в дозах от 0,2 до 2 мкг/кг/мин. При наличии показаний выполняли гемотрансфузию с целью поддержания уровня гемоглобина не менее 80 г/л. При развитии коагуляционных расстройств осуществляли трансфузию свежезамороженной плазмы.

В первой группе кристаллоиды вводили со скоростью 5 мл/кг в час. Коллоиды применяли болюсами по 100 мл при инструментальных признаках гиповолемии (но не более 300 мл в час). При недостаточном эффекте инфузионной терапии для повышения СИ (при снижении его менее 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>), в первой группе применяли добутамин в дозах от 2,5 до 5 мкг/кг/мин. Так же, как и во второй группе, при снижении систолического АД ниже 90 мм рт. ст., в первой группе использовали норадреналин в дозах от 0,2 до 2 мкг/кг/мин.

### **2.3. Используемые методы исследования**

У всех пациентов выполнен стандартный комплекс обследования:

- клинико-биохимические показатели крови и КОС, лактат;

Для анализа клинико - биохимических показателей крови использовалась аппаратура экспресс-лаборатории:

- автоматический анализатор глюкозы и лактата (Biosen) EKFDiagnostic (Рисунок 4);



Рисунок 4 - Автоматический анализатор глюкозы и лактата (Biosen) EKFDiagnostic.

- Гематологический анализатор-автомат (DREW-3) Drew Scientific (Рисунок 5);



Рисунок 5 - Гематологический анализатор-автомат (DREW-3) Drew Scientific.

- мониторинг ЭКГ и сатурацию артериальной крови кислородом методом пульсоксиметрии;

- Монитор PhilipsMP 70 с пульсоксиметрией (Рисунок 6);



Рисунок 6 - Монитор PhilipsMP 70 с пульсоксиметрией.

- инвазивное и неинвазивное измерение АД.

### **Исследование показателей центральной гемодинамики и волемического статуса пациента**

При мониторинге центральной гемодинамики у пациентов обеих подгрупп определяли ударный объем (УО) на основе предлагаемой производителем (Vigileo, Edwards LifeSciences) методики расчета параметров контура пульсовой волны. Данный метод не требует внешней калибровки для непрерывных измерений УО за счет введения морфологических характеристик, пола, возраста пациента и оригинального алгоритма. Алгоритм в системе Vigileo основан на допущении, что пульсовое давление пропорционально УО и обратно пропорционально комплаенсу аорты, в свою очередь эффекты сосудистого сопротивления и комплаенса выражаются через специальный конверсионный фактор X по формуле:

$$CB = ЧСС \times [bAD \times X],$$

где bAD – стандартное отклонение АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, X – фактор, компенсирующий различия в комплаенсе и сопротивлении.

Анализ и измерение АД проводится 100 раз в секунду (100 Гц), после чего рассчитывается стандартное отклонение 2000 последовательных значений. Таким образом, результирующее значение СВ обновляется каждые 20 секунд.

Величины сердечного выброса (СВ), сердечного индекса (СИ), вариабельности ударного объема (ВУО) рассчитаны автоматически данным прибором.

У всех больных рассчитывали доставку кислорода ( $DO_2$ ) по классической формуле:

$$DO_2 = CB \times CaO_2 = CB \times (1,3 \times Hb \times SaO_2) \times 10,$$

где  $CaO_2$  – содержание кислорода в артериальной крови, Hb – концентрация гемоглобина,  $SaO_2$  – насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови, оцененное инвазивным или неинвазивным способом. В качестве минимально достаточной доставки кислорода мы брали классическую величину 1100 мл/мин.

В качестве показателя гиповолемии мы использовали величину вариабельности ударного объема (ВУО):

$$\text{ВУО} = \text{УО макс} - (\text{УО мин} / \text{УО ср})$$

Согласно рекомендациям Сессони с соавторами, [108] значения ВУО более 13% расценивали в качестве инструментального признака скрытой гиповолемии.

### Периоперационный мониторинг

Нами проводился мониторинг ВУО и сердечного выброса (Рисунки 7, 8), но для наглядности представления результатов мы их разбили на получасовые интервалы.



Рисунок 7 – Монитор Vigileo.



Рисунок 8 - «Скачки» значений сердечного индекса в зависимости от хирургической агрессии, волемиической нагрузки и воздействия инотропными препаратами.

Мы использовали подход, имевший достаточную точность для поставленных целей: брали пять последовательных измерений, произведенных в течение 5 - 7 минут, исключали два крайних измерения (самое большое и самое малое), а из оставшихся трех вычисляли среднее арифметическое.

Каждые 30 минут определяли уровень лактата в плазме крови (норма – 0,4-1,4 ммоль/л), дефицита оснований (BD) (норма от -2 до +2 ммоль/л), насыщение гемоглобина кислородом в центральной вене (норма – 70 - 80 об%).

Оценка концентрации лактата, дефицита оснований и сатурации гемоглобина в центральной вене имела ретроспективный характер и на тактику лечения не влияла.

Поскольку у разных пациентов различалась длительность операции, мы сравнивали показатели гемодинамики и кислородного обеспечения, объем и характер инфузионной терапии, частоту использования прессорных аминов только на протяжении первых пяти часов оперативного вмешательства у пациентов первой и второй групп. Такой временной промежуток был выбран, исходя из значительного числа пациентов, операция у которых не закончилась в указанное время.

#### **Анализ тяжести состояния пациента и послеоперационных осложнений**

В течение суток после операции в первой и второй группах оценивали динамику показателей эффективности тканевой перфузии - концентрацию лактата в плазме крови, величину дефицита оснований и насыщения гемоглобина кислородом в крови центральной вены - анализировали через каждые три часа в первые 12 часов послеоперационного периода, далее – каждые шесть часов. Нас интересовали их величина и сроки нормализации.

Поскольку в послеоперационном периоде мы не связывали себя рестриктивной тактикой инфузионной терапии, то нами также проводился анализ доз использованных коллоидных и кристаллоидных препаратов в сравниваемых группах пациентов. Как и во время операции, мы вели учет частоты использования прессорных аминов и их дозировок.



В качестве клинических критериев тяжести состояния больных мы оценивали частоту экстубации пациента на операционном столе, длительность пребывания больных в ОРИТ, частоту хирургических осложнений.

При анализе осложнений в первой и второй группах мы их разделили на «большие» и «малые». К «большим» осложнениям мы условно отнесли такие проблемы послеоперационного периода, которые вызвали значительное ухудшение состояния пациента, требовавшее длительного пребывания в ОРИТ, в частности, и в стационаре, в целом: несостоятельность анастомозов, кровотечения, длительное нагноение раны, перитонит, пневмонии, острую почечную и печеночную недостаточность.

#### **Анализ отдаленных осложнений**

При анализе отдаленных исходов, из-за ограниченности возможности наблюдения за пациентами, мы оценивали частоту возвращения пациента в клинику после выписки.

#### **2.4. Методы статистической обработки результатов исследования**

Статистический анализ данных выполняли на персональном компьютере в среде –Windows” в программе Statistica 6.0 (StatSoftInc., США), с использованием следующих статистических функций:

- t - критерий Стьюдента, для оценки разности средних величин и стандартных отклонений ( $M \pm SD$ ) между группами;
- точный критерий Фишера (двухсторонний), для оценки частоты распределения исходов или использования ресурсов между двумя группами.

Различия считали достоверными при уровне критерия значимости ( $p$ ) менее 0,05, однако мы всегда стремились к точным оценкам критерия значимости. Перед применением t - критерия Стьюдента проведена проверка следующих условий:

1. Сравнимые значения не составляли пару коррелирующих значений;
2. Распределение признаков в каждой выборке соответствовало нормальному распределению;
3. Дисперсии признака в выборках были примерно равны (проверялись с

помощью критерия F - Фишера).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы PASW Statistics 22. Описательные статистики представлялись в виде среднего и стандартного отклонения, медианы и 25-го и 75-го перцентилей, минимального и максимального значений в выборке для количественных переменных. Проверка распределения на нормальность проводилась с использованием теста Шапиро - Уилкса при объеме выборки более 30 субъектов. В случаях малых выборок ( $n < 30$ ) проверка распределения на нормальность не проводилась, для сравнения использовались непараметрические методы. Для сравнения количественных данных в двух несвязанных между собой выборках, применялся t - критерий Стьюдента для параметров, распределённых нормально, и U - критерий Манна - Уитни для параметров, распределение которых отличалось от нормального и при малом объеме сравниваемых выборок. Уровень значимости ( $p$ ) принимали равным 0,05 во всех вышеописанных сравнениях.

### Глава 3. Анализ изменений гемодинамики и эффективности кровообращения во время операции

#### 3.1. Особенности диагностики и коррекции гиповолемии и снижения сердечного индекса

Динамика показателя гиповолемии (ВУО) представлена в Таблице 7. При анализе статистической достоверности в этой и подобных задачах был использован двухсторонний точный критерий Фишера.

Таблица 7 - Динамика показателя гиповолемии (вариабельности ударного объема) (ВУО) у пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп (с учетом коррекции в Г1) в разные временные точки во время операции (часы),  $M \pm SD$

Часы	Число пациентов в Г2	Число пациентов Г1	Число пациентов Г2 с ВУО < нормы	Число пациентов Г1 с ВУО < нормы до коррекции	Число пациентов Г1, с ВУО < нормы после коррекции	Достоверность отличий Г1 и Г2 (без коррекции)	Достоверность отличий Г1 и Г2 (после коррекции)
0,5	42	42	0	0	0	1	1
1	42	42	0	0	0	1	1
1,5	42	42	2	2	0	1	0,4940
2	42	42	4	3	0	1	0,1160
2,5	42	42	7	2	1	0,1555	0,0574
3	42	42	6	4	2	0,7379	0,2646
3,5	34	39	21	6	3	< 0,0001	< 0,0001
4	27	33	20	8	3	0,0002	< 0,0001
4,5	19	26	18	7	3	< 0,0001	< 0,0001
5	12	18	12	9	4	0,004	< 0,0001

Из данных Таблицы 7 видно, что в течение первого часа оперативного вмешательства гиповолемия не регистрировалась ни в первой, ни во второй

группах. Уже на втором часу операции признаки гиповолемии появились в обеих группах. Во второй группе число пациентов с проявлениями гиповолемии прогрессивно нарастало в течение операции, достигнув 21 через 3,5 часа после начала вмешательства.

В первой группе число пациентов с гиповолемией тоже увеличивалось, но, благодаря направленной коррекции, было намного меньше - 6 через 3,5 часа после начала операции. Следует отметить, что более, чем у половины пациентов первой группы удалось быстро купировать инструментальные признаки гиповолемии.

Существенная разница в частоте гиповолемии между пациентами первой и второй групп сохранялась и в дальнейшем. Гиповолемия отмечалась у 80% и более пациентов второй группы. Число пациентов с гиповолемией нарастало и в первой группе. Но, в отличие от второй группы, общее число таких пациентов не превышало 60%. Кроме того, у половины из них удалось быстро устранить признаки гиповолемии путем направленной терапии, проводимой под контролем показателей центральной гемодинамики.

Динамика сердечного индекса (СИ) представлена в Таблице 8. Данный показатель также учитывался; для наглядности приведено число пациентов, у которых в выбранные «временные срезы» он снижался ниже нормы. Из данных Таблицы 8 видно, что на протяжении двух часов оперативного вмешательства СИ не снижался ниже нижней границы нормы у пациентов первой и второй групп. После этого, во второй группе число их нарастало и во временной точке 3,5 часа после начала операции составило 16. В первой группе, до трех часов после начала операции удалось у всех пациентов поддерживать допустимые величины СИ. И только потом, на временном этапе 3,5 часа, появились пациенты со сниженным СИ. По прошествии четырех часов после операции отмечено появление пациентов с устойчивым снижением СИ, несмотря на все усилия по коррекции. Тем не менее, число их было намного меньше в первой группе, чем во второй группе на всех этапах операции. В целом, эффективность коррекции сниженных показателей СИ отмечена более чем у половины пациентов первой группы.

Таблица 8 - Динамика СИ у пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп (с учетом коррекции в Г1),  $M \pm SD$ 

Время от начала операции (часы)	Общее число пациентов Г2	Общее число пациентов Г1	Число пациентов Г2, СИ которых были ниже нормы	Число пациентов в Г1, СИ которых были ниже нормы до коррекции	Число пациентов Г1, СИ которых было ниже нормы после коррекции	Достоверность отличий Г2 и Г1 (без коррекции)	Достоверность отличий Г2 и Г1 (после коррекции)
0,5	42	42	0	0	0	1	1
1	42	42	0	0	0	1	1
1,5	42	42	0	0	0	1	1
2	42	42	0	0	0	1	1
2,5	42	42	2	0	0	0,4940	0,4940
3	42	42	9	0	0	0,0024	0,0024
3,5	34	39	16	4	0	<0,0001	<0,0001
4	27	33	19	6	3	<0,0001	<0,0001
4,5	19	26	16	7	2	0,0002	<0,0001
5	12	18	9	6	3	0,0604	0,0024

### 3.2. Сравнение инфузионной и инотропной терапии

Характер и объем инфузионной терапии у пациентов, включенных в исследование, регламентировался представленным в Главе 2 протоколом.

Продолжительность оперативного вмешательства у оперированных больных значительно различалась. В этой связи мы сравнили объем и характер инфузионной терапии только у тех пациентов первой и второй групп, которых оперировали длительно. Для анализа были выбраны первые пять часов оперативного вмешательства (Таблица 9). При статистическом анализе этой и подобных задач был использован критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей.

Таблица 9 - Состав и объем инфузионной терапии в первые пять часов лечения в первой (Г1) и второй (Г2) группах, М ± SD

	Г1(n=18)	Г2(n=12)	P
Коллоиды, мл	1434,7 ± 162,0	1265,4 ± 146,0	<0,05
Кристаллоиды, мл	2161,7 ± 211,0	2070,8 ± 163,8	>0,05
СЗП, мл	546,7 ± 180,8	514,2 ± 115,1	>0,05
Эр. взвесь, мл	353,3 ± 126,4	365,8 ± 140,7	>0,05

Как следует из Таблицы 9, в течение первых пяти часов объем инфузии кристаллоидных растворов составил 2161,7 ± 211,0 мл в первой группе и 2070,8 ± 163,8 мл во второй группе ( $p < 0,05$ ), то есть статистически значимых различий в объеме инфузии кристаллоидных растворов между группами не отмечено. Объем гемо- и плазмотрансфузии в первые пять часов был также сопоставим между пациентами первой и второй групп. В то же время, объем коллоидных растворов был значимо больше в первой группе.

Согласно принятому протоколу, при гипотензии, рефрактерной к проводимой инфузионной терапии, в структуру терапии мы включали вазопрессорную поддержку норадреналином. В ходе исследования нами отмечено, что частота использования симпатомиметиков для поддержания целевого артериального давления у пациентов второй группы статистически значимо выше, чем у пациентов первой группы.

Так, инфузию норадреналина во время оперативного вмешательства в первой группе проводили у 26 из 42 пациентов (62%), а во второй группе - у 38 из 42 пациентов (92%) ( $p < 0,05$ ). Помимо различия в частоте назначения, были выявлены и значимые различия и в скорости инфузии норадреналина у тех пациентов исследуемых групп, которым понадобился симпатомиметик. Так, в первой группе она составила в среднем  $0,8 \pm 0,3$  мкг/кг/мин, что статистически значимо меньше, чем во второй группе –  $2,5 \pm 0,7$  мкг/кг/мин (величина критерия Стьюдента - 2,23,  $p < 0,05$ ).

Поскольку, по условиям исследования, врач, проводивший анестезию у пациентов первой группы, был нацелен на возможное использование добутамина, этот агент был применен только в первой группе. У 13 больных первой группы использованы стартовые дозы добутамина 2,5 мкг/кг/мин. У пяти пациентов эти дозы были удвоены в силу необходимости соблюдения протокола.

### **3.3. Оценка динамики доставки кислорода**

Согласно протоколу исследования, динамика сердечного выброса оценивалась в первой и второй группах. Разница между группами была в том, использовались или нет данные мониторинга сердечного выброса для принятия терапевтических решений. В первой группе тактика инфузионной терапии и использование препаратов с положительным инотропным эффектом (добутамина) были направлены на предупреждение гиповолемии и обеспечение как минимум достаточных показателей сердечного выброса. Во второй группе, при проведении гемодинамической поддержки, врач ориентировался только на клинические данные, стандартные гемодинамические показатели – АД и ЧСС, а также темп диуреза.

В этой связи не вызывает удивления тот факт, что доставка кислорода к тканям во время операции была выше в первой группе (Таблица 10).

При анализе динамики доставки кислорода выявилось, что в первые часы операции доставка кислорода была даже выше во второй группе. В течение двух часов после операции сохранялась аналогичная картина. Во временной точке три часа отмечены более высокие показатели доставки кислорода в первой группе, чем во второй группе:  $1292,7 \pm 98,8$  мл/мин и  $954,5 \pm 114,8$  мл/мин, соответственно. Эта разница была статистически достоверна. Объясняется это увеличением частоты купирования эпизодов гиповолемии в первой группе.

Обращал на себя внимание тот факт, что ни в первой, ни во второй группах средняя величина доставки кислорода не была ниже допустимого уровня в течение первых 2,5 часов оперативного вмешательства, но только в среднем по группе. Если анализировать отдельных больных, то первая и вторая группы

отличались по числу пациентов, доставка кислорода у которых снизилась ниже минимально допустимого уровня 1100 мл/мин. До двух часов от начала операции таких больных не было ни в первой, ни во второй группах. Через 2,5 часа после начала операции в первой группе таких больных было два, во второй группе – три.

Таблица 10 - Динамика доставки кислорода у пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп во время операции, М ± SD

Время от начала операции (часы)	Доставка кислорода у пациентов Г1 (мл/мин)	Доставка кислорода у пациентов Г2 (мл/мин)	Общее число пациентов Г1	Общее число пациентов Г2	p
0,5	1343,2 ± 144,4	1453,7 ± 122,0	42	42	<0,001
1	1334,9 ± 112,5	1284,8 ± 111,8	42	42	<0,05
1,5	1376,5 ± 124,2	1446,8 ± 104,3	42	42	<0,001
2	1347,3 ± 109,3	1457,7 ± 116,9	42	42	<0,001
2,5	1253,6 ± 134,5	1335,4 ± 125,9	42	42	<0,001
3	1292,7 ± 98,8	954,5 ± 114,8	42	42	<0,001
3,5	1098,5 ± 77,4	1012,4 ± 88,5	39	34	<0,001
4	1096,6 ± 111,0	965,7 ± 68,5	33	27	<0,001
4,5	1146,3 ± 102,9	867,3 ± 90,6	26	19	<0,001
5	1045,3 ± 88,7	847,2 ± 96,5	18	12	<0,001

К третьему часу после начала операции во второй группе средняя величина доставки кислорода снизилась ниже минимально допустимого уровня и составила  $945,5 \pm 114,8$  мл/мин. В первой группе она была достоверно выше и составила  $1292,7 \pm 98,8$  мл/мин. Число пациентов второй группы, у которых доставка кислорода была ниже минимально допустимой, возросло до 28. В первой группе было по-прежнему только двое больных с таким низким уровнем доставки кислорода.



Во временной точке 3,5 часа статистически значимая разница в доставке кислорода между первой и второй группами сохранялась. Во второй группе доставка кислорода оставалась достаточно низкой –  $1012,4 \pm 88,5$  мл/мин. В первой группе величина доставки составляла  $1098,5 \pm 77,4$  мл/мин.

Статистически достоверная разница сохранялась и во временной точке 4,5 часа. В первой группе она составила  $1146,3 \pm 103$  мл/мин, во второй -  $867,3 \pm 90,6$  мл/мин. У 16 пациентов во второй группе доставка кислорода была ниже минимально допустимой (из 19 человек, у которых операция продолжалась к этому времени). В первой группе было всего семь пациентов (из 26) с таким низким уровнем доставки кислорода.

К пяти часам после начала операции, и далее до конца операции, доставка кислорода была выше в первой группе по сравнению со второй группой. Далее, ввиду уменьшения числа анализируемых пациентов (у многих из них оперативное вмешательство завершилось), статистически достоверных различий между первой и второй группами установить не удалось.

Нами отдельно проанализированы пациенты первой и второй групп, у которых доставка кислорода в течение операции снижалась ниже минимально допустимого уровня. Число таких пациентов в первой группе на разных этапах операции - 16. Из них только у шести снижение доставки кислорода ниже 1100 мл/час отмечено в двух и более временных точках. В качестве примера можно привести пациента Ш.

### **Клинический пример 1.**

Пациент Ш., 61 года, поступил 27.10.2014 года в онкохирургическое отделение ФГАУ «ЛРЦ» Минздрава России с диагнозом:

Основной: «Рак головки поджелудочной железы с T2-3NxM0. Состояние после холецистэктомии, трансдуоденальной папиллэктомии 09.2014. Полный наружный желчный свищ».

Осложнения основного: «Хронический рецидивирующий холангит. Неокклюзивный тромбоз воротной вены».

Сопутствующие заболевания: «Гемангиома правой доли печени».

Из анамнеза заслуживает внимания, что заболевание манифестировало в августе 2014 года с механической желтухи. В последующем желтуха купирована в результате оперативных вмешательств, однако при обследовании выявлена аденокарцинома головки поджелудочной железы и признаки нарастающей билиарной гипертензии, что послужило показанием к новой операции. Перед операцией существенной дополнительной соматической патологии не выявлено.

На следующие сутки под эндотрахеальным наркозом в сочетании с эпидуральной анестезией проведена операция гастропанкреатодуоденальной резекции. Длительность операции пять часов. Во время операции имелись технические сложности при выполнении холецистэктомии. Из-за анатомических особенностей лигированы гастродуоденальная и правая желудочная артерии. В остальном – стандартное течение с удалением панкреатодуоденального комплекса и формированием трех анастомозов: термино - латерального однорядного панкреатоэнтероанастомоза, позадиободочного термино - латерального гепатикоеюноанастомоза и впередиободочного гастроэнтероанастомоза.

Во время оперативного вмешательства доставка кислорода у больного не страдала только в течение двух часов – была выше 1100 мл/ч. Однако уже во временной точке 2,5 часа отмечено снижение этого показателя до 967 мл/ч. Поскольку пациент был в первой группе, проведена экстренная коррекция гемодинамики, включавшая применение норадреналина в дозе 0,6 мкг/кг в мин и добутамина в дозе 2,5 мкг/кг в мин. Эти мероприятия позволили к третьему часу операции повысить доставку кислорода до 1150 мл/ч. Но уже к 3,5 часам она вновь снизилась до 985 мл/ч. Несмотря на увеличение дозы добутамина до 5 мкг/кг в мин и оптимизацию инфузионной терапии, все последующее время операции доставка кислорода оставалась ниже «порога» 1100 мл/ч. О росте кислородной задолженности свидетельствовало нарастание концентрации лактата до 4,7 ммоль/л и ВД до -5,1 ммоль/л, а также снижение насыщения гемоглобина смешанной венозной крови до 58%.

Ближайший послеоперационный период протекал без видимых осложнений и через 1,5 суток пациент переведен из реанимационного отделения в

хирургическое. Однако на третьи сутки отмечено развитие послеоперационного панкреатита, пареза желудочно-кишечного тракта. 05.11.2014 года и 06.11.2014 года дважды выполнено дренирование брюшной полости под УЗИ контролем, при котором эвакуировано по 500 мл воспалительного экссудата. 10.11.2014 года выполнена реларапатомия, при которой диагностирована несостоятельность панкреатоэнтероанастомоза, фиброзно-гнойный перитонит. Брюшная полость санирована и дренирована.

В дальнейшем явления абдоминального сепсиса купированы, однако сформировался наружный панкреатический свищ.

Выписан домой в стабильном состоянии 01.12.2014 года.

У остальных пациентов первой группы снижение доставки кислорода менее 1100 мл/мин носило временный характер, что свидетельствовало об эффективности использованного нами алгоритма коррекции центральной гемодинамики. Примером такого клинического течения служит больная С.

### **Клинический пример 2.**

Пациентка С., 60 лет, поступила 30.05.2014 года в онкохирургическое отделение ФГАУ «ЛРЦ» Минздрава России. Основной диагноз: «Метахронные злокачественные новообразования. Рак желудка с T2NxM0. Рак эндометрия с TхNxMх. Состояние после экстирпации матки с придатками».

Осложнения основного: «Состоявшееся желудочное кровотечение. Постгеморрагическая анемия средней тяжести».

Сопутствующие заболевания: «Метаболический синдром. Гипертоническая болезнь 2 ст., 2 ст., риск 2. НК 1. Ожирение 2 ст.»

Из анамнеза известно, что заболевание манифестировало три месяца назад с кровотечения из желудка. Показанием к настоящей операции был недифференцированный рак желудка. В предоперационном периоде дополнительных соматических проблем, кроме перечисленных, не было установлено.

На следующие сутки после поступления, под эндотрахеальным наркозом, проведена операция гастрэктомии. Длительность операции пять часов. Во время

операции значительных технических трудностей хирургом не отмечено. Выполнены дистальная субтотальная резекция желудка, наложение впередиободочного гастроэюноанастомоза и энтероэнтероанастомоза.

Во время оперативного вмешательства доставка кислорода у больного не страдала в течение 3,5 часов – была выше 1100 мл/ч. Во временной точке четыре часа отмечено снижение этого показателя до 1020 мл/ч. Поскольку пациентка была в первой группе, проведена экстренная коррекция гемодинамики, включавшая применение добутамина в дозе 2,5 мкг/кг в мин. Эти мероприятия позволили к 4,5 часам операции повысить доставку кислорода до 1185 мл/ч. В дальнейшем она уже не снижалась. У больной не отмечено значительного роста кислородной задолженности: концентрация лактата повысилась максимально до 2,7 ммоль/л, VD изменился до -3,2 ммоль/л. Снижение насыщения гемоглобина смешанной венозной крови было умеренным - до 69%.

Ближайший послеоперационный период протекал неосложненно. 01.06.2014 года больная переведена из ОРИТ в хирургическое отделение. Выписана домой 16.06.2014 года.

Во второй группе, в отличие от первой группы, почти все больные, у которых доставка кислорода снизилась до менее 1100 мл/мин, сохранили такой паттерн гемодинамики до конца операции. Исключением были два пациента, у которых доставка кислорода повысилась выше минимально допустимого уровня после назначения норадреналина. У остальных 20 пациентов доставка кислорода, однажды снизившись, оставалась ниже 1100 мл/мин на протяжении всего оставшегося времени оперативного вмешательства.

Для дальнейшего анализа мы объединили этих пациентов с аналогичными больными из первой группы в особую подгруппу, назвав ее подгруппой с «угрожаемой доставкой» (ПУД) (26 пациентов). Всех остальных больных первой и второй групп, у которых доставка кислорода никогда не снижалась ниже 1100 мл/мин или это снижение было лишь однократным, мы объединили в подгруппу с «достаточной доставкой» (ПДД).

### 3.4. Изменения тканевой перфузии

У всех пациентов на протяжении первых двух часов операции не отмечено повышения уровня плазменного лактата (Таблица 11).

Таблица 11 - Динамика уровня лактата в плазме артериальной крови (ммоль/л) пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп в разные временные точки во время операции (часы),  $M \pm SD$

Часы	Г1	Г2	Число пациентов Г1	Число пациентов Г2	p
0,5	0,9±0,5	1,4±0,3	42	42	<0,001
1	1,2±0,5	1,3±0,3	42	42	>0,05
1,5	1,4±0,5	1,6±0,4	42	42	<0,05
2	1,7±0,4	1,6±0,5	42	42	>0,05
2,5	1,9±0,8	1,8±0,8	42	42	>0,05
3	2,4±0,5	2,8±0,7	42	42	<0,05
3,5	2,8±1,6	3,3±0,6	39	34	>0,05
4	3,4±1,1	4,2±0,9	33	27	<0,05
4,5	3,6±0,5	5,4±0,7	26	19	<0,001
5	4,2±0,6	5,8±0,6	18	12	<0,001

В частности, в первой группе концентрация лактата к концу первого часа составляла в среднем  $1,2 \pm 0,4$  ммоль/л, к концу второго часа –  $1,7 \pm 0,4$  ммоль/л. Во второй группе эти величины составили  $1,3 \pm 0,3$  ммоль/л и  $1,6 \pm 0,5$  ммоль/л, соответственно. Постепенное повышение уровня лактата, превысившее верхнюю границу нормы (2 ммоль/л), отмечено в обеих группах на третьем часу оперативного вмешательства. В дальнейшем, по мере увеличения длительности операции, нарастала и концентрация лактата в обеих группах. Как видно из данных Таблицы 11, статистически значимых различий показатели концентрации лактата в артериальной крови достигли уже через 3 после начала оперативного вмешательства. Различия в концентрации лактата в плазме крови сохранялись и далее, вплоть до временной точки пять часов после начала операции.

Аналогично уровню лактата у пациентов первой и второй групп отмечалась динамика дефицита оснований (Таблица 12).

Таблица 12 - Динамика дефицита оснований в плазме артериальной крови у больных первой (Г1) и второй (Г2) групп во время операции\*,  $M \pm SD$

Время от начала операции (часы)	Уровень ВД в артериальной крови пациентов Г1 (ммоль/л)	Уровень ВД в артериальной крови пациентов Г2 (ммоль/л)	Общее число пациентов Г1	Общее число пациентов Г2	P
0,5	$0,4 \pm 0,9$	$0,8 \pm 1,5$	42	42	$>0,05$
1	$0,8 \pm 1,0$	$1,2 \pm 1,5$	42	42	$>0,05$
1,5	$1,7 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,4$	42	42	$>0,05$
2	$1,6 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,8$	42	42	$>0,05$
2,5	$2,2 \pm 0,7$	$2,4 \pm 0,9$	42	42	$>0,05$
3	$3,4 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,7$	42	42	$>0,05$
3,5	$3,8 \pm 1,2$	$4,3 \pm 0,9$	39	34	$>0,05$
4	$3,4 \pm 1,1$	$4,9 \pm 0,4$	33	27	$<0,001$
4,5	$3,6 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,7$	26	19	$<0,001$
5	$3,9 \pm 0,6$	$5,9 \pm 0,7$	18	12	$<0,001$

\*Примечание. Для простоты представления данных дефицит оснований представлен не в абсолютном виде (отрицательные величины), а виде модуля.

Как видно из Таблицы 12, у пациентов второй группы дефицит оснований был выше, начиная с третьего часа операции, однако статистически достоверных величин разница между группами достигла во временных точках четыре, 4,5 и пять часов от начала оперативного вмешательства.

Таким образом, у пациентов второй группы концентрация лактата и дефицит оснований нарастали в динамике быстрее, чем у пациентов первой группы, что свидетельствовало о более выраженной тканевой гипоперфузии у больных второй группы.

Анализ сатурации гемоглобина в венозной крови показал в целом динамику, аналогичную изменениям лактата и дефицита оснований, хотя она и была менее демонстративной (Таблица 13).

Таблица 13 - Динамика сатурации гемоглобина в венозной крови из центральной вены ScvO<sub>2</sub> (%) у пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп в разные временные точки во время операции (часы), М ± SD

Часы	Г1	Г2	Число пациентов Г1	Число пациентов Г2	Р
0,5	81,5±8,1	82,5±5,5	42	42	> 0,05
1	77,7±5,3	81,3±10,0	42	42	< 0,05
1,5	74,6±10,7	81,8±10,0	42	42	< 0,05
2	71,4±12,0	72,3±13,6	42	42	> 0,05
2,5	69,8±7,5	73,6±10,2	42	42	> 0,05
3	71,6±10,0	74,7±13,6	42	42	> 0,05
3,5	69,5±13,2	75,5±15,0	39	34	> 0,05
4	66,3±9,4	67,4±10,4	33	27	> 0,05
4,5	65,5±7,3	61,6±8,8	26	19	> 0,05
5	68,9±11,1	61,0±13,1	18	12	> 0,05

Как следует из Таблицы 13, средняя сатурация гемоглобина кислородом в центральной вене на протяжении 3,5 часов после начала операции была в пределах нормальных величин. Через четыре часа после начала операции в первой и второй группах отмечено постепенное снижение ScvO<sub>2</sub>, однако статистически значимых различий этого показателя между первой и второй группами не было отмечено ни на одном этапе.

При сравнении подгруппы с «угрожаемой доставкой» (ПУД) и подгруппы с «достаточной доставкой» (ПДД), анализ изменений насыщения гемоглобина венозной крови, полученной из центрального катетера, показал, что в ПУД эти показатели имели тенденцию к более низкому уровню по сравнению с ПДД –

74 ± 13% и 66 ± 9%, соответственно (разница статистически недостоверна - величина t - критерия 0, 51, достоверность отличий  $p > 0,05$ ).

Мы проанализировали отдельно динамику интраоперационного периода у пациентов первой и второй групп, у которых доставка кислорода сохранялась ниже минимальной (ПУД - пациенты, у которых доставка кислорода была менее 1100 мл/мин на протяжении 2 и более временных точек оценки).

По сравнению с остальными больными первой и второй групп, у которых доставка кислорода не снижалась менее 1100 мл/мин вообще, или такое снижение было отмечено лишь однократно, пациенты ПУД имели паттерн гемодинамики, потенциально опасный с точки зрения гипоперфузии тканей.

Мы сравнили среднюю концентрацию лактата в ПУД и ПДД в период с третьего по пятый час операции включительно (292 анализа). Установлено, что этот показатель в ПУД (26 пациентов, 89 анализов) составил  $4,9 \pm 0,5$  ммоль/л, а в ПДД (58 пациентов, 203 анализа) -  $3,3 \pm 0,6$  ммоль/л. Разница статистически достоверна (величина t-критерия 2,05, достоверность отличий  $p < 0,05$ ). Аналогичная картина отмечена при анализе показателя ВД. В ПУД он составил  $5,1 \pm 0,5$  ммоль/л, а в ПДД -  $3,4 \pm 0,7$  ммоль/л. Разница статистически достоверна (величина t-критерия 1, 98, достоверность различий  $p < 0,05$ ).

### **3.5. Мониторинг показателей возможной ишемии миокарда**

Поскольку мы опасались возможной ишемии миокарда у пациентов, подвергаемых оперативным вмешательствам высокого риска, да еще в условиях использования положительных инотропных агентов и прессорных аминов, тщательно оценивалась электрическая функция сердца.

Анализ сегмента ST не позволил выявить существенных изменений этого показателя. За все время оперативного вмешательства число эпизодов депрессии более 2 мм и элевации более 1 мм составило в среднем  $18,4 \pm 2,2$  эпизодов на пациента в первой группе и  $13,2 \pm 1,7$  эпизодов – во второй группе (разница статистически недостоверна - величина t - критерия 0,44, достоверность отличий  $p > 0,05$ ).



При анализе сердечных аритмий в первой группе в расчете на пациента зарегистрировано 7,4 эпизодов желудочковой бигеминии, 3,1 эпизода пробежек мерцания - трепетания предсердий, 1,3 эпизода суправентрикулярной тахикардии (всего  $11,8 \pm 3,4$  эпизодов). Во второй группе аритмии регистрировались реже, что вероятнее всего объясняется отсутствием в структуре терапии добутамина. В расчете на пациента зарегистрировано 3,2 эпизодов желудочковой бигеминии, 4,4 эпизода пробежек мерцания - трепетания предсердий, 0,6 эпизодов суправентрикулярной тахикардии (всего  $8,2 \pm 3,1$  эпизода). Разница, однако, оказалась статистически недостоверна (величина  $t$  критерия 0,78, достоверность отличий  $p > 0,05$ ).

Ни в первой, ни во второй группах не отмечено фатальных нарушений сердечного ритма, сопровождающихся выраженным угнетением гемодинамики: желудочковой тахикардии и резкой брадикардии.

Таким образом, между пациентами первой и второй групп не выявлено существенной разницы между частотой сердечных нарушений, включая аритмии.

## Глава 4. Оценка течения ближайшего послеоперационного периода

### 4.1. Анализ изменений тканевой перфузии

В послеоперационном периоде мы также проанализировали различия в показателях тканевой перфузии между первой и второй группами, а также между подгруппой с «угрожаемой доставкой» (ПУД) и подгруппой с «достаточной доставкой» (ПДД).

Пациенты первой и второй групп при поступлении в ОРИТ отличались по степени нарушений тканевой перфузии (Таблица 14).

Таблица 14 - Динамика уровня лактата в артериальной крови (ммоль/л) пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп в разные временные точки после операции (часы), М ± SD

Часы	Г1 (n = 42)	Г2 (n = 42)	p
0	3,4 ± 0,8	5,5 ± 0,6	< 0,001
3	3,5 ± 0,5	5,1 ± 0,6	< 0,001
6	2,8 ± 0,6	4,4 ± 0,4	< 0,001
9	1,7 ± 0,4	2,6 ± 0,5	< 0,001
12	1,6 ± 0,8	1,9 ± 0,8	> 0,05
18	1,4 ± 0,6	1,8 ± 0,8	< 0,05
24	0,9 ± 0,4	1,4 ± 0,5	<0 ,001

В первой группе, при поступлении из операционной в ОРИТ, концентрация лактата составляла в среднем  $3,4 \pm 0,8$  ммоль/л, во второй группе –  $5,5 \pm 0,6$  ммоль/л (разница статистически достоверна,  $p < 0,05$ ). В дальнейшем, по мере увеличения времени, прошедшего после операции, величины лактацидемии в обеих группах постепенно снижались. Однако, статистически значимые различия между группами сохранялись до девяти часов после окончания оперативного вмешательства. В точке шесть часов уровень лактата в обеих группах был повышенным, и составлял в среднем  $2,8 \pm 0,6$  ммоль/л в первой группе и  $4,4 \pm 0,4$  ммоль/л во второй группе ( $p < 0,05$ ). Различия в концентрации лактата в плазме крови сохранялись до точки 12 часов. К этому времени средние показатели

лактата в артериальной крови нормализовались в первой группе, но оставались повышенными во второй группе. Окончательная нормализация средней величины содержания лактата в крови пациентов второй группы отмечена через 18 часов после окончания операции.

Пациенты ПУД и ПДД при поступлении в ОРИТ также существенно отличались по степени нарушений тканевой перфузии (Таблица 15).

Таблица 15 - Динамика уровня лактата в артериальной крови (ммоль/л) пациентов ПДД и ПУД в разные временные точки после операции (часы),  $M \pm SD$

Часы	ПДД (n = 58)	ПУД (n = 26)	t – критерий	p
0	3,2±0,7	5,9±0,9	2,37	<0,05
3	3,1±0,6	5,5±0,8	2,4	<0,05
6	2,7±0,8	4,8±0,6	2,1	<0,05
9	1,5±0,7	3,6±0,7	2,12	<0,05
12	1,2±0,4	2,5±0,5	2,03	<0,05
18	0,8±0,3	1,9±0,7	1,44	>0,05
24	0,5±0,2	1,3±0,5	1,44	>0,05

В ПДД концентрация лактата на момент перевода пациента в ОРИТ составляла в среднем  $3,2 \pm 0,7$  ммоль/л, в ПУД –  $5,9 \pm 1,3$  ммоль/л (разница статистически достоверна,  $p < 0,05$ ). В дальнейшем, по мере увеличения времени, прошедшего после операции, величины лактата в обеих подгруппах постепенно снижались. Однако, как видно из данных Таблицы 15, статистически значимые различия между подгруппами сохранялись до 12 часов после окончания оперативного вмешательства. В этот период времени уровень лактата в ПДД нормализовался и составил  $1,2 \pm 0,4$  ммоль/л, тогда как в ПУД сохранялся на повышенном по сравнению с нормой уровне -  $1,9 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Данные различия сохранялись до временной точки 24 часов после окончания операции.

Динамика дефицита оснований у пациентов первой и второй групп была аналогичной динамике уровня лактата (Таблица 16).

Таблица 16 - Динамика дефицита оснований в артериальной крови (BD) в послеоперационном периоде у пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп в разные временные точки после операции (часы),  $M \pm SD^*$

Часы	Г1	Г2	p
0	$3,4 \pm 0,8$	$5,9 \pm 0,9$	$< 0,001$
3	$3,6 \pm 0,6$	$5,3 \pm 0,6$	$< 0,001$
6	$3,4 \pm 0,7$	$5,2 \pm 0,4$	$< 0,001$
9	$3,8 \pm 1,2$	$4,4 \pm 0,8$	$> 0,05$
12	$3,7 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,8$	$> 0,05$
18	$1,6 \pm 1,4$	$2,6 \pm 1,4$	$< 0,001$
24	$0,6 \pm 1,6$	$1,3 \pm 1,6$	$< 0,05$

\*Примечание. Для простоты представления данных дефицит оснований представлен не в абсолютном виде (отрицательные величины), а в виде модуля.

До шести часов после операции во второй группе отмечался статистически значимо высокий уровень дефицита оснований. Затем разница между группами теряла статистическую значимость, хотя тренд к более высоким уровням BD сохранялся во второй группе. К 18 часам после операции дефицит оснований нормализовался, однако во второй группе он был значимо выше, чем в первой группе, вплоть до 24 часов после операции.

Таким образом, у пациентов второй группы концентрация лактата и дефицит оснований нормализовались в динамике медленнее, чем у пациентов первой группы, что свидетельствовало о более выраженной тканевой гипоперфузии у больных второй группы.

У пациентов ПДД и ПУД, динамика дефицита оснований была аналогичной динамике уровня лактата (Таблица 17).

До 12 часов после операции в ПУД отмечался статистически значимо высокий уровень дефицита оснований. Затем разница между подгруппами теряла статистическую значимость, хотя тренд к более высоким уровням BD сохранялся в ПУД. К 18 часам после операции дефицит оснований нормализовывался.

Таблица 17 - Динамика дефицита оснований в артериальной крови (BD) в послеоперационном периоде у пациентов ПДД и ПУД в разные временные точки после операции (часы),  $M \pm SD$

Часы	ПДД (n = 58)	ПУД (n = 26)	t - критерий	p
0	3,2 ± 0,5	6.1 ± 0,9	2,82	< 0,05
3	3,3 ± 0,7	5,8 ± 0,6	2,71	< 0,05
6	3,0 ± 0,7	5,3 ± 0,5	2,67	< 0,05
9	2,8 ± 0,5	4,7 ± 0,8	2,01	< 0,05
12	2,5 ± 0,4	3,9 ± 0,5	2,19	< 0,05
18	1,4 ± 0,5	2,2 ± 0,6	1,02	> 0,05
24	0,5 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,2	> 0,05

Таким образом, у пациентов ПУД концентрация лактата и дефицит оснований нормализовались в динамике медленнее, чем у пациентов ПДД, что свидетельствовало о более выраженной тканевой гипоперфузии у больных ПУД.

Анализ сатурации гемоглобина в венозной крови у пациентов первой и второй групп показал в целом динамику, аналогичную изменениям лактата и дефицита оснований, хотя она и была менее демонстративной (Таблица 18).

Таблица 18 - Динамика сатурации гемоглобина в венозной крови из центральной вены ScvO<sub>2</sub> (%) в послеоперационном периоде у пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп в разные временные точки после операции (часы),  $M \pm SD$

Часы	Г1	КП	p
0	67,4 ± 7,4	62,4 ± 9,1	< 0,05
3	68,5 ± 6,0	65,1 ± 8,2	< 0,05
6	73,7 ± 9,8	68,8 ± 5,3	< 0,05
9	77,8 ± 11,6	68,7 ± 5,5	< 0,05
12	78,7 ± 4,9	73,3 ± 7,4	< 0,05
18	78,5 ± 7,7	75,8 ± 4,3	< 0,05
24	82,5 ± 7,7	82,8 ± 6,4	> 0,05

Средние величины сатурации гемоглобина кислородом в центральной вене нормализовались через шесть часов после окончания операции в первой группе и через девять часов – во второй группе. Статистически значимые различия этого показателя между группами отмечены вплоть до 18 часов после оперативного вмешательства.

Анализ сатурации гемоглобина в венозной крови у пациентов ПДД и ПУД показал в целом динамику, аналогичную изменениям лактата и дефицита оснований, хотя она и была менее демонстративной (Таблица 19).

Таблица 19 - Динамика сатурации гемоглобина в венозной крови из центральной вены ScvO<sub>2</sub> (%) в послеоперационном периоде у пациентов ПДД и ПУД в разные временные точки после операции (часы), M ± SD

Часы	ПДД (n = 58)	ПУД (n = 26)	p
0	69,1±5,6	59,7±11,2	> 0,05
3	68,3±6,7	61,4±7,5	> 0,05
6	77,8±9,2	67,9±5,2	> 0,05
9	78,3±7,7	73,4±5,5	> 0,05
12	81,0±4,8	76,7±7,4	> 0,05
18	82,3±8,5	80,8±4,2	> 0,05
24	84,6±5,3	83,4±8,5	> 0,05

Средние величины сатурации гемоглобина кислородом в центральной вене нормализовались через шесть часов после окончания операции в ПДД и через девять часов - в ПУД. Статистически значимых различий этого показателя между подгруппами не отмечено ни на одном временном этапе.

#### 4.2. Сравнение характеристик инфузионной и инотропной терапии

В послеоперационном периоде мы также проанализировали возможные различия в составе инфузионной терапии и использовании прессорных аминов между первой и второй группами, а также между ПУД и ПДД.

Анализ количественного и качественного состава инфузионной терапии в первой и второй группах показал, что в течение первых шести часов после окончания оперативного вмешательства, в первой группе введено 748,3 ± 143,1 мл коллоидов и 1712,5 ± 272,1 мл кристаллоидов. В те же сроки во второй группе, в среднем у одного пациента использовано коллоидов 1422,0 ± 286,3 мл и

кристаллоидов  $3484,5 \pm 460$ , мл. Количество СЗП и эритроцитной массы в обеих группах было примерно одинаковым (Таблица 20).

Таблица 20 - Состав и объем инфузионной терапии в первые шесть часов послеоперационного периода в первой (Г1) и второй (Г2) группах,  $M \pm SD$

	Г1 (n = 42)	Г2 (n = 42)	P
Коллоиды, мл	$748,3 \pm 143,1$	$1422,0 \pm 286,3$	$< 0,001$
Кристаллоиды, мл	$1712,5 \pm 272,1$	$3484,5 \pm 460,8$	$< 0,001$
СЗП, мл	$293,8 \pm 47,6$	$302,9 \pm 45,8$	$> 0,05$
Эр. масса, мл	$608,3 \pm 184,2$	$595,0 \pm 116,7$	$> 0,05$

Как следует из Таблицы 20, в течение первых 6 часов объем инфузии растворов во второй группе был статистически значимо выше, чем в первой группе, как для кристаллоидных, так и для коллоидных препаратов.

При сравнении ПДД и ПУД, в течение первых шести часов после окончания оперативного вмешательства в ПДД введено  $720,3 \pm 110,0$  мл коллоидов и  $1445,5 \pm 320,1$  мл кристаллоидов. В те же сроки в ПУД в среднем у одного пациента использовано коллоидов  $1640,8 \pm 330,4$  мл и кристаллоидов  $3840,2 \pm 380,6$  мл. Количество СЗП и эритроцитной массы в обеих подгруппах примерно одинаковое (Таблица 21).

Таблица 21 - Состав и объем инфузионной терапии в первые шесть часов послеоперационного периода в ПУД и ПДД,  $M \pm SD$

	ПДД (n = 58)	ПУД (n = 26)	p
Коллоиды, мл	$720,3 \pm 110,0$	$1640,8 \pm 330,4$	$< 0,05$
Кристаллоиды, мл	$1445,5 \pm 320,1$	$3840,2 \pm 380,6$	$< 0,05$
СЗП, мл	$320,4 \pm 55,2$	$310,1 \pm 35,9$	$> 0,05$
Эр. масса, мл	$610,8 \pm 120,1$	$580,5 \pm 115,3$	$> 0,05$

Как следует из Таблицы 21, в течение первых шести часов объем инфузии растворов в ПУД был статистически значимо выше, чем в ПДД. Это касалось как кристаллоидных, так и коллоидных препаратов.

В последующие шесть часов (с шестого по 12-й час после окончания оперативного вмешательства) в первой группе введено  $208,1 \pm 69,8$  мл коллоидов и  $1515,6 \pm 130,5$  мл кристаллоидов. В те же сроки во второй группе в среднем у одного пациента использовано коллоидов  $423,7 \pm 65,0$  мл и кристаллоидов  $2448,9 \pm 344,8$  мл. Количество СЗП и эритромаcсы в обеих группах отличалось незначительно (Таблица 22).

Таблица 22 - Состав и объем инфузионной терапии с шестого до 12-го часов послеоперационного периода в первой (Г1) и второй (Г2) группах,  $M \pm SD$

	Г1 (n=42)	Г2 (n=42)	P
Коллоиды, мл	$208,1 \pm 69,8$	$423,7 \pm 65,0$	$< 0,001$
Кристаллоиды, мл	$1515,6 \pm 130,5$	$2448,9 \pm 344,8$	$< 0,001$
СЗП, мл	$220,0 \pm 11,8$	$241,9 \pm 45,1$	$> 0,05$
Эр. масса, мл	$314,2 \pm 19,3$	$311,8 \pm 40,7$	$> 0,05$

Как следует из Таблицы 22, в период с шестого до 12-го часов после окончания операции, во второй группе объем инфузии кристаллоидных растворов оставался статистически значимо более высоким, чем в первой группе.

В период с шестого по 12-й час после окончания оперативного вмешательства, в ПДД введено  $210,1 \pm 70,8$  мл коллоидов и  $910,4 \pm 110,5$  мл кристаллоидов. В те же сроки в ПУД в среднем у одного пациента использовано коллоидов  $420,0 \pm 75,8$  мл и кристаллоидов  $1640,4 \pm 270,8$  мл. Количество СЗП и эритромаcсы в обеих подгруппах отличалось незначительно (Таблица 23).

Таблица 23 - Состав и объем инфузионной терапии с шестого до 12-го часов послеоперационного периода в ПДД и ПУД,  $M \pm SD$

	ПДД (n = 55)	ПУД (n = 26)	P
Коллоиды, мл	$210,1 \pm 70,8$	$420,0 \pm 75,8$	$< 0,05$
Кристаллоиды, мл	$910,4 \pm 110,5$	$1640,4 \pm 270,8$	$< 0,05$
СЗП, мл	$90,6 \pm 30,1$	$120,3 \pm 45,7$	$> 0,05$
Эр. масса, мл	$80,4 \pm 40,8$	$90,1 \pm 25,8$	$> 0,05$



Анализ данных, представленных в Таблице 23, показывает, что в период от шестого до 12-го часа после окончания операции, в ПУД сохранялась необходимость в значимо большем объеме инфузии для поддержания целевых показателей центральной гемодинамики, по сравнению с ПДД. Даже в такие сроки в ПУД потребовалось больше кристаллоидных растворов, как и коллоидных препаратов.

В период от 12-го до 24-го часа после окончания оперативного вмешательства, в первой группе введено  $227,4 \pm 67,2$  мл коллоидов и  $623,0 \pm 108,8$  мл кристаллоидов. В те же сроки во второй группе в среднем у одного пациента было использовано коллоидов  $190,6 \pm 93,6$  мл и кристаллоидов  $753,1 \pm 246,1$  мл. Количество СЗП и эритромаcсы в обеих группах отличалось незначительно (Таблица 24).

Таблица 24 - Состав и объем инфузионной терапии в период от 12-го до 24-го часа послеоперационного периода в первой (Г1) и второй (Г2) группах,  $M \pm SD$

	Г1 (n = 42)	Г2 (n = 42)	P
Коллоиды, мл	$207,4 \pm 67,2$	$195,6 \pm 93,6$	>0,05
Кристаллоиды, мл	$693,0 \pm 108,8$	$733,1 \pm 246,1$	>0,05
СЗП, мл	$260,0 \pm 53,0$	$265,2 \pm 53,0$	>0,05
Эр. масса, мл	$355,3 \pm 108,4$	$492,0 \pm 193,1$	>0,05

Как следует из Таблицы 24, в период от 12-го до 24-го часа после окончания операции объемы инфузии различных растворов уже незначительно отличались в первой и второй группах.

При сравнении пациентов ПДД и ПУД, в период от 12-го до 24-го часа после окончания оперативного вмешательства в ПДД введено  $210,2 \pm 90,4$  мл коллоидов и  $510,1 \pm 70,7$  мл кристаллоидов. В те же сроки в ПУД, в среднем у одного пациента, использовано коллоидов  $390,8 \pm 80,3$  мл и кристаллоидов  $850,1 \pm 110,7$  мл. Количество СЗП и эритромаcсы в обеих подгруппах отличалось незначительно (Таблица 25).

Таблица 25 - Состав и объем инфузионной терапии в период от 12-го до 24-го часа послеоперационного периода в ПДД и ПУД, М ± SD

	ПДД (n = 58)	ПУД (n = 26)	P
Коллоиды, мл	210,2 ± 90,4	390,8 ± 80,3	> 0,05
Кристаллоиды, мл	510,1 ± 70,7	850,1 ± 110,7	< 0,05
СЗП, мл	80,2 ± 35,4	110,3 ± 25,7	> 0,05
Эр. масса, мл	130,4 ± 60,7	190,2 ± 55,6	> 0,05

Как следует из Таблицы 25, в период с 12-го до 24-го часа после окончания операции объем инфузии большинства инфузионных сред растворов не отличался в ПДД и ПУД. Однако количество введенных кристаллоидов было больше в ПУД (разница между подгруппами достоверна,  $p < 0,05$ ).

Согласно принятому протоколу, при гипотензии, рефрактерной к проводимой инфузионной терапии, в структуру терапии включали вазопрессорную поддержку норадреналином. В ходе проведения исследования нами отмечено, что, как и во время операции, так и непосредственно после нее, частота использования симпатомиметиков для поддержания целевого артериального давления у пациентов второй группы была статистически значимо выше, чем у пациентов первой группы.

Так, инфузию норадреналина в первые шесть часов после окончания оперативного вмешательства в первой группе проводили у 10 из 42 пациентов (24%), а во второй группе - у 29 из 42 пациентов (69%) ( $p < 0,05$ ). Помимо различия в частоте назначения, выявлены и значимые различия в скорости инфузии норадреналина и длительности его применения у пациентов исследуемых групп. Так, в первой группе она составила  $0,8 \pm 0,3$  мкг/кг/мин, что статистически значимо меньше, чем во второй группе –  $2,5 \pm 0,9$  мкг/кг/мин ( $p < 0,05$ ). Длительность применения норадреналина в первой группе (среди тех пациентов, которым он понадобился) в целом составила 4,8 часа, а среди таких же больных второй группы – 8,2 часа.

При анализе частоты использования симпатомиметиков для поддержания целевого артериального давления у пациентов ПДД и ПУД установлены следующие факты. Инфузию норадреналина в первые шесть часов после окончания оперативного вмешательства в ПДД проводили у 12 из 55 пациентов (22%), а в ПУД - у 19 из 26 пациентов (73%) ( $p < 0,0001$ ). Помимо различий в частоте назначения, выявлены и значимые различия в скорости инфузии норадреналина и длительности его применения у пациентов исследуемых подгрупп. Так, в ПДД она составила  $0,5 \pm 0,3$  мкг/кг/мин, что статистически значимо меньше, чем в ПУД –  $2,9 \pm 1,1$  мкг/кг/мин (величина критерия Стьюдента – 2,1,  $p < 0,05$ ). Длительность применения норадреналина в ПДД (среди тех пациентов, которым он понадобился) в целом составила 4,1 часа, а среди таких же больных ПУД – 8,9 часа.

Таким образом, сравнительный анализ объема и качества послеоперационной инфузионной терапии, а также необходимости в симпатомиметической поддержке в ПДД и ПУД выявил те же закономерности, что и подобный анализ у пациентов первой и второй групп. При этом различия были еще более значимыми между ПДД и ПУД, чем между первой и второй группами.

#### **4.3. Особенности послеоперационных осложнений**

В послеоперационном периоде 38 из 42 пациентов первой группы экстубировали на операционном столе (90%), тогда как во второй группе экстубация в операционной проведена только у 31 больного из 42 (74%) ( $p = 0,0851$ ). Разница статистически недостоверна, отмечалась лишь тенденция к более ранней экстубации в первой группе.

После операции в ОРИТ двое и более суток провели четыре пациента (в среднем 12,7 дней), остальные – до суток. Во второй группе двое и более суток провели 16 пациентов (в среднем 10,4 суток), остальные – до суток. Поскольку распределение длительности пребывания пациентов в ОРИТ сильно отличалось от нормального, мы не стали сравнивать средний койко - день в ОРИТ, а сравнили

различия в доле больных с пребыванием в двое и более суток. Эти различия оказались высоко достоверными ( $p = 0,0041$ ).

При анализе осложнений в первой и второй группах мы, как уже указывалось, разделили их на «большие» и «малые». К «большим» осложнениям условно отнесли такие проблемы послеоперационного периода, которые вызвали значительное ухудшение состояния пациента, требовавшее длительного пребывания в ОРИТ, в частности, и в стационаре, в целом. Как видно из Таблицы 26, «большие» осложнения достоверно чаще встречались у пациентов второй группы – у 17. В первой группе «большие» осложнения отмечены только у пяти пациентов (высокая степень достоверности различий,  $p = 0,0056$ ) (Таблица 26).

Таблица 26 - Частота развития осложнений у пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп.

	Г1 (n = 42)	Г2 (n = 42)	P
Летальные исходы	1 (2,4%)	3 (7,1%)	0,6158
«Большие» осложнения	5 (11,9%)	17 (40,4%)	0,0056
«Малые» осложнения	5 (11,9%)	10 (23,8%)	0,2541

Отличались группы и по числу умерших: во второй группе – три, в первой группе - один пациент. Из-за малого числа наблюдений статистической значимости различия не имели.

Аналогичная ситуация отмечена и с «малыми» осложнениями, которые также чаще отмечались во второй группе по сравнению с первой группой: у 10 и пяти пациентов, соответственно, но статистической достоверности эта разница не имела.

Нам удалось собрать двухмесячный катамнез у 32 пациентов первой группы и 34 - второй группы. Летальных исходов в обеих группах в эти сроки не было. Однако, в первой группе в ФГАУ «ЛРЦ» Минздрава России и в другие стационары повторно госпитализировано четыре пациента (12,5%), тогда как во второй группе – 15 (44,1%). Разница статистически высоко достоверна ( $p = 0,0063$ ). Из-за ограниченности информации мы не смогли проанализировать

характер отдаленных осложнений, послуживших поводом для повторной госпитализации.

Наиболее яркие клинические различия отмечены между ПУД (больные, у которых доставка кислорода была менее 1100 мл/мин на протяжении двух и более временных точек оценки) и остальными пациентами первой и второй групп (ПДД).

В послеоперационном периоде 51 из 55 пациентов ПДД экстубировали на операционном столе (93%), тогда как в ПУД экстубация в операционной проведена только у 15 больных из 26 (57%) ( $p = 0,0019$ ). Разница статистически высоко достоверна.

После операции в ОРИТ двое и более суток провели два пациента ПДД, остальные 53 - до суток. В ПУД двое и более суток провели 18 пациентов, остальные восемь пациентов – до суток. Различия в доле пациентов с пребыванием двое и более суток были высоко достоверными ( $p < 0,0001$ ).

Как видно из Таблицы 27, и летальные исходы, и «большие» осложнения, и «малые», чаще встречались у пациентов ПУД. В этой подгруппе умерло три пациента (11,5%), тогда как в ПДД – только один пациент (1,8%). В ПДД «большие» осложнения отмечены только у двух пациентов (3,6%), а в ПУД – у 20 (76,9%).

Таблица 27 - Частота развития осложнений у пациентов ПУД и ПДД.

	ПДД (n = 55)	ПУД (n = 26)	P
Летальные исходы	1 (1,8%)	3 (11,5%)	0,949
«Большие» осложнения	2 (3,6%)	20 (76,9%)	< 0,0001
«Малые» осложнения	8 (14,5%)	7 (26,9%)	0,2243

Разница в частоте «малых» осложнений была не столь яркой: в ПУД у восьми пациентов (14,5%), а в ПДД – у семи пациентов (26,9%). С точки зрения статистики, достоверными различия были в частоте «больших» осложнений.

При анализе двухмесячного катамнеза у 44 пациентов ПДД и 18 пациентов ПУД установлено, что повторно госпитализировано соответственно пять пациентов (11,3%) и 14 (77,8%). Разница статистически достоверна ( $p < 0,0001$ ).

## Глава 5. Обсуждение полученных результатов

### 5.1. Гемодинамические показатели и инфузионная терапия, использование симпатомиметиков

Полученные нами интраоперационные данные показали, что использованный лечебный подход в первой группе позволил существенно улучшить гемодинамические показатели по сравнению с пациентами второй группы. Только в течение первого часа оперативного вмешательства гиповолемия не регистрировалась ни в первой, ни во второй группах. Уже на втором часу операции признаки гиповолемии появились в первой и второй группах. Во второй группе число пациентов с проявлениями гиповолемии прогрессивно нарастало в течение операции, составив через 3,5 часа более половины.

В первой группе число больных с гиповолемией тоже нарастало, но, благодаря направленной коррекции, было намного меньше: через 3,5 часа после начала операции - всего шесть. Можно предположить, что число таких пациентов было бы еще меньше в первой группе, если бы не ограничения по рестриктивной тактике инфузионной терапии, взятые нами исходно в качестве условия исследования. Отметим, что более чем у половины пациентов первой группы удалось быстро купировать инструментальные признаки гиповолемии.

Существенная разница в частоте гиповолемии между пациентами первой и второй групп сохранялась и в дальнейшем. Во второй группе гиповолемия отмечалась у 80% пациентов и более. Число пациентов с гиповолемией нарастало и в первой группе. Но, в отличие от второй группы, их было не более 60%.

Более эффективной была гемодинамика в первой группе и с точки зрения показателей сердечного выброса. Аналогично волевическому статусу, на протяжении двух часов оперативного вмешательства сердечный индекс не снижался ниже нижней границы нормы у пациентов первой и второй групп. После этого такие пациенты «появились», и число их нарастало, причем в большей степени во второй группе. Обращал на себя внимание также такой факт, что более чем у половины пациентов первой группы сниженные показатели

сердечного выброса удалось эффективно коррегировать путем направленной волемиической нагрузки, своевременного подключения добутамина.

В то же время, нам удавалось оставаться в первой группе в рамках выбранной нами тактики рестриктивной инфузионной терапии. Объем введенных коллоидных и кристаллоидных растворов, в первые 6 часов был значительно меньше в первой группе.

При этом в наших исследованиях отмечено, что частота использования симпатомиметиков для поддержания целевого артериального давления у пациентов второй группы статистически значимо выше, чем у пациентов первой группы. Помимо различий в частоте назначения, выявлены и значимые различия в скорости инфузии норадреналина у тех пациентов первой и второй групп, которым понадобился симпатомиметик. Дозы норадреналина были выше во второй группе. Данные факты мы объясняем двумя обстоятельствами: более оптимальным волемиическим режимом (своевременная коррекция) и использованием добутамина в первой группе.

Увеличение частоты использования и примененных доз норадреналина во второй группе мы расцениваем как неблагоприятное обстоятельство с точки зрения возможных нарушений перфузии спланхической зоны, в которой происходило оперативное вмешательство: накладывались межкишечные анастомозы, производились манипуляции на сосудах.

## **5.2. Динамика транспорта кислорода**

К такому же выводу нас приводят данные о динамике транспорта кислорода: доставка кислорода к тканям во время операции была выше в первой группе. Это вполне объяснимо тем обстоятельством, что тактика интенсивной терапии в первой группе направлялась на предупреждение гиповолемии и обеспечение достаточных показателей сердечного выброса. Во второй группе, при проведении гемодинамической поддержки врач ориентировался только на клинические данные и стандартные гемодинамические показатели.

Анализ данных показал, что «спокойными» с точки зрения доставки кислорода в среднем в первой и второй группах были только первые 2,5 часа оперативного вмешательства. Уже к третьему часу после начала операции во второй группе средняя величина доставки кислорода снизилась ниже минимально допустимого уровня. В первой группе она была достоверно больше, выше критического порога 1100 мл/мин.

Во временной точке 3,5 часа разница в доставке кислорода между первой и второй группами сохранялась, но была статистически недостоверной. Однако, к четвертому часу после начала операции разница в доставке кислорода в первой и второй группах опять стала статистически достоверной. Она была существенно ниже во второй группе. Та же ситуация сохранялась и во временной точке 4,5 часа.

Мы также отдельно выполнили анализ подгрупп пациентов первой и второй групп, у которых доставка кислорода в течение операции снижалась ниже минимально допустимого уровня в двух и более временных точках. Сразу отметим, что таких пациентов было намного меньше в первой группе. Более того, у части из них снижение доставки кислорода менее 1100 мл/мин носило временный характер, что свидетельствовало об эффективности использованного нами в первой группе алгоритма коррекции центральной гемодинамики.

Во второй группе, в отличие от первой группы, почти все пациенты (за исключением двух), у которых доставка кислорода снизилась менее 1100 мл/мин, сохранили такой паттерн гемодинамики до конца операции.

Для анализа мы объединили этих пациентов с аналогичными пациентами из первой группы в ПУД (26 пациентов). Всех остальных больных первой и второй групп, у которых доставка кислорода никогда не снижалась ниже 1100 мл/мин, или это снижение было лишь однократным, мы объединили в ПДД.

### **5.3. Показатели микроциркуляции и тканевой перфузии, безопасность использования положительных инотропных агентов и прессорных аминов**

Для оценки микроциркуляции использовали содержание лактата в плазме крови, дефицит оснований и насыщение гемоглобина кислородом в центральной



вене. Динамика трех показателей была однонаправленной и соответствовала описанной выше динамике сердечного выброса и доставки кислорода.

Наиболее яркие различия между первой и второй группами отмечены по содержанию лактата. У всех пациентов на протяжении первых двух часов операции не отмечено повышения уровня плазменного лактата. Постепенное повышение уровня лактата отмечено в первой и второй группах на третьем часу оперативного вмешательства. В дальнейшем, по мере увеличения длительности операции, нарастали и величины лактацидемии в первой и второй группах. Статистически значимых различий между первой и второй группами показатели концентрации лактата в артериальной крови достигли через 4,5 часа после начала оперативного вмешательства и сохранялись далее.

Аналогично уровню лактата у пациентов первой и второй групп отмечалась динамика дефицита оснований. Такие же тенденции отмечались при анализе насыщения гемоглобина крови в центральной вене.

Отмеченные изменения показателей концентрации лактата, дефицита оснований и насыщения гемоглобина кислородом в крови центральной вены свидетельствовали о более выраженной тканевой гипоперфузии у пациентов второй группы по сравнению с первой группой.

Еще более значимой была разница в показателях, отражающих тканевую перфузию, при сравнении ПУД и ПДД в период с третьего по пятый часы операции включительно. Анализ данных в первой и второй группах подтвердил вывод, к которому мы пришли ранее, при сравнении первой и второй групп: нарушения показателей центральной гемодинамики, отражающих макроциркуляцию (гиповолемия, сердечный выброс, доставка кислорода), влекут за собой неизбежные нарушения микроциркуляции и тканевой перфузии.

Конечно, нас не могла не волновать проблема безопасности использования положительных инотропных агентов и прессорных аминов у больных, подвергаемых обширному оперативному вмешательству, в условиях распространенного онкологического процесса, иными словами - с повышенным риском нарушений сердечного ритма и ишемии миокарда. Тщательная оценка

электрической функции сердца показала, что сбалансированная анестезия и адекватная волевическая поддержка в сочетании с новыми малотравматичными хирургическими технологиями позволяют предупредить серьезные нарушения сердечного ритма и существенные изменения сегмента ST (как показателя интраоперационной ишемии миокарда).

#### **5.4. Динамика послеоперационного периода**

Анализ динамики ближайшего послеоперационного периода показал, что она в существенной мере зависела от интраоперационных гемодинамических проблем и эффективности их коррекции.

Пациенты второй группы наиболее серьезно отличались по степени нарушений тканевой перфузии при поступлении в ОРИТ от первой группы. В дальнейшем, выраженность нарушений микроциркуляции постепенно снижалась. Однако статистически значимые различия между первой и второй группами сохранялись до шести часов после окончания оперативного вмешательства. Различия в концентрации лактата в плазме крови сохранялись вплоть до временной точки 18 часов после окончания операции. К этому времени средние показатели лактацидемии нормализовались в первой группе, но оставались повышенными во второй группе. Окончательная нормализация средней величины содержания лактата в крови пациентов второй группы отмечена через 24 часа после окончания операции.

Динамика дефицита оснований и сатурации гемоглобина в венозной крови была аналогичной динамике уровня лактата у пациентов первой и второй групп.

Более серьезные нарушения макро-и микроциркуляции во время операции, а также более выраженные нарушения микроциркуляции в послеоперационном периоде привели к тому, что во второй группе понадобились в послеоперационном периоде значительно бóльшие усилия по коррекции гемодинамических нарушений, чем в первой группе.

В течение первых шести часов после окончания операции объем инфузии растворов во второй группе был статистически значимо выше, чем в первой группе, как для кристаллоидных, так и для коллоидных препаратов.

Похожая ситуация была и с симпатомиметиками. Каки во время операции, так и непосредственно после нее, частота использования симпатомиметиков для поддержания целевого артериального давления у пациентов второй группы была статистически значимо выше, чем у пациентов первой группы.

Аналогичные тенденции сохранялись и в период с шести до 12 часов после окончания операции: во второй группе объем инфузии кристаллоидных растворов оставался статистически значимо выше, чем в первой группе. И только в период от 12 до 24 часов после окончания операции объем инфузии различных растворов уже не отличался в первой и второй группах.

Сравнение показателей тканевой перфузии между выделенной нами ПУД и ПДД, проведенное в послеоперационном периоде, выявило те же закономерности. Но они были еще более выраженными.

В ПУД накоплен такой «кислородный долг», что после операции различия в концентрации лактата в плазме крови между ними и ПДД (с нормальной интраоперационной доставкой) сохранялись до временной точки 24-й час после окончания операции. Динамика дефицита оснований и сатурации гемоглобина в крови центральной вены была аналогичной.

В ПУД, в течение 24 часов после окончания оперативного вмешательства, требовалось больше растворов для поддержания целевых показателей гемодинамики, чаще использовались симпатомиметики и в больших дозах по сравнению с ПДД.

Таким образом, недостаточная доставка кислорода во время операции создает своего рода «долг», который в течение значительного времени приходится «отдавать» после окончания вмешательства. Именно поэтому больным второй группы требовалось больше и коллоидов, и кристаллоидов, и симпатомиметиков, нежели пациентам первой группы. Эти тенденции были значительно более выражены при сравнении ПУД и ПДД. Поскольку выделение

ПУД и ПДД носило *post hoc* характер, мы ограничимся лишь констатацией этого факта, не углубляясь далее в этом направлении.

Такая гемодинамическая ситуация не могла не сказаться на клиническом течении послеоперационного периода. Нами установлено, что у больных первой группы он протекал более благоприятно, по сравнению с второй группой.

В послеоперационном периоде пациентов первой группы экстубировали на операционном столе в 90% случаев, тогда как во второй группе экстубация в операционной была проведена только в 74%. Хотя разница и не достигла статистической достоверности, но тенденция к более ранней экстубации в первой группе имелаась.

После операции, во второй группе по сравнению с первой группой достоверно больше больных, которых не смогли перевести в коечное хирургическое отделение на следующие сутки после операции из-за тяжести их состояния, а также переведенных в реанимационное отделение повторно из-за возникших осложнений. Из больных первой группы в ОРИТ двое и более суток провели четыре пациента из 42, тогда как во второй группе - 16 из 42. Эти различия оказались высоко достоверными.

В первой группе было меньше летальных исходов, «больших» и «малых» осложнений по сравнению с второй группой. При этом анализ «больших» осложнений выявил статистически достоверные различия между первой и второй группами. Что касается летальных исходов и «малых» осложнений, то имелись лишь тенденции к большей частоте во второй группе. Отмеченное менее благоприятное течение ближайшего послеоперационного периода нашло свое отражение и в отдаленные сроки после операции, что вполне согласуется с данными мировой литературы. Среди тех пациентов первой группы, наблюдение за которыми оказалось возможным после выписки из нашего стационара, 12,5% повторно госпитализированы из-за развития отдаленных осложнений. Во второй группе доля таких больных достоверно выше, составляя 44,1%. Мы полагаем, что предметом дальнейших исследований является анализ характера и структуры отдаленных осложнений, послуживших поводом для повторной госпитализации.

Еще более яркие клинические различия нами отмечены между ПУД (больные, у которых доставка кислорода была менее 1100 мл/мин на протяжении двух и более временных точек оценки) и остальными пациентами первой и второй групп (ПДД). У первых намного хуже протекал как ближайший, так и отдаленный послеоперационный период.

Так, в послеоперационном периоде среди пациентов ПДД экстубировали на операционном столе в 93% наблюдений, тогда как в ПУД экстубация в операционной была проведена только у 57% пациентов. Обращает на себя внимание то, что в отличие от ранее описанного сравнения первой и второй групп, разница в данном случае достигла статистически высоко достоверного уровня.

Пациенты ПУД достоверно дольше находились после операции в ОРИТ: двое и более суток провели 2 пациента ПДД, остальные 53 - до суток. В ПУД двое и более суток провели 18 пациентов, остальные восемь - до суток.

И летальные исходы, и «большие» осложнения, и «малые» чаще встречались у пациентов ПУД. Статистической достоверности достигла разница в числе «больших» осложнений: в ПДД большие осложнения отмечены только у двух человек (3,6%), а в ПУД – у 20 пациентов (76,9%).

Те же закономерности подтвердил анализ двухмесячного катамнеза: среди пациентов ПДД повторно госпитализированы 11,3%, тогда как в ПУД - 77,8%. Разница статистически достоверна.

### **Заключение**

Подводя итог, можно считать установленным фактом, что во время операции решается судьба больного не только с точки зрения хирургии, но и с точки зрения обеспечения качества течения послеоперационного периода. Неудачные попытки купировать гиповолемию, обеспечить приемлемый сердечный выброс и определяемую именно им в значительной мере доставку кислорода к тканям, приводят к выраженным нарушениям микроциркуляции во время операции. Возникшие во время операции проблемы с тканевой перфузией дольше держатся в ближайшем послеоперационном периоде. Они требуют более

значительных усилий по их коррекции, вызывая необходимость больших объемов инфузионной терапии и увеличения дозировок симпатомиметиков. Конечно, последние меры являются вынужденными. Однако не исключено, что они вносят дополнительный отрицательный потенциал в течение послеоперационного периода.

Напомним, что речь идет об операционной травме в крайне ранимой с точки зрения кровоснабжения зоне – спланхнической. От того, насколько аккуратно хирургу удастся оперировать в этой зоне, не нарушая кровоснабжения тканей кишки, желудка, печени и других органов, зависит исход операции. Не менее важно также, насколько удастся средствами интенсивной терапии поддержать кровоток в спланхническом регионе. И, с этой точки зрения, вынужденный избыток инфузионной терапии, а также применение прессорных аминов не могут не вызывать напряженного внимания анестезиолога - реаниматолога, который старается всеми возможными способами минимизировать последствия этих терапевтических подходов.

Примененный нами подход по своевременной диагностике и ранней коррекции гемодинамических нарушений дал свои плоды: в первой группе было меньше макро-и микроциркуляторных нарушений, меньше была необходимость в использовании симпатомиметиков во время и после операции, а также водной нагрузки в послеоперационном периоде. Не удивительно, что у них более благоприятно протекал ближайший и отдаленный послеоперационный период по сравнению с второй группой, в которой проводилось стандартное наблюдение и лечение.

В то же время даже такая тактика не принесла нам полного удовлетворения полученными результатами: ведь и в первой группе были пациенты, у которых не удалось добиться целевых показателей макроциркуляции. Анализ специально выделенной нами подгруппы пациентов, у которых доставка кислорода находилась ниже критического уровня ниже 1100 мл/ч дольше, чем в течение 30 минут, показал, что именно этот фактор напрямую связан с глубиной и длительностью нарушений микроциркуляции, необходимостью дополнительных

объемов коллоидных и кристаллоидных растворов в послеоперационном периоде, вынужденным использованием симпатомиметиков в высоких дозах. Все эти обстоятельства существенно ухудшали ближайшие и отдаленные исходы болезни: было больше «больших» осложнений и чаще необходимость повторной госпитализации.

Можно предположить, что направлением дальнейших исследований будет поиск средств, напрямую влияющих на микроциркуляторное русло, и особенно в спланхнической зоне. Исходя из патофизиологических знаний, интерес представляет изучение различных периферических вазодилататоров: нитратов, альфа-блокаторов (особенно селективных), использование в лечебных целях углекислого газа в качестве эндогенного регулятора сосудистого тонуса.

Еще одним потенциально полезным подходом, который напрямую вытекает из наших исследований, является более либеральное применение добутамина в качестве достаточно безопасного средства с положительным инотропным эффектом.

Очевиден для нас также тот факт, что сложные хирургические вмешательства, особенно у больных высокого риска, должны всегда проводиться под тщательным контролем центральной гемодинамики, не ограниченным стандартным мониторингом артериального давления, ЭКГ и пульсоксиметрии.

На основании исследования разработан алгоритм для пациентов, в целях персонификации анестезии и уменьшения числа и тяжести осложнений (Схема 1, с. 96).

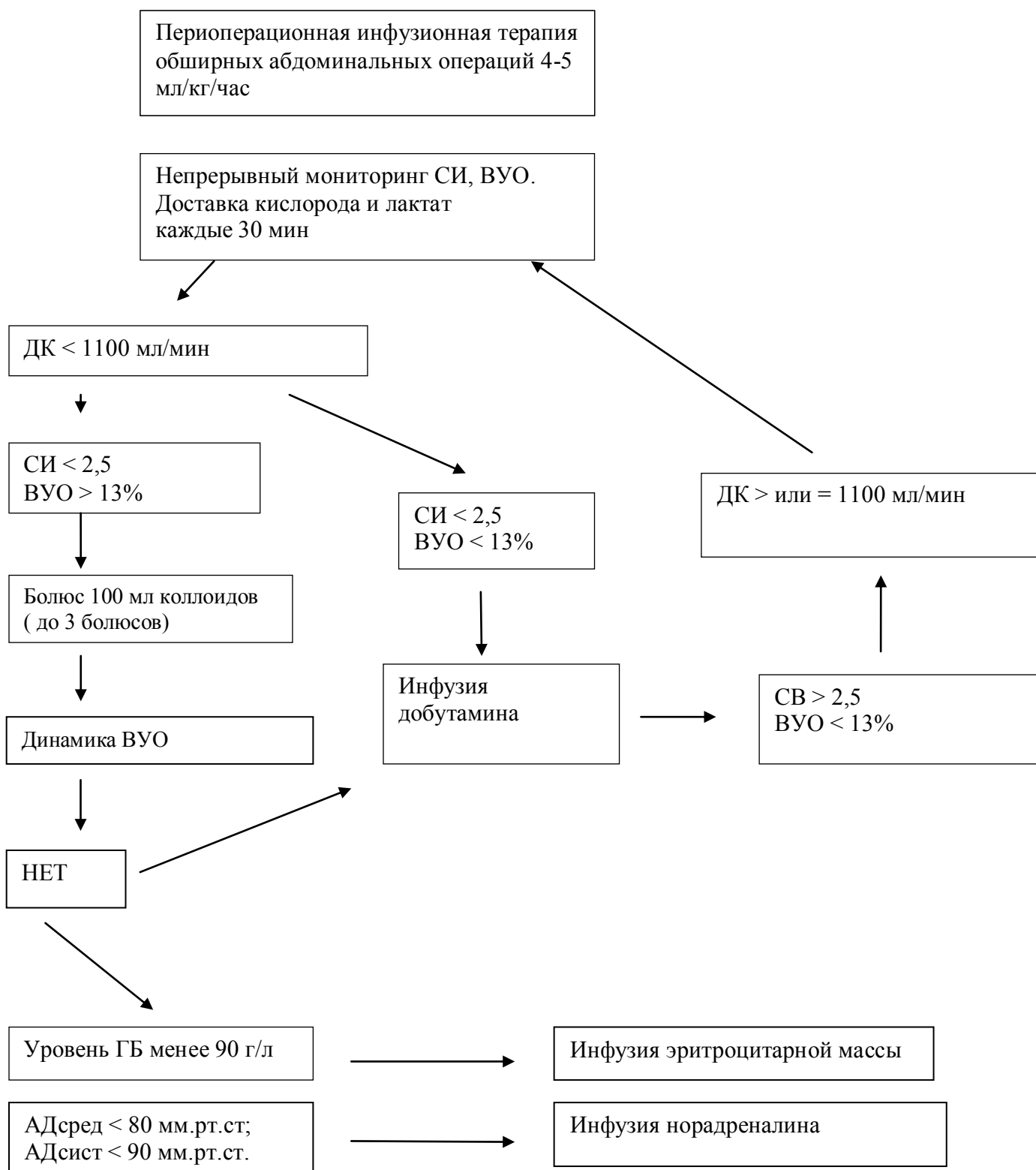


Схема 1 - Алгоритм индивидуализированной инфузионной и инотропной терапии для пациентов абдоминальной хирургии с целью уменьшения числа и тяжести осложнений.



## Выводы

1. Целенаправленное и своевременное назначение вольемической нагрузки, инотропной и вазопрессорной поддержки, позволяет достичь нормоволемии, гемодинамической стабильности, адекватной доставки кислорода к тканям и органам. В итоге, представляется возможным оптимизировать макро- и микрогемодинамику пациента во время оперативного вмешательства и в ближайшем послеоперационном периоде. Непрерывная оценка сердечного выброса и доставки кислорода дает возможность индивидуализировать коррекцию гемодинамики, исключая избыточный объем инфузионных средств.

2. Во второй группе объем инфузионной терапии в первые пять часов оперативного вмешательства статистически значимо не отличалась от первой, за исключением применения меньшего количества коллоидных растворов ( $1434,7 \pm 162,0$  мл) по сравнению с первой группой ( $1265,4 \pm 146,0$  мл). Однако, в ближайшем послеоперационном периоде, объем инфузионной терапии был значительно больше во второй группе, чем в первой (во второй группе использовано  $1422,0 \pm 286,3$  мл коллоидов и  $3484,5 \pm 460,0$  мл кристаллоидов, в первой группе -  $748,3 \pm 143,1$  мл коллоидов и  $1712,5 \pm 272,1$  мл кристаллоидов). Инфузию норадреналина в первой группе проводили у 26 из 42 пациентов (62%), во второй значительно чаще – у 38 из 42 пациентов (92%) ( $p < 0,05$ ). Отличалась и скорость введения норадреналина, в первой группе она составила в среднем  $0,8 \pm 0,3$  мкг/кг/мин, что статистически значимо меньше, чем во второй группе –  $2,5 \pm 0,7$  мкг/кг/мин ( $p < 0,05$ ). Данный подход позволяет дифференцировать применение адренергических препаратов: вовремя и по показаниям назначить инотропный препарат (добутамин), уменьшить дозы и сроки использования вазопрессоров (норадреналина).

3. Целенаправленная инфузионная и инотропная терапия под контролем показателей центральной гемодинамики достоверно улучшает тканевую перфузию во время операции, о чем свидетельствуют показатели дефицита оснований и плазменного лактата во время операции. (Через четыре часа от начала оперативного вмешательства уровень плазменного лактата -  $3,4 \pm 1,1$

ммоль/л в первой группе и  $4,2 \pm 0,9$  ммоль/л во второй, показатель BD –  $3,4 \pm 1,1$  в первой группе и  $4,9 \pm 0,4$  во второй группе). Динамика ScvO<sub>2</sub> была в целом аналогична динамике лактата и дефицита оснований, однако, статистически значимые отличия были зафиксированы в конце операции и в ближайшем послеоперационном периоде ( $67,4 \pm 7,4\%$  в первой группе и  $62,4 \pm 9,1\%$  во второй группе).

4. Целенаправленная коррекция показателей центральной гемодинамики во время операции, проводимая под непрерывным контролем показателей сердечного выброса, положительно сказывается на ближайших и отдаленных клинических результатах: в первой группе выявлено статистически достоверное снижение количества «больших» осложнений (11,9%) по сравнению со второй группой (40,4%) в ближайшем послеоперационном периоде, имелась тенденция к большему количеству «малых» осложнений и летальных исходов во второй группе. В отдаленном послеоперационном периоде, пациенты первой группы реже требуют повторной госпитализации (12,5% от общего числа пациентов из первой группы, за которыми возможно было наблюдение, повторно госпитализированы, во второй группе доля таких пациентов значительно выше – 44,1%).

### **Практические рекомендации**

1. Рекомендованы мониторинг и поддержание адекватного уровня доставки кислорода к тканям, коррекция инфузионной и инотропной терапии с учетом динамических показателей ЦГД (сердечный выброс, вариабельность ударного объема) во время длительных абдоминальных операций высокого риска. Данный подход позволит снизить количество послеоперационных осложнений и койко-дней в стационаре.

2. Целесообразно более широкое применение инотропного агента (добутамина) для поддержания адекватной доставки кислорода, после определения у пациента соответствующего гемодинамического профиля (снижение сердечного выброса при отсутствии гиповолемии и нормальном общем

периферическом сосудистом сопротивлении (ОПСС) во время обширных абдоминальных операций.

3. Помимо непрерывной оценки параметров ЦГД, необходимо измерение лабораторных маркеров нарушения микроциркуляции и неадекватной доставки кислорода. Необходимо измерение кислотно-щелочного состояния артериальной крови и лактата не менее чем 1 раз в час у пациентов высокого риска абдоминальных операций.

4. Рекомендовано проведение целенаправленной инфузионно-трансфузионной терапии с учетом показателей гемоглобина пациента (не менее 90 г/л) для поддержания адекватного уровня доставки кислорода во время оперативных вмешательств и в ближайший послеоперационный период

**Список сокращений**

АД – артериальное давление

ВУО (SVV) - вариабельность ударного объема

Г1 – первая группа

Г2 – вторая группа

ГБ - гипертоническая болезнь

ГЭК - гидроксиптилкрахмал

ДЗЛК – давление заклинивания легочной артерии

ДИ – доверительный интервал

ДК (DO<sub>2</sub>) – доставка кислорода

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИТ – инфузионная терапия

КОС – кислотно-основное состояние

ЛА – легочная артерия

ЛА - катетер – катетер легочной артерии

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПДД - подгруппа с «достаточной доставкой»

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПУД - подгруппа с «угрожаемой доставкой»

СВ (СО) – сердечный выброс

СЗП – свежемороженая плазма

СИ – сердечный индекс

СРБ - С-реактивный белок

ССС – сердечно-сосудистая система

УО (SV) – ударный объем

ЧСС – частота сердечных сокращений ФВД

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦВД - центральное венозное давление

ЦВК – центральный венозный катетер

ЦГД – центральная гемодинамика

- ЧСС - частота сердечных сокращений
- ЭКГ - электрокардиография
- ЭХО-кг - эхокардиография
- $\Delta PP$  – вариабельность пульсового давления
- $\Delta PV$  - изменение пиковой скорости
- ASA – Американское общество анестезиологов
- $\text{bAD}$  – стандартное отклонение АД
- BD - дефицит оснований
- $\text{CaO}_2$  - содержание кислорода в артериальной крови
- CO/CI - сердечный выброс/сердечный индекс
- $\text{CO}_2$  - диоксид углерода
- CV/CI - ударный объем/индекс ударного объема
- $\text{DO}_2$  - доставка кислорода
- $\text{DO}_2\text{I}$  - индекс доставки кислорода
- FTc - скорректированное время потока
- Hb – концентрация гемоглобина
- $\text{O}_2\text{ER}/\text{O}_2\text{Ere}$  - коэффициент экстракции кислорода/расчетный коэффициент экстракции кислорода (oxygen extraction ratio estimate)
- $\text{PPV}/\Delta PP$  - вариабельность пульсового давления/изменение пиковой скорости
- PVI - индекс вариабельности плетизмограммы
- $\text{SaO}_2$  - сатурация кислородом гемоглобина артериальной крови
- $\text{ScvO}_2$  - сатурация кислородом гемоглобина в центральной вене
- SD – стандартное отклонение
- SIRS - системный воспалительный ответ
- SPV - вариабельность систолического давления (systolic pressure variation)
- $\text{SvO}_2$  - сатурация гемоглобина в смешанной венозной крови
- SVR – системное сосудистое сопротивление
- SVV - вариабельность сердечного выброса (stroke volume variation)
- $\text{VO}_2$  - потребление кислорода

## Список литературы

1. Бунятян А.А., Анестезиология: национальное руководство [Электронный ресурс] / под ред. А.А. Бунятяна, В.М. Мизикова - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 656 с. - ISBN 978-5-9704-3953-1 - Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439531.html>
2. Гельфанд, Б.Р. Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке / Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко, О.А. Мамонтова и др. / Инфузионно-трансфузионная терапия в клинической медицине / Под ред. Б.Р. Гельфанда. – М.: Издательство «МИА», 2008. - С. 207 - 219.
3. Гельфанд, Б.Р. Роль и эффективность препаратов альбумина в интенсивной терапии: состояние вопроса в 2006 году / Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко, О.А. Мамонтова и др. // Вестник интенсивной терапии.- 2006. - N1.-С. 42 - 47.
4. Горобец, Е.С. Периоперационная инфузионная терапия: модернизация подходов, спорные вопросы и новые проблемы / Е.С. Горобец // Вестник интенсивной терапии. - 2014. - № 4. - С. 30 - 38.
5. Губайдуллин, Р.Р. Целенаправленная инфузионная терапия интраоперационной гиповолемии в абдоминальной хирургии / Р.Р. Губайдуллин, И.Н. Пасечник, И.А. Смешной и др. // Доктор.Ру. - 2016. - № 12-1 (129). - С. 22-26.
6. Ермолаева, К.Р. Применение кристаллоидных препаратов в инфузионной терапии у детей / К.Р. Ермолаева, В.В. Лазарев // Детская больница. - 2013. - № 3. - С. 44 - 51.
7. Ерошевич, Е.В. Обзорная статья: Оптимальный режим инфузионной терапии / Е.В. Ерошевич, В.К. Камкичева // Авиценна. - 2017. - № 5. - С. 29 - 34.
8. Ильина, Я.Ю. Прогнозирование ответа на инфузионную нагрузку: современные подходы и перспективы / Я.Ю. Ильина, В.В. Кузьков, Е.В. Фот и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2017; 14(3). – С. 25 - 34. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-3-25-34>
9. Ильинский, А.А. Интраоперационная инфузионная терапия в периоперационном периоде / А.А. Ильинский, И.В. Молчанов,

М.В. Петрова // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. -2011 -№ 12. – С. 22 - 28.

10. Интенсивная терапия: руководство для врачей / под ред. В.Д. Малышева, С.В. Свиридова. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : МИА, 2009. – 712 с.

11. Киров, М.Ю. Оптимизация гемодинамики в периоперационном периоде / М.Ю. Киров, В.В. Кузьков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2012. — № 5. — С. 56–66.

12. Козлов, И.А. Ранние гемодинамические предикторы летального исхода абдоминального сепсиса / И.А. Козлов, И.Н. Тюрин, С.А. Раутбарт // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 6 - 15. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15

13. Кузьков В.В. Волемический статус и фазовый подход к терапии критических состояний – новые возможности и перспективы / В.В. Кузьков, Е.В. Фот, А.А. Сметкин и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2015. - Т. 60. - № 6. - С. 65 - 70.

14. Кулинич, О.В. Оптимизация периоперационной инфузионной терапии на основании данных постоянного потенциала у пациентов после обширных абдоминальных операций / О.В. Кулинич, И.Б. Заболотских / В сб.: Медицинская наука и здравоохранение. - 2016. - С. 69 – 71.

15. Лебединский, К.М. Анестезия и системная гемодинамика (Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии) / К.М. Лебединский. - СПб: Человек, 2000. — 200 с.

16. Лекманов, А.У. «Старые и новые» проблемы инфузионной терапии у пациентов в остром периоде тяжелой ожоговой травмы / А.У. Лекманов, Д.К. Азовский, С.Ф. Пилюттик // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016. - 6(1). – С. 74-81.

17. Лихванцев, В.В. Инфузионная терапия в периоперационном периоде / В.В. Лихванцев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2016. - Т. 13. - № 5. - С. 66 - 73.

18. Лукьянова, Л.Д. Современные проблемы гипоксии / Л.Д. Лукьянова // Вестн. Рос. Акад. Мед. наук. – 2000. – С. 3 - 11.

19. Молчанов, И.В. Некоторые аспекты безопасности инфузионной терапии / И.В. Молчанов, А.Ю. Буланов, Е.М. Шулутко // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2004. - №1 (3) – С. 23 - 29.

20. Мороз, Г.Б. Влияние целенаправленной терапии различными инфузионными средами на содержание внесосудистой воды легких у кардиохирургических больных / Г.Б. Мороз, Е.В. Фоминский, А.Н. Шилова и др. // Общая реаниматология. - 2015. - Т. 11. - № 3. - С. 54 - 64.  
<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-54-64>

21. Навратил, М. Патофизиология дыхания / М. Навратил, К. Кадлец, С. Даум / под ред. Т.С. Пузмор. - М: Медицина. - 1967. – С. 165 - 172.

22. Николаенко, А.О. Метод коррекции дозировки препарата при инфузионной терапии / А.О. Николаенко, В.И. Синопальников, А.П. Николаев и др. // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. - 2018. - Т. 6. - № 1 (20). - С. 30 - 39.

23. Остапченко, Д.А. Кислородный баланс у больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью / Д.А. Остапченко, А.В. Власенко, А.В. Рылова // Общая реаниматология. – 2007. – № 2 (III). – С. 52 - 56.

24. Пасечник, И.Н. Влияние интраоперационной целенаправленной инфузионной терапии на восстановление функций желудочно-кишечного тракта после больших абдоминальных операций / И.Н. Пасечник // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2014. - № 4. - С. 29-33.

25. Пасечник, И.Н. Проблемы периоперационной инфузионной терапии / И.Н. Пасечник, Е.И. Скобелев, И.А. Смешной и др. // Медицинский алфавит. - 2015. - Т. 4. - № 20. - С. 14 - 19.

26. Пасечник, И.Н. Оптимизация инфузионной терапии при обширных абдоминальных операциях / И.Н. Пасечник, И.А. Смешной, Р.Р. Губайдуллин и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2015. - № 2. - С. 25 - 29.



27. Перфильев, Р.С. Проведение «пробы с нагрузкой» позволяет существенно сократить объём инфузий в послеоперационный период в плановой абдоминальной хирургии / Р.С. Перфильев, Ю.В. Скрипкин, В.А. Сунгуров и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т2. – С. 103 – 107.

28. Петрова, М.В. Влияние инфузии на развитие послеоперационной кишечной недостаточности / М.В. Петрова, А.В. Бутров, А.В. Гречко и др. // Общая реаниматология. - 2018. - Т. 14. - № 1. - С. 50-57.

29. Принципы периоперационной инфузионной терапии взрослых пациентов. Год утверждения (частота пересмотра): 2018 (каждые 3 года). Профессиональные ассоциации: Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов России». Утверждены Президиумом общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов России» 31 августа 2018 года. – 63 с. <http://far.org.ru/recomendation?download=80%3Aperiopinfusion>

30. Проценко, Д.Н. Инфузионная терапия – смена парадигм / Д.Н. Проценко // Медицинский алфавит. - 2015. - Т. 4. - № 20. - С. 10 - 13.

31. Проценко, Д.Н. Оценка эффективности и безопасности гипертонического изоонкотического раствора «Гиперхаес» в лечении острой гиповолемии / Д.Н. Проценко, Е.А. Евдокимов, Б.Р. Гельфанд // Вестник интенсивной терапии. - 2009. - №4. - С. 16 - 20.

32. Решетников, С.Г. Инфузионная терапия в периоперационном периоде (обзор литературы) / С.Г. Решетников, А.В. Бабаянц, Д.Н. Проценко и др. // Интенсивная терапия. - 2008. - №1 (13). - С. 35 - 49.

33. Самарев, А.В. Коррекция синдрома малого сердечного выброса у тяжелообожженных в периоде ожогового шока [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.37, 14.00.27 / Самарев Александр Владимирович. - Санкт-Петербург, 2009. - 23 с. <http://medical-diss.com/medicina/korreksiya-sindroma-malogo-serdechnogo-vybrosa-u-tyazheloobozhzhennyh-v-periode-ozhogovogo-shoka#ixzz5iKZTtiwS25>.

34. Сизов, В.А. Интраоперационная инфузионная терапия при эзофагэктомии с одномоментной пластикой пищевода / В.А. Сизов, М.Б. Раевская, Н.Б. Ковалерова и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2017. - № 11. - С. 37 - 43.

35. Сизов, В.А. Цель - ориентированная инфузионная терапия снижает количество тяжелых дыхательных осложнений после трансхиатальной эзофаготомии с одномоментной пластикой / В.А. Сизов, С.А. Камнев, М.Б. Раевская и др. // Анестезиология и реаниматология. - 2015. - Т. 60. - № 4S. - С. 107.

36. Сметкин, А.А. Мониторинг венозной сатурации в анестезиологии и интенсивной терапии / А.А. Сметкин, М.Ю. Киров // Общая реаниматология. – 2008. – № 4 (IV). – С. 86 - 90.

37. Смешной, И.А. Оптимизация инфузионной терапии в плановой абдоминальной хирургии / И.А. Смешной, И. Н. Пасечник, Е. И. Скобелев и др. // Общая реаниматология. - 2018. - Т. 14. - № 5. - С. 4 - 15.

38. Субботин, В.В. Малоинвазивные способы определения сердечного выброса / В.В. Субботин, А.В. Ситников, С.А. Ильин и др. // Анестезиология и реаниматология. 2007. - № 5. - С. 61 - 63.

39. Тимербаев, В.Х. Кислородный статус пострадавших с повреждениями органов брюшной полости во время операции / В.Х. Тимербаев, А.В. Драгунов, П.В. Конохов // Общая реаниматология. – 2017. - 13(3). – С. 35-47. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-3-35-47>

40. Халикова, Е.Ю. Использовать или не использовать препараты гидроксиэтилкрахмала в современных программах инфузионной терапии? / Е.Ю. Халикова // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2014. - № 2. - С. 18 - 24.

41. Ярмагомедов, А.А. Перспективы применения препаратов гидроксиэтилкрахмалов на догоспитальном этапе / А.А. Ярмагомедов // Скорая медицинская помощь. – 2005. – № 3. – С. 47 - 50.

42. Abahuje, E. Assessment of hemodynamic response to fluid resuscitation of patients with intra - abdominal sepsis in low- and middle - income countries / E. Abahuje, R. Munyaneza, R. Riviello, et al. // *J. Surg. Res.* – 2017. - Oct; 218. - P. 162 - 166. doi: 10.1016/j.jss.2017.05.061.

43. Alvarado Sánchez, J.I. Predictors to Intravenous Fluid Responsiveness / J.I. Alvarado Sánchez, W.F. Amaya Zúñiga, M.I. Monge García // *J. Intensive Care Med.*, 2017 Jan 1:885066617709434. doi: 10.1177/0885066617709434.

44. Annane, D. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial / D. Annane, S. Siami, S. Jaber, et al. // *J Am Med Assoc.* - 2013. - 310. - P. 1809 – 1817.

45. Asklid, D. The impact of perioperative fluid therapy on short-term outcomes and 5-year survival among patients undergoing colorectal cancer surgery - A prospective cohort study within an ERAS protocol / D. Asklid, J. Segelman, C. Gedda, et al. // *Eur J Surg Oncol.* – 2017. - Aug;43(8). – P. 1433 - 1439. doi: 10.1016/j.ejso.2017.04.003. Epub2017 May 3. PMID:28528188

46. Aya, H.D. Goal-Directed Therapy in Cardiac Surgery / H.D. Aya, M. Cecconi, M. Hamilton, et al. // *Br J Anaesth.* - 2013. - 110(4). - P. 510 - 517.

47. Bahlmann, H. Goal-directed therapy during transthoracic oesophageal resection does not improve outcome: Randomised controlled trial / H. Bahlmann, I. Halldestam, L. Nilsson // *European Journal of Anaesthesiology (EJA).* – Feb 2019. - 36(2). – P. 153 – 161.

48. Bakker, J. Serum lactate level as a indicator of tissue hypoxia in severely ill patients / J. Bakker, S.J. Schieveld, W. Brinkert // *Ned Tijdschr Geneeskd.* – 2000. – № 144. – P. 737 - 741.

49. Bampoe, S. Perioperative administration of buffered versus non-buffered crystalloid intravenous fluid to improve outcomes following adult surgical procedures / S. Bampoe, P.M. Odor, A. Dushianthan, et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. - Sep 21;9:CD004089. doi: 10.1002/14651858.CD004089.pub3.

50. Bayer, O. Perioperative fluid therapy with tetrastarch and gelatin in cardiac surgery—a prospective sequential analysis/ O. Bayer, D. Schwarzkopf, T. Doenst, et al. // *Crit Care Med* 2013. – 41. - P. 2532 – 2542.

51. Benes, J. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study / J. Benes, I. Chytra, P. Altmann, et al. // *Crit Care*. – 2010. – № 14 (3). – P. R118.

52. Bennett, V.A. Perioperative fluid management: From physiology to improving clinical outcomes / V.A. Bennett, M. Cecconi // *Indian J Anaesth*. – 2017. - Aug;61(8). – P. 614 - 621. doi: 10.4103/ija.IJA\_456\_17.

53. Blasco, F. Comparison of the novel hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6 in brain-dead donor resuscitation on renal function after transplantation / V. Blasco, M. Leone, F. Antonini et al. // *BrJAnaesth*. – 2008. - Apr;100(4). – P. 504 - 508. doi: 10.1093/bja/aen001.

54. Boland, M.R. Liberal perioperative fluid administration is an independent risk factor for morbidity and is associated with longer hospital stay after rectal cancer surgery / M.R. Boland, I. Reynolds, N. McCawley, et al. // *Ann R Coll Surg Engl*. – 2017. - Feb;99(2). – P. 113 - 116. doi: 10.1308/rcsann.2016.0280. Epub 2016 Sep 23. PMID: 27659363

55. Bonazzi, M. Impact of perioperative haemodynamic monitoring on cardiac morbidity after major vascular surgery in low risk patients. A randomised pilot trial / M. Bonazzi, F. Gentile, G.M. Biasi, et al. // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. – 2002. – № 23. – P. 445 - 451.

56. Brandstrup, B. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial / B. Brandstrup, H. Tonnesen, R. Beier-Holgersen, et al. // *Ann Surg*. – 2003. – № 238. – P. 641 - 648.

57. Bronicki, R.A. Venous oximetry and the assessment of oxygen transport balance / R.A. Bronicki // *Pediatr Crit Care Med*. – 2011. – № 12 (4 suppl). – P. S21 - S26.

58. Brunkhorst, F.M. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis / F.M. Brunkhorst, C. Englel, F. Bloos, et al. // *N Engl J Med.* – 2008. – № 358. – P. 125 - 139.

59. Buettner, M. Influence of systolic-pressure-variation-guided intraoperative fluid management on organ function and oxygen transport / M. Buettner, W. Schummer, E. Huettemann, et al. // *Br J Anaesth.* – 2008. – № 101(2). – P. 194 - 199.

60. Bundgaard-Nielsen, M. Monitoring of perioperative fluid administration by individualized goal-directed therapy / M. Bundgaard-Nielsen, K. Holte, N.H. Secher, et al. // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2007. – № 51(3). – P. 331-340.

61. Button, D. 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. – № 99. – P. 329 – 336.

62. Byrne, L. Fluid resuscitation in human sepsis: Time to rewrite history? / L. Byrne, F. Van Haren // *Ann. Intensive Care.* – 2017. – 7. – P. 4. doi: 10.1186/s13613-016-0231-8.

63. Calvo-Vecino, J.M. Effect of goal-directed haemodynamic therapy on postoperative complications in low-moderate risk surgical patients: a multicentre randomised controlled trial (FEDORA trial) / J.M. Calvo-Vecino, J. Ripollés-Melchor, M.G. Mythen et al. FEDORA Trial Investigators Group // *Br J Anaesth.* – 2018. - Apr;120(4). – P. 734-744. doi: 10.1016/j.bja.2017.12.018. Epub 2018 Feb 3.

64. Cannesson, M. Comparison of FloTrac cardiac output monitoring system in patients undergoing coronary artery bypass grafting with pulmonary artery cardiac output measurements / M. Cannesson, Y. Attof, P. Rosamel, et al. // *Eur J Anaesthesiol.* – 2007. – № 24. – P. 832 – 839.

65. Cavaleri, M. Perioperative Goal-Directed Therapy during Kidney Transplantation: An Impact Evaluation on the Major Postoperative Complications / M. Cavaleri, M. Veroux, F. Palermo, et al. // *J Clin Med.* – 2019. - Jan 11;8 (1). pii: E80. doi: 10.3390/jcm8010080

66. Cecconi, M. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: a global inception cohort study / M. Cecconi, C. Hofer, J.L. Teboul et al. // *Intensive Care Med.* – 2015. – 41. – P. 1529 – 1537.

67. Cecconi M. Goal-directed haemodynamic therapy during elective total hip arthroplasty during regional anesthesia / M. Cecconi, N. Fasano, N. Langiano, et al. // *Crit Care.* – 2011. – № 15(3). – P. R132.

68. Cecconi, M. Lithium dilution cardiac output measurement in the critically ill patient: determination of precision of the technique / M. Cecconi, D. Dawson, R.M. Grounds, et al. // *Intensive Care Med.* – 2009. – № 35. – P. 498–504.

69. Challand, C. Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery / C. Challand, R. Struthers, J.R. Sneyd, et al. // *Br J Anaesth.* - 2012. - 108. – P. 53 – 62.

70. Chappell, D. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx / D. Chappell, D. Bruegger, J. Potzel, et al. // *Crit Care.* – 2014. – № 18(5). – P. 538.

71. Chappell, D. Rationale Flüssigkeitsund Volumentherapie. Wunschtraum oder realistische Zukunftsoption / D. Chappell, M. Jacob // *Anaesthesist.* – 2014. - Oct;63(10) / - P. 727-729. doi: 10.1007/s00101-014-2378-8. PMID:2530066

72. Chappell, D. Rational approach to perioperative fluid management / D. Chappell, M. Jacob, K. Hofmann-Kiefer, et al. // *Anesthesiology.* – 2008. – № 109. – P. 723 - 740.

73. Chinitz, J.L. Pathophysiology and prevention of dextran-40- induced anuria / J.L. Chinitz, K.E. Kim, G. Onesti, et al. // *J Lab Clin Med.* – 1971. – № 77. – P. 76-87.

74. Cittanova, M.L. Effects of hydroxyethyl starch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients / M.L. Cittanova, I. Leblanc, C. Legendre, et al. // *Lancet.* – 1996. – № 348. – P. 1620 – 1622.

75. Cochrane Injuries Group. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers // *BJM*. - 1998. – № 317 - P. 235 - 40.

76. Coeckelenbergh, S. Pleth variability index versus pulse pressure variation for intraoperative goal-directed fluid therapy in patients undergoing low-to-moderate risk abdominal surgery: a randomized controlled trial / S. Coeckelenbergh, A. Delaporte, D. Ghoundiwal, et al. // *BMC Anesthesiol*. – 2019. - Mar 9;19(1). – P. 34. doi: 10.1186/s12871-019-0707-9.

77. Correa-Gallego, C. Goal-directed fluid therapy using stroke volume variation for resuscitation after low central venous pressure-assisted liver resection: A randomized clinical trial / C. Correa-Gallego, K.S. Tan, V. Arslan-Carlon, et al. // *J Am Coll Surg*. – 2015. - Aug; 221(2). – P. 591 - 601. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.050.

78. Cotter, G. Accurate, noninvasive continuous monitoring of cardiac output by whole-body electrical bioimpedance / G. Cotter, Y. Moshkovitz, E. Kaluski, et al. // *Chest*. – 2004. – №125. – P. 1431 – 1440.

79. Cronhjort, M. Impact of hemodynamic goal-directed resuscitation on mortality in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis / M. Cronhjort, O. Wall, E. Nyberg, et al. // *J Clin Monit Comput*. – 2018. - Jun;32(3):403-414. doi: 10.1007/s10877-017-0032-0. Epub 2017 Jun 8.

80. Crossingham, I.R. Comparing cardiac output monitors and defining agreement: A systematic review and meta-analysis / I.R. Crossingham, D.R. Nethercott, M.O. Columb // *J Intensive Care Soc*. – 2016. - Nov;17(4). – P. 302 - 313. doi: 10.1177/1751143716644457.

81. 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. – № 30. – P. 2060 – 2066.

82. Della Rocca, G. Cardiac output monitoring: aortic transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis agree with standard thermodilution methods

in patients undergoing lung transplantation / G. Della Rocca, M.G. Costa, C. Coccia, et al. // *Can J Anaesth.* – 2003. – № 50. – P. 707 – 711.

83. Demirel, I. Efficacy of goal-directed fluid therapy via pleth variability index during laparoscopic roux-en-y gastric bypass surgery in morbidly obese patients / I. Demirel, E. Bolat, A.Y. Altun et al. // *Obes. Surg.* – 2017. - Jul 31. doi: 10.1007/s11695-017-2840-1.

84. Devereaux, P.J. Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery / P.J. Devereaux, D.I. Sessler // *N Engl J Med.* - 2015. - 373. - P. 2258 - 2269.

85. Doherty, M. Intraoperative fluids: how much is too much? / M. Doherty, D.J. Buggy // *Br J Anaesth.* - 2012. - 109. – P. 69 – 79.

86. Donati, A. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients / A. Donati, S. Loggi, J.C. Preiser, et al. // *Chest.* – 2007. – № 132(6). – P. 1817 - 1824.

87. Edwards Lifesciences LLC. Normal hemodynamic parameters and laboratory values [электронный ресурс]. Irvine, CA: Edwards Lifesciences LLC; 2009. Режим доступа:

[http://ht.edwards.com/scin/edwards/sitecollectionimages/edwards/products/presep/ar05688\\_parameters.pdf](http://ht.edwards.com/scin/edwards/sitecollectionimages/edwards/products/presep/ar05688_parameters.pdf)

88. Englehart, M.S. Measurement of acid-base resuscitation endpoints: lactate, base deficit, bicarbonate or what? / M.S. Englehart, M.A. Schreiber // *Curr Opin Crit Care.* – 2006. – № 12. – P. 569 – 574.

89. Engoren, M. Comparison of cardiac output determined by bioimpedance, thermodilution, and the Fick method / M. Engoren, D. Barbee // *Am J Crit Care.* – 2005. – № 14. – P. 40 – 45.

90. Feinstein, A.J. Resuscitation with pressors after traumatic brain injury / A.J. Feinstein, M.B. Patel, M. Sanui, et al. // *J Am Coll Surg.* – 2005. – № 201. – P. 536 - 545.

91. Feldheiser, A. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic



algorithm / A. Feldheiser, V. Pavlova, T. Bonomo et al. // *Br J Anaesth* / - 2013. – 110. – P. 231 – 240.

92. Feng, X. Hydroxyethyl starch, but not modified fluid gelatin, affects inflammatory response in a rat model of polymicrobial sepsis with capillary leakage / X. Feng, W. Yan, Z. Wang, et al. // *J Anesth Analg.* – 2007. – № 104. – P. 624 - 630.

93. Finfer, S. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit / S. Finfer, R. Bellomo, N. Boyce, et al. // *N Engl J Med.* – 2004. – № 350. – P. 2247 - 2256.

94. Fischer, P.E. Vasopressor use after initial damage control laparotomy increases risk for anastomotic disruption in the management of destructive colon injuries / P.E. Fischer, A.M. Nunn, B.A. Wormer, et al. // *Am J Surg.* – 2013. - Dec;206 (6). – P. 900-903. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.07.034.

95. Forrester, J.S. Medical therapy of myocardial infarction by application of hemodynamic subsets / J.S. Forrester, G. Diamond, K. Chatterjee, et al. // *N Engl J Med.* – 1976. – № 295. – P. 1356 - 1362.

96. Franchi, F. Echocardiography to guide fluid therapy in critically ill patients: check the heart and take a quick look at the lungs / F. Franchi, L. Vetrugno, S. Scolletta // *J. Thorac Dis.* – 2017. - Mar; 9(3). – P. 477 - 481. doi: 10.21037/jtd.2017.02.94.

97. Gabriel, A.S. Il-6 levels in acute and post myocardial infarction: their relation to CRP levels. Infarction size, left ventricular systolic function and heart failure / A.S. Gabriel, A. Martinsson, B. Wretling, et al. // *Eur J Intern Med.* – 2004. – № 15. – P. 523–528.

98. Ganz, W. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man / W. Ganz, R. Donoso, H.S. Marcus, et al. // *Am J Cardiol.* – 1971. - № 27. - P. 392 - 96.

99. Garland, M.L. Restrictive Versus Liberal Fluid Regimens in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: a Systematic Review and Meta-Analysis / M.L. Garland, H.S. Mace, A.D. MacCormick, et al. // *J Gastrointest Surg.* – 2019. - Jan 22. doi: 10.1007/s11605-018-04089-6. [Epub ahead of print]

100. Gattinoni, L. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group / L. Gattinoni, L. Brazzi, P. Pelosi, et al. // *N Engl J Med.* – 1995. – № 333(16). – P. 1025 - 1032.

101. Gelinas, J.P. Vasopressors During Sepsis: Selection and Targets / J.P. Gelinas, J.A. Russell // *Clin Chest Med.* – 2016. - Jun;37(2). – P. 251-262. doi: 10.1016/j.ccm.2016.01.008. Review.

102. Ghaferi, A.A. Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery / A.A. Ghaferi, J.D. Birkmeyer, J.B. Dimick // *N Engl J Med.* – 2009. – № 361. – P. 1368 - 1375.

103. Giglio, M.T. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials / M.T. Giglio, M. Marucci, M. Testini, et al. // *Br J Anaesth.* – 2009. – № 103(5). – P. 637 - 646.

104. Gillies, M.A. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis / M.A. Gillies, M. Habicher, S. Jhanji, et al. // *Br J Anaesth.* – 2014. – 112. – P. 25 – 34.

105. Giustiniano, E. Impact of the FloTrac/Vigileo<sup>TM</sup> monitoring on intraoperative fluid management and outcome after liver resection / E. Giustiniano, F. Procopio, N. Ruggieri, et al. // *Dig Surg.* – 2018;35(5):435-441. - Oct 26. doi: 10.1159/000481406.

106. Gómez-Izquierdo, J.C. Goal-directed Fluid Therapy Does Not Reduce Primary Postoperative Ileus after Elective Laparoscopic Colorectal Surgery: A Randomized Controlled Trial / J.C. Gómez-Izquierdo, A. Trainito, D. Mirzakandov, et al. // *Anesthesiology.* – 2017. - Jul;127(1). – P. 36 - 49. doi: 10.1097/ALN.0000000000001663.

107. Grocott, M.P.W. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane Systematic Review / M.P.W. Grocott, A. Dushianthan, M.A. Hamilton, et al. // *Br J Anaesth.* - 2013. – 111. – P. 535 – 548.

108. Gujjar, A.R. Non-invasive cardiac output by transthoracic electrical bioimpedance in post-cardiac surgery patients: comparison with thermodilution method / A.R. Gujjar, K. Muralidhar, S. Banakal, et al. // *J Clin Monit Comput.* – 2008. – № 22. – P. 175–180.

109. Hahn, R.G. Why are crystalloid and colloid fluid requirements similar during surgery and intensive care? / R.G. Hahn // *Eur J Anaesthesiol.* - 2013. –30. – P. 515 – 518.

110. 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. – № 112. – P. 1392 - 1402.

111. Hayes, M.A. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients / M.A. Hayes, A.C. Timmins, E.H.S. Yau, et al. // *N Engl J Med.* – 1994. – № 330. – P. 1717 - 1722.

112. He, H. Colloids and the Microcirculation / H. He, D. Liu, C. Ince // *Anesth. Analg.* – 2017. - Nov 1. doi: 10.1213/ANE.0000000000002620.

113. Hernandez, G. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study / G. Hernandez , A. Bruhn, C. Luengo et al. // *Intensive Care Med.* – 2013. - Aug; 39(8). – P. 1435 - 1443. doi: 10.1007/s00134-013-2982-0.

114. Hirai, S. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass / S. Hirai // *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* – 2003. – №9. – P. 365 – 370.

115. Hofer, C.K. Uncalibrated radial and femoral arterial pressure waveform analysis for continuous cardiac output measurement: an evaluation in cardiac surgery patients / C.K. Hofer, D. Button, L. Weibel, et al. // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2010, – № 24. – P. 257–264.

116. Hoste, E.A. Four phases of intravenous fluid therapy: A conceptual model / E.A. Hoste, K. Maitland, C.S. Brudney, et al. // *Br J Anaesth.* - 2014. - 113(5). - P. 740 - 747.

117. Huckabee, W. Metabolic consequences of chronic hypoxia? / W. Huckabee // *Ann NY Acad Sci.* – 1965. – № 121. – P. 723 - 730.

118. Jia, F.J. Liberal versus restrictive fluid management in abdominal surgery: a meta-analysis / F.J. Jia, Q.Y. Yan, Q. Sun, et al. // *Surg Today.* – 2017. - Mar;47(3). – P. 344 - 356. doi: 10.1007/s00595-016-1393-6. Epub 2016 Aug 18. PMID: 27539606

119. Joosten, A. Crystalloid versus colloid for intraoperative goal-directed fluid therapy using a closed-loop system: A randomized, double-blinded, controlled trial in major abdominal surgery / A. Joosten, A. Delaporte, B. Ickx, et al. // *Anesthesiology.* – 2017. - Oct 25. doi: 10.1097/ALN.0000000000001936.

120. Kapoor, P.M. Perioperative utility of goal-directed therapy in high-risk cardiac patients undergoing coronary artery bypass grafting: "A clinical outcome and biomarker-based study" / P.M. Kapoor, R. Magoon, R. Rawat, et al. // *Ann Card Anaesth.* – 2016. - Oct-Dec;19(4). – P. 638-682. doi: 10.4103/0971-9784.191552. PMID:27716694

121. Karamchandani, K. Organ Dysfunction After Surgery in Patients Treated With Individualized or Standard Blood Pressure Management / K. Karamchandani, Z.J. Carr, A. Bonavia // *JAMA.* – 2018. - Feb 20;319(7). – P. 719. doi: 10.1001/jama.2017.20935.

122. Keren, H. Evaluation of a noninvasive continuous cardiac output monitoring system based on thoracic bioreactance / H. Keren, D. Burkhoff, P. Squara // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2007. – № 293. – P. H583 – H589.

123. Khuri, S.F. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications / S.F. Khuri, W.G. Henderson, R.G. DePalma, et al. // *Ann Surg.* – 2005. – № 242. – P. 326 - 341.

124. Kingeter, A.J. Fluids and Organ Dysfunction: A Narrative Review of the Literature and Discussion of 5 Controversial Topics // A.J. Kingeter, M.A. Kingeter,

A.D. Shaw // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2018. - Oct;32(5). – P. 2054 - 2066. doi: 10.1053/j.jvca.2018.03.017. Epub 2018 Mar 13. Review.

125. Kleiber, M. Respiratory exchange and metabolic rate / In: *Handbook of physiology*; eds. W.O. Fenn, H. Rahn., Section 3: Respiration, vol 2. Washington, DC: American Physiological Society, 1965, – P. 927 - 938.

126. Kusaka, Y. Study on the Improvement of Photo-electric Plethysmograph / Y. Kusaka, K. Ikeda // *Journal of Advanced Science.* - 1999. - 11. – P. 46 - 47. 10.2978/jsas.11.46.

127. Kusano, C. Oxygen delivery as a factor in the development of fatal postoperative complications after oesophagectomy / C. Kusano, M. Baba, S. Takao, et al. // *Br J Surg.* – 1997. – № 84. – P. 252–257.

128. Larsen, R. *Anästhesie* / R. Larsen. – München : Urban & Fischer Elsevier GmbH, 2010. – 1456 p.

129. Legendre, C. Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation / C. Legendre, E. Thervet, B. Page, et al. // *Lancet.* – 1993. – № 342. – P. 248 - 249.

130. Legrand, G. Goal-Directed Fluid Therapy Guided by Cardiac Monitoring During High-Risk Abdominal Surgery in Adult Patients: Cost-Effectiveness Analysis of Esophageal Doppler and Arterial Pulse Pressure Waveform Analysis / G. Legrand, L. Ruscio, D. Benhamou, et al. // *Value Health.* – 2015. - Jul;18(5). – P. 605 - 13. doi: 10.1016/j.jval.2015.04.005.

131. Lehmann, R.K. Hypoxemic versus normoxemic reperfusion in a large animal model of severe ischemia-reperfusion injury / R.K. Lehmann, L.R. Brounts, K.E. Lesperance et al. // *J Surg Res.* – 2011. - Apr;166(2). – P. 194 - 198. doi: 10.1016/j.jss.2010.05.052.

132. Li, P. Significance of perioperative goal-directed hemodynamic approach in preventing postoperative complications in patients after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review / P. Li, L.P. Qu, D. Qi et al. // *Ann. Med.* – 2017. - Jun; 49(4). – P. 343 - 351. doi: 10.1080/07853890.2016.1271956. Epub 2017 Feb 2.

133. LiDCO plus [электронный ресурс]. Cambridge, UK: LiDCO Cardiac Sensor Systems; 2009. Режим доступа: [http://www.lidco.com/archives/LiDCOplus\\_brochure\\_1914.pdf](http://www.lidco.com/archives/LiDCOplus_brochure_1914.pdf)

134. Lim, J.Y. Effect of high- versus low-volume saline administration on acute kidney injury after cardiac surgery / J.Y. Lim, P.J. Kang, S.H. Jung et al. // J Thorac Dis. – 2018. - Dec;10(12). – P. 6753-6762. doi: 10.21037/jtd.2018.10.113.

135. Lindenauer, P.K. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery / P.K. Lindenauer, P. Pekow, K. Wang, et al. // N Engl J Med. – 2005. – № 353(4), – P. 349 - 361.

136. Lobo, S.M. Prospective, randomized trial comparing fluids and dobutamine optimization of oxygen delivery in high-risk surgical patients [ISRCTN42445141] / S.M. Lobo, F.R. Lobo, C.A. Polachini, et al. // Crit Care. – 2006. – № 10. – P. R72.

137. Longas, V.J. Comparison of four techniques for general anesthesia for carotid endarterectomy: inflammatory response, cardiocirculatory complications and postoperative analgesia / V.J. Longas, P.L.M. Guerrero, G.A. Gonzalo // Rev Esp Anesthesiol Reanim. – 2004. – № 51. – P. 568 –575.

138. Lopes, M.R. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial / M.R. Lopes, M.A. Oliveira, V.O. Pereira, et al. // Crit Care. – 2007. – № 11(5). – P. R100.

139. Maddirala, S. Optimizing hemodynamic support in septic shock using central and mixed venous oxygen saturation / S. Maddirala, A. Khan // Crit Care Clin. – 2010. – № 26. – P. 323 - 333.

140. Maeda, T. Case of Locally Advanced Sigmoid Colon Cancer Occupying the Pelvis with Successful Total Posterior Pelvic Exenteration after Triplet Chemotherapy / T. Maeda, H. Hamanaka, Y. Sanada et al. // Gan To Kagaku Ryoho. – 2018. - Dec;45(13). P. 2048-2050.

141. Mahmood, A. Randomized clinical trial comparing the effects on renal function of hydroxyethyl starch or gelatin during aortic aneurysm

surgery / A. Mahmood, P. Gosling, R.K. Vohra // *Br J Surg.* – 2007. – № 94. – P. 427 - 433.

142. Malbouisson, L.M.S. A pragmatic multi-center trial of goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery / L.M.S. Malbouisson, J.M. Silva Jr, M.J.C. Carmona, et al. // *BMC Anesthesiol.* – 2017. - May 30; 17(1). – P. 70. doi: 10.1186/s12871-017-0356-9.

143. Manning, M.W. Perioperative fluid and hemodynamic management within an enhanced recovery pathway / M.W. Manning, W.J. Dunkman, T.E. Miller // *J Surg Oncol.* – 2017. - Oct;116(5).- P. 592 -600. doi: 10.1002/jso.24828. Epub 2017 Sep 22.

144. 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. – № 134. – P. 172 - 178.

145. Mayer, J. Continuous arterial pressure waveform-based cardiac output using the FloTrac/Vigileo: a review and meta-analysis / J. Mayer, J. Boldt, R. Poland et al. // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2009. – № 23. – P. 401 – 406.

146. Mayer, J. 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, J. Boldt, A.M. Mengistu, et al. // *Crit Care.* – 2010. – № 14(1). – P. R18.

147. Miller, T.E. Fluid management issues in Enhanced Recovery After Surgery and Canadian Anesthesiologists' Society standards / T.E. Miller, A.M. Roche, M. Mythen // *Can J Anaesth.* – 2015. - Aug;62(8). – P. 931. doi: 10.1007/s12630-015-0389-9. Epub 2015 Apr 18. PMID:25894911

148. Moral, V. Tetrastarch solutions: are they definitely dead? / V. Moral, C. Aldecoa, M.S. II Asuero // *Br J Anaesth.* - 2013. - 111. - P. 324 – 327.

149. Moran, M. Acute renal failure associated with elevated plasma oncotic pressure / M. Moran, C. Kapsner // *N Engl J Med.* – 1987. – № 317. – P. 150 - 153.

150. Mutoh, M. Systemic inflammatory response syndrome in open vs laparoscopic adrenalectomy / M. Mutoh, K. Takeyema, N. Nishiyama, et al. // *Urology.* – 2004. – № 64. – P. 422– 425.

151. Myles, P.S. Contemporary Approaches to Perioperative IV Fluid Therapy / P.S. Myles, S. Andrews, J. Nicholson, et al. // *World J Surg.* – 2017. - Oct;41(10). – P. 2457 - 2463. doi: 10.1007/s00268-017-4055-y.

152. Myles, P.S. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery / P.S. Myles, R. Bellomo, T. Corcoran, et al. Australian and New Zealand College of Anaesthetists Clinical Trials Network and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group // *N Engl J Med.* – 2018. - Jun 14;378(24). – P. 2263-2274. doi: 10.1056/NEJMoa1801601. Epub 2018 May 9.

153. O'Mara, M.S. A prospective, randomized evaluation of intra-abdominal pressures with crystalloid and colloid resuscitation in burn patients / M.S. O'Mara, H. Slater, I.W. Goldfarb, et al. // *J Trauma.* – 2005. – № 58. – P. 1011 - 1018.

154. Neff, T.A. Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0,4 in patients with severe head injury / T.A. Neff, M. Doelberg, C. Jungheinrich, et al. // *Anesth Analg.* – 2003. – № 96. – P. 1453-1459.

155. Nilsson, L.B. Lack of agreement between thermodilution and carbon dioxide-rebreathing cardiac output / L.B. Nilsson, N. Eldrup, P.G. Berthelsen // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2001. – № 45. – P. 680–685.

156. Nohé, B. Synthetic colloids attenuate leukocyteendothelial interactions by inhibition of integrin function / B. Nohé, T. Johannes, J. Reutershan, et al. // *Anesthesiology.* – 2005. – № 103. – P. 759-767.

157. Nolan, J.P.. Hydroxyethyl starch: here today, gone tomorrow / J.P. Nolan, M.G. Mythen I // *Br J Anaesth.* - 2013. - 111. – P.321–324.

158. Odor, P.M. Perioperative administration of buffered versus non-buffered crystalloid intravenous fluid to improve outcomes following adult surgical procedures: a Cochrane systematic review / P.M. Odor, S. Bampoe, A. Dushianthan, et al. // *Perioper Med (Lond).* – 2018. - Dec 13;7. – P. 27. doi: 10.1186/s13741-018-0108-5. eCollection 2018. Review.

159. Padhi, S. Intravenous fluid therapy for adults in hospital: summary of NICE guidance / S. Padhi, I. Bullock, L. Li, et al. // *Br Med J.* - 2013.-347.- P. 7073.



160. Pearse, R. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445] / R. Pearse, D. Dawson, J. Fawcett, et al. // Crit Care. – 2005. – № 9. – P. R687 - 693.

161. Pearse, R.M. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom / R.M. Pearse, D.A. Harrison, P. James, et al. // Crit Care. – 2006. – № 10. – P. R81.

162. Perel, P. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients / P. Perel, I. Roberts, K. Ker // Cochrane Database Syst Rev. - 2013. - 2. - CD000567.

163. Perz, S. Low and “supranormal” central venous oxygen saturation and markers of tissue hypoxia in cardiac surgery patients: a prospective observational study / S. Perz, T. Uhlig, M. Kohl, et al. // Intensive Care Med. – 2011. – № 37. – P. 52 - 59.

164. Pfluger, E. Uber die Diffusion des Sauerstoffs, den Ort und die Gesetze des Oxydationsprozesses des tierischen Organismus / E. Pfluger // Arch Ges Physiol. – 1872. – № 6. – P. 43 - 190.

165. PiCCO plus [электронный ресурс]. Munich, Germany: PULSION Medical Systems; 2007. Режим доступа: [http://www.pulsion.de/fileadmin/pulsion\\_share/Products/PiCCO/US/PiCCOplus\\_Short\\_Setup\\_US\\_MPI812905US\\_R00\\_190407.pdf](http://www.pulsion.de/fileadmin/pulsion_share/Products/PiCCO/US/PiCCOplus_Short_Setup_US_MPI812905US_R00_190407.pdf)

166. PiCCO-technology: normal values. [электронный ресурс] Munich, Germany: PULSION Medical Systems; 2008. Режим доступа: [http://www.pulsion.com/fileadmin/pulsion\\_share/Products\\_Flyer/PiCCO\\_decisiontree\\_EN\\_PC81607\\_R08\\_131008.pdf](http://www.pulsion.com/fileadmin/pulsion_share/Products_Flyer/PiCCO_decisiontree_EN_PC81607_R08_131008.pdf)

167. Plurad, D.S. Monitoring Modalities and Assessment of Fluid Status: A Practice Management Guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST) / D.S. Plurad, W. Chiu, A.S. Raja, et al. // J Trauma Acute Care Surg. – 2018. - Jan;84(1):37-49. doi: 10.1097/TA.0000000000001719.

168. Pouska, J. Impact of Intravenous Fluid Challenge Infusion Time on Macrocirculation and Endothelial Glycocalyx in Surgical and Critically Ill Patients / J. Pouska, V. Tegl, D. Astapenko, et al. // *Biomed Res Int.* – 2018. - Nov 1;2018:8925345. doi: 10.1155/2018/8925345. eCollection 2018.

169. Rhodes, A. Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study / A. Rhodes, M. Cecconi, M. Hamilton, et al. // *Intensive Care Med.* – 2010. – № 36. – P. 1327 - 1332.

170. Raval, N.Y. Multicenter evaluation of noninvasive cardiac output measurement by bioreactance technique / N.Y. Raval, P. Squara, M. Cleman, et al. // *J Clin Monit Comput.* – 2008. – № 22. – P. 113–119.

171. Rehm M. Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed / M. Rehm, S. Zahler, M. Lötsch, et al. // *Anesthesiology.* – 2004. – № 100. – P. 1211 - 1223.

172. Ridker, P.M. Plasma concentration of Interleukin 6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men / P.M. Ridker, N. Rifai, M.J. Stampfer, et al. // *Circulation.* – 2000. – № 101. – P. 1767–1772.

173. Rivers, E. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group / E. Rivers, B. Nguyen, S. Havstad, et al. // *N Engl J Med.* – 2001. - Nov 8;345(19). – P. 1368 - 1377. PMID:11794169

174. Rocco, M. A comparative evaluation of thermodilution and partial CO<sub>2</sub> rebreathing techniques for cardiac output assessment in critically ill patients during assisted ventilation / M. Rocco, G. Spadetta, A. Morelli, et al. // *Intensive Care Med.* – 2004. – № 30. – P. 82 – 87.

175. Rossaint, R. *Die Anästhesiologie* / R. Rossaint, C. Werner, B. Zwißler. – Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2008. – 1758 p.

176. Sakr, Y. Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients / Y. Sakr, D. Payen, K. Reinhart, et al. // *Br J Anaesth.* – 2007. – № 98. – P. 216 - 224.

177. Sandham, J.D. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients / J.D. Sandham, R.D. Hull, R.F. Brunt, et al. // *N Engl J Med.* – 2003. – № 348. – P. 5 - 14.

178. Saugel, B. Perioperative Goal-Directed Therapy Using Invasive Uncalibrated Pulse Contour Analysis / B. Saugel, D.A. Reuter // *Front Med (Lausanne).* – 2018. - Jan 30;5. – P. 12. doi: 10.3389/fmed.2018.00012. eCollection 2018.

179. Schachtrupp, A. Intravascular volume depletion in a 24-hour porcine model of intraabdominal hypertension / A. Schachtrupp, J. Graf, C. Tons, et al. // *J Trauma.* – 2003. – № 55. – P. 734 - 740.

180. Schortgen, F. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock / F. Schortgen, E. Girou, N. Deye, et al. // *Intensive Care Med.* – 2008. – № 34. – P. 2157-2168.

181. Schwab, R. Systemic inflammatory response after endoscopic (TEP) vs Shouldice groin hernia repair. / R. Schwab, S. Eissele, U.B. Bruckner // *Hernia.* – 2004. – № 8. – P. 226 –232.

182. Senn, A. Assessment of cardiac output changes using a modified FloTrac/Vigileo algorithm in cardiac surgery patients / A. Senn, D. Button, A. Zollinger, et al. // *Crit Care.* – 2009. – № 13. – P. R32.

183. Shoemaker, W.C. Cardiorespiratory monitoring in postoperative patients: I. Prediction of outcome and severity of illness / W.C. Shoemaker, P.C. Chang, L.S.C. Czer, et al. // *Crit Care Med.* – 1979. – № 7. – P. 237 - 242.

184. Shoemaker, W.C. Physiologic patterns in surviving and nonsurviving shock patients / W.C. Shoemaker, E.S. Montgomery, E. Kaplan, et al. // *Arch Surg.* – 1973. – № 106. – P. 630 - 636.

185. Shoemaker, W.C. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients / W.C. Shoemaker, P.L. Appel, H.B. Kram, et al. // *Chest.* – 1988. – № 94(6). – P. 1176-1186.

186. Simmons, J.W. Enhanced Recovery After Surgery: Intraoperative Fluid Management Strategies / J.W. Simmons, J.B. Dobyns, J. Paiste // *Surg Clin North*

Am. – 2018. - Dec;98 (6). – P. 1185-1200. doi: 10.1016/j.suc.2018.07.006. Epub 2018 Aug 24. Review.

187. Simpson, N. Septic shock resuscitation in the first hour / N. Simpson, F. Lamontagne, M. Shankar-Hari // *Curr. Opin. Crit. Care.* - 2017. - Dec; 23(6). – P. 561 - 566.

188. Skhirtladze, K. Comparison of the effects of albumin 5%, hydroxyethyl starch 130/0.4 6%, and Ringer's lactate on blood loss and coagulation after cardiac surgery / K. Skhirtladze, E.M. Base, A. Lassnigg et al. // *Br J Anaesth.* - 2014. – 112. – P. 255 – 264.

189. Som, A. Goal directed fluid therapy decreases postoperative morbidity but not mortality in major non-cardiac surgery: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials / A. Som, S. Maitra, S. Bhattacharjee, et al. // *J Anesth.* – 2017. - Feb;31(1). – P. 66 - 81. doi: 10.1007/s00540-016-2261-7.

190. Srinivasa, S. Goal-Directed Fluid Therapy. A Survey of Anaesthetists in the UK, USA, Australia and New Zealand / S. Srinivasa, A. Kahokehr, M. Soop, et al. // *BMC Anesthesiology.* - 2013. - 13(5). – P. 34 – 39

191. Starling, E. On the absorption of fluid the connective tissue spaces / E. Starling // *J Physiol.* – 1896. – № 19. – P. 312 - 326.

192. Sultan, R. Factors affecting anastomotic leak after colorectal anastomosis in patients without protective stoma in tertiary care hospital / R. Sultan, T. Chawla, M. Zaidi // *J Pak Med Assoc.* – 2014. – № 64(2). – P. 166-170.

193. Swan, H.J.C. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter / H.J.C. Swan, W. Ganz, J. Forrester, et al. // *Engl J Med.* – 1970. – № 283. – P. 447 - 451.

194. Tachibana, K. Noninvasive cardiac output measurement using partial carbon dioxide rebreathing is less accurate at settings of reduced minute ventilation and when spontaneous breathing is present / K. Tachibana, H. Imanaka, M. Takeuchi, et al. // *Anesthesiology.* – 2003. – № 98. – P. 830– 837.

195. Takala, J. Surgery: risky business? / J. Takala // *Anesth Analg.* – 2011. – № 112. – P. 745-6.

196. Tejedor, A. Accuracy of Vigileo/Flotrac monitoring system in morbidly obese patients / A. Tejedor, E. Rivas, J. Rios, et al. // *J Crit Care*. 2015 Jun;30(3):562-6. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.01.015. Epub 2015 Jan 23.

197. The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit // *N Engl J Med*. – 2004. – №350. – P. 2247-2256.

198. Trinooson, C.D. Impact of goal-directed perioperative fluid management in high-risk surgical procedures: a literature review / C.D. Trinooson, M.E. Gold // *AANA J*. – 2013. – № 81(5). – P. 357 - 368.

199. Trof, R.J. Greater cardiac response of colloid than saline fluid loading in septic and non-septic critically ill patients with clinical hypovolemia / R.J. Trof, S.P. Sukul, J.W. Twisk, et al. // *Intensive Care Med*. – 2010. – № 36. – P. 697 - 701.

200. Ueno, S. Response of patients with cirrhosis who have undergone partial hepatectomy to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption / S. Ueno, G. Tanabe, H. Yamada, et al. // *Surgery*. – 1998. – № 123. – P. 278 - 286.

201. Ueyama, H. Predicting the need for fluid therapy—does fluid responsiveness work? / H. Ueyama, S. Kiyonaka // *J Intensive Care*. – 2017. – 5. – P. 34. Published online 2017 Jun 6. doi: 10.1186/s40560-017-0210-7PMCID: PMC5461727

202. Upadhyay, M. Randomized evaluation of fluid resuscitation with crystalloid (saline) and colloid (polymer from degraded gelatin in saline) in pediatric septic shock / M. Upadhyay, S. Singhi, J. Murlidharan, et al. // *Indian Pediatr*. – 2005. – № 42. – P. 223 - 231.

203. Vandembunder, B. Perioperative beta-blocker therapy and mortality / B. Vandembunder, A. Mignon // *N Engl J Med*. – 2005. – № 353(23). – P. 2513-5; author reply 2513-5.

204. van Heerden, P.V. Clinical evaluation of the non-invasive cardiac output (NICO) monitor in the intensive care unit / P.V. van Heerden, S. Baker, S.I. Lim, et al. // *Anaesth Intensive Care*. – 2000. – № 28. – P. 427 – 430.

205. Venn, R. Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip

fractures / R. Venn, A. Steele, P. Richardson, et al. // *Br J Anaesth.* – 2002. – № 88. – P. 65 - 71.

206. Vignon, P. Comparison of echocardiographic indices used to predict fluid responsiveness in ventilated patients / P. Vignon, X. Repessé, E. Bégot, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2017. - Apr 15; 195(8). – P. 1022 - 1032. doi: 10.1164/rccm.201604-0844OC.

207. Waldron, N.H. Perioperative goal – directed therapy / N.H. Waldron, T.E. Miller, T.J. Gan // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2014. - Dec;28(6). – P. 1635 - 1641. doi: 10.1053/j.jvca.2014.07.008. Epub2014 Oct 23. PMID:25440644

208. Walley, K.R. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy / K.R. Walley // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2011. – № 184(5). – P. 514-520.

209. Wang, P. Hydroxyethyl starch 130/0.4 prevents the early pulmonary inflammatory response and oxidative stress after hemorrhagic shock and resuscitation in rats / P. Wang, Y. Li, J. Li // *Int Immunopharmacol.* – 2009. – № 9. – P. 347-53.

210. Warburg, O. Atmung bei sehr kleinen Sauerstoffdrucken / O. Warburg, F. Kubowitz // *Biochem Zeit.* – 1929. – № 214. – P. 5-18.

211. Waters, J.H. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study / J.H. Waters, A. Gottlieb, P. Schoenwald, et al. // *Anesth Analg.* – 2001. – № 93. – P. 817-822.

212. Weil, M. Treatment of circulatory shock / M. Weil, H. Shubin, R. Carlson // *JAMA.* – 1975. – № 231. – P. 1280-1286.

213. Weinberg, L. Restrictive intraoperative fluid optimisation algorithm improves outcomes in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A prospective multicentre randomized controlled trial / L. Weinberg, D. Ianno, L. Churilov, et al. // *PLoS One.* – 2017. - Sep 7;12(9):e0183313. doi: 10.1371/journal.pone.0183313. eCollection 2017.

214. Wiedemann, H.P. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury / H.P. Wiedemann, A.P. Wheeler, G.R. Bernard, et al. // *N Engl J Med.* – 2006. – № 354. – P. 2564 - 2575.

215. Yates, D.R.A. Crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery / D.R.A. Yates, S.J. Davies, H.E. Milner et al. // Br J Anaesth. - 2014. - 112. - P. 281 – 289.

216. Yuan, J. Goal-directed fluid therapy for reducing risk of surgical site infections following abdominal surgery - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / J. Yuan, Y. Sun, C. Pan, et al. // Int. J. Surg. – 2017. - Mar; 39. – P. 74 - 87. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.01.081. Epub 2017 Jan 23.

217. Yunos, N.M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults / N.M. Yunos, R. Bellomo, C. Hegarty, et al. // J Am Med Assoc. - 2012. - 308. - P. 1566 – 72.

218. Zaja, J. Venous oximetry / J. Zaja // Signa Vitae. – 2007. – № 2(1). – P. 6-10.

## Приложения

### Список иллюстративного материала

Рисунок 1. Дизайн исследования, исследуемые подгруппы пациентов. ДК – доставка кислорода; СИ – сердечный индекс.

Рисунок 2. Классификация анестезиологического риска пациентов по шкале ASA.

Рисунок 3. Катетеризация лучевой артерии.

Рисунок 4. Автоматический анализатор глюкозы и лактата (Biosen) EKFDiagnostic.

Рисунок 5. Гематологический анализатор-автомат (DREW-3) Drew Scientific.

Рисунок 6. Монитор PhilipsMP 70 с пульсоксиметрией.

Рисунок 7. Монитор Vigileo.

Рисунок 8. «Скачки» значений сердечного индекса в зависимости от хирургической агрессии, волемиической нагрузки и воздействия инотропными препаратами.

Схема 1. Алгоритм индивидуализированной инфузионной и инотропной терапии для пациентов абдоминальной хирургии с целью уменьшения числа и тяжести осложнений.

### Список таблиц

Таблица 1. Физиологическая и клиническая значимость некоторых конечных точек, используемых в стратегиях терапии, направленной на достижение заданных параметров (по С.Д. Trinooson и М.Е. Gold) [205]

Таблица 2. Характеристика исследований, вошедших в мета-анализ Giglio с соавторами [107].

Таблица 3. Распределение пациентов по возрасту и полу.

Таблица 4. Сопутствующие заболевания у обследованных пациентов.

Таблица 5. Нозологическая структура оперированных пациентов.



Таблица 6. Распределение пациентов по стадиям онкологического процесса.

Таблица 7. Динамика показателя гиповолемии (вариабельности ударного объема) (ВУО) у пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп (с учетом коррекции в ОП) в разные временные точки во время операции (часы),  $M \pm SD$

Таблица 8. Динамика СИ у пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп (с учетом коррекции в Г1),  $M \pm SD$

Таблица 9. Состав и объем инфузионной терапии в первые пять часов лечения в первой (Г1) и второй (Г2) группах,  $M \pm SD$

Таблица 10. Динамика доставки кислорода у пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп во время операции,  $M \pm SD$

Таблица 11. Динамика уровня лактата в плазме артериальной крови (ммоль/л) пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп в разные временные точки во время операции (часы),  $M \pm SD$

Таблица 12. Динамика дефицита оснований в плазме артериальной крови у больных первой (Г1) и второй (Г2) групп во время операции,  $M \pm SD$

Таблица 13. Динамика сатурации гемоглобина в венозной крови из центральной вены ScvO<sub>2</sub> (%) у пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп в разные временные точки во время операции (часы),  $M \pm SD$

Таблица 14. Динамика уровня лактата в артериальной крови (ммоль/л) пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп в разные временные точки после операции (часы),  $M \pm SD$

Таблица 15. Динамика уровня лактата в артериальной крови (ммоль/л) пациентов ПДД и ПУД в разные временные точки после операции (часы),  $M \pm SD$

Таблица 16. Динамика дефицита оснований в артериальной крови (BD) в послеоперационном периоде у пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп в разные временные точки после операции (часы),  $M \pm SD^*$

Таблица 17. Динамика дефицита оснований в артериальной крови (BD) в послеоперационном периоде у пациентов ПДД и ПУД в разные временные точки после операции (часы),  $M \pm SD$

Таблица 18. Динамика сатурации гемоглобина в венозной крови из центральной вены ScvO<sub>2</sub> (%) в послеоперационном периоде у пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп в разные временные точки после операции (часы), M ± SD

Таблица 19. Динамика сатурации гемоглобина в венозной крови из центральной вены ScvO<sub>2</sub> (%) в послеоперационном периоде у пациентов ПДД и ПУД в разные временные точки после операции (часы), M ± SD

Таблица 20. Состав и объем инфузионной терапии в первые шесть часов послеоперационного периода в первой (Г1) и второй (Г2) группах, M ± SD

Таблица 21. Состав и объем инфузионной терапии в первые шесть часов послеоперационного периода в ПУД и ПДД, M ± SD

Таблица 22. Состав и объем инфузионной терапии с шестого до 12 часов послеоперационного периода в первой (Г1) и второй (Г2) группах, M ± SD

Таблица 23. Состав и объем инфузионной терапии с шестого до 12 часов послеоперационного периода в ПДД и ПУД, M ± SD

Таблица 24. Состав и объем инфузионной терапии в период от 12 до 24 часов послеоперационного периода в первой (Г1) и второй (Г2) группах, M ± SD

Таблица 25. Состав и объем инфузионной терапии в период от 12 до 24 часов послеоперационного периода в ПДД и ПУД, M ± SD

Таблица 26. Частота развития осложнений у пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп.

Таблица 27. Частота развития осложнений у пациентов ПУД и ПДД.