

Закономерности реакций автономной нервной системы на инфузионную нагрузку в комплексе интенсивной терапии у детей: проспективное сравнительное исследованиеК.В. Бударова^{1,2}, А.Н. Шмаков^{1,*2}, Н.Л. Елизарьева^{1,2},
В.Н. Кохно^{1,2}¹ ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия**Реферат**

АКТУАЛЬНОСТЬ. Ведущая роль в стабилизации водно-электролитных нарушений в критических состояниях принадлежит инфузионной терапии. Гемодинамическая стабилизация достигается введением болюсных объемов жидкости, при этом создается высокий риск гиперволемии. Рутинные параметры гемодинамики малоинформативны для глубокого понимания патогенетического ответа на терапию и отсроченно несут прогностическую ценность. Внедрение неинвазивного мониторинга интенсивной терапии актуально у детей, особенно новорожденных. Метод кардиоинтервалографии отличается нозологической неспецифичностью и высокой чувствительностью к клинически неясным нейрогуморальным сдвигам. Динамика индекса напряжения, спектральный анализ позволяют оценивать эффективность проводимой медикаментозной, в том числе и инфузионной, терапии. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Изучить особенности электрофизиологического ответа на объем экстренной регидратации у детей при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено проспективное сравнительное исследование с участием 172 пациентов возрастной группы от 0 до 15 лет. Оперативное лечение было выполнено 62 пациентам, 110 — дети с соматической патологией. Характеристика электрофизиологического ответа на объем экстренной гидратации проведена в межгрупповом и межэтапном сравнении в разных возрастных и нозологических группах. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У новорожденных

Reaction pattern of the autonomic nervous system to the infusion load in the intensive care in children: a prospective comparative studyK.V. Budarova^{1,2}, A.N. Shmakov^{1,*2}, N.L. Elizar'eva^{1,2},
V.N. Kokhno^{1,2}¹ Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia**Abstract**

INTRODUCTION. The leading role in the water and electrolyte balance in critical conditions belongs to infusion therapy. Hemodynamic stabilization is achieved by fluid bolus with risk of hypervolemia. Non-invasive monitoring in ICU is relevant in children. Cardiointervalography is characterized by nosological non-specificity and high sensitivity to neurohumoral changes. The stress index and spectral analysis allow the assessment of therapeutic efficacy. **OBJECTIVES.** To study the features of the electrophysiological response to the emergency rehydrate volume in children upon admission to the intensive care unit. **MATERIALS AND METHODS.** A prospective comparative study was conducted with the participation of 172 patients, the age from 0 to 15 years. There were 71 newborns in the first group (21 surgical cases, 50 somatic ones). The second group enrolled children aged 1 to 15 years, in 40 % of all underwent surgical treatment. The characteristic of the electrophysiological response to the hydration was carried out in an intergroup and interstage comparison in different age and nosological groups. **DISCUSSION.** The autonomic nervous system response to infusion therapy has not been studied in children of different ages. The stress index and frequency analysis reflect the degree of regulatory systems tension and are promising in intensive care monitoring. **RESULTS.** In newborns with sensory block, it was expressed by tachycardia ($p = 0.02$); without block — arterial hypotension ($p = 0.000$) without chronotropic component. The implementation of sympathetic reactions was suppressed in children in the early postoperative period. In children without

с сенсорным блоком симпатическая реакция выражалась значимой тахикардией ($p = 0,02$); без блока — артериальной гипотонией ($p = 0,000$) без хронотропного компонента. У детей старшего возраста в раннем послеоперационном периоде реализация симпатических реакций подавлена. У детей без хирургического лечения объем экстренной инфузии оказал положительный симпатолитический эффект. **Выводы.** В раннем послеоперационном периоде электрофизиологический ответ на болюс-объем инфузии у детей ограничен. Выявлены возрастные особенности реакций на гидратацию у детей с соматической патологией. У детей старшего возраста инфузионная терапия способствует более экономной работе сердечно-сосудистой системы, у новорожденных сопряжена со срывом симпатической адаптации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфузионная терапия, нервная система, гемодинамика, новорожденные, дети

* *Для корреспонденции:* Шмаков Алексей Николаевич — д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный детский анестезиолог-реаниматолог, Новосибирск, Россия; e-mail: alsmakodav@yandex.ru

☑ *Для цитирования:* Бударова К.В., Шмаков А.Н., Елизарьева Н.Л., Кохно В.Н. Закономерности реакций автономной нервной системы на инфузионную нагрузку в комплексе интенсивной терапии у детей: проспективное сравнительное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022;3:133–144. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-3-133-144>

✉ *Поступила:* 24.03.2022

📄 *Принята к печати:* 01.06.2022

📅 *Дата онлайн-публикации:* 29.07.2022

surgical treatment, the volume of infusion had a sympatholytic effect. **CONCLUSIONS.** In the early postoperative period, the electrophysiological response in children was limited. Age-related features of reactions to hydration in children with somatic pathology were revealed. In children, infusion therapy contributed to a cardiovascular economical work; in newborns, it was associated with a breakdown in sympathetic adaptation.

KEYWORDS: infusion therapy, ICU, nervous system, hemodynamics, pediatric

* *For correspondence:* Aleksey N. Shmakov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; e-mail: alsmakodav@yandex.ru

☑ *For citation:* Budarova K.V., Shmakov A.N., Elizar'eva N.L., Kokhno V.N. Reaction pattern of the autonomic nervous system to the infusion load in the intensive care in children: a prospective comparative study. Annals of Critical Care. 2022;3:133–144. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-3-133-144>

✉ *Received:* 24.03.2022

📄 *Accepted:* 01.06.2022

📅 *Published online:* 29.07.2022

DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-133-144

Введение

Гемодинамическая стабильность является целевым ориентиром в терапии критических состояний у детей. Основным терапевтическим инструментом ее обеспечения служит инфузионная терапия (ИТ) [1–4]. Дискуссионными остаются вопросы качественно-количественного состава инфузионных программ, безопасных способов введения сред, комплексной оценки эффективности внутривенного введения растворов в ближайшее и отдаленное время [1, 2]. Волемиическая перегрузка в первые дни пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) остается

высокой [1, 3]. Современные обзоры рассматривают приоритетность рестриктивной стратегии ИТ, направленной на снижение летальности и осложнений [2, 3]. У детей младшего возраста гемодинамические регуляторные механизмы несовершенны, что определяет высокий риск быстрой дезадаптации и перехода в стадию декомпенсации патологического процесса [5, 6]. У новорожденных сердечная деятельность имеет особенности: низкая чувствительность к катехоламинам, слабое развитие β -адренорецепторов, преобладание адренергических механизмов над холинергическими, незрелость барорефлекса. По сравнению со взрослыми новорожденные отличаются не только общим

содержанием воды в организме и долей внеклеточного сектора с большей чувствительностью к потере и избытку жидкости, но и более быстрым межсекторальным перемещением. Любая выраженная дегидратация может осложниться гиповолемией, синдромом низкого сердечного выброса и шоком, особенно у недоношенных детей. Непредсказуемым считается и введение избыточных объемов жидкости [7, 8].

Интраоперационное внутривенное введение жидкости у детей в условиях региональной анестезии имеет свои особенности. По данным сравнительного анализа [9], у детей младшей (1–5 лет) и старшей (6–12 лет) возрастных групп установлено, что типичной гемодинамической реакцией на эпидуральный блок, более выраженной у детей старшего возраста, но успешно корригируемой объемом экстренной регидратации, является незначительное снижение периферического сосудистого сопротивления и артериального давления без значимого изменения сердечного выброса. Артериальная гипотензия редко сопровождается эпидуральными блокадами у новорожденных и детей младшего возраста, что снижает потребность в предварительном увеличении преднагрузки [10]. В некоторых работах гемодинамическая стабильность объясняется незрелостью автономной симпатической системы, более низким уровнем периферического сосудистого сопротивления и меньшим объемом крови, депонируемой в нижних конечностях [8, 11, 12].

Неинвазивный мониторинг жизненно важных функций не позволяет однозначно интерпретировать сдвиги показателей гемодинамики: у детей инвазивные методы контроля резко ограничены. Исследования variability сердечного ритма как индикатора вегетативного ответа организма на стресс-факторы (боль, травма, психоэмоциональное перенапряжение, гипо-, гипervолемия, инфекционный процесс) сохраняют актуальность. Рассматривается возможность использования данных кардиоинтервалограмм для динамического мониторинга эффективности медикаментозной терапии у пациентов в критических состояниях как метода интра- и послеоперационного контроля в разных возрастных категориях [13, 14].

Цель исследования. Изучить особенности электрофизиологического ответа на объем экстренной регидратации у детей при поступлении в ОРИТ.

Материалы и методы

Проведено проспективное сравнительное исследование на базе детского отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (ГНОКБ). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НСО ГНОКБ, протокол № 1 от 09.03.2021.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 1 сут до 15 лет соматического или хирургического профиля, находившиеся в ОРИТ первые 2 ч от момента поступления, нуждавшиеся в проведении интенсивной терапии, обеспечении послеоперационного периода в условиях регионального обезболевания. Критерии исключения: пациенты с досуточной летальностью, рефрактерным шоком, наличием абсолютных противопоказаний к экстренной регидратации. Генеральная совокупность исследовательской выборки составила 172 пациента.

Дети были разделены на две группы по возрастному критерию, и каждая из них — на две подгруппы в зависимости от наличия хирургического вмешательства.

Первая группа представлена новорожденными ($n = 71$), которым в 30 % случаев ($n = 21$) было выполнено оперативное лечение с продленной эпидуральной анальгезией (ПЭА) в раннем послеоперационном периоде ропивакаинном 0,2 % из расчета 0,2 мг/кг/ч. По нозологии: высокая кишечная непроходимость — 55 %, низкая — 30 %, гастрошизис — 15 %. Новорожденные ($n = 50$) поступали в ОРИТ с патологией, не требующей экстренной и неотложной хирургической коррекции, с моноорганный дисфункцией в раннем неонатальном периоде: реализация внутриутробной инфекции (пневмония, энтероколит II а–b стадии по Walsh и Kliegman (1987)) — 47 %, асфиксия — 16 %, гипербилирубинемия — 14 %, геморрагическая болезнь — 6 %, другие — 17 %. Возраст и масса тела исследуемых в подгруппах сопоставимы: соматическая — 7 (5–20) дней и хирургическая — 7 (4–13) дней, $p = 0,64$. Масса тела: 2,96 (2,53–3,35) кг и 2,72 (2,2–3,38) кг, $p = 0,73$. Более 70 % детей — со сроком гестации > 36 нед.

Во **вторую группу** ($n = 101$) включили детей от 1 года до 15 лет, которым в 40 % ($n = 41$) случаев выполнено хирургическое лечение с идентичной формой обезболевания (инфузия ропивакаина 0,2 % из расчета 0,4 мг/кг/ч). Нозологическая характеристика подгруппы: обтурационная кишечная непроходимость — 10 %, осложненные формы аппендицита — 15 %, образования брюшной полости и забрюшинного пространства, органов малого таза — 29 %, странгуляционная кишечная непроходимость — 12 %, ортопедическая патология — 24 %, другое (урология, гинекология) — 10 %. У 60 пациентов соматическая патология (сахарный диабет 1-го типа — 12 %, инородное тело пищевода — 10 %, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — 7 %, осложненная пневмония — 31 %, панкреатит — 5 %, другое — 53 %) характеризовалась моноорганный дисфункцией. Возрастных отличий подгрупп не выявлено: соматическая — 3 (2–9) года и хирургическая — 6 (2–11) лет, $p = 0,78$; доли детей в возрасте 1 года в группах составили 24 и 20 % соответственно.

Исследование вегетативного статуса проводилось методом кардиоинтервалографии (КИГ), представляющей собой комплекс беспроводного мониторинга электрофизиологических сигналов «Колибри» («Нейротех», Таганрог, РФ). Сбор данных выполнен методом скрининг-обзора кратковременных периодических вариаций [6]. Анализировали выборку из 500 RR-интервалов, полученную при 5–10-минутной записи электрокардиограммы в состоянии покоя пациента. Регистрация показателей КИГ у всех исследуемых выполнена в первые 2 ч при поступлении: до проведения экстренной регидратации в объеме 10 мл/кг за 1 ч изотонического ионного раствора (стерофундин изо) (этап 1), через 1 ч после инфузии раствора (этап 2). Показанием к регидратационной терапии у детей с соматической патологией были клинико-лабораторные признаки эксикоза I–II степени (тахикардия, снижение темпа диуреза с развитием олигоурии, сухость слизистых оболочек, жажда у детей старшего возраста, потеря массы тела, гемоконцентрация с учетом возрастных границ). В хирургической группе инфузионная коррекция патологических потерь (преимущественно потери через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)) продолжалась в послеоперационном периоде во избежание перегрузки объемом малого круга кровообращения. Причины дегидратации в хирургической группе представлены имеющимися патологическими потерями через верхние отделы ЖКТ при острой хирургической патологии, парезом кишечника на фоне врожденной патологии ЖКТ, энтероколита II а–b стадии по Walsh и Kliegman (1987) у новорожденных. Анестезиологическое обеспечение хирургического лечения: индукция анестезии севофлураном с переходом на поддерживающую концентрацию севофлурана в кислороде (1%), фентанилом в дозах от 5 до 8 мкг/кг/ч; во всех случаях дополнительный сенсорный блок методом эпидуральной анальгезии со скоростью инфузии 0,2–0,4 мг/кг/ч (в зависимости от возраста). Объем интраоперационной инфузии составлял 10 мл/кг/ч солевого раствора.

В исследование были включены параметры неинвазивного мониторинга гемодинамики: частота сердечных сокращений (ЧСС); среднее артериальное давление (САД); параметры КИГ: индекс напряжения (ИН), показатель активности процессов регуляции (ПАПР); амплитуда моды (aMo) — доля наиболее часто встречающегося кардиоинтервала; мощности спектров: очень низкочастотного (VLF), низкочастотного (LF), высокочастотного (HF) компонентов, индекс централизации (IC, $IC = (HF+LF)/VLF$).

Статистический анализ

С учетом несоответствия данных закону нормального распределения (критерий Шапиро—Уилка) обработка материала проведена методами непараметрической статистики. Результаты представлены в виде медианы

(Me), нижнего (Q25) и верхнего (Q75) квартилей. Для межгрупповых сравнений количественных переменных использован критерий Манна—Уитни; в межэтапном сравнении на этапах до/после использовался критерий Уилкоксона. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Статистические и частотные данные кардиоинтервалограммы у новорожденных на 1-м этапе исследования статистически не отличались в межгрупповом сравнении (рис. 1).

Отличие ЧСС и САД статистически подтверждено ($p = 0,009$ и $p = 0,000$ соответственно), но клинически укладывается в стресс-допустимые возрастные границы. Определен исходно высокий уровень симпатикотонии и доминирование центрального контура регуляции ритма сердца. Действие триггеров (операционная травма, исходный болевой синдром, риск срыва процессов адаптации) характеризовалось неспецифической картиной напряжения регуляторного ответа вегетативной нервной системы.

Во второй группе исследуемых на этапе 1 выявлено статистическое отличие всех показателей (рис. 2).

Уровень перенапряжения регуляторных систем отмечен у детей с соматической патологией. Преобладание активности центральных механизмов регуляции над автономными объясняется срывом адаптации в рамках течения основного заболевания и уровнем возрастной осознанности происходящего. Показатели активности симпатического звена регуляции значительно ниже у детей в раннем послеоперационном периоде вследствие остаточного влияния общей анестезии. Сопоставимость нормальной доли спектральных волн низкой частоты двух подгрупп характеризует удовлетворительное состояние системы регуляции сосудистого тонуса (рис. 3). Индикатор вагусной активности (HF) относительно подавлен в хирургической группе.

Сопоставимость нормальной доли спектральных волн низкой частоты двух подгрупп характеризует удовлетворительное состояние системы регуляции сосудистого тонуса (LF). Диапазон осциллятора объемной регуляции (HF) значительно выражен у детей после перенесенного оперативного лечения ($p = 0,000$). Увеличение общего спектра за счет перегрузки HF определило значимый рост IC при снижении VLF. В группе новорожденных активность и соотношение частот значимо не отличались.

Результаты внутригруппового сравнения на этапах до/после экстренной регидратации в группе новорожденных выявили симпатолитический эффект болюс-объема, но без статистической значимости (в соматической подгруппе: $ИН_1 = 532$ (297–1301) – $ИН_2 = 537$ (299–854),

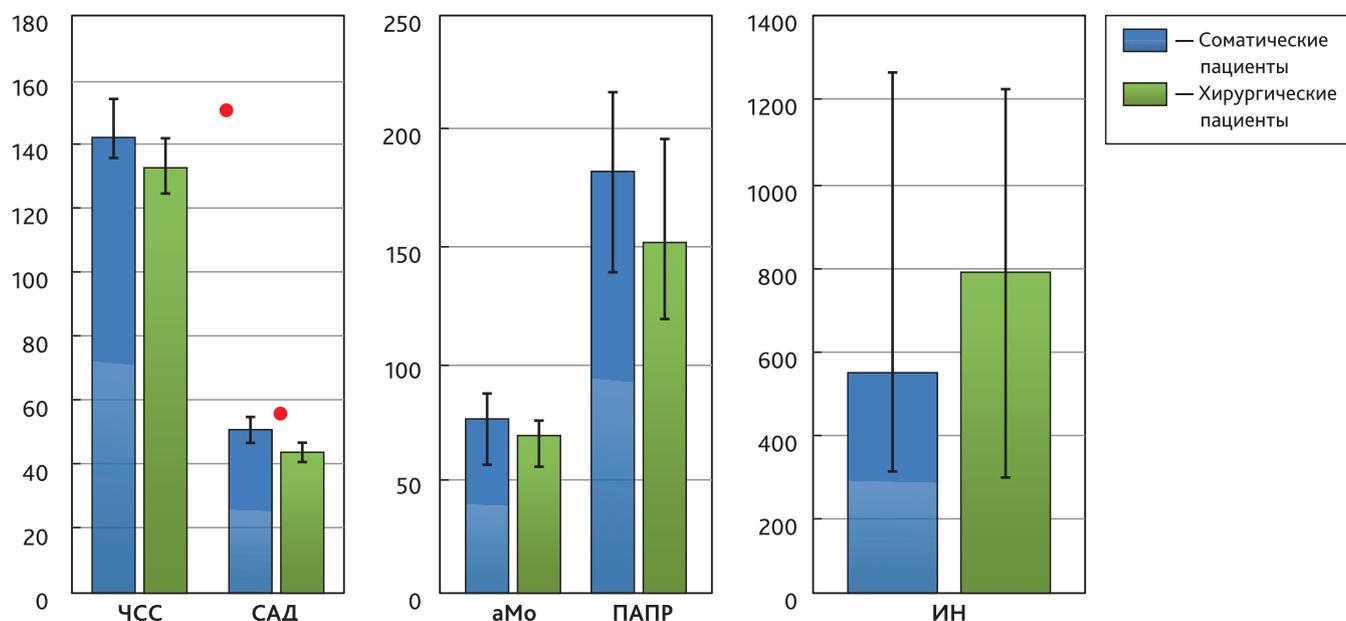


Рис. 1. Результаты кардиоинтервалографии и показатели гемодинамики в группе новорожденных при поступлении
 аМо — доля наиболее часто встречающегося кардиоинтервала (%); ИН — индекс напряжения (усл. ед.); ПАПР — показатель активности процессов регуляции (усл. ед.); САД — среднее артериальное давление (мм рт. ст.); ЧСС — частота сердечных сокращений (циклы/мин).
 * Критерий Манна—Уитни [15].

Fig. 1. Results of CIG and hemodynamic parameters in the group of newborns at admission
 аМо — the proportion of the most common cardio interval (%); ИН — stress index (unit); ПАПР — an indicator of the activity of regulatory processes (unit); САД — mean arterial pressure (mm Hg); ЧСС — heart rate (cycles/min).
 * Mann—Whitney test [15].

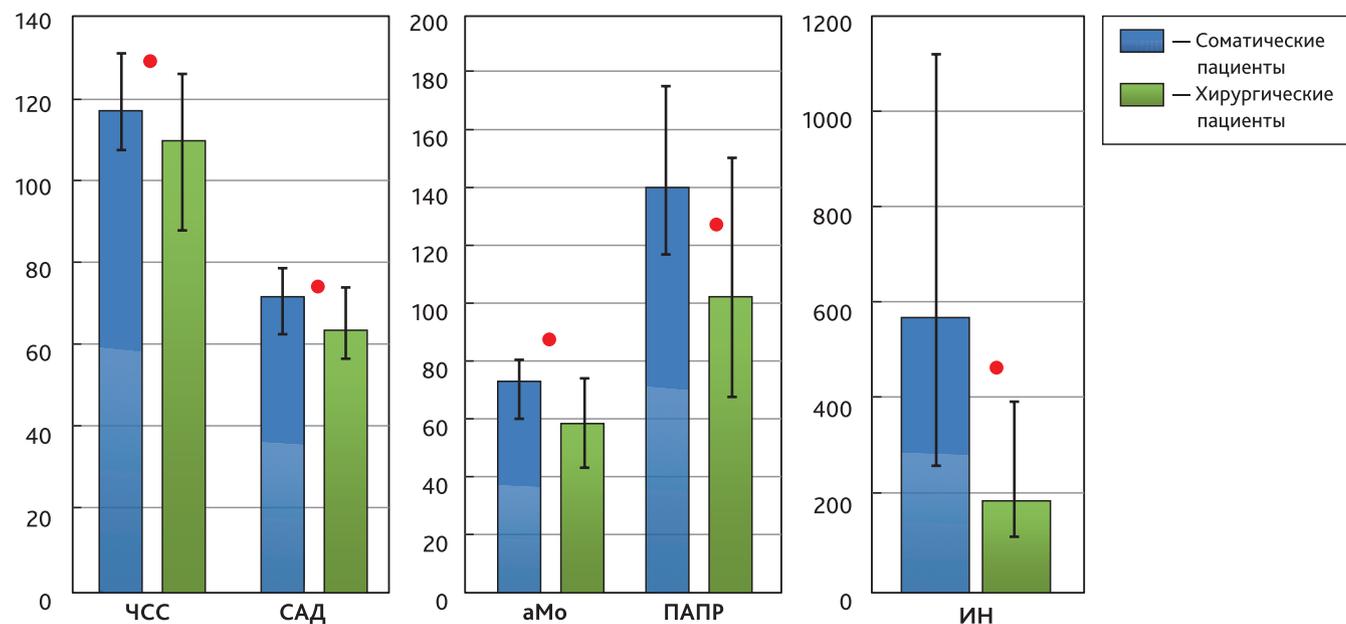


Рис. 2. Результаты кардиоинтервалографии и показатели гемодинамики в группе детей при поступлении
 аМо — доля наиболее часто встречающегося кардиоинтервала (%); ИН — индекс напряжения (усл. ед.); ПАПР — показатель активности процессов регуляции (усл. ед.); САД — среднее артериальное давление (мм рт. ст.); ЧСС — частота сердечных сокращений (циклы/мин).
 * Критерий Манна—Уитни [15].

Fig. 2. CIG results and hemodynamic parameters in the group of children at admission
 аМо — the proportion of the most common cardio interval (%); ИН — stress index (unit); ПАПР — an indicator of the activity of regulatory processes (unit); САД — mean arterial pressure (mm Hg); ЧСС — heart rate (cycles/min).
 * Mann—Whitney test [15].

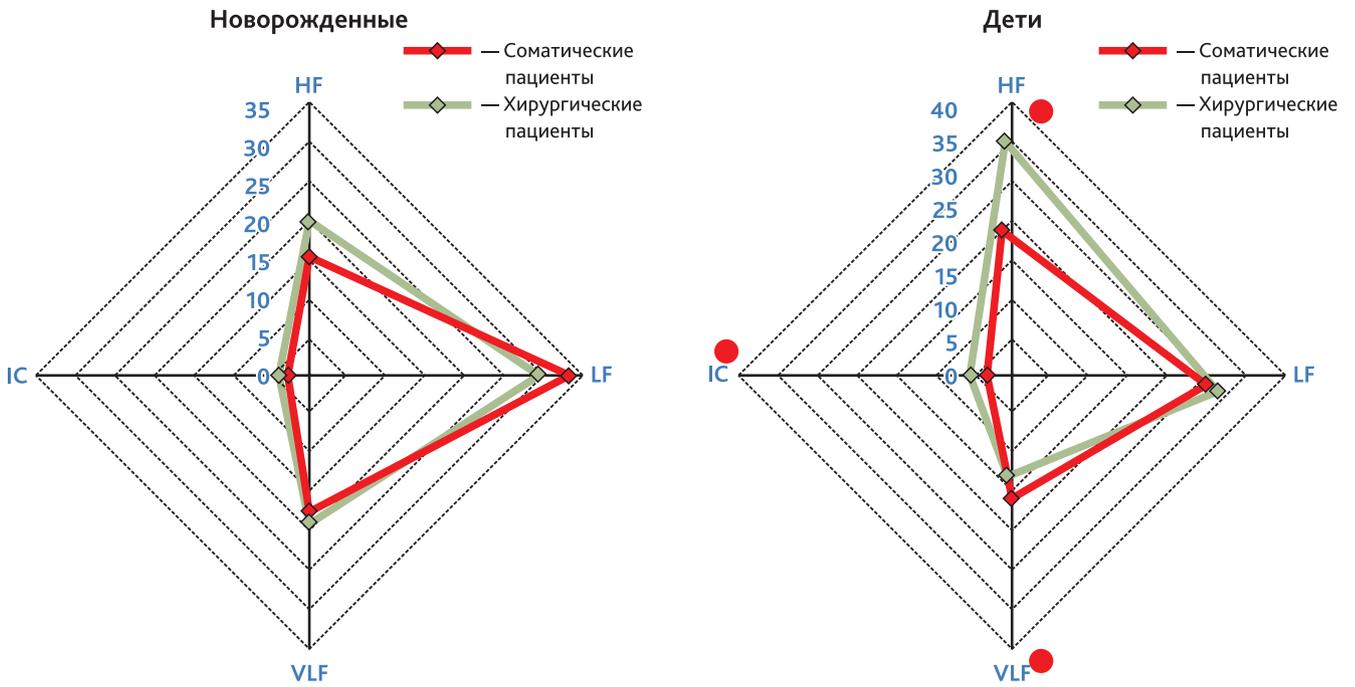


Рис. 3. Спектральные показатели сердечного ритма в двух группах при поступлении

HF — мощность спектра высокочастотного компонента; IC — индекс централизации; LF — мощность спектра низкочастотного компонента; VLF — мощность спектра очень низких частот.

* Критерий Манна—Уитни [15].

Fig. 3. Spectral indicators of heart rate in two groups at admission

HF — the power of the spectrum of the high-frequency component; IC — centralization index; LF — the power of the spectrum of the low-frequency component; VLF — the power of the spectrum of the very low-frequency component.

* Mann—Whitney test [15].

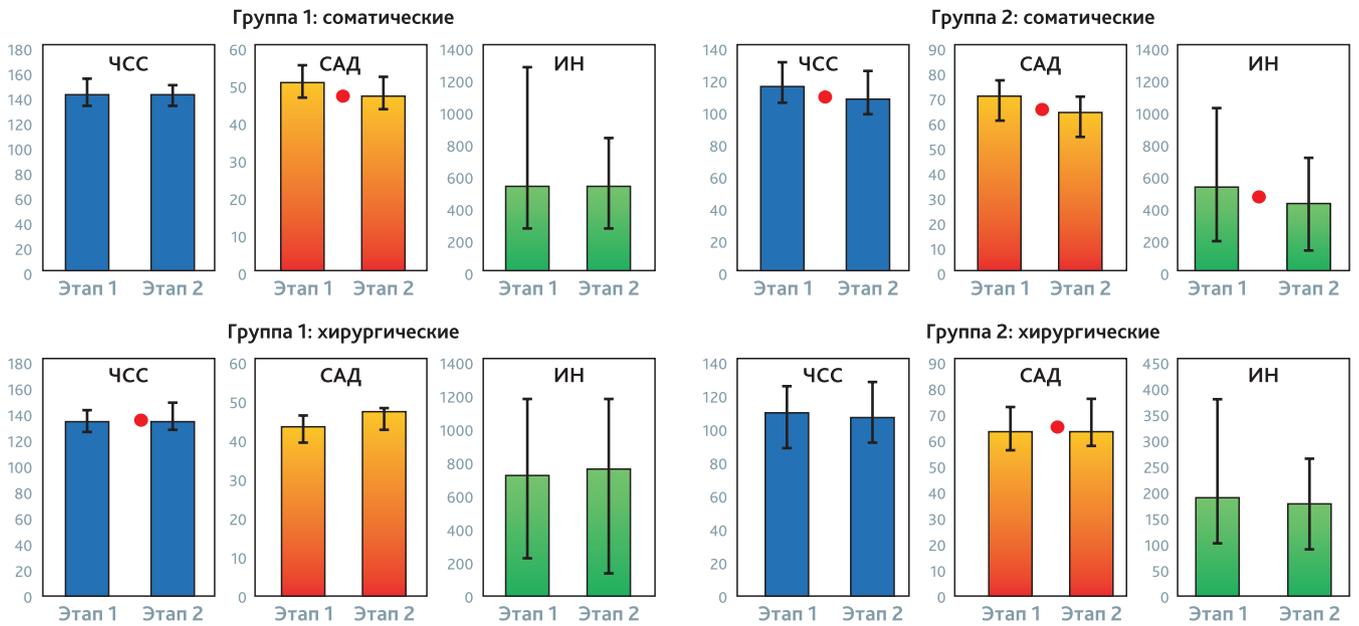


Рис. 4. Показатели гемодинамики в подгруппах 1-й и 2-й групп на этапах до регидратации / после регидратации

ИН — индекс напряжения (усл. ед.); САД — среднее артериальное давление (мм рт. ст.); ЧСС — частота сердечных сокращений (циклы/мин).

* Критерий Уилкоксона [16].

Fig. 4. Hemodynamic parameters in subgroups of groups 1 and 2 at the stages before and after rehydration

ИН — heart rate (cycles/min); САД — mean arterial pressure (mm Hg); ЧСС — stress index (unit).

* Wilcoxon criterio [16].

$p = 0,057$; в хирургической подгруппе: $ИН_1 = 766$ (276–1265) – $ИН_2 = 629236$ (122–1009), $p = 0,741$) (рис. 4). В соматической подгруппе объем внутривенной инфузии определил значимое снижение среднего артериального давления ($p = 0,000$). При наличии эпидурального блока реакция на объем инфузии была представлена тенденцией повышения САД и значимым ростом ЧСС. Новорожденные с соматической патологией на объем инфузии отреагировали снижением доли высоких частот, в хирургической подгруппе изменений не отмечено. У детей без ПЭА выявлено значимое повышение активности волн низких частот, в подгруппе после хирургического вмешательства динамика не подтверждена (рис. 5–8).

У новорожденных без седации и анальгезии отмечен разнонаправленный ответ на болюс-инфузии. При снижении амплитуды моды RR-интервала и роста вариационного размаха отмечен рост индекса напряжения, подавление высоких частот дыхательного контура при отсутствии реакции со стороны ЧСС. У детей в соматической подгруппе в 62–72% случаев обнаружено прямое подавляющее влияние регидратации на уровень адренергии, выраженное в снижении амплитуды моды, индекса напряжения ($p = 0,001$), вегетативного равновесия,

показателя активности регуляторных процессов и вегетативного показателя ритма. Болюс инфузии оказал влияние на активность вазомоторного центра, косвенно отразившееся в росте доли низких частот ($p = 0,037$). Проведенный волевический болюс у детей в раннем послеоперационном периоде на фоне региональной анальгезии выявил гемодинамическую рефрактерность с сохранением уровня умеренной симпатикотонии с незначимым снижением показателей и индексов.

Обсуждение

В первую неделю жизни новорожденные отличаются гемодинамической перестройкой кругов кровообращения, имеют незрелые рефлекторные афферентные и эфферентные пути регуляции, низкую чувствительность рецепторных зон, высокую долю внеклеточного водного сектора [3, 6, 7]. Нейровегетативный ответ на преднагрузку или постнагрузку у этой категории пациентов отличается непредсказуемостью и изучен ограниченно. Полученные результаты проведенного исследования показали, что новорожденные после операционного стресса

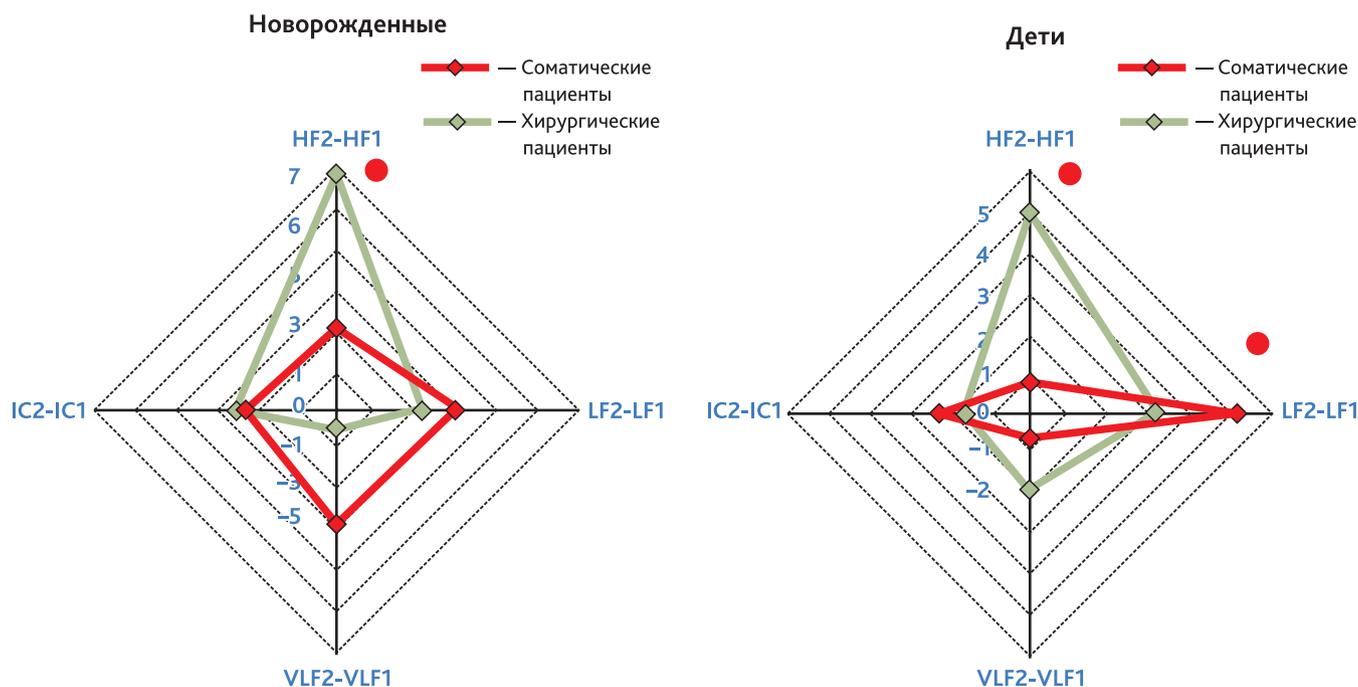


Рис. 5. Спектральные показатели сердечного ритма в подгруппах 1-й и 2-й групп на этапах до регидратации / после регидратации HF — мощность спектра высокочастотного компонента; IC — индекс централизации; LF — мощность спектра низкочастотного компонента; VLF — мощность спектра очень низких частот.

* Критерий Уилкоксона [16].

Fig. 5. Spectral indicators of heart rate in subgroups of groups 1 and 2 at the stages before and after rehydration

HF — the power of the spectrum of the high-frequency component; IC — centralization index; LF — the power of the spectrum of the low-frequency component; VLF — the power of the spectrum of the very low-frequency component.

* Wilcoxon criterion [16].

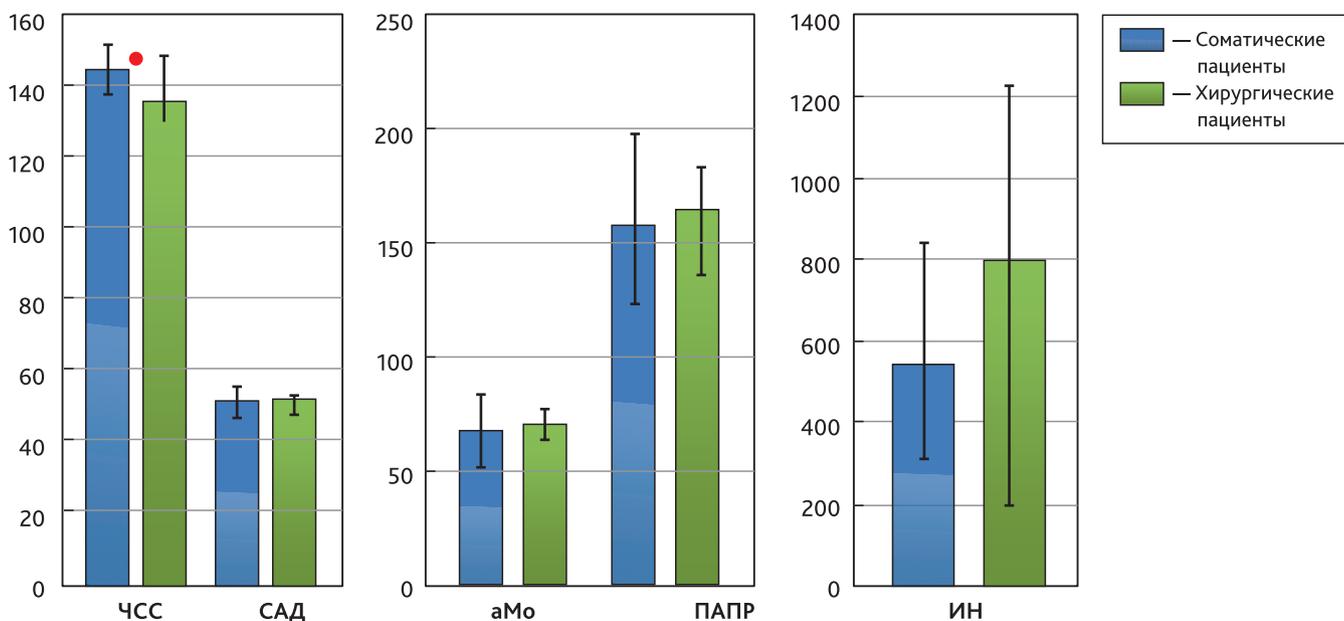


Рис. 6. Результаты кардиоинтервалографии и показатели гемодинамики в группе «новорожденные» после регидратации аМо — доля наиболее часто встречающегося кардиоинтервала (%); ИН — индекс напряжения (усл. ед.); ПАПР — показатель активности процессов регуляции (усл. ед.); САД — среднее артериальное давление (мм рт. ст.); ЧСС — частота сердечных сокращений (циклы/мин). * Критерий Манна—Уитни [15].

Fig. 6. Results of CIG and hemodynamic parameters in the group of newborns after rehydration аМо — the proportion of the most common cardio interval (%); ИН — stress index (unit); ПАПР — an indicator of the activity of regulatory processes (unit); САД — mean arterial pressure (mm Hg); ЧСС — heart rate (cycles/min). * Mann—Whitney test [15].

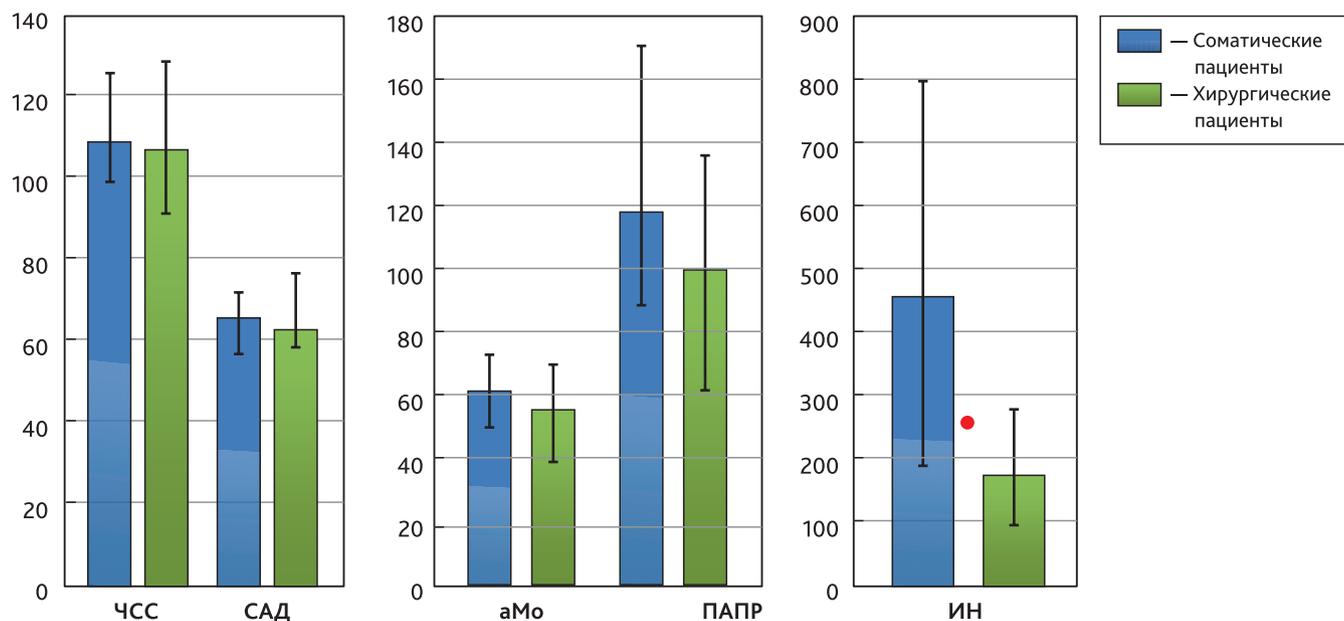


Рис. 7. Результаты кардиоинтервалографии и показатели гемодинамики в группе «дети» после регидратации аМо — доля наиболее часто встречающегося кардиоинтервала (%); ИН — индекс напряжения (усл. ед.); ПАПР — показатель активности процессов регуляции (усл. ед.); САД — среднее артериальное давление (мм рт. ст.); ЧСС — частота сердечных сокращений (циклы/мин). * Критерий Манна—Уитни [15].

Fig. 7. CIG results and hemodynamic parameters in the group of children after rehydration аМо — the proportion of the most common cardio interval (%); ИН — stress index (unit); ПАПР — an indicator of the activity of regulatory processes (unit); САД — mean arterial pressure (mm Hg); ЧСС — heart rate (cycles/min). * Mann—Whitney test [15].

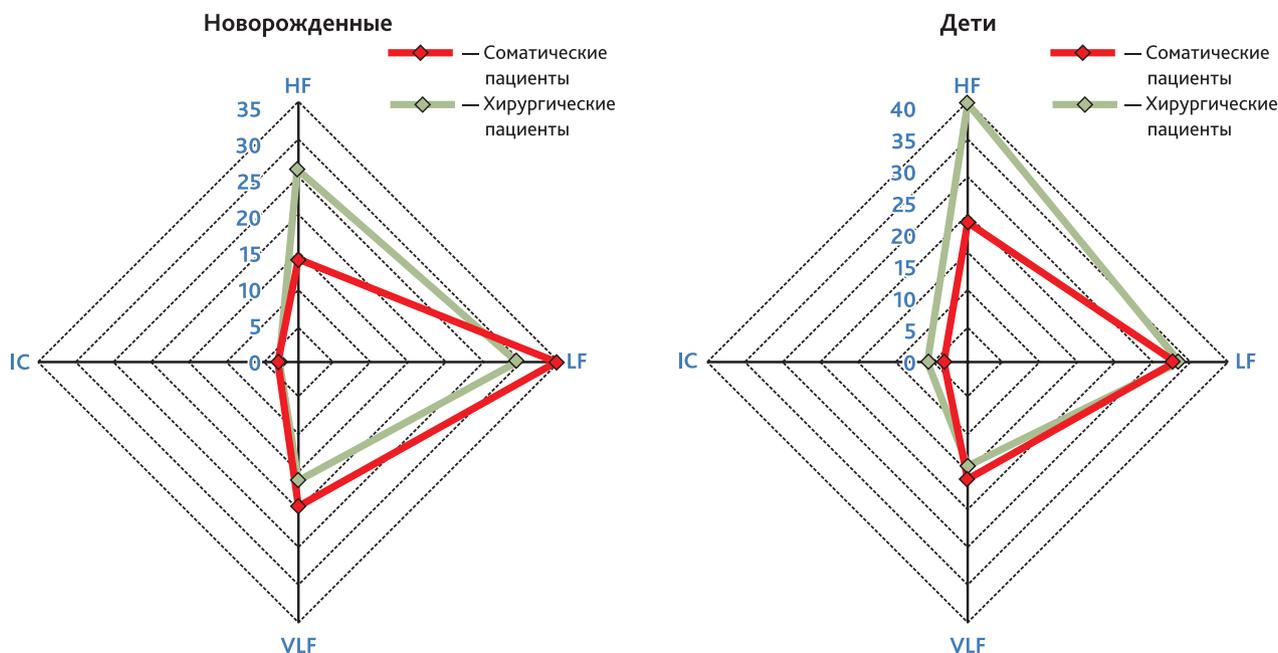


Рис. 8. Спектральные показатели сердечного ритма в двух группах после регидратации
 HF — мощность спектра высокочастотного компонента; IC — индекс централизации; LF — мощность спектра низкочастотного компонента; VLF — мощность спектра очень низких частот.

* Критерий Манна—Уитни [15].

Fig. 8. Spectral indicators of heart rate in two groups after rehydration

HF — the power of the spectrum of the high-frequency component; IC — centralization index; LF — the power of the spectrum of the low-frequency component; VLF — the power of the spectrum of the very low-frequency component.

* Mann—Whitney test [15].

имеют клиническую картину несоответствия стабильности рутинных показателей гемодинамики с уровнем симпатикотонии. В результате выявлено клиническое несоответствие между стабильностью рутинных показателей гемодинамики и симпатикотонией у новорожденных в послеоперационном периоде. Физиологически это состояние интерпретируется как «защитная реакция», ноцицептивные волокна депрессорного типа рефлекторно оказывают сдерживающее влияние на симпатическую систему [14, 17, 18]. Однако новорожденные с преобладанием кардиальных адренергических механизмов регуляции над холинергическими имеют низкую чувствительность миокарда к катехоламинам из-за слабого развития β -адренорецепторов. Адреналин не влияет на сердце новорожденного, но действует парадоксально, уменьшая ЧСС. У новорожденных возможна рефлекторная регуляция сердечной деятельности, но проявления выражены слабо и непостоянно [14, 19]. Данные кардиоинтервалографии и частотного анализа достоверно не отличались в двух подгруппах. Компоненты спектрального анализа и статистические показатели КИГ были сходны в 1-й группе. Реакция на объем инфузии (этапы 1–2) различалась в подгруппах: у новорожденных с регионарной блокадой она манифестировала выраженной тахикардией ($p = 0,02$) со стабильными

САД и КИГ (рефлекс Бейнбриджа объясняли возбуждением рецепторов растяжения предсердий); у новорожденных без ЭА гемодинамический ответ был представлен снижением САД ($p = 0,000$) без хронотропного компонента, снижением активности объемного компонента (достоверное снижение доли HF, $p = 0,032$). Выявлен симпатолитический эффект (снижение стресс-индекса) инфузионного болюса, но его значимость не подтвердилась ($p = 0,057$). Нет исследований реакции вегетативной нервной системы на инфузионную терапию у новорожденных; невозможно сравнить полученные результаты. В подгруппах детей на 1-м этапе показатели вариабельности сердечного ритма достоверно различались ($p < 0,05$). Симпатические реакции у детей были угнетены, стрессовая симпатикотония была умеренной, показатели были близки к балансу вегетативной нервной системы (ИН, ПАПР, аМо) в раннем послеоперационном периоде. Дополнительный болюс гидратации интраоперационным объемом не способствовал перенапряжению вегетативной регуляции при общей анестезии с регионарной блокадой. Перераспределение объемов инфузионной терапии (физиологических растворов) при снижении тонуса сосудов реализовывалось за счет обратной связи барорецепторной системы и сосудодвигательного центра продолговатого мозга [14, 18, 20], что

клинически объясняло изолированное снижение САД ($p = 0,001$) только у детей. У детей соматической подгруппы сочетание стрессовых факторов: страха, боли, обезвоживания реализовывалось через снижение вариабельности сердечного ритма, переходящее на стабилизирующий эффект централизации сердечно-сосудистой системы при перенапряжении. Известно, что СИ отражает степень напряжения регуляторных систем, а ОНЧ-компонент спектра характеризует симпатическую активность вегетативной нервной системы и отражает влияние надсегментарного регуляторного уровня, корковое психоэмоциональное и функциональное состояние, а также является чувствительным индикатором энергодефицитного состояния [18, 20, 21]. Шлыка Н.И. (1991), Гуштурова И.В. (1994) показали, что кровообращение у детей 6–7 лет с центральной регуляцией сердечного ритма характеризовалось менее экономичным режимом покоя сердца по сравнению со сверстниками при умеренной вегетативной регуляции. В норме вагусная активность является основным компонентом высокочастотного компонента и хорошо отражается показателем HF% (норма — 35–50 % от общей мощности спектра) [5, 20]. Снижение этой доли в спектре свидетельствует о смещении вегетативного баланса в сторону преобладания центральной регуляции. В соматической подгруппе отмечено значительное угнетение волн высокого спектра (дыхательных волн) при стабильности низкой частоты. Временно снижен объем левых отделов сердца, сердечный выброс, что соответственно вызывает стимуляцию барорецепторов [14]. Через час после инфузии отмечено смещение индексов КИГ в сторону снижения активности симпатического звена, появления вариабельности сердечного ритма при росте тонуса низких волн (сосудодвигательные волны, или волны Майера) ($LF = 0,037$). Они возникают главным образом из-за колебания активности барорецепторных механизмов. При этом повышение артериального давления возбуждает барорецепторы, приводя к торможению симпатических нервных центров и снижению давления через несколько секунд. Уменьшение стимуляции барорецепторов определяет рост активности сосудодвигательного центра, что опять ведет к повышению артериального давления, причем не мгновенно, а через несколько секунд [15]. При созревании систем регуляции сосудистого тонуса и насосной функции сердца инфузионная терапия способствует более экономной работе сердечно-сосудистой системы у детей старшего возраста, но у новорожденных сопряжена со срывом симпатической адаптации. В неонатальном периоде высокие объемы регидратации рассматриваются нами как стресс-фактор. Проведение болюс-инфузии патогенетически обосновано под кон-

тролем маркеров, чувствительных к выявлению скрытой сердечной недостаточности и гипervолемическому статусу, при мониторинге нейровегетативного статуса, а именно: можно предположить, что перспективным маркером окажется натрийуретический пептид В-типа.

Заключение

У новорожденных в тяжелом состоянии вариабельность сердечного ритма подавлена, гипersимпатическая активность и доминирование центрального контура регуляции сердечного ритма не привязаны к нозологической стратификации. Независимо от возраста, ответ вегетативной нервной системы на болюс-объем в условиях эпидурального блока ограничен, при этом отмечены особенности реакций: у новорожденных — нарастание тахикардии, у детей старшего возраста — рост артериального давления. Клинически яркий симпатолитический эффект на инфузию достигнут у детей старшего возраста, не требующих оперативного лечения, за счет стимуляции объемом барорефлекторного компонента. У новорожденных с соматической патологией регидратационная терапия оказывает депрессорный эффект со снижением активности объемного регулятора, что расценено нами как неблагоприятные маркеры гемодинамической нестабильности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Этическое утверждение. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НСО «Государственной Новосибирской областной клинической больницы», Новосибирск, Россия (протокол № 1 от 09.03.2021).

Ethics approval. This study was approved by the local Ethical Committee of Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia (reference number: 1-09.03.2021).

ORCID авторов:

Бударова К.В. — 0000-0002-9265-978X

Шмаков А.Н. — 0000-0002-6214-3897

Елизарьева Н.Л. — 0000-0002-0852-0372

Кохно В.Н. — 0000-0002-5965-2594

Литература/References

- [1] Черний В.И. Актуальные аспекты инфузионной терапии. Медицина неотложных состояний. 2015; 3(66): 43–53. [Cherniy V.I. Actual aspects of infusion therapy. Emergency Medicine. 2015; 3(66): 43–53. (In Russ)]
- [2] Йовенко И.А., Царев А.В., Кузьмова Е.А., и др. Клиническая физиология и клиническая фармакология современной инфузионной терапии циркуляторного шока (обзор литературы). Медицина неотложных состояний. 2018; 5: 52–65. [Yovenko I.A., Tsarev A.V., Kuz'mova Ye. A., et al. Clinical physiology and clinical pharmacology of modern infusion therapy of circulatory shock (literature review). Emergency Medicine. 2018; 5: 52–65. (In Russ)]
- [3] Прометной Д.В., Александрович Ю.С., Пшениснгов К.В. Перегрузка жидкостью как предиктор летального исхода у детей в критическом состоянии. Общая реаниматология. 2019; 15(1): 12–26. DOI: 10.15360/1813–9779-2019-1-12–26 [Prometnoi D.V., Aleksandrovich Yu.S., Pshenisniov K.V. Fluid overload as a predictor of lethal outcome in critically-ill children. General Reanimatology. 2019; 15(1): 12–26. DOI: 10.15360/1813–9779-2019-1-12–26 (In Russ)]
- [4] Aya H.D., Rhodes A., Chis Ster I., et al. Hemodynamic effect of different doses of fluids for a fluid challenge: a quasi-randomized controlled study. Crit. Care Med. 2017; 45(2): 161–8.
- [5] Чиркова О.Ю., Хаспекова Н.Б., Чечельницкая С.М., Атаманов В.В. Спектральный анализ ритма сердца в оценке вегетативного статуса у детей. Школа здоровья. 1999; 6(1): 90–101. [Chirkova O.Yu., Khaspekova N.B., Chechel'nitskaya S.M., Atamanov V.V. Spectral analysis of heart rate in assessing the vegetative status in children. Shkola zdorov'ya. 1999; 6(1): 90–101. (In Russ)]
- [6] Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force European Society of cardiology and the North American Society of pacing and Electrophysiology. European Heart Journal. 1996; 17(3): 354–81.
- [7] Степанова О.А. Поддержание водно-электролитного баланса у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Вестник современной клинической медицины. 2016; 9(2): 85–92. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(2).85–92 [Stepanova O.A. Maintenance of fluid and electrolyte balance in preterm infants with very low and extremely low body weight. Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9(2): 85–92. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(2).85–92 (In Russ)]
- [8] Александрович Ю.С. Интенсивная терапия новорожденных / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснгов. СПб.: Изд-во Н–Л. 2013; 672 с. [Aleksandrovich Yu.S. Intensive care of newborns / Yu.S. Aleksandrovich, K.V. Pshenisniov. St. Petersburg: Publishing house N-L. 2013; 672 p. (In Russ)]
- [9] Ледайкин В.И., Пятаев Н.А. Влияние эпидуральной анальгезии на гемодинамику и маркеры стресса при ортопедических операциях у детей. Общая реаниматология. 2011; 7(3): 27–31. [Ledaykin V.I., Pyataev N.A. Effect of epidural analgesia on hemodynamics and stress markers during orthopedic surgery in children. General resuscitation. 2011; 7(3): 27–31. (In Russ)]
- [10] Заболотский Д.В., Корячкин В.А. Ребенок и регионарная анестезия — зачем? куда? и как? Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2016; 10(4): 243–53. DOI: 10.18821/1993–6508-2016-10-4–243-253 [Zabolotskii D.V., Koryachkin V.A. Child and regional anesthesia — What for? Where? And how? Regional Anesthesia and Acute Pain Management. 2016; 10(4): 243–53. DOI: 10.18821/1993–6508-2016-10-4–243-253 (In Russ)]
- [11] Sichkar I.Yu., Afukov I.I. Epidural anesthesia in newborns and infants with surgical diseases. Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation. 2015; 5(2): 47–54. (In Russ)
- [12] Ражев С.В., Степаненко С.М., Сидоров В.А. и др. Этюды регионарной анестезии у детей. 2001; 192 с. DOI: 10.17816/psaic157 [Razhev S.V., Stepanenko S.M., Sidorov V.A., et al. Study of regional anesthesia in children. 2001; 192 p. DOI: 10.17816/psaic157 (In Russ)]
- [13] Девайкин Е.В., Свалов А.И. Состояние центральной гемодинамики и вегетативного статуса при спинальной анестезии у детей раннего возраста. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2010; 4(2): 25–31. [Devaykin Ye.V., Svalov A.I. The state of central hemodynamics and vegetative status during spinal anesthesia in young children. Regional Anesthesia and Acute Pain Management. 2010; 4(2): 25–31. (In Russ)]
- [14] Хмельницкий И.В., Горбачев В.И., Горбачева С.М. Оценка вариабельности ритма сердца в анестезиологической практике. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016; 13(1); 53–8. DOI: 10.21292/2078–5658-2016-13-1–53-8 [Khmel'nitskiy I.V., Gorbachev V.I., Gorbacheva S.M. Evaluation of the heart rate rhythm variability in anesthesiological practice. Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2016; 13(1); 53–8. DOI: 10.21292/2078–5658-2016-13-1–53-8 (In Russ)]
- [15] Гайтон А.К. Медицинская физиология / А.К. Гайтон, Дж.Э. Холл. Пер. с англ.; Под ред. В.И. Кобрин. 2008; 173–94. 1296 с. Гл. 14, 15. [Gayton A.K. Medical physiology. A.K. Gayton, Dzh. E. Khol. Per. from English; Ed. V.I. Kobrin. 2008; 173–94. 1296 p. Chapter 14, 15. (In Russ)]
- [16] Mann H.B., Whitney D.R. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. Annals of Mathematical Statistics. 1947; 18; 50–60.
- [17] Wilcoxon F. Individual Comparisons by Ranking Methods. Biometrics Bulletin 1. 1945; 80–3.
- [18] Узунова А.Н., Назарова М.В. Влияние эрготропной терапии на показатели вариабельности сердечного ритма у детей с церебральной ишемией. Педиатрия. 2015; 94(5); 51–7. [Uzunova A.N., Nazarova M.V. The Ergotropic Therapy Effect On The Heart Rate Variability In Children With Cerebral Ischemia. Pediatrics. 2015; 94(5); 51–7. (In Russ)]
- [19] Мамий В.И. Оценка функционального состояния. Вариабельность ритма сердца и вегетативный баланс. СПб.; 2003. 40 с. [Mamiy V.I. Assessment of the functional state. Heart rate variability and autonomic balance. SPb., 2003; 40 p. (In Russ)]

- [20] Петрова И.Н., Трубачев Е.А., Коваленко Т.В., Ожегов А.М. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы в перинатальном периоде у детей с задержкой внутриутробного развития. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61 (3), 40–45. DOI: 10.21508/1027–4065-2016-61-3–40-45 [Petrova I.N., Trubachev E.A., Kovalenko T.V., Ozhegov A.M. Neonatal cardiovascular system adaptation in babies with intrauterine growth retardation. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2016; 61(3): 40–5. DOI: 10.21508/1027–4065-2016-61-3–40-45 (In Russ)]
- [21] Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Гаврилушкин А.П., и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) [Baevskiy R.M., Ivanov G.G., Gavrilushkin A.P. et al. Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems (Message 1). Bulletin of arrhythmology. 2001; 24: 69–85. (In Russ)]
- [22] Суворова Л.В., Вахрушева Е.А., Кузмичев Ю.Г. Особенности сердечного ритма дошкольников в норме и патологии по данным кардиоинтервалографии. Нижегородский медицинский журнал. 2001; 2: 30–35. [Suvorova L.V., Vakhrusheva E.A., Kuzmichev Yu.G. Features of the heart rhythm of preschoolers in normal and pathological conditions according to cardiointervalography. Nizhny Novgorod Medical Journal. 2001; 2: 30–35. (In Russ)]