

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ГИПОТЕНЗИЯ

Е.А. Леонова, Г.Б. Мороз, В.А. Шмырев, В.В. Ломиворотов
ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск

Основной задачей анестезиолога является сохранение гомеостаза организма пациента во время хирургического вмешательства. Из всех физиологических параметров, пожалуй, лишь артериальное давление (АД) имеет столь значительную амплитуду колебаний, а связь послеоперационных осложнений с колебаниями АД зачастую неочевидна. АД является модифицируемым параметром и может быть скорректировано инфузионной терапией, а также применением вазопрессорных и инотропных средств.

Интраоперационное снижение АД может быть следствием действия анестетиков, гипотензивных препаратов, нефизиологичного позиционирования пациента на операционном столе, искусственной вентиляции легких (ИВЛ), хирургических манипуляций, искусственного кровообращения, гиповолемии, нарушения кислотно-основного состояния и электролитного баланса, острой сердечной недостаточности, аритмий, анафилаксии и других факторов.

Трудность в анализе влияния гипотензии на организм пациента создает отсутствие унифицированного определения данного состояния. В качестве границ гипотензии используется более 140 различных абсолютных и относительных величин. Однако сведения, накопленные за последние несколько лет, позволяют проследить тенденцию, что интраоперационное падение АД разной выраженности увеличивает риск развития осложнений со стороны нервной, сердечно-сосудистой, выделительной и других систем организма, что в конечном итоге приводит к увеличению морбидности и смертности пациентов после хирургических вмешательств. Частота и степень развития неблагоприятных эффектов напрямую зависят от степени и продолжительности падения артериального давления.

Каждый пациент имеет индивидуальный набор генетических, физиологических и патофизиологических особенностей, которые определяют уровень АД, оптимального для функционирования внутренних органов. Поэтому определенные перспективы имеются в отношении развития стратегии поддержания индивидуализированного АД, за основу которого взято «рабочее» давление пациента до операции.

- **Ключевые слова:** артериальное давление, гипотензия, инсульт, делирий, инфаркт миокарда, острое почечное повреждение

Для корреспонденции: Владимир Владимирович Ломиворотов — профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина», Новосибирск; e-mail: vvlom@mail.ru

Для цитирования: Леонова Е.А., Мороз Г.Б., Шмырев В.А., Ломиворотов В.В. Интраоперационная гипотензия. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018;3:87–96.

INTRAOPERATIVE HYPOTENSION

E.A. Leonova, G.B. Moroz, V.A. Shmyrev, V.V. Lomivorotov
E. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk

The main objective of anesthesiologist is maintenance of patient's homeostasis during surgery. Among all the physiological parameters, only arterial pressure has such significant amplitude of oscillations, still the association between postoperative complications and blood pressure fluctuations is often unobvious. Furthermore, blood pressure is a modifiable parameter and can be easily regulated by fluids, vasopressor and inotropic agents in most cases.

Intraoperative decrease of blood pressure may occur due to the action of anesthetics, hypotensive drugs, nonphysiological positioning of the patient on the operating table, artificial ventilation, surgical procedures, cardiopulmonary bypass, hypovolemia, acid-base and electrolyte disorders, acute heart failure, arrhythmias, anaphylaxis and others factors.

The lack of consensus about the definition of hypotension makes difficulties in evaluation of its effect on human organism. More than 140 different absolute and relative values are used as hypotension thresholds. Nevertheless, the data accumulated over the past few years lead us to the conclusion that intraoperative decrease of blood pressure is associated with the development of various nervous, cardiovascular and renal complications, what ultimately leads to increased morbidity and mortality. Severity of adverse effects is a function of range and duration of blood pressure fall.

Every patient has an individual set of genetic, physiological and pathophysiological features that determine the optimal blood pressure level. Thus, another promising direction may be development of the strategy for individualized blood pressure management.

- **Keywords:** blood pressure, hypotension, stroke, delirium, myocardial infarction, acute kidney injury

For correspondence: Vladimir Vladimirovich Lomivorotov — MD, PhD, Deputy Director for Research of E. Meshalkin National Medical Research Center; e-mail: vvlom@mail.ru

For citation: Leonova EA, Moroz GB, Shmyrev VA, Lomivorotov VV. Intraoperative hypotension. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2018;3:87–96.

DOI: 10.21320/1818-474X-2018-3-87-96



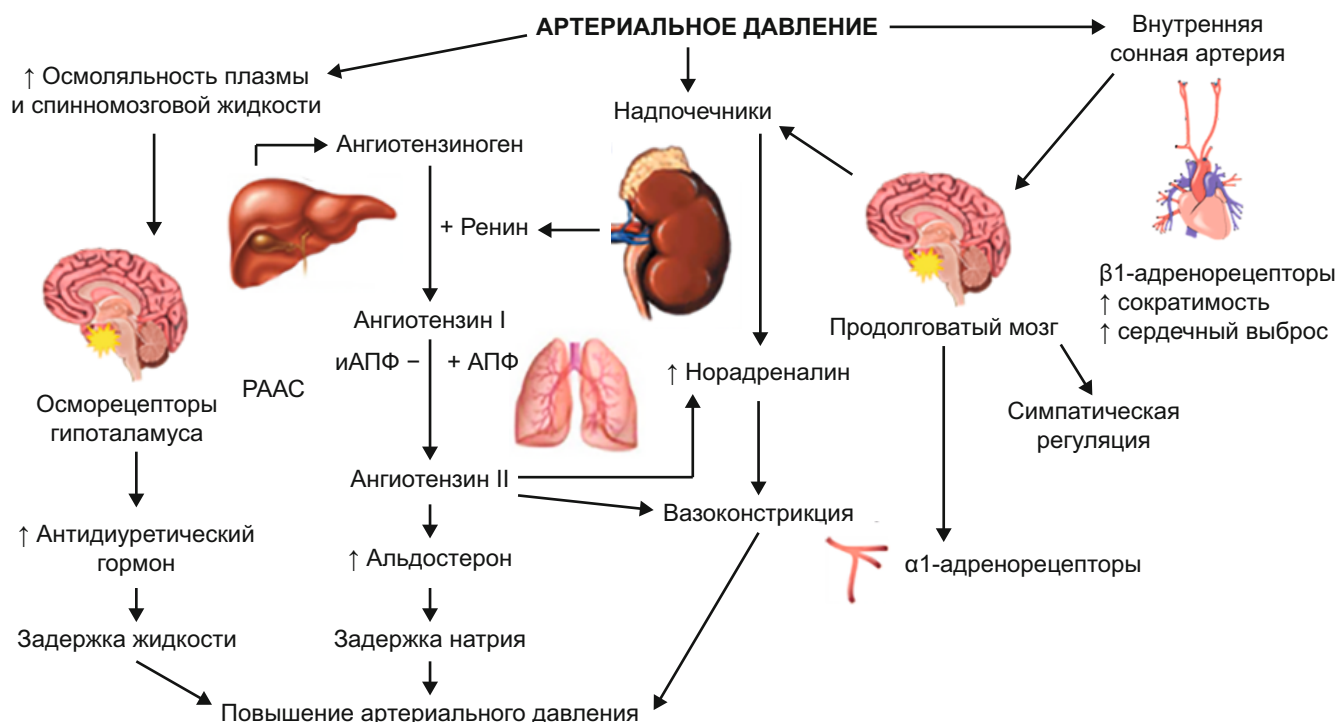


РИС. 1. Физиологические механизмы регуляции артериального давления

АПФ — ангиотензин-превращающий фермент; иАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Основной задачей анестезиолога является сохранение гомеостаза организма пациента во время хирургического вмешательства. Из всех физиологических параметров, пожалуй, лишь артериальное давление (АД) имеет столь значительную амплитуду колебаний, а связь послеоперационных осложнений с колебаниями АД зачастую неочевидна. АД является модифицируемым параметром и может быть скорректировано инфузионной терапией, а также применением вазопрессорных и инотропных средств. Большая часть накопленных к сегодняшнему дню данных свидетельствует об опасности интраоперационной гипотензии, однако строгие рекомендации до сих пор не сформулированы.

В поддержании постоянства АД задействованы несколько физиологических механизмов, такие как симпатическая нервная, ренин-ангиотензин-альдостероновая и аргинин-вазопрессиновая системы (рис. 1). Терапевтический арсенал анестезиолога состоит из лекарственных средств, оказывающих воздействие на данные системы, наиболее распространенными из которых являются адреналин, норадреналин, фенилэфрин, эфедрин и акринор.

Адреналин имеет мощную α - и β -адренергическую активность, но его действие сопровождается тахикардией, гипергликемией, гиперлактатемией, риском возникновения аритмий и ухудшением почечной перфузии. Норадреналин также высокоэффективен при гипотензии, но может спровоцировать некроз кардиомиоцитов, фибрилляцию предсердий, спазм сосудов кожи и гипоперфузию органов. Фенилэфрин — синтетический адреномиметик, оказывающий влияние преимущественно на α_1 -адрено-

рецепторы сосудов, который способен повысить АД менее резко и более длительно по сравнению с адреналином и норадреналином. Эфедрин имеет меньшую, хотя и мощную α_1 -адренергическую активность, помимо этого он стимулирует β -адренорецепторы, увеличивая частоту сердечных сокращений (ЧСС) и сократимость миокарда и вызывая бронходилатацию, в связи с чем данный препарат находит свое применение при снижении системного сосудистого сопротивления у пациентов с обструктивными заболеваниями легких. Акринор представляет собой комбинацию синтетических адреномиметиков кафедрина и теодrenalина, не влияющих на системное сосудистое сопротивление и вызывающих подъем АД за счет увеличения ударного и минутного объемов сердца, способствуя также улучшению коронарного кровотока. В последнее время большие надежды также возлагаются на применение аналогов ангиотензина II [1].

Интраоперационная гипотензия может развиваться в результате действия анестетиков, позиционирования пациента на операционном столе, хирургических манипуляций, ИВЛ, быть следствием гиповолемии, анафилаксии или нарушения работы сердца (рис. 2). Непосредственно после индукции анестезии причиной гипотензии чаще всего является индуцированная анестетиками вазоплегия и начало ИВЛ. Во время основного этапа операции гипотензия чаще связана с гиповолемией, применением высоких доз анестетиков или с сердечной недостаточностью [2].

Единое мнение о том, что такое интраоперационная гипотензия и каковы ее пределы, отсутствует. Существует порядка 140 различных определений данного состояния,



РИС. 2. Причины интраоперационной гипотензии

ИК — искусственное кровообращение; РАСС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

наиболее распространенными из которых являются систолическое АД ниже 80 мм рт. ст. либо ниже 80 % от исходного уровня. В зависимости от выбора того или иного определения варьирует и частота случаев гипотензии [3, 4]. На наш взгляд, верхняя граница гипотензии может быть определена лишь после того, как уровень АД, связанный с развитием осложнений хотя бы одной из систем органов, будет установлен эмпирически.

Понятие оптимального интраоперационного АД неразрывно связано с представлениями о церебральной, коронарной и почечной ауторегуляции, так как именно эти органы являются наиболее уязвимыми к колебаниям АД [5].

Церебральная ауторегуляция представляет собой способность церебральных сосудов изменять свое сопротивление с целью поддержания постоянства церебральной перфузии при колебаниях АД. Порог церебральной ауторегуляции, выявленный на животных моделях, соответствует среднему артериальному давлению (САД) порядка 50 мм рт. ст., но предполагается, что у людей он несколько выше [6]. Нормальная церебральная ауторегуляция у здорового бодрствующего человека возможна, если САД находится в пределах 70–150 мм рт. ст. [7–11]. Уровень САД 70 мм рт. ст. соответствует церебральному перфузионному давлению 55–60 мм рт. ст. Данный диапазон сдвигается вправо, если пациент имеет продолжительную плохо контролируемую гипертензию [7]. Предполагается, что во время искусственного кровообращения (ИК) порог ауторегуляции мозгового кровотока у пациентов старшего возраста составляет порядка 66 мм рт. ст. [12].

Коронарный кровоток поддерживается на постоянном уровне при САД в пределах 60–140 мм рт. ст. При более низком АД кровоток находится в прямой зависимости

от давления. Возможные механизмы ауторегуляции включают миогенную (быструю) и метаболическую (медленную) реакции на изменение внутрисосудистого давления. Напряжение кислорода в сосудах миокарда, а также прием вазоконстрикторных или сосудорасширяющих средств влияют на диапазон коронарной ауторегуляции [13].

Механизмы почечной ауторегуляции функционируют при систолическом АД в пределах 80–180 мм рт. ст. и поддерживают почечный кровоток, давление в клубочке и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) на постоянном уровне. Ниже 80 мм рт. ст. происходит нарушение ауторегуляции, что может привести к ишемическому повреждению почек. При старении, хронической болезни почек (ХБП), остром тубулярном некрозе регуляция почечного кровотока нарушается, и ишемическое повреждение почек происходит быстрее и при менее выраженном падении перфузионного давления. В основе механизма ауторегуляции гломерулярного давления лежит синтез простагландинов, обеспечивающих вазодилатацию афферентной артериолы, и ангиотензина II, который приводит к сокращению эфферентной артериолы. Любые нарушения в синтезе данных веществ (например, вследствие приема ингибиторов АПФ и ингибиторов ЦОГ 1 или 2) могут привести к падению СКФ [14].

Таким образом, порог ауторегуляции мозгового, коронарного и почечного кровотока у здоровых бодрствующих людей соответствует САД в пределах 60–70 мм рт. ст. Для того чтобы определить данный порог у пациентов, находящихся в состоянии анестезии, а также обозначить безопасный промежуток времени, в течение которого человек может иметь низкое АД без риска повреждения органов, необходимо обратиться к эмпирическим данным.

Интраоперационная гипотензия и повреждение головного мозга

Основные неблагоприятные последствия со стороны центральной нервной системы, к которым может приводить интраоперационная гипотензия, — это инсульт и делирий.

Частота послеоперационного инсульта зависит от типа операции и варьирует от 0,1–1,9 % при небольших операциях до 10 % при крупных кардиохирургических и нейрохирургических вмешательствах [15, 16].

В недавнем ретроспективном исследовании Sun et al. с помощью автоматической системы регистрации АД проанализировали 7457 пациентов кардиохирургического профиля на предмет того, сколько минут каждый из них имел интраоперационное САД в пределах 74–65, 64–55, а также менее 55 мм рт. ст. Показано, что сохранение САД в течение 10 минут ниже 55 мм рт. ст. способствует увеличению риска инсульта на 16 %, а в пределах 64–55 мм рт. ст. — на 13 % по сравнению со средним значением, которое составило 2 % от общего числа пациентов. Таким образом, падение САД ниже 64 мм рт. ст. в течение 10 мин и более является потенциально опасным с точки зрения развития инсульта [17].

С помощью диффузионно-взвешенной МРТ было показано, что при падении САД у кардиохирургических пациентов на 10 мм рт. ст. и более во время операции преобладающим механизмом инсульта является так называемый «водораздельный» инфаркт, и частота его встречаемости в 4,1 раза выше, чем других типов мозговых инфарктов [18].

В рандомизированном исследовании Gold et al. 248 пациентов, которым проводились кардиохирургические вмешательства, были рандомизированы в две группы. В группе высокого давления САД во время ИК поддерживалось в пределах 80–100 мм рт. ст., а в группе низкого давления — на уровне 50–60 мм рт. ст., то есть в том диапазоне, который на сегодняшний день является наиболее распространенным. У пациентов группы высокого АД частота инсультов и сердечно-сосудистых осложнений была достоверно ниже (4,8 % против 12,9 % в группе низкого давления; $p = 0,026$). Если рассматривать как конечную точку только инсульты, то также имеется тенденция к уменьшению их распространенности в группе высокого АД (2,4 % против 7,2 % в группе низкого АД; $p = 0,076$), так же, как и 6-месячной смертности (1,6 % против 4,0 %; $p = 0,25$) [19].

Связь интраоперационной гипотензии с развитием инсульта в послеоперационном периоде была продемонстрирована еще в двух работах, где выраженная гипотензия во время ИК, определяемая как систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. в течение 30 минут и более, а также ниже 40 мм рт. ст. в течение 5 минут и более, была ассоциирована с многократным увеличением риска инсульта в послеоперационном периоде [20, 21].

В двух других работах авторы аналогичным методом проанализировали пациентов общехирургического профиля. Было показано, что падение САД ниже 30 %

от того, которое было у пациентов до индукции анестезии, также ассоциировано с риском послеоперационного инсульта. Каждая минута САД ниже 30 % от изначально увеличивала риск инсульта на 1,3 %, то есть, например, 10-минутная гипотензия увеличивала риск инсульта в 1,14 ($1,013^{10}$) раза, что сопоставимо с результатами, полученными группой Sun [22].

В исследовании POISE группа пациентов общехирургического профиля, страдающих атеросклерозом или у которых имелся риск развития атеросклероза ($n = 8351$), были рандомизированы в две группы, одна из которых получала метопролол суцинат за 2–4 ч до оперативного вмешательства и далее на протяжении 30 дней, другая группа получала плацебо. В группе пациентов, получавших метопролол, частота инсультов была достоверно выше (1,0 % vs 0,5 %; $p = 0,0053$). Вероятно, данный эффект наблюдался вследствие более частого развития клинически значимой гипотензии в группе, получавшей метопролол (15,0 % vs 9,7 % в группе плацебо; $p < 0,0001$) [23].

Противоречивые результаты представлены Vedel et al. Авторы рандомизировали 197 пациентов кардиохирургического профиля в группу высокого (70–80 мм рт. ст.) и низкого (40–50 мм рт. ст.) САД, поддерживаемого во время ИК. Высокое давление достигалось инфузией норадреналина. Первичной конечной точкой была суммарная площадь новых ишемических очагов на диффузионно-взвешенных МРТ-изображениях, а вторичной точкой — их количество. Достоверных различий по данным признакам между группами выявлено не было. Единственное достоверное различие заключалось в том, что частота удвоения уровня креатинина плазмы после операции была достоверно выше в группе высокого давления. Одним из ограничений данного исследования является то, что пациенты двух групп не были рандомизированы по возрасту, а возраст, в свою очередь, является независимым фактором риска развития инсультов. На этот счет авторы утверждают, что состояние пациентов до операции, определенное с помощью шкал оценки психического статуса и сердечно-сосудистого риска, было одинаковым в обеих группах, так же как и количество предшествующих поражений головного мозга, а следовательно, полученные результаты можно считать действительными [24].

Hsieh et al. получили аналогичный негативный результат у пациентов общехирургического профиля, показав, что гипотензия, определяемая как падение САД ниже 70 мм рт. ст., не связана с увеличением частоты развития инсультов, так же, как и падение САД ниже 65 и 60 мм рт. ст. Авторы допускают, что более выраженная гипотензия может способствовать увеличению частоты инсультов в послеоперационном периоде. Однако у большинства пациентов в данной работе САД не опускалось ниже выбранного порога, что делало исследование более выраженной гипотензии невозможным [25].

Частота встречаемости послеоперационного делирия соответствует 5–15 %, возрастая до 16–62 %, со средним значением 35 %, в группе пациентов высокого риска (например, у пациентов с переломом бедренной кости) [26, 27]. Связь интраоперационной гипотензии

с развитием делирия на сегодняшний день четко не определена, и большинство исследований свидетельствуют в пользу ее отсутствия.

В рандомизированном клиническом исследовании Siepe et al. пациенты, которым планировалось аортокоронарное шунтирование, были случайным образом распределены в группу низкого (60–70 мм рт. ст.) или высокого (80–90 мм рт. ст.) САД во время ИК. Частота возникновения послеоперационного делирия и когнитивной дисфункции была достоверно выше в группе высокого АД (13 %) по сравнению с группой низкого АД (0 %; $p = 0,017$). Одним из ограничений данной работы является то, что наличие делирия оценивалось с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination), которая была разработана для оценки деменции, но не делирия [28].

В проспективном обсервационном исследовании Hirsch et al. 594 пациента общехирургического профиля старше 65 лет были проанализированы на предмет наличия связи между интраоперационной гипотензией и делирием в послеоперационном периоде. Для анализа были выбраны различные уровни гипотензии, такие как САД на 20, 30 и 40 % ниже исходного, а также ниже 50 мм рт. ст. Вне зависимости от того, какой уровень САД принимался в расчет, связи между гипотензией и риском развития делирия выявлено не было. Продолжительность падения САД ниже 50 мм рт. ст., использование вазопрессоров также не влияли на риск возникновения делирия. Однако было показано, что существенные колебания АД во время операции повышают частоту делирия в послеоперационном периоде вне зависимости от абсолютных значений [25].

Аналогичные результаты были получены в работе, где за верхнюю границу интраоперационной гипотензии было принято систолическое АД ниже 66 % от исходного или ниже 90 мм рт. ст. в абсолютных цифрах [29].

Последующие работы также не подтвердили влияние гипотензии на развитие делирия у кардиохирургических пациентов ни при падении САД ниже 60 мм рт. ст., ни при падении АД ниже индивидуально установленного предела церебральной ауторегуляции [30, 31]. Напротив, было показано, что подъем АД выше верхнего предела церебральной ауторегуляции во время ИК, вне зависимости от абсолютных значений, связан с увеличением риска послеоперационного делирия [30].

Влияние интраоперационной гипотензии на развитие поражений центральной нервной системы до сих пор является предметом дискуссий. Вероятно, имеется взаимосвязь между снижением АД во время операции и риском инсульта. Увеличение числа случаев делирия как результат интраоперационной гипотензии на сегодняшний день выглядит маловероятным.

Интраоперационная гипотензия и повреждение миокарда

Частота послеоперационного инфаркта миокарда варьирует от < 1 % в общей популяции до 15 % у пациентов

высокого риска после сосудистых операций [32]. Интраоперационная гипотензия и тахикардия могут спровоцировать возникновение инфаркта миокарда вследствие остро возникающего несоответствия между доставкой и потреблением кислорода, что соответствует второму типу инфаркта миокарда [33, 34].

Повреждение миокарда после некардиохирургических вмешательств (MINS) — состояние, сопровождающее приблизительно 8 % операций и характеризующееся повышением концентрации кардиального тропонина Т крови до уровня 0,03 нг/мл и более в течение первых 3 суток после операции [35].

В работе Sessler et al. оценивалось влияние падения систолического АД ниже 90 мм рт. ст. во время некардиохирургических операций, в течение дня после завершения операции, а также в течение последующих четырех дней на частоту возникновения инфаркта миокарда и 30-дневную смертность. Показано, что каждые 10 мин интраоперационной гипотензии увеличивали средний риск инфаркта миокарда и смерти на 8 % [36].

Когда в качестве первичных конечных точек рассматривались такие неблагоприятные события со стороны сердечно-сосудистой системы, как остановка кровообращения, инфаркт миокарда без элевации сегмента ST, Q-позитивный инфаркт миокарда и новые клинически значимые аритмии в течение 30 послеоперационных дней, интраоперационное падение САД ниже 50 мм рт. ст. и ниже 60 % от дооперационного уровня также были признаны факторами риска [37].

В другом обсервационном исследовании также была показана достоверная взаимосвязь между интраоперационным падением систолического АД на 50 % в течение 5 мин и более с возникновением послеоперационного повреждения миокарда, имеющего несколько другие критерии диагностики, а именно повышение уровня высокочувствительного кардиального тропонина Т (hs-cTnT) более 14 нг/л в первый послеоперационный день (ОШ 4,4; 95% ДИ 1,8–11,1) [38].

В 2013 г. было опубликовано ретроспективное исследование Walsh et al., в котором авторы проанализировали 33 тысячи некардиохирургических пациентов на предмет того, как долго каждый пациент имел гипотензию той или иной степени выраженности. Было показано, что при падении САД ниже 55 мм рт. ст. острое повреждение почек (ОПП), повреждение миокарда и сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и остановка кровообращения) встречаются достоверно чаще, и нет безопасного промежутка времени, в течение которого пациент мог бы иметь давление ниже 55 мм рт. ст. без риска развития осложнений. Также была выявлена тенденция к увеличению 30-дневной смертности, однако достоверное увеличение смертности наблюдалось только если пациент имел САД ниже 55 мм рт. ст. в течение 20 мин и более.

В исследовании VISION 16 079 пациентов из 12 госпиталей 8 стран мира были исследованы на предмет наличия взаимосвязи между интраоперационными АД и ЧСС и послеоперационным повреждением миокарда. Было пока-

зано, что падение систолического АД ниже 100 мм рт. ст. связано с более высоким риском послеоперационного повреждения миокарда (ОШ 1,21 [1,05–1,39]; $p = 0,01$) и смерти (ОШ 1,81 [1,39–2,37]; $p < 0,01$), но не с увеличением риска инфаркта миокарда (ОШ 1,21 [0,98–1,49]; $p = 0,07$). Если продолжительность интраоперационной гипотензии составляла менее 15 мин или более 61 мин, риск послеоперационного повреждения миокарда возрастал в наибольшей степени (ОШ 1,26 [1,04–1,54]; $p = 0,02$ и ОШ 1,33 [1,08–1,64]; $p < 0,01$ соответственно) [39].

В недавнем исследовании Salmasi et al. падение САД ниже 65 мм рт. ст. и более чем на 20 % от дооперационного уровня у некардиохирургических пациентов было связано с послеоперационным повреждением миокарда, при этом более длительная гипотензия прогрессивно увеличивала риск повреждения. Любопытно, что при падении САД ниже 65 мм рт. ст. уровень АД до операции не имел значения в отношении повышения риска. Таким образом, абсолютный и относительный пороги интраоперационной гипотензии имели сопоставимую ценность в отношении определения риска развития повреждения миокарда [40].

В работе Котвицкой и соавт. был проведен ретроспективный анализ 85 историй болезней пациентов, у которых развился инфаркт миокарда после некардиохирургических вмешательств. В результате логистического многофакторного анализа установлено, что независимым фактором риска развития инфаркта миокарда в послеоперационном периоде явилось снижение систолического АД менее 100 мм рт. ст. (ОШ 4,24 [1,181–15,20]; $p = 0,026$) [41].

В работе van Waes et al. в зависимости от выбранного определения интраоперационная гипотензия сопровождала от 12 до 81 % сосудистых операций. При падении САД ниже 60 мм рт. ст. частота развития повреждения миокарда возрастала с 20 до 29 % ($p = 0,001$). После исключения влияния других факторов, таких как, например, частота сердечных сокращений, 40-процентное падение САД протяженностью 30 мин и более было также достоверно связано с увеличением частоты послеоперационного повреждения миокарда (ОШ 1,8 [1,2–2,6]; $p < 0,001$). Частота инфаркта миокарда (6 % против 3 %; $p = 0,08$) и 30-дневная смертность (4 % против 3 %; $p = 0,77$) также имели тенденцию к возрастанию при падении САД ниже 60 мм рт. ст. [42].

Наконец, в вышеупомянутом исследовании Gold et al. оценивалось влияние гипотензии не только на риск возникновения инсульта и смертность, о чем говорилось ранее, но также на распространенность сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, отек легких, острый респираторный дистресс-синдром взрослых, синдром низкого сердечного выброса/кардиогенный шок и остановка кровообращения. Показано, что частота сердечно-сосудистых осложнений имеет тенденцию к увеличению в группе низкого САД во время ИК (4,8 % vs 2,4 %; $p = 0,3$).

Таким образом, результаты большинства исследований свидетельствуют в пользу того, что риск возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности послеоперационного повреждения и инфаркта миокарда, существенно выше, если во время хирургического

вмешательства пациент имел эпизод гипотензии. При этом взаимосвязь между гипотензией и ишемическим повреждением миокарда, определяемым как увеличение уровня кардиального тропонина, была показана во всех проанализированных нами работах. Выраженность этого эффекта варьировала в зависимости от того, какое определение гипотензии использовалось в том или ином исследовании.

Интраоперационная гипотензия и повреждение почек

Острое повреждение почек (ОПП) наблюдается после 7,5 % некардиохирургических и 30 % и более кардиохирургических операций [43–45]. Этиология ОПП является комплексной. Общей чертой всех патологических процессов, приводящих к ОПП, является сокращение доставки кислорода к почкам, приводящее к воспалению, ишемии и даже некрозу. Такие факторы, как гипотензия, кровотечение и гипоксия могут инициировать или усугубить почечное повреждение [46, 47].

В ретроспективном исследовании Sun et al., в которое было включено 5127 некардиохирургических пациентов, авторы установили взаимосвязь между интраоперационным падением АД и возникновением ОПП в течение двух суток после операции, определяемого как повышение уровня креатинина крови на 50 % или 0,3 мг/дл. ОПП наблюдалось у 324 (6,3 %) пациентов и было связано с АД ниже 60 мм рт. ст. на протяжении 11–20 мин и САД ниже 55 мм рт. ст. в течение 10 мин [48].

В упомянутой ранее работе Salmasi et al. риск возникновения ОПП, определяемого по аналогичным критериям, но уже в течение 7 сут после операции, был достоверно выше, если интраоперационное САД опускалось ниже 65 мм рт. ст. или 80 % от дооперационного значения [40]. И в этой, и в предыдущей работах риск возникновения ОПП прогрессивно возрастал с увеличением продолжительности гипотензии.

В другой работе 678 пациентов старшего возраста, страдающих артериальной гипертензией, которым планировалось хирургическое вмешательство на органах желудочно-кишечного тракта, были случайным образом распределены в три группы. В первой группе САД поддерживалось на уровне 65–79 мм рт. ст., во второй — 80–95 мм рт. ст. и в третьей — 96–110 мм рт. ст. Было показано, что ОПП возникало достоверно реже у пациентов из второй группы, чем у пациентов из первой и третьей групп. Также у пациентов второй группы были достоверно ниже частота развития госпитальной пневмонии и потребность в пребывании в отделении реанимации [49].

В обсервационном исследовании Hallqvist et al. пациенты общехирургического профиля, у которых впоследствии развилось ОПП, достоверно чаще имели гипотензию во время операции: снижение систолического АД более чем на 40 % наблюдалось у 70 % пациентов с ОПП и 57 % пациентов без ОПП ($p = 0,013$), а падение систолического АД более чем на 50 % — у 20 % пациентов с ОПП и 12 % пациентов без ОПП ($p = 0,024$) [50].

В вышеупомянутом исследовании Walsh et al. показано, что интраоперационное падение САД ниже 55 мм рт. ст. достоверно связано с увеличением частоты возникновения ОПП в течение 7 дней после оперативного вмешательства [51].

В работе Ono et al. порог гипотензии во время кардиохирургических вмешательств определялся исходя из данных спектроскопии в около-инфракрасном диапазоне с расчетом индекса церебральной оксигенации. Когда САД падает ниже порога церебральной ауторегуляции, индекс церебральной оксигенации приближается к 1, поскольку мозговой кровоток становится полностью зависимым от перфузионного давления. Предел мозговой ауторегуляции был определен у 348 пациентов. У 34,8 % пациентов ОПП развилось в течение 7 сут после операции. Показано, что интраоперационное падение САД ниже порога церебральной ауторегуляции связано повышением риска ОПП (ОШ 1,02; 95% ДИ 1,01–1,03; $p < 0,0001$) [52].

Две другие работы не смогли продемонстрировать взаимосвязь между интраоперационной гипотензией и возникновением ОПП у кардиохирургических пациентов. В исследовании Naase et al. у 19,5 % из 920 пациентов в течение 7 сут после операции развилось ОПП, что было связано с увеличением госпитальной смертности в 8,2 раза. В качестве независимого фактора риска возникновения ОПП авторы выделяют концентрацию гемоглобина крови (ОШ 1,16 при уменьшении концентрации на 1 г/дл, 95% ДИ 1,05–1,31; $p = 0,018$). Оксигенация артериальной крови и САД не влияли на риск возникновения ОПП сами по себе. Однако при сопутствующей анемии была обнаружена взаимосвязь между гипотензией и риском развития ОПП [53].

В работе Azau et al. 300 кардиохирургических пациентов были рандомизированы в две группы, в одной из которых САД во время ИК поддерживалось в пределах 75–85 мм рт. ст. с помощьюнорадреналина, а в другой — в пределах 50–60 мм рт. ст. Различий между группами ни в частоте возникновения ОПП (17 % в обеих группах), ни в продолжительности госпитализации, ни в смертности выявлено не было. Одним из ограничений данной работы является то, что у 18 % пациентов группы высокого давления целевой уровень САД достигнут не был, тем самым различия между группами могли быть несколько сглажены [54].

Таким образом, несмотря на многообразие дизайнов исследований и определений гипотензии, результаты большинства работ свидетельствуют в пользу наличия взаимосвязи между интраоперационным падением АД и возникновением ОПП в послеоперационном периоде.

Интраоперационная гипотензия и смертность

В нескольких упомянутых ранее работах было доказано влияние интраоперационной гипотензии на 30-дневную смертность пациентов после кардиохирургических вмешательств [19, 36, 39, 42, 51]. Рассмотрим другие исследования, оценивающие эту взаимосвязь.

Sessler et al. показали, что «тройное снижение» (САД < 75 мм рт. ст., МАК $< 0,8$ и BIS < 45) является предиктором 30-дневной смертности пациентов общехирургического профиля. При этом низкое САД и низкая МАК способствуют увеличению 30-дневной смертности в 2 раза, а в сочетании с низким биспектральным индексом — в 4 раза. Смертность возрастала по мере того, как кумулятивная продолжительность «тройного снижения» превышала 15 мин и была существенно (примерно в 4 раза) больше при суммарной длительности более 60 мин. Продолжительность госпитализации также постепенно возрастала по мере того, как общая длительность «тройного снижения» становилась более 15 мин [55]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Willingham et al. [56]. Однако последующая работа Kertai et al. полностью опровергает данные результаты, несмотря на идентичные показатели общей 30-дневной смертности во всех трех работах (0,8 %) [57].

В работе Monk et al. также оценивалась взаимосвязь между интраоперационной гипотензией и 30-дневной смертностью. При этом уровень гипотензии определялся тремя разными способами: на основании средних значений интраоперационного АД в выборке, в абсолютных значениях (систолическое АД < 70 мм рт. ст. в течение 5 мин и более, САД < 49 мм рт. ст. в течение 5 мин и более или диастолическое АД < 30 мм рт. ст. в течение 5 мин и более), а также в зависимости от предоперационного уровня (50 % и менее от САД до операции в течение 5 мин и более). Во всех случаях отмечалась достоверная корреляция между интраоперационной гипотензией и 30-дневной смертностью [58].

Любопытные результаты были получены в исследовании Bijker et al. Авторы взяли за основу различные определения гипотензии (систолическое АД 100, 90, 80 и 70 мм рт. ст., САД 70, 60, 50 и 40 мм рт. ст.) и проверили взаимосвязь интраоперационной гипотензии со смертностью в течение 1 года после некардиохирургических операций. Изначально достоверной взаимосвязи обнаружено не было. Однако после дополнительного анализа данных авторы все же обнаружили влияние продолжительной интраоперационной гипотензии на смертность в течение 1 года, однако лишь применительно к пациентам пожилого возраста. Чем ниже был уровень АД, тем более короткие промежутки гипотензии были ассоциированы со смертностью [59].

Результатом большинства изученных нами работ было то, что зависимость между интраоперационной гипотензией и смертностью существует, что вполне закономерно, учитывая приведенные нами ранее сведения о взаимосвязи между интраоперационной гипотензией и нарушением работы головного мозга, сердца и почек.

Интраоперационная гипотензия и другие неблагоприятные исходы

Влияние интраоперационной гипотензии было продемонстрировано в отношении увеличения длительности

госпитализации и увеличения частоты композитных неблагоприятных исходов.

В работе Tassoudis et al. гипотензия определялась как САД ниже 60 мм рт. ст. или ниже 70 мм рт. ст., но при этом более чем на 30 % от дооперационного уровня. Интраоперационная гипотензия достоверно ассоциирована с морбидностью, продленной госпитализацией, а также разнообразными осложнениями со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем у пациентов, которым проводились хирургические вмешательства на органах брюшной полости [60].

Индивидуализированный подход к управлению АД был впервые изучен Futier et al. в исследовании INPRESS. 298 пациентов, которым планировалось вмешательство на органах брюшной полости были рандомизированы в 2 группы. В первой группе АД поддерживалось выше 80 мм рт. ст. болюсами эфедрина. Во второй группе САД поддерживалось в пределах 10 % от дооперационного уровня непрерывной инфузией норадреналина. Первичной конечной точкой был синдром системного воспалительного ответа в сочетании с органной дисфункцией (повреждение почек по шкале RIFLE, потребность в инвазивной или неинвазивной ИВЛ, острая сердечная недостаточность, ишемическое повреждение или инфаркт миокарда, неврологические нарушения — инсульт или нарушение сознания и коагулопатия, определяемая по коагуляционному индексу шкалы SOFA) в течение 7 сут после операции. Несмотря на то что различие между САД в двух группах пациентов составило всего 6,5 мм рт. ст., показано, что частота развития вышеописанных осложнений в группе индивидуализированного давления достоверно ниже. Различий в продолжительности госпитализации и 30-дневной смертности выявлено не было [61].

Благодаря значительному объему накопленных данных очевидно, что интраоперационная гипотензия способствует увеличению риска осложнений в послеоперационном периоде. Но для того, чтобы сформулировать рабочие рекомендации, необходимо провести крупный анализ данных. Метаанализ по данной теме, включающий результаты 14 когортных исследований, был недавно осуществлен Gu et al. В результате данного метаанализа было установлено, что интраоперационная гипотензия, несмотря на гетерогенность существующих определений, ассоциирована с увеличенным риском 30-дневной смертности (ОШ 1,29; 95% ДИ 1,19–1,41), крупных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,23–2,05), в особенности инфаркта миокарда (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,31–2,13) и ОПП (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,09–1,77). «Тройное снижение», о котором упоминалось ранее, также было ассоциировано с повышенным риском 30-дневной смертности (ОШ 1,32; 95% ДИ 1,03–1,68) [62].

Таким образом, интраоперационная гипотензия бесспорно является существенным фактором риска развития послеоперационных осложнений со стороны нервной, сердечно-сосудистой, выделительной и других систем организма. Суммарная продолжительность гипотензивных эпизодов и глубина падения АД прогрессивно уве-

личивают риск осложнений. Чем ниже значение АД, тем меньше временное окно, в течение которого анестезиолог может принять меры для коррекции гемодинамики без вреда для здоровья пациента. Общепринятых границ гипотензии на данный момент не существует. Согласно результатам некоторых исследований увеличение частоты послеоперационных осложнений наблюдается уже при падении САД ниже 70 мм рт. ст. До тех пор, пока опубликованные данные не подвергнуты метаанализу, определяющему временные интервалы, в течение которых гипотензия той или иной выраженности допустима, мы рекомендуем поддерживать интраоперационное САД выше 70 мм рт. ст. и строго не допускать даже кратковременного падения САД ниже 55 мм рт. ст.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Ломиворотов В.В. — идея и научное руководство; Мороз Г.Б., Шмырев В.А. — структура, поиск и перевод литературы; Е.А. Леонова — текст обзора.

ORCID авторов

Ломиворотов В.В. — 0000-0001-8591-6461

Мороз Г.Б. — 0000-0002-0154-4662

Шмырев В.А. — 0000-0002-3883-2596

Леонова Е.А. — 0000-0002-0371-897X

Литература/References

1. Bellomo R., Hilton A. The ATHOS-3 trial, angiotensin II and The Three Musketeers. *Crit. Care Resusc.* 2017; 19(1): 3–4.
2. Lonjaret L., Lairez O., Minville V., Geeraerts T. Optimal perioperative management of arterial blood pressure. *Integr. Blood Press. Control.* 2014; 7: 49–59.
3. Bijker J.B., van Klei W.A., Kappen T.H., et al. Incidence of Intraoperative Hypotension as a Function of the Chosen Definition. *Anesthesiology.* 2007; 107(2): 213–220.
4. Dahlgren G., Irestedt L. The definition of hypotension affects its incidence. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2010; 54(8): 907–908.
5. Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M., Korthuis R.J. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* 2012; 298: 229–317.
6. Drummond J.C. The lower limit of autoregulation: time to revise our thinking? *Anesthesiology.* 1997; 86(6): 1431–1433.
7. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation.* 1976; 53(4): 720–727.
8. Waldemar G., Paulson O.B. Angiotensin converting enzyme inhibition and cerebral circulation — a review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989; 28(Suppl. 2): 177S–182S.
9. Larsen F.S., Olsen K.S., Hansen B.A., et al. Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke.* 1994; 25(10): 1985–1988.
10. Olsen K.S., Svendsen L.B., Larsen F.S., Paulson O.B. Effect of labetalol on cerebral blood flow, oxygen metabolism and autoregulation in healthy humans. *Br. J. Anaesth.* 1995; 75(1): 51–54.
11. Olsen K.S., Svendsen L.B., Larsen F.S. Validation of transcranial near-infrared spectroscopy for evaluation of cerebral blood flow autoregulation. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 1996; 8(4): 280–285.
12. Joshi B., Ono M., Brown C., et al. Predicting the Limits of Cerebral Autoregulation During Cardiopulmonary Bypass. *Anesth. Analg.* 2012; 114(3): 503–510.

13. Ramanathan T., Skinner H. Coronary blood flow. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain.* 2005; 5(2): 61–64.
14. Carlström M., Wilcox C.S., Arendshorst W.J. Renal Autoregulation in Health and Disease. *Physiol. Rev.* 2015; 95(2): 405–511.
15. Selim M. Perioperative Stroke. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(7): 706–713.
16. Bateman B.T., Schumacher H.C., Wang S., et al. Perioperative Acute Ischemic Stroke in Noncardiac and Nonvascular Surgery. *Anesthesiology.* 2009; 110(2): 231–238.
17. Sun L.Y., Chung A.M., Farkouh M.E., et al. Defining an Intraoperative Hypotension Threshold in Association with Stroke in Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2018; 129(3): 440–447.
18. Gottesman R.F., Sherman P.M., Grega M.A., et al. Watershed Strokes After Cardiac Surgery: Diagnosis, Etiology, and Outcome. *Stroke.* 2006; 37(9): 2306–2311.
19. Gold J.P., Charlson M.E., Williams-Russo P., et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass: A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995; 110(5): 1302–1314.
20. Gardner T.J., Horneffer P.J., Manolio T.A., et al. Stroke following coronary artery bypass grafting: a ten-year study. *Ann. Thorac. Surg.* 1985; 40(6): 574–581.
21. Singh A.K., Bert A.A., Feng W.C., Rotenberg F.A. Stroke during coronary artery bypass grafting using hypothermic versus normothermic perfusion. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59(1): 84–89.
22. Bijker J.B., Persoon S., Peelen L.M., et al. Intraoperative Hypotension and Perioperative Ischemic Stroke after General Surgery. *Anesthesiology.* 2012; 116(3): 658–664.
23. POISE Study Group, Devereaux P.J., Yang H., et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371(9627): 1839–1847.
24. Vedel A.G., Holmgaard F., Rasmussen L.S., et al. High-Target vs Low-Target Blood Pressure Management During Cardiopulmonary Bypass to Prevent Cerebral Injury in Cardiac Surgery Patients: A Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2018; 137(17): 1770–1780.
25. Hsieh J.K., Dalton J.E., Yang D., et al. The Association Between Mild Intraoperative Hypotension and Stroke in General Surgery Patients. *Anesth. Analg.* 2016; 123(4): 933–939.
26. Bekker A.Y., Weeks E.J. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2003; 17(2): 259–272.
27. Bitsch M., Foss N., Kristensen B., Kehlet H. Pathogenesis of and management strategies for postoperative delirium after hip fracture: A review. *Acta Orthop. Scand.* 2004; 75(4): 378–389.
28. Siepe M., Pfeiffer T., Gieringer A., et al. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur. J. Cardio-Thorac Surg.* 2011; 40(1): 200–207.
29. Marcantonio E.R., Goldman L., Orav E.J., et al. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am. J. Med.* 1998; 105(5): 380–384.
30. Hori D., Brown C., Ono M., et al. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium. *Br. J. Anaesth.* 2014; 113(6): 1009–1017.
31. Wesselink E.M., Kappen T.H., van Klei W.A., et al. Intraoperative hypotension and delirium after on-pump cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.* 2015; 115(3): 427–433.
32. Mangano D.T. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology.* 1990; 72(1): 153–184.
33. Landesberg G., Beattie W.S., Mosseri M., et al. Perioperative Myocardial Infarction. *Circulation.* 2009; 119(22): 2936–2944.
34. Anderson J.L., Morrow D.A. Acute Myocardial Infarction. *Campion E.W., ed. N. Engl. J. Med.* 2017; 376(21): 2053–2064.
35. Botto F., Alonso-Coello P., Chan M.T.V., et al. Myocardial Injury after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2014; 120(3): 564–578.
36. Sessler D.I., Meyhoff C.S., Zimmerman N.M., et al. Period-dependent Associations between Hypotension during and for Four Days after Noncardiac Surgery and a Composite of Myocardial Infarction and Death. *Anesthesiology.* 2018; 128(2): 317–327.
37. Kheterpal S., O'Reilly M., Englesbe M.J., et al. Preoperative and Intraoperative Predictors of Cardiac Adverse Events after General, Vascular, and Urological Surgery. *Anesthesiology.* 2009; 110(1): 58–66.
38. Hallqvist L., Mårtensson J., Granath F., et al. Intraoperative hypotension is associated with myocardial damage in noncardiac surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2016; 33(6): 450–456.
39. Abbott T.E.F., Pearce R.M., Archbold R.A., et al. A Prospective International Multicentre Cohort Study of Intraoperative Heart Rate and Systolic Blood Pressure and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery. *Anesth. Analg.* 2018; 126(6): 1936–1945.
40. Salmasi V., Maheshwari K., Yang D., et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2017; 126(1): 47–65.
41. Kotvitskaya Z.T., Kolotova G.B., Rudnov V.A., Bagin V.A. Intraoperative Risk Factors of Myocardial Infarction in Non-Cardiac Surgeries. *Messenger Anesthesiol. Resusc.* 2018; 15(2): 32–37.
42. van Waes J.A.R., van Klei W.A., Wijeyesundera D.N., et al. Association between Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury after Vascular Surgery. *Anesthesiology.* 2016; 124(1): 35–44.
43. Abelha F., Botelho M., Fernandes V., Barros H. Determinants of postoperative acute kidney injury. *Crit. Care.* 2009; 13(3): R79.
44. Machado M.N., Nakazone M.A., Maia L.N. Prognostic Value of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery according to Kidney Disease: Improving Global Outcomes Definition and Staging (KDIGO) Criteria. *Landoni G., ed. PLoS One.* 2014; 9(5): e98028.
45. Lagny M.-G., Jouret F., Koch J.-N., et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification. *BMC Nephrol.* 2015; 16(1): 76.
46. Evans R.G., Ince C., Joles J.A., et al. Haemodynamic influences on kidney oxygenation: Clinical implications of integrative physiology. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013; 40(2): 106–122.
47. Gomez H., Ince C., De Backer D., et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock.* 2014; 41(1): 3–11.
48. Sun L.Y., Wijeyesundera D.N., Tait G.A., Beattie W.S. Association of Intraoperative Hypotension with Acute Kidney Injury after Elective Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2015; 123(3): 515–523.
49. Wu X., Jiang Z., Ying J., et al. Optimal blood pressure decreases acute kidney injury after gastrointestinal surgery in elderly hypertensive patients: A randomized study. *J. Clin. Anesth.* 2017; 43: 77–83.
50. Hallqvist L., Granath F., Hult E., Bell M. Intraoperative hypotension is associated with acute kidney injury in noncardiac surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017; 35(4): 1.
51. Walsh M., Devereaux P.J., Garg A.X., et al. Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2013; 119(3): 507–515.
52. Ono M., Arnaoutakis G.J., Fine D.M., et al. Blood Pressure Excursions Below the Cerebral Autoregulation Threshold During Cardiac Surgery are Associated With Acute Kidney Injury. *Crit. Care Med.* 2013; 41(2): 464–471.
53. Haase M., Bellomo R., Story D., et al. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27(1): 153–160.
54. Azau A., Markowicz P., Corbeau J., et al. Increasing mean arterial pressure during cardiac surgery does not reduce the rate of postoperative acute kidney injury. *Perfusion.* 2014; 29(6): 496–504.

55. Sessler D.I., Sigl J.C., Kelley S.D., et al. Hospital Stay and Mortality Are Increased in Patients Having a "Triple Low" of Low Blood Pressure, Low Bispectral Index, and Low Minimum Alveolar Concentration of Volatile Anesthesia. *Anesthesiology*. 2012; 116(6): 1195–1203.
56. Willingham M.D., Karren E., Shanks A.M., et al. Concurrence of Intraoperative Hypotension, Low Minimum Alveolar Concentration, and Low Bispectral Index Is Associated with Postoperative Death. *Anesthesiology*. 2015; 123(4): 775–785.
57. Kertai M.D., White W.D., Gan T.J. Cumulative Duration of "Triple Low" State of Low Blood Pressure, Low Bispectral Index, and Low Minimum Alveolar Concentration of Volatile Anesthesia Is Not Associated with Increased Mortality. *Anesthesiology*. 2014; 121(1): 18–28.
58. Monk T.G., Bronsert M.R., Henderson W.G., et al. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2015; 123(2): 307–319.
59. Bijker J.B., van Klei W.A., Vergouwe Y., et al. Intraoperative Hypotension and 1-Year Mortality after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2009; 111(6): 1217–1226.
60. Tassoudis V., Vretzakis G., Petsiti A., et al. Impact of intraoperative hypotension on hospital stay in major abdominal surgery. *J. Anesth.* 2011; 25(4): 492–499.
61. Futier E., Lefrant J.Y., Guinot P.G., et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery. *JAMA*. 2017; 318(14): 1346.
62. Gu W.J., Hou B.L., Kwong J.S.W., et al. Association between intraoperative hypotension and 30-day mortality, major adverse cardiac events, and acute kidney injury after non-cardiac surgery: A meta-analysis of cohort studies. *Int. J. Cardiol.* 2018; 258: 68–73.

Поступила 24.07.2018