

Прогностическая роль чувствительности барорефлекса в оценке периоперационного риска

И.Б. Заболотских, Н.В. Трембач

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Реферат

Нарушение чувствительности барорефлекса часто сопровождается течением хронических заболеваний. Учитывая тот факт, что барорефлекторная дисфункция давно известна как долгосрочный прогностический маркер неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых заболеваний, за последние десятилетия значительно возрос интерес к оценке роли чувствительности барорефлекса в определении периоперационного риска. Анализ литературы показал, что по запросу «барорефлекс» + «анестезия» автоматический поиск в базе PubMed позволяет выделить 592 работы, из которых пока только 28 являются рандомизированными контролируемые исследованиями. Накоплен значительный объем экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о немаловажной роли барорефлекса в течение периоперационного периода. Проведенные исследования позволяют с уверенностью констатировать тот факт, что чувствительность барорефлекса, равная 3 мс/мм рт. ст., независимо от метода ее определения является критической величиной, ниже которой увеличивается вероятность неблагоприятного исхода, включая развитие периоперационных осложнений. К патофизиологическим механизмам, лежащим в основе увеличения риска при снижении чувствительности барорефлекса, относятся увеличение частоты гемодинамических критических инцидентов, большая подверженность негативным эффектам искусственной вентиляции легких, увеличение потребности в инфузионно-трансфузионной терапии, более выраженный болевой синдром и нарушение работы иммунной системы. Отрицательное воздействие общих анестетиков и нейроаксиальных методов анестезии на чувствительность барорефлекса приводит к дальнейшему увеличению риска. Учитывая роль барорефлекса в патогенезе периоперационных нарушений, его оценка может быть ключевым моментом индивидуального подхода к ведению периоперационного периода.

Predictive role of baroreflex sensitivity in the assessment of perioperative risk. Article

I.B. Zabolotskikh, N.V. Trembach

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Abstract

Violation of baroreflex sensitivity often accompanies the progression of chronic diseases. Given the fact that baroreflex dysfunction has long been known as a long-term prognostic marker of adverse cardiovascular disease outcomes, interest in the role of baroreflex sensitivity assessment in determining perioperative risk has increased significantly over the past decades. An analysis of the literature showed that for the query “baroreflex” + “anesthesia”, an automatic search in the PubMed database allows you to select 592 research papers, of which only 28 are randomized controlled trials. A significant amount of experimental and clinical data has been accumulated, indicating an important role of baroreflex during the perioperative period. The conducted research allows us to state with confidence the fact that the sensitivity of the baroreflex, equal to 3 ms/mm Hg regardless of the method of its assessment, it is a critical value below which the baroreflex function is associated with an increase in the probability of an adverse outcome, including the development of perioperative complications. The pathophysiological mechanisms underlying the increase in risk with a decrease in baroreflex sensitivity include an increase in the frequency of hemodynamic critical incidents, a greater susceptibility to the negative effects of mechanical ventilation, an increase in the need for infusion-transfusion therapy, a more pronounced pain syndrome and a violation of the immune system. The negative effect of general anesthetics and neuroaxial anesthesia on baroreflex leads to a further increase in risk. Given the role of baroreflex in the pathogenesis of perioperative disorders, the assessment of baroreflex can be a key point of an individual approach to the management of the perioperative period.

Keywords: baroreflex sensitivity, hemodynamic, anesthesia, perioperative period, postoperative complications, perioperative risk

Ключевые слова: чувствительность барорефлекса, гемодинамика, анестезия, периоперационный период, послеоперационные осложнения, периоперационный риск

✉ *Для корреспонденции:* Заболотских Игорь Борисович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, Краснодар; e-mail: pobeda_zib@mail.ru

✉ *Для цитирования:* Заболотских И.Б., Трембач Н.В. Прогностическая роль чувствительности барорефлекса в оценке периоперационного риска. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;2:49–62.

✉ *Поступила:* 12.05.2020

✉ *Принята к печати:* 02.06.2020

✉ *For correspondence:* Igor B. Zabolotskikh — Dr. Med. Sci., professor, head of Department of Anesthesiology, Intensive Care and Transfusiology, Kuban State Medical University; Krasnodar; e-mail: pobeda_zib@mail.ru

✉ *For citation:* Zabolotskikh I.B., Trembach N.V. Predictive role of baroreflex sensitivity in the assessment of perioperative risk. Article. Annals of Critical Care. 2020;2:49–62.

✉ *Received:* 12.05.2020

✉ *Accepted:* 02.06.2020

DOI: 10.21320/1818-474X-2020-2-49-62

Барорефлекс обеспечивает регуляцию кардиовегетативного контроля и взаимодействие сердечно-сосудистого симпатико-парасимпатического баланса. Снижение чувствительности барорефлекса (ЧБР) при прогрессировании хронических заболеваний кардиореспираторной системы [1, 2], как правило, сопровождается симпатической гиперактивностью, что приводит к повышенному риску развития сердечной аритмии, гипертонического криза и связанных с ними сердечных событий. Кроме того, нарушение ЧБР приводит к нестабильности артериального давления, что, вероятно, оказывает негативное влияние на прогноз хронических заболеваний и является потенциальным фактором риска гемодинамической нестабильности в течение анестезии. Понимание этого привело к возрастающему интересу изучения ЧБР в анестезиологии. Автоматизированный поиск по текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed позволил выделить 592 публикации по запросу «барорефлекс» + «анестезия» (рис. 1).

На рис. 1 хорошо видно, что интерес к указанной теме возник еще в середине прошлого века, однако активная работа в этом направлении началась в 80-х гг., и с тех пор стабильно выходят в свет в среднем по 15–20 исследований в год. Из найденных по запросу 592 публикаций 219 — исследования, проведенные на людях. Среди них можно выделить 23 обзорные статьи, 7 описаний клинических случаев, 4 комментария, остальные работы представлены различными по структуре клиническими исследованиями, вклю-

чая 28 рандомизированных клинических исследований (РКИ), из которых наибольшее количество посвящено оценке влияния препаратов для анестезии на барорефлекс (11 РКИ), 6 работ оценивали влияние регионарных блокад (из них 4 — нейроаксиальных) на ЧБР, 5 РКИ — эффект применяемых в предоперационный период препаратов (клонидин — 3 исследования, пропранолол — 1 исследование, α-адреномиметики — 1 исследование), в двух РКИ изучалось влияние препаратов для декураризации на ЧБР, в одном — влияние боли и еще в одном РКИ — влияние гипотермии. Следует отметить, что изучение влияния ЧБР на послеоперационный исход началось сравнительно недавно, и анализ литературы показал, что имеется только одно РКИ по данной теме, несмотря на то, что накопленные знания в этой области свидетельствуют об очевидной взаимосвязи барорефлекса и результатов лечения.

Целью настоящего описательного обзора является обобщение полученных за последние несколько десятилетий данных о прогностической ценности определения ЧБР, а также о патофизиологических механизмах, лежащих в основе развития периоперационного неблагоприятного исхода у пациентов с барорефлекторной дисфункцией. В этой связи авторы посчитали необходимым осветить следующие аспекты:

1. Значение барорефлекса в патогенезе заболеваний кардиореспираторной системы. Прогностическая ценность ЧБР в оценке долгосрочного риска при различных заболеваниях.

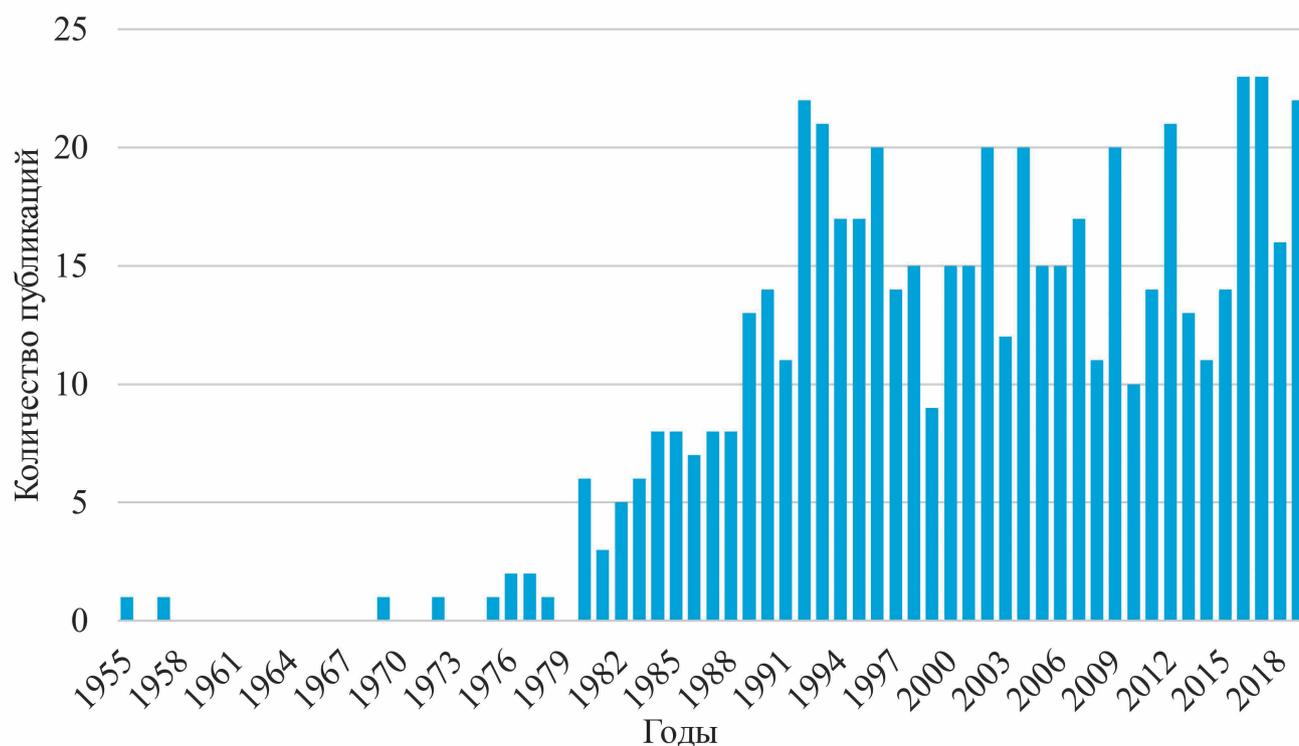


Рис. 1. Количество публикаций в базе PubMed по поисковому запросу «барорефлекс» + «анестезия»

Fig. 1. The number of publications in the PubMed database for the search query "baroreflex" + "anesthesia"

2. Барорефлекторная дисфункция: какое значение считается пороговым для барорефлекса, влияние метода оценки ЧБР на эту величину.
3. Значение барорефлекса для анестезиолога: роль барорефлекторной дисфункции в периоперационном риске неблагоприятного исхода. Влияние анестезии на ЧБР и особенности течения периоперационного периода у пациентов с нарушением рефлекторной регуляции гемодинамики.

Значение барорефлекса в патогенезе заболеваний кардиореспираторной системы и прогностическая ценность ЧБР в оценке долгосрочного риска

Патологическое изменение ЧБР не только представляет собой один из механизмов, лежащих в основе патофизиологии хронических заболеваний кардиореспираторной системы [3], но и связано с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом (рис. 2).

Прогностическая значимость ЧБР неоднократно продемонстрирована у пациентов с установленной тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса III–IV класса

по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) [4–6]. В нескольких более ранних исследованиях было продемонстрировано, что снижение ЧБР имеет прогностическое значение, независимое от эффектов β -блокаторов и блокаторов ренин–ангиотензин–альдостероновой системы (РААС) [6–8]. Тем не менее существуют лишь ограниченные данные о прогностической ценности ЧБР при оптимально управляемой ХСН, т. е. у пациентов, лечение которых контролируется с помощью современных чувствительных маркеров и которые получают оптимизированное рекомендуемое современными руководствами лечение β -блокаторами и блокаторами РААС [9, 10]. Примечательно, что меньше всего данных о влиянии ЧБР на прогноз у пациентов с легкой и умеренной ХСН (I–II класс по НУНА), так как большинство исследований было сконцентрировано на прогностической роли сниженного уровня ЧБР у пациентов с более тяжелой ХСН (III–IV класс по НУНА).

В. Palezhy в своей работе не выявил различий в исходе заболевания у пациентов I–II класса по НУНА в зависимости от сохранности ЧБР [11]. В исследовании принимала участие небольшая группа относительно молодых людей (средний возраст 58 ± 9 лет), преимущественно мужского пола, страдающих легкой и средней степенью ХСН, в основном I–II класса по НУНА. В связи с этим исследуемая группа является не слишком репрезентативной относительно общей популяции боль-

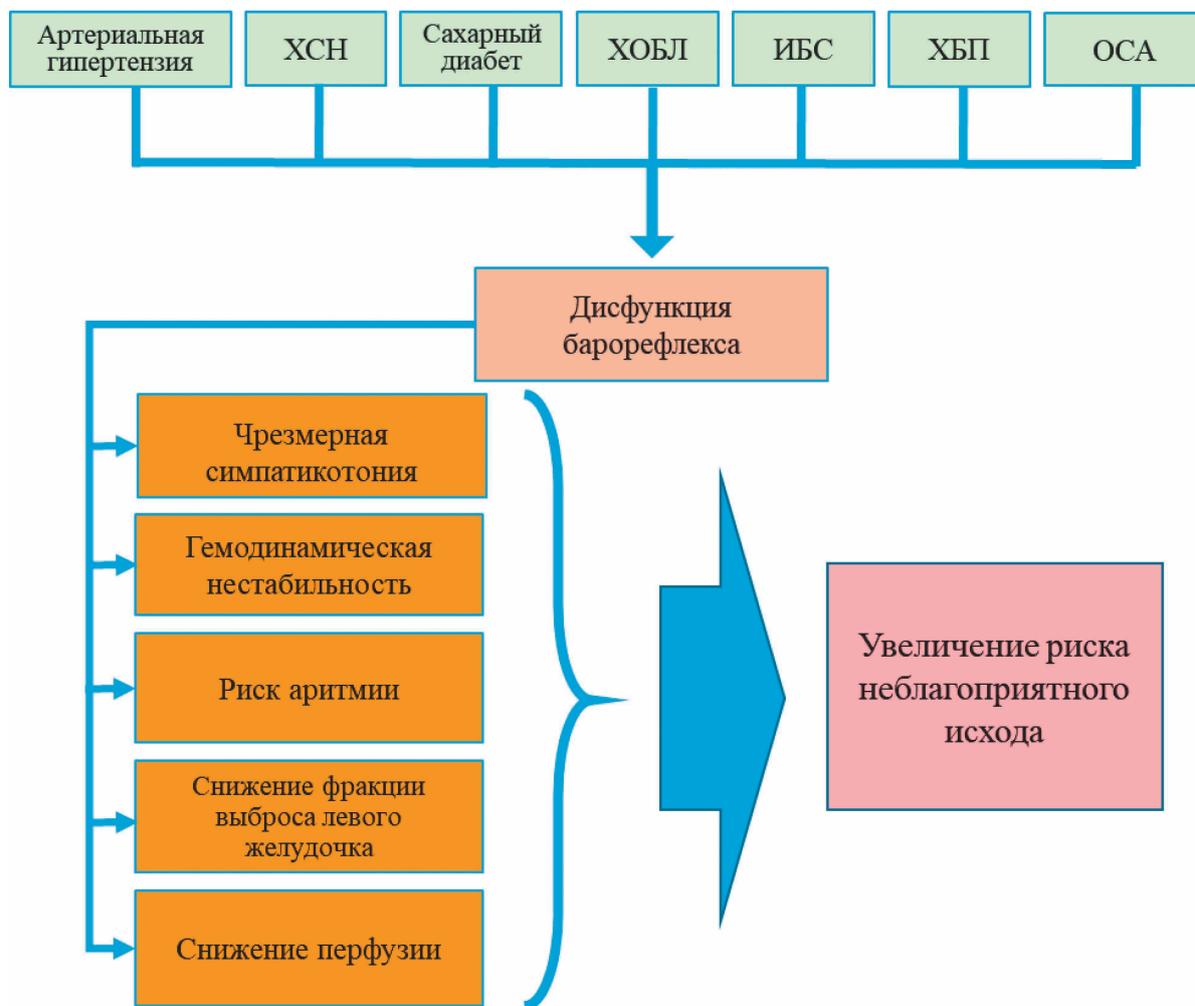


Рис. 2. Роль барорефлекса в долгосрочном неблагоприятном прогнозе при хронических заболеваниях
 ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОСА — обструктивное сонное апноэ; ХБП — хроническая болезнь почек; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Fig. 2. The role of baroreflex in a long-term poor prognosis for chronic diseases

ных ХСН, кроме того, они по своим характеристикам отличаются от более тяжелых пациентов (III–IV класс по NYHA) [4–6], у которых была продемонстрирована прогностическая ценность нарушения ЧБР и проводилась эффективная терапия, направленная на модуляцию ЧБР, в том числе барорефлекс-активационная терапия [12–14]. В. Palezny и соавт. [11] отнесли отсутствие различий в выживаемости между пациентами с уменьшенной и сохраненной ЧБР на счет оптимизированного ведения пациентов, включая лечение β -блокаторами и блокаторами РААС, а также частым добавлением статинов в рекомендуемых дозах. Тем не менее отсутствие прогностической значимости ЧБР также, вероятно, было обусловлено клиническими характеристиками исследуемой популяции, о чем свидетельствует вывод о том, что даже VO_2 (т. е. хорошо зарекомендовавший себя прогностический маркер при ХСН) не обладал прогностической ценностью в этом исследовании [11].

Кроме прочего, в исследовании имелись и некоторые другие потенциальные методологические ограничения [15].

Изучение ЧБР как прогностического маркера проводилось и у пациентов с другими хроническими заболеваниями, такими как хроническая болезнь почек (ХБП) и инсульт. М. Johansson и соавт. [16] изучали ЧБР у пациентов с ХБП, а затем проспективно наблюдали за ними в течение нескольких лет и обнаружили, что 69 пациентов умерли во время последующего наблюдения. Сердечно-сосудистые заболевания и уремия привели к большинству летальных исходов (60 и 20 % соответственно), внезапная сердечная смерть наступила у 15 пациентов. Авторы выявили, что снижение ЧБР является независимым предиктором внезапной сердечной смерти (относительный риск — 0,29 [95%-й доверительный интервал 0,09–0,86] при увеличении ЧБР на одно стандартное отклонение; $p = 0,022$). Авторы пришли

к выводу, что ЧБР может представлять важную прогностическую информацию, которая будет иметь клинические последствия для пациентов с ХБП. Снижение ЧБР происходит и у пациентов на программном гемодиализе, что приводит к значительной смертности, поскольку они нетолерантны к вызванным диализом водно-электролитным нарушениям [17, 18]. L.J. Chesterton и соавт. [19] изучили важность оценки ЧБР у больных ХБП, особенно ее актуальность в прогнозировании вазомоторной нестабильности во время диализа. Авторы пришли к выводу, что существуют очевидные патологические изменения при ХБП, способствующие структурным и функциональным изменениям в сердечно-сосудистой системе, которые могут привести как к гемодинамической нестабильности, так и к сердечно-сосудистой смертности. Понимание связи между общепринятыми маркерами гемодинамической нестабильности и ЧБР (как мерой вегетативной функции) позволит, возможно, на ранних стадиях и в большей степени обеспечить стратификацию риска, профилактику и ведение пациентов с ХБП.

В недавнем исследовании [20] авторы изучали взаимосвязь ЧБР с летальностью и осложнениями в течение 12 месяцев после ишемического инсульта. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ЧБР является независимым предиктором краткосрочного функционального исхода (модифицированная шкала Rankin [msR] через 1 месяц после инсульта) и осложнений во время госпитализации.

Постинсультная вегетативная дисфункция увеличивает риск вариабельности артериального давления, аритмии, повреждения миокарда, повышенной агрегации тромбоцитов, коронарной вазоконстрикции и летальности [21, 22]. Барорефлекс является ключевым механизмом, участвующим в кратковременной регуляции сердечно-сосудистой системы. ЧБР неоднократно исследовалась как предиктор артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, ХСН и исходов инсульта [21–24]. T.G. Robinson и соавт. [21] обнаружили, что нарушение ЧБР ассоциировалось с увеличением летальности (28 vs 8 %) в течение более чем четырех лет наблюдения после инсульта, независимо от других переменных, включая возраст, артериальное давление, подтип и тяжесть инсульта, хотя авторы другого исследования не смогли получить аналогичные данные [25]. Тем не менее имеются свидетельства того, что ЧБР является независимым предиктором неблагоприятного исхода, измеренного по шкале NIHSS, mRS и шкале комы Глазго на 10-й день после острого внутримозгового кровоизлияния (но не после ишемического инсульта) [23].

Полученные в описанных исследованиях результаты стали основой для более прикладного применения оценки ЧБР в прогнозировании риска, появились предпосылки для определения роли барорефлекса в развитии неблагоприятного исхода в периоперационный период.

Барорефлекторная дисфункция: какое значение считается пороговым для чувствительности барорефлекса

Изучение значимости барорефлекса в клинической практике было начато сравнительно недавно. Тем не менее за последние два десятилетия накопилось значительное количество данных, свидетельствующих о важности данного рефлекса [26]. Как уже было сказано выше, более низкие значения ЧБР ассоциируются с увеличением сердечно-сосудистой смертности в течение нескольких лет после возникновения неблагоприятного сердечно-сосудистого события или постановки диагноза [27–29]. Однако объективного критерия для разграничения различных уровней функционирования ЧБР долгое время не существовало, поэтому определение барорефлекторной дисфункции обычно заимствовало из исследования ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction — «Вегетативный тонус и рефлексы после инфаркта миокарда») [27], в котором была предпринята первая серьезная попытка определить предельные значения ЧБР для выделения группы риска. ATRAMI — это самое крупномасштабное проспективное исследование, включающее 1284 участника с ранним периодом инфаркта миокарда, направленное на выявление предикторов летальности, включая ЧБР (фармакологический тест с фенилэфрином) и традиционный параметр — фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Результаты показали, что сниженные значения ЧБР повышают риск летального исхода, независимо от ФВЛЖ. Также исследование позволило определить классы риска согласно величине ЧБР: высокий риск (ЧБР < 3,0 мс/мм рт. ст.), средний риск (3–6,1 мс/мм рт. ст.) и низкий риск (ЧБР > 6,1 мс/мм рт. ст.). Было также показано, что точка отсечения в 3,0 мс/мм рт. ст. обладает прогностической значимостью в оценке риска 5-летней летальности у пациентов с инфарктом миокарда и сохраненной ФВЛЖ или возрастом > 65 лет [27].

Несмотря на то что критерии дисфункции барорефлекса в исследовании ATRAMI были определены у пациентов с инфарктом миокарда, такие же величины ЧБР (в частности, 3,0 мс/мм рт. ст.) применялись в дальнейшем и у пациентов с другими заболеваниями: дилатационной кардиомиопатией [30] и ХСН [6]. Интересен тот факт, что в другом исследовании по оценке прогностической значимости ЧБР в риске 2-годичной летальности, где ЧБР оценивалась с помощью спектрального метода [31], точка отсечения была определена как 3,1 мс/мм рт. ст. Это значение, полученное иным методом оценки ЧБР, оказалось практически идентичным тому, что было получено с помощью фармакологического теста с применением фенилэфрина в ATRAMI. Таким образом, оба метода позволяют прогнозировать неблагоприятный исход у пациентов с ХСН с точкой отсечения 3,0 мс/мм рт. ст. [32].

Значительное количество исследований доказало, что пациенты с ЧБР < 3,0 мс/мм рт. ст. демонстрируют более высокие показатели летальности [4, 6, 27, 29, 30].

Таким образом, данный порог, по-видимому, является постоянным для всех методов оценки барорефлекса (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика основных исследований, изучавших прогностическую роль барорефлекса в оценке долгосрочного риска

Table 1. Characteristics of the main studies that explore the prognostic role of baroreflex in assessing long-term risk

Характеристика исследуемых пациентов	n	Исследуемый исход	Критерий дисфункции барорефлекса, мс/мм рт. ст.	Частота исхода по сравнению с контрольной группой*	Метод оценки ЧБР	Автор
Пациенты с ХСН (78 % из них — I-II класс по NYHA)	103	5-летняя летальность	< 3,0	53 vs 14 % (ОР 3,0; 95% ДИ 1,54–5,58)	ФЭ	6
Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда	1284	2-годичная летальность	< 3,0	9 vs 2,4 % (ОР 2,8; 95% ДИ 1,24–6,16)	ФЭ	27
Пациенты с дилатационной кардиомиопатией	114	5-летний риск развития жизнеугрожающих аритмий	< 3,0	45 vs 13 %	ФЭ	30
Пациенты с ХСН (61 % из них — I-II класс по NYHA)	228	3-летняя летальность	< 3,1	35 vs 13 % (ОР 3,2; 95% ДИ 1,7–6,0)	СА	31
Пациенты после инфаркта миокарда с ФВЛЖ < 35 %	137	2-летний риск развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти	< 3,3	82 vs 34 % (ОР 3,3; 95% ДИ, 1,5–7,3)	СА	33

* Величина отношения рисков получена в соответствующих исследованиях методом регрессионного анализа.

ОР — отношение рисков; СА — метод оценки, основанный на спектральном анализе мощности электрокардиограммы и артериального давления; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФЭ — фармакологический метод с применением фенилэфрина; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЧБР — чувствительность барорефлекса; 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Результаты исследования S. Gouveia [34] подтверждают концепцию о том, что ЧБР 3 мс/мм рт. ст. можно рассматривать как биологический порог функционирования барорефлекса. Авторы показали, что у пациентов с ХСН значение ЧБР 3,0 мс/мм рт. ст. является критическим, ниже этого уровня эффективное функционирование рефлекса больше не происходит, и изменение интервала R-R больше не связано линейно с колебаниями артериального давления. Это также подтверждается тем наблюдением, что когерентность > 0,5, свидетельствующая о линейности, часто не встречается при более низких значениях ЧБР.

Значение барорефлекса для анестезиолога: роль барорефлекторной дисфункции в периоперационном риске неблагоприятного исхода

Большинство применяемых в анестезиологии препаратов и методик (например, искусственная вен-

тиляция легких [ИВЛ], эпидуральная анестезия, интубация трахеи и пр.) могут быть причиной сдвигов гемодинамики. Сохранение стабильности показателей во многом зависит от сохранности естественных механизмов их поддержания, в том числе барорефлекса. Роль этого механизма в течение анестезии многообразна, само по себе снижение ЧБР является фактором риска критических инцидентов. С другой стороны, препараты для анестезии, нейроаксиальные блокады, средства для премедикации могут также влиять на барорефлекторный контроль и увеличивать риск неблагоприятного исхода (рис. 3).

Чувствительность барорефлекса в прогнозировании периоперационных исходов

В литературе имеется не так много данных о роли ЧБР в течение анестезии и влиянии дисфункции барорефлекса на периоперационный исход (табл. 2).



Рис. 3. Роль барорефлекторной дисфункции в развитии неблагоприятного периоперационного исхода
 Fig. 3. The role of baroreflex dysfunction in the development of an adverse perioperative outcome

Таблица 2. Характеристика исследований, оценивающих влияние дисфункции барорефлекса на периоперационный исход

Table 2. Characteristics of studies evaluating the effect of baroreflex dysfunction on perioperative outcome

Характеристика исследуемых пациентов	n	Исследуемый исход	Критерий дисфункции барорефлекса, мс/мм рт. ст.	Относительный риск (95% ДИ)*	Метод оценки ЧБР	Автор
Пациенты, подвергшиеся обширным абдоминальным операциям	122	2-дневные послеоперационные осложнения ≥ 2 по Clavien-Dindo	< 6,0	1,6 (1,19–2,44)	Метод последовательностей	[35]
		Кардиальные осложнения		2,39 (1,22–4,71)		
		Инфекционные осложнения		1,75 (1,07–2,85)		
Пациенты, подвергшиеся кардиохирургическим операциям с искусственным кровообращением	150	Послеоперационная дисфункция почек	< 3,0	3,0 (1,02–8,8)	Метод спектрального анализа ЭКГ и артериального давления	[44]
		Синдром малого сердечного выброса		17 (2,9–99)		

* Величина относительного риска получена в соответствующих исследованиях.

ЧБР — чувствительность барорефлекса; ЭКГ — электрокардиограмма; 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал.

Одним из наиболее значимых в этом плане является исследование вклада ЧБР в исходы обширных оперативных вмешательств, проведенное в Великобритании [35]. Полученные авторами данные свидетельствуют о том, что пациенты с барорефлекторной дисфункцией, перенесшие плановую операцию, находятся в группе риска периоперационных критических инцидентов и осложнений (в первую очередь — сердечно-сосудистых и инфекционных) и характеризуются более длительным временем пребывания в стационаре. Эти данные позволяют предположить, что барорефлекторная дисфункция может способствовать развитию послеоперационных осложнений. Частота встречаемости дисфункции барорефлекса оказалась достаточно высока в предоперационный период (44 %), что, пожалуй, неудивительно, учитывая описанную выше связь между вегетативной дисфункцией и целым рядом заболеваний [36], а также тот факт, что сердечно-сосудистые и вегетативные функции часто нарушаются у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями [37].

Известно, что нарушение функции сердечно-сосудистой системы тесно связано с увеличением частоты послеоперационных осложнений и летальности [38]. Так, в экспериментальном исследовании у крыс с барорефлекторной дисфункцией воздействие острой эндотоксемии приводило к увеличенной летальности именно за счет сердечно-сосудистых нарушений [39]. В исследовании N. Toner [35] у пациентов с барорефлекторной дисфункцией наблюдали более высокую концентрацию венозного лактата в конце анестезии, что позволяет предположить, что тканевая дизоксия могла развиваться частично вследствие более низкой доставки кислорода. Инфекционные осложнения после хирургической травматизации тканей, вероятно, усугубляются снижением доставки кислорода и тесно связаны с последующей летальностью [40]. Послеоперационная доставка кислорода была ниже у пациентов с барорефлекторной дисфункцией, неспособность достичь предоперационного уровня доставки кислорода была связана с более низким уровнем ЧБР в течение анестезии. Несмотря на применение целевой терапии, направленной на увеличение доставки кислорода у пациентов с барорефлекторной дисфункцией, более высокие концентрации венозного лактата сохранялись; у этих пациентов с большей вероятностью развивались ранние послеоперационные осложнения, что требовало проведения вмешательств, отличающихся от стандартного послеоперационного ведения. Анализ гемодинамических показателей свидетельствует о том, что устойчивая барорефлекторная дисфункция (т. е. сохраняющаяся в течение всего периоперационного периода) наблюдается независимо от интраоперационной стратегии.

Эти данные отражают результаты недавних исследований пациентов с сепсисом, в которых целенаправленное воздействие на многие аспекты доставки кислорода не улучшило исход. Таким образом, описанные работы

дают новую пищу для размышлений о том, почему целенаправленное управление гемодинамикой при критических состояниях не приносит пользы пациентам с сепсисом или системным воспалением [41].

Данные литературы свидетельствуют также о том, что барорефлекторная дисфункция связана с более высокой частотой интраоперационной гемотрансфузии. При экспериментальном повреждении мягких тканей кровопотеря уменьшается после стимуляции блуждающего нерва [42]. Сниженная эфферентная (парасимпатическая) активность, способствующая барорефлекторной дисфункции, стимулируется медиаторами воспаления, наркотическими анальгетиками и анестетиками. В связи с этим дальнейшее снижение парасимпатической нервной активности, вызванной кровотечением, реперфузией и последующим системным воспалением, может быть особенно выраженным [43].

Еще одно недавнее исследование [44] продемонстрировало влияние снижения ЧБР на развитие послеоперационной дисфункции почек и синдрома малого сердечного выброса (площадь под ROC-кривой 0,66 и 0,70 соответственно) в кардиохирургии. Исключительная чувствительность барорецепторов к изменениям артериального давления предполагает, что барорефлекторные механизмы вступают в действие всякий раз, когда патологическое событие приводит к переходящему снижению артериального давления. Последовательность событий, инициированных гипотензией, приводит к снижению вагусного тонуса и генерализованному повышению симпатической активности, что способствует возвращению артериального давления к норме. На этом фоне неадекватное барорефлексопосредованное симпатическое возбуждение при тахикардии [45] или инфекционном заболевании [39] может быть ведущей причиной неблагоприятного гемодинамического профиля. Так, среди исследуемых с постинфарктной устойчивой желудочковой тахикардией (ЖТ), пациенты, у которых во время ЖТ наблюдались коллапс или признаки шока, имели значительно более низкую ЧБР, чем пациенты, толерантные к аритмии. Именно сохранность ЧБР, независимо от возраста или функции левого желудочка, была связана с гемодинамической переносимостью ЖТ [46]. Кроме того, депрессия барорефлекса была также обнаружена в качестве независимого предиктора смертности у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда с сохранной функцией левого желудочка [28]. Указанные механизмы, вероятно, лежат в основе снижения сердечного выброса в периоперационный период у пациентов с низкой ЧБР. Связь между ЧБР и невыраженной почечной дисфункцией, выявленной в исследовании, не лишена клинической значимости. Даже минимальное повышение уровня креатинина в сыворотке крови после кардиохирургических операций является определяющим фактором увеличения риска ранней и долгосрочной летальности. [47] Острое почечное повреждение у па-

циентов с низкой ЧБР может быть следствием низкого сердечного выброса и/или вазоконстрикции сосудистой системы почек и снижения почечного кровотока. Все больше доказательств роли блуждающего нерва в регуляции иммунной системы и воспаления с помощью «холинергической противовоспалительной системы» [48]. Среди нескольких факторов, вовлеченных в патогенез послеоперационной почечной дисфункции, значительную роль играет высвобождение медиаторов воспаления. Недавнее исследование продемонстрировало протективный эффект стимуляции блуждающего нерва с активацией холинергического противовоспалительного механизма в модели острого повреждения почек [49].

Еще одним ценным наблюдением является тот факт, что дисфункция барорефлекса наблюдалась также при изолированной бессимптомной ишемической болезни сердца [50, 51]. Данный аспект также открывает диагностические и прогностические перспективы оценки барорефлекса в предоперационный период.

Болевой синдром и чувствительность барорефлекса

Немаловажным аспектом в периоперационный период является влияние ЧБР на выраженность болевого синдрома. Предполагаемая причинно-следственная связь между барорефлекторной дисфункцией и воспалением у людей имеет существенное значение для периоперационных исходов. В проспективном исследовании [52], в котором были обследованы 30 пациентов, перенесших операцию на запястном канале, проводилось определение ЧБР в предоперационный период с оценкой послеоперационной боли в течение 6 недель (острая боль) и в течение 1 года (стойкая боль). В результате была обнаружена значимая отрицательная корреляция между ЧБР и острой послеоперационной болью. Также авторы сообщили, что предоперационное артериальное давление в покое и, предположительно, ЧБР связаны с интенсивностью послеоперационной боли через 24 и 48 ч после операции у мужчин, перенесших простатэктомию, даже после учета кумулятивной дозы опиоидов [53]. Также авторы сообщили об отрицательной корреляционной связи между предоперационным артериальным давлением в покое и послеоперационной болью после кесарева сечения [54]. Барорецепторная дисфункция, связанная с нарушением вегетативного гомеостаза, повышает уязвимость организма к гипотензивному воздействию общей анестезии [55, 56]. Пациенты с хронической артериальной гипертензией имеют более низкие исходные значения ЧБР и демонстрируют более выраженное снижение как систолического, так и диастолического давления после применения пропофола [57]. Кроме того, эндотрахеальная интубация, которая является симпатическим стимулом и должна повышать артериальное давление, напротив, снижает

его у больных хронической артериальной гипертензией и с низким уровнем ЧБР [58]. Интраоперационная гипотензия, вызванная дисфункцией барорецепторов, вероятно, способствует усилению воспалительного ответа на операционную травму и, как следствие, приводит к увеличению выраженности послеоперационной боли. Необходима дальнейшая работа для установления вклада снижения ЧБР в послеоперационный болевой синдром и вероятность развития стойкой боли.

Искусственная вентиляция легких и чувствительность барорефлекса

Одним из основных элементов анестезии является ИВЛ. Влияние вентиляции с положительным давлением на гемодинамические параметры неоднозначно. Наиболее значимые сдвиги параметров сердечно-сосудистой системы возникают при применении больших значений положительного давления, например, во время маневра открытия легких (МОЛ). Некоторые исследователи наблюдали стабильность центральной гемодинамики после МОЛ даже у пожилых людей [59] и пациентов с ожирением, несмотря на увеличение давления до 50 см вод. ст. [60]. Другая часть авторов, напротив, сообщила об увеличении частоты применения вазопрессоров после МОЛ [61]. F.X. Whalen и соавт. отметили более высокую частоту применения вазоактивных препаратов (50 %) в группе МОЛ по сравнению с контрольной группой, однако сердечный выброс и среднее артериальное давление достоверно не различались между этими двумя группами на протяжении всей операции [61]. S. Nemmes и соавт. в своей работе также обнаружили большую частоту развития гипотензии (46 %) и большую потребность в вазопрессорах (62 %) в группе МОЛ по сравнению с группой без МОЛ (36 и 51 % соответственно) [62].

Поддержание стабильности сердечно-сосудистой системы при применении значительного уровня положительного давления в дыхательных путях зависит не только от его уровня, но и от функционального состояния кардиореспираторной системы. Фундаментальные исследования показали, что применение конечно-экспираторного давления в 20 см вод. ст. вызывает значительное снижение сердечного индекса, но в то же время не оказывает существенного влияния на артериальное давление вследствие компенсаторного повышения периферического сосудистого сопротивления [63]. Однако эта схема, как показала экспериментальная модель, действует только при нормальной рефлекторной регуляции кардиореспираторной системы, нормальной чувствительности артериального барорефлекса. При нарушении этой регуляции может произойти критическое снижение гемодинамического ответа на вентиляцию с положительным давлением [64]. Возможно, данный факт может объяснить противоречивые данные

о влиянии РЕЕР и маневра открытия альвеол на стабильность гемодинамических параметров.

Влияние анестезии на чувствительность барорефлекса

Как уже говорилось выше, ЧБР в течение анестезии и после нее не является константной величиной и находится под воздействием различных факторов. Прогрессирование хронических заболеваний нередко приводит к снижению барорефлекторного контроля. Однако влияние анестетиков и гипнотиков на динамику ЧБР может также иметь важное значение, и умеренно нарушенная в предоперационный период ЧБР способна трансформироваться в выраженную дисфункцию под их воздействием.

Относительно влияния пропофола на ЧБР в литературе имеются противоречивые сведения, однако, по-видимому, воздействие данного препарата на рефлекторную регуляцию сердечно-сосудистой системы имеет дозозависимый характер [65–67]. Р.М. Cullen и соавт. [65] исследовали скорость инфузии пропофола 54 и 108 мкг/кг/мин при дыхании смесью из 66% закиси азота и кислорода у спонтанно дышащих здоровых добровольцев и обнаружили, что ЧБР по данным фармакологических тестов с применением фенилэфрина и нитропрусида не изменялась. Аналогичным образом E. Samain и соавт. [66] показали, что у пациентов на спонтанном дыхании инфузия пропофола в дозе 100 и 200 мкг/кг/мин (с достижением концентрации пропофола в крови 3 мкг/мл и 4,5 мкг/мл соответственно) не влияла на ЧБР по данным теста с фенилэфрином. С другой стороны, T.J. Ebert и соавт. [67] показали, что индукция пропофолом в дозе 2,5 мг/кг с последующей инфузией 200 мкг/кг/мин у пациентов на ИВЛ приводила к значительной барорефлекторной дисфункции. Исследование M. Sato [68] продемонстрировало, что у людей ослабленная барорефлекторная реакция сохраняется и после прекращения введения пропофола. В экспериментальной модели ЧБР снижалась через 30 минут после прекращения введения пропофола со скоростью 500 мкг/кг/мин, но восстанавливалась сразу при скорости введения 200 мкг/кг/мин [69]. Эти данные позволяют предположить, что степень и продолжительность депрессии барорефлекса после инфузии пропофола зависят от дозы препарата. Поэтому восстановление барорефлекса может происходить быстрее, если анестезия поддерживается более низкой концентрацией пропофола.

Еще в 1969 г. J.D. Bristow и соавт. доказали, что ингаляционная анестезия подавляет барорефлекс [70]. K.J. Kortly и др. [71] продемонстрировали, что ЧБР была снижена в течение анестезии изофлураном (до 70 и 47 % от исходной величины на фоне 1 и 1,5 минимальной альвеолярной концентрации соответственно). Другое

исследование показало, что кардио-вагальная компенсаторная реакция на изменение артериального давления была подавлена и во время анестезии севофлураном, при этом изменения ЧБР в ответ на применение ингаляционных анестетиков также носили дозозависимый характер [72]. Как показывают данные литературы, восстановление ЧБР после ингаляционной анестезии происходит не сразу. Имеются данные, что после анестезии у здоровых добровольцев требуется 60–120 минут до полного восстановления барорефлекса после анестезии с применением 1 минимальной альвеолярной концентрации изофлурана или севофлурана [73, 74]. Тем не менее эти данные требуют уточнения, учитывая разнообразие факторов, влияющих на ЧБР в периоперационный период. Принимая во внимание дозозависимый эффект анестетиков на ЧБР, возникает вопрос о возможности мониторинга уровня анестезии как способа избежать относительной передозировки препаратов для анестезии и, соответственно, побочных гемодинамических эффектов. В литературе имеются сведения об исследованиях, оценивающих связь между глубиной анестезии по данным биспектрального индекса (BIS) и неблагоприятными периоперационными исходами. Метаанализ [75] этих исследований показал увеличение летальности на 21 %, что было связано с чрезмерно глубокой анестезией. При этом некоторые авторы продемонстрировали, что чрезмерно глубокая анестезия связана с эпизодами гипотензии, что, вероятно, и стало причиной периоперационных осложнений и летальности [76, 77]. С другой стороны, несколько небольших рандомизированных исследований не выявили связи между глубиной анестезии и периоперационной летальностью [78–82]. Одно из недавних РКИ [83] показало, что глубина анестезии (BIS 35 vs BIS 50) не была связана с увеличением годичной летальности. Однако протокол исследования включал мониторинг гемодинамики и ее контроль, так что в результате гемодинамические профили между группами не различались. Таким образом, вероятно, мониторинг глубины анестезии может быть полезен в тех случаях, когда риск гемодинамических критических инцидентов наиболее высок и пациент с нарушением рефлекторной регуляции кардиореспираторной системы входит в эту категорию.

Барорецепторный контроль гемодинамики во многом зависит от интегративной роли парасимпатической и симпатической нервной системы. Этот баланс нарушается, когда симпатическая иннервация сердца блокируется высокой грудной эпидуральной анестезией. Множество исследований показали, что ЧБР меняется при развитии кардиальной десимпатизации при применении шейно-грудной эпидуральной анестезии [84–89]. Однако в некоторых исследованиях грудная эпидуральная анестезия ослабляла снижение частоты сердечных сокращений после повышения артериального давления (прессорный тест) и не влияла на ее реак-

цию в ответ на снижение артериального давления (депрессорный тест) [84–86], в то время как другие работы продемонстрировали совершенно противоположные результаты [87, 89]. Еще одно исследование показало, что эпидуральная анестезия на шейном уровне, в отличие от поясничной, значительно угнетает барорефлекторную чувствительность [89], однако методология данной работы была подвергнута критике [90]. Таким образом, влияние блокад, как регионарных, так и нейроаксиальных на ЧБР, а также выбор метода анестезии у пациентов с барорефлекторной дисфункцией требует дальнейшего изучения.

Заключение

Барорефлекторный контроль артериального давления является одним из наиболее важных механизмов поддержания постоянства гемодинамических параметров, снижение ЧБР (менее 3 мс/мм рт. ст.) является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с заболеваниями кардиореспираторной системы.

Увеличение риска неблагоприятного исхода у пациентов с дисфункцией барорефлекса происходит вследствие увеличения частоты интраоперационных критических инцидентов, увеличения потребности в инфузионно-трансфузионной терапии, усиления негативных эффектов ИВЛ, а также выраженности болевого синдрома и более высокой вероятности гной-

но-септических осложнений из-за нарушения функции иммунной системы.

Общая анестезия, применяемые анестезиологом препараты и методики (такие, как грудная эпидуральная анестезия) могут также угнетать барорефлексы, при нерациональном применении увеличивая риск неблагоприятного исхода.

Таким образом, включение определения ЧБР в структуру предоперационной оценки может стать основой для индивидуализации периоперационного ведения пациентов: выбора метода анестезии, подхода к назначению или отмене препаратов для лечения сопутствующих заболеваний перед операцией, стратегии ИВЛ, контроля болевого синдрома.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Заболотских И.Б. — разработка плана статьи, литературный поиск, анализ литературных источников, редакция статьи, подготовка окончательного варианта работы, проверка и утверждение текста статьи; Трембач Н.В. — литературный поиск, анализ литературных источников, написание и редактирование текста статьи, оформление окончательного варианта статьи, проверка и утверждение текста статьи.

ORCID авторов

Заболотских И.Б. — 0000-0002-3623-2546

Трембач Н.В. — 0000-0002-0061-0496

Литература/References

- [1] Coats A.J., Clark A.L., Piepoli M., et al. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J.* 1994; 72(2 Suppl): S36–39. DOI: 10.1136/hrt.72.2_suppl.s36
- [2] Piepoli M.F., Coats A.J. The 'skeletal muscle hypothesis in heart failure' revised. *Eur Heart J.* 2013; 34(7): 486–488. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs463
- [3] Eckberg D.L., Drabinsky M., Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med.* 1971; 285: 877–883. DOI: 10.1056/NEJM197110142851602
- [4] La Rovere M.T., Pinna G.D., Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008; 13: 191–207. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2008.00219.x
- [5] Mortara A., La Rovere M.T., Pinna G.D., et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation.* 1997; 96: 3450–3458. DOI: 10.1161/01.cir.96.10.3450
- [6] La Rovere M.T., Pinna G.D., Maestri R., et al. Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 193–199. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.034
- [7] Floras J.S., Jones J.V., Hassan M.O., Sleight P. Effects of acute and chronic beta-adrenoceptor blockade on baroreflex sensitivity in humans. *J Auton Nerv Syst.* 1988; 25: 87–94. DOI: 10.1016/0165-1838(88)90013-6
- [8] Fletcher J., Buch A.N., Routledge H.C., et al. Acute aldosterone antagonism improves cardiac vagal control in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1270–1275. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.10.058
- [9] Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592
- [10] Gademan M.G., van Bommel R.J., Borleffs C.J., et al. Biventricular pacing-induced acute response in baroreflex sensitivity has predictive value for midterm response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009; 297: H233–237. DOI: 10.1152/ajpheart.00113.2009
- [11] Paleczny B., Olesinska-Mader M., Siennicka A., et al. Assessment of baroreflex sensitivity has no prognostic value in contemporary,

- optimally managed patients with mild-to-moderate heart failure with reduced ejection fraction: a retrospective analysis of 5-year survival. *Eur J Heart Fail.* 2018; Sep 6. DOI: 10.1002/ejhf.1306
- [12] *Borisenko O., Muller-Ehmsen J., Lindenfeld J., et al.* An early analysis of cost-utility of baroreflex activation therapy in advanced chronic heart failure in Germany. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018; 18: 163. DOI: 10.1186/s12872-018-0898-x
- [13] *Zile M.R., Abraham W.T., Weaver F.A., et al.* Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction: safety and efficacy in patients with and without cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17: 1066–1074. DOI: 10.1002/ejhf.299
- [14] *Abraham W.T., Zile M.R., Weaver F.A., et al.* Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2015; 3: 487–496. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.02.006
- [15] *Parati G., Ochoa J.E.* Prognostic value of baroreflex sensitivity in heart failure. A 2018 reappraisal. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(1): 59–62. DOI: 10.1002/ejhf.1334
- [16] *Johansson M., Gao S.A., Friberg P., et al.* Baroreflex effectiveness index and baroreflex sensitivity predict all-cause mortality and sudden death in hypertensive patients with chronic renal failure. *J Hypertens.* 2007; 25: 163–168. DOI: 10.1097/01.hjh.0000254377.18983.eb
- [17] *Heber M.E., Lahiri A., Thompson D., Raftery E.B.* Baroreceptor, not left ventricular, dysfunction is the cause of hemodialysis hypotension. *Clin Nephrol.* 1989; 32: 79–86.
- [18] *Chesterton L.J., Selby N.M., Burton J.O., et al.* Categorization of the hemodynamic response to hemodialysis: the importance of baroreflex sensitivity. *Hemodial Int.* 2010; 14: 18–28. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2009.00403.x
- [19] *Chesterton L.J., Sigrist M.K., Bennett T., et al.* Reduced baroreflex sensitivity is associated with increased vascular calcification and arterial stiffness. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 1140–1147. DOI: 10.1093/ndt/gfh808
- [20] *Lin C.H., Yen C.C., Hsu Y.T., et al.* Baroreceptor Sensitivity Predicts Functional Outcome and Complications after Acute Ischemic Stroke. *J Clin Med.* 2019; 8(3): pii: E300. DOI: 10.3390/jcm8030300
- [21] *Robinson T.G., James M., Youde J., et al.* Cardiac baroreceptor sensitivity is impaired after acute stroke. *Stroke.* 1997; 28(9): 1671–1676. DOI: 10.1161/01.str.28.9.1671
- [22] *Huang C.C., Wu Y.S., Chen T., et al.* Long-term effects of baroreflex function after stenting in patients with carotid artery stenosis. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* 2010; 158(1–2): 100–104. DOI: 10.1016/j.autneu.2010.06.009
- [23] *Cersosimo M.G., Benarroch E.E.* Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. *Handbook of Clinical Neurology.* 2013; 117: 45–57. DOI: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00005-5
- [24] *Parati G., DiRienzo M., Mancina G.* How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *Journal of Hypertension.* 2000; 18(1): 7–19. DOI: 10.1097/00004872-200018010-00003
- [25] *Malberg H., Wessel N., Hasart A., et al.* Advanced analysis of spontaneous baroreflex sensitivity, blood pressure and heart rate variability in patients with dilated cardiomyopathy. *Clinical Science.* 2002; 102(4): 465–473. DOI: 10.1042/cs1020465
- [26] *Pinna G.D., Maestri M., La Rovere M.T.* Assessment of baroreflex sensitivity from spontaneous oscillations of blood pressure and heart rate: proven clinical value? *Physiol. Meas.* 2015; 36: 741–753. DOI: 10.1088/0967-3334/36/4/741
- [27] *La Rovere M.T., Bigger J.T. Jr., Marcus F.I., et al.* Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet.* 1998; 351 (9101): 478–84. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)11144-8
- [28] *De Ferrari, GM, Sanzo A., Bertoletti A., et al.* Baroreflex sensitivity predicts long-term cardiovascular mortality after myocardial infarction even in patients with preserved left ventricular function. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(24): 2285–2290. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.08.043
- [29] *Hartikainen J., Mantysaari M., Mussalo H., et al.* Baroreflex sensitivity in men with recent myocardial infarction: impact of age. *Eur Heart J.* 1994; 15(11): 1512–1529. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060423
- [30] *Klingenhoben T., Ptaszynski P., Hohnloser S.H.* Heart rate turbulence and other autonomic risk markers for arrhythmia risk stratification in dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol.* 2008; 41(4): 306–311. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2007.10.004
- [31] *Pinna G.D., Maestri R., Capomolla S., et al.* Applicability and clinical relevance of the transfer function method in the assessment of baroreflex sensitivity in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2005 4; 46(7): 1314–1321. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.06.062
- [32] *La Rovere M.T., Maestri R., Robbi E., et al.* Comparison of the prognostic values of invasive and noninvasive assessments of baroreflex sensitivity in heart failure. *J Hypertens.* 2011; 29(8): 1546–1552. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283487827
- [33] *Raczak G., Pinna G.D., Maestri R., Daniłowicz-Szymanowicz L.* Different predictive values of electrophysiological testing and autonomic assessment in patients surviving a sustained arrhythmic episode. *Circ J.* 2004; 68(7): 634–638. DOI: 10.1253/circj.68.634
- [34] *Gouveia S., Scotto M.G., Pinna G.D., Maestri R.* Spontaneous baroreceptor reflex sensitivity for risk stratification of heart failure patients: optimal cut-off and age effects *Clinical Science.* 2015; 129: 1163–1172. DOI: 10.1042/CS20150341
- [35] *Toner N., Jenkins G.L., Ackland G.L., et al.* Baroreflex impairment and morbidity after major surgery. *Br J Anaesth.* 2016; 117(3): 324–331. DOI: 10.1093/bja/aew257
- [36] *Wulsin L.R., Horn P.S., Perry J.L., et al.* Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 2443–2448. DOI: 10.1210/jc.2015-1748
- [37] *Cramer L., Hildebrandt B., Kung T., et al.* Cardiovascular function and predictors of exercise capacity in patients with colorectal cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 1310–1319. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.948
- [38] *Hammill B.G., Curtis L.H., Bennett-Guerrero E., et al.* Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008; 108: 559–567. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31816725ef

- [39] Shen F.M., Guan Y.F., Xie H.H., Su D.F. Arterial baroreflex function determines the survival time in lipopolysaccharide-induced shock in rats. *Shock*. 2004; 21: 556–560. DOI: 10.1097/01.shk.0000126647.51109.5c
- [40] Longo W.E., Virgo K.S., Johnson F.E. et al. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43: 83–91. DOI: 10.1007/BF02237249
- [41] Angus D.C., Barnato A.E., Bell D., et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMiSe Investigators. *Intensive Care Med*. 2015; 41: 1549–1560. DOI: 10.1007/s00134-015-3822-1
- [42] Czura C.J., Schultz A., Kaipel M., et al. Vagus nerve stimulation regulates hemostasis in swine. *Shock*. 2010; 33: 608–613. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181cc0183
- [43] Amar D., Fleisher M., Pantuck C.B., et al. Persistent alterations of the autonomic nervous system after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 1998; 89: 30–42. DOI: 10.1097/00000542-199807000-00008
- [44] Ranucci M., Porta A., Bari V., et al. Baroreflex sensitivity and outcomes following coronary surgery. *PLoS One*. 2017; 12(4): e0175008. DOI: 10.1371/journal.pone.0175008
- [45] Smith M.L., Carlson M.D., Thames M.D. Reflex control of the heart and circulation: implications for cardiovascular electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1991; 2: 441–449.
- [46] Landolina M., Mantica M., Pessano P., et al. Impaired baroreflex sensitivity is correlated with hemodynamic deterioration of sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 568–575. DOI: 10.1016/s0735-1097(96)00533-5
- [47] Liotta M., Olsson D., Sartipy U., Holzmann M.J. Minimal changes in postoperative creatinine values and early and late mortality and cardiovascular events after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2014; 113: 70–75. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.09.012
- [48] Pavlov V.A., Tracey K.J. The vagus nerve and the inflammatory reflex — linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8: 743–754. DOI: 10.1038/nrendo.2012.189
- [49] Inoue T., Rosin D.L., Okusa M.D. CAPing inflammation and acute kidney injury. *Kidney Int*. 2016; 90: 462–465. DOI: 10.1016/j.kint.2016.07.009
- [50] Katsube Y., Saro H., Naka M., et al. Decreased baroreflex sensitivity in patients with stable coronary artery disease is correlated with the severity of coronary narrowing. *Am J Cardiol*. 1996; 78: 1007–1010. DOI: 10.1016/s0002-9149(96)00525-5
- [51] Simula S., Laitinen T., Vanninen E., et al. Baroreflex sensitivity in asymptomatic coronary atherosclerosis. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2013; 33: 70–74. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2012.01165.x
- [52] Nielsen R., Nikolajsen L., Kroner K., et al. Pre-operative baroreflex sensitivity and efferent cardiac parasympathetic activity are correlated with post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015; 59: 475–485. DOI: 10.1111/aas.12457
- [53] France C.R., Katz J. Postsurgical pain is attenuated in men with elevated systolic blood pressure. *Pain Res Manage*. 1999; 4: 100–103. DOI: 10.1155/1999/460391
- [54] Pan P.H., Coghill R., Houle T.T., et al. Multifactorial preoperative predictors for postcesarean section pain and analgesic requirement. *Anesthesiology*. 2006; 104: 417–425. DOI: 10.1097/00000542-200603000-00007
- [55] Stirt J.A., Frantz R.A., Gunz E.F., Conolly M.E. Anesthesia, catecholamines, and hemodynamics in autonomic dysfunction. *Anesth Analg*. 1982; 61: 701–704. DOI: 10.1213/00000539-198208000-00016
- [56] Bijker J.B., van Klei W.A., Kappen T.H., et al. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology*. 2007; 107: 213–220. DOI: 10.1097/01.anes.00000270724.40897.8e
- [57] Dorantes Mendez G., Aletti F., Toschi N., et al. Baroreflex sensitivity variations in response to propofol anesthesia: comparison between normotensive and hypertensive patients. *J Clin Monit Comput*. 2013; 27: 417–426. DOI: 10.1007/s10877-012-9426-1
- [58] Huang D., Zhou J., Su D., et al. Variations of perioperative baroreflex sensitivity in hypertensive and normotensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2017; 39(1): 74–79. DOI: 10.1080/10641963.2016.1210624
- [59] Weingarten T.N., Whalen F.X., Warner D.O., et al. Comparison of two ventilatory strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2010; 104(1): 16–22. DOI: 10.1093/bja/aep319
- [60] Bohm S.H., Thamm O.C., von Sandersleben A., et al. Alveolar recruitment strategy and high positive end-expiratory pressure levels do not affect hemodynamics in morbidly obese intravascular volume-loaded patients. *Anesthesia & Analgesia*. 2009; 109(1): 160–163. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a801a3
- [61] Whalen F.X., Gajic O., Thompson G.B., et al. The effects of the alveolar recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on arterial oxygenation during laparoscopic bariatric surgery. *Anesthesia and Analgesia*. 2006; 102(1): 298–305. DOI: 10.1213/01.ane.0000183655.57275.7a
- [62] Hemmes S., Gama de Abreu M., Severgnini P., et al. High versus low positive end expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomized controlled trial. *The Lancet*. 2014; 384 (9942): 495–503. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60416-5.
- [63] Valipour A., Schneider F., Kössler W., et al. Heart rate variability and spontaneous baroreflex sequences in supine healthy volunteers subjected to nasal positive airway pressure. *Journal of Applied Physiology*. 2005; 99(6): 2137–2143. DOI: 10.1152/jappphysiol.00003.2005
- [64] Blevins S.S., Connolly M.J., Carlson D.E. Baroreceptor-mediated compensation for hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure. *Journal of Applied Physiology*. 1999; 86(1): 285–293. DOI: 10.1152/jappl.1999.86.1.285
- [65] Cullen P.M., Turtle M., Prys-Roberts C., et al. Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth Analg*. 1987; 66: 1115–1120.
- [66] Samain E., Marty J., Gauzit R., et al. Effects of propofol on baroreflex control of heart rate and on plasma noradrenaline levels. *Eur J Anaesthesiol*. 1989; 6: 321–326.
- [67] Ebert T.J., Muzi M., Berens R., et al. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology*. 1992; 76: 725–733. DOI: 10.1097/00000542-199205000-00010

- [68] Sato M., Tanaka M., Umehara S., Nishikawa T. Baroreflex control of heart rate during and after propofol infusion in humans. *Br. J. Anaesth.* 2005; 94: 577–581. DOI: 10.1093/bja/aei092
- [69] Kamijo Y., Goto H., Nakazawa K., et al. Arterial baroreflex attenuation during and after continuous propofol infusion. *Can J Anaesth.* 1992; 39: 987–991. DOI: 10.1007/BF03008351
- [70] Bristow J.D., Prys-Roberts C., Fisher A., et al. Effects of anesthesia on baroreflex control of heart rate in man. *Anesthesiology.* 1969; 31(5): 422–428.
- [71] Kotrly K.J., Ebert T.J., Vucins E., et al. Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in Human. *Anesthesiology.* 1984; 60(3): 173–179. DOI: 10.1097/00000542-198403000-00001
- [72] Umehara S., Tanaka M., Nishikawa T. Effects of sevoflurane anesthesia on carotid-cardiac baroreflex responses in Humans. *Anesth Analg.* 2006; 102(1): 38–44. DOI: 10.1213/01.ane.0000183651.10514.9a
- [73] Tanaka M., Nagasaki G., Nishikawa T. Moderate hypothermia depresses arterial baroreflex control of heart rate during, and delays its recovery after, general anesthesia in humans. *Anesthesiology.* 2001; 95: 51–55. DOI: 10.1097/00000542-200107000-00013
- [74] Nagasaki G., Tanaka M., Nishikawa T. The recovery profile of baroreflex control of heart rate after isoflurane or sevoflurane anesthesia in humans. *Anesth Analg.* 2001; 93: 1127–1131. DOI: 10.1097/00000539-200111000-00012
- [75] Zorrilla-Vaca A., Healy R.J., Wu C.L., Grant M.C. Relation between bispectral index measurements of anesthetic depth and postoperative mortality: a meta-analysis of observational studies. *Can J Anesth.* 2017; 64: 597–607. DOI: 10.1007/s12630-017-0872-6
- [76] 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: 1195–1203 DOI: 10.1097/ALN.0b013e31825683dc
- [77] Kertai M., White W., Gan T. Cumulative duration of “triple low” state of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthetic is not associated with increased mortality. *Anesthesiology.* 2014; 121: 18–28. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000281
- [78] Chan M., Cheng B., Lee T., et al. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013; 25: 33–42. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3182712fba
- [79] Abdelmalak B., Bonilla A., Mascha E., et al. Dexamethasone, light anaesthesia, and tight glucose control (DeLiT) randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2013; 111: 209–221. DOI: 10.1093/bja/aet050
- [80] Brown C.H. 4th, Azman A., Gottschalk A., et al. Sedation depth during spinal anesthesia and survival in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Anesth Analg.* 2013; 118: 977–980. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000157
- [81] Short T., Leslie K., Campbell D., et al. A pilot study for a prospective, randomized, double-blind trial of the influence of anesthetic depth on long term outcome. *Anesth Analg.* 2014; 118: 981–986. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000209
- [82] Sieber F., Zakriya K., Gottschalk A., et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85: 18–26. DOI: 10.4065/mcp.2009.0469
- [83] Short T.G., Campbell D., Frampton C., et al. Anaesthetic depth and complications after major surgery: an international, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019; 394(10212): 1907–1914. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32315-3
- [84] Bonnet F., Szekely B., Abhay K., et al. Baroreceptor control after cervical epidural anesthesia in patients undergoing carotid artery surgery. *J Cardiothorac Anesth.* 1989; 3: 418–424. DOI: 10.1016/s0888-6296(89)97411-5
- [85] Takeshima R., Dohi S. Circulatory responses to baroreflexes, Valsalva maneuver, coughing, swallowing, and nasal stimulation during acute cardiac sympathectomy by epidural blockade in awake humans. *Anesthesiology.* 1985; 63: 500–508. DOI: 10.1097/00000542-198511000-00005
- [86] Dohi S., Tsuchida H., Mayumi T. Baroreflex control of heart rate during cardiac sympathectomy by epidural anesthesia in lightly anesthetized humans. *Anesth Analg.* 1983; 62: 815–820.
- [87] Goertz A., Heinrich H., Seeling W. Baroreflex control of heart rate during high thoracic epidural anaesthesia: A randomised clinical trial on anaesthetised humans. *Anaesthesia* 1992; 47: 984–987. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1992.tb03206.x
- [88] Licker M., Spiliopoulos A., Tschopp J.M. Influence of thoracic epidural analgesia on cardiovascular autonomic control after thoracic surgery. *Br J Anaesth.* 2003; 91: 525–531. DOI: 10.1093/bja/aeg212
- [89] Tanaka M., Goyagi T., Kimura T., Nishikawa T. The effects of cervical and lumbar epidural anesthesia on heart rate variability and spontaneous sequence baroreflex sensitivity. *Anesth Analg.* 2004; 99: 924–929. DOI: 10.1213/01.ANE.0000131966.61686.66
- [90] Lipman R.D., Salisbury J.K., Taylor J.A. Spontaneous indices are inconsistent with arterial baroreflex gain. *Hypertension.* 2003; 42: 481–487.