

Динамика барорефлекса в условиях сочетанной анестезии севофлураном или пропофолом: рандомизированное исследование

Н.В. Трембач^{1,2,*}, Ю.П. Малышев¹, В.В. Голубцов^{1,2},
И.А. Трембач¹, И.Б. Заболотских^{1,2,3}

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

² ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» МЗ КК, Краснодар, Россия

³ НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского
ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр
реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ: Значительное число осложнений все еще является серьезной проблемой в абдоминальной хирургии. Известно, что пациенты с низкой чувствительностью барорефлекса более склонны к гемодинамической нестабильности во время общей анестезии, что позволяет выделить их в группу риска. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Оценить динамику чувствительности барорефлекса (ЧБР) при обширных абдоминальных операциях у пациентов с различным риском критических инцидентов в условиях сочетанной анестезии пропофолом или севофлураном. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Проведено рандомизированное исследование у 160 пациентов (80 пациентов высокого риска и 80 пациентов низкого риска), которых рандомизировали в подгруппы по виду анестезии (сочетанная анестезия пропофолом или севофлураном) для оценки влияния вида анестезии на частоту критических инцидентов и динамику барорефлекса. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** После индукции анестезии во всех группах наблюдалась тенденция к снижению уровня барорефлекса, при этом в подгруппах с исходно низкими значениями чувствительности барорефлекса она снижалась ниже 3 мс/мм рт. ст., что характеризуется как выраженная дисфункция. После окончания операции и через 6 ч после экстубации существенных изменений по сравнению с интраоперационными значениями не наблюдалось. Оценка ЧБР через 24 ч показала, что, хотя ЧБР во всех подгруппах была значительно выше, чем в предыдущие моменты времени, она не вернулась к исходным значениям. Через 6 ч после операции у пациентов

Dynamics of the baroreflex sensitivity during combined anesthesia with sevoflurane or propofol: a randomized trial

N.V. Trembach^{1,2,*}, Yu.P. Malyshev¹, V.V. Golubtsov^{1,2},
I.A. Trembach¹, I.B. Zabolotskikh^{1,2,3}

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² Regional Clinical Hospital No 2, Krasnodar, Russia

³ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine
and Rehabilitation, Moscow, Russia

Abstract

INTRODUCTION: A significant number of complications is still a serious problem in abdominal surgery. It is known that patients with low baroreflex sensitivity are more prone to hemodynamic instability during general anesthesia, which allows them to be identified as a risk group. **OBJECTIVE:** To evaluate the dynamics of baroreflex sensitivity (BRS) during major abdominal surgery in patients with different risk of critical incidents under combined anesthesia with propofol or sevoflurane. **MATERIALS AND METHODS:** A randomized study was conducted in 160 patients (80 high-risk and 80 low-risk patients), who were randomized into subgroups according to the type of anesthesia (propofol or sevoflurane) to assess the effect of the type of anesthesia critical incidents and baroreflex dynamics. **RESULTS:** After the induction there was a trend towards a decrease in BRS, while in subgroups with initially low values of BRS, it decreased below 3 ms/mmHg. After the end of operation and 6 hours after extubation, there were no significant changes in comparison with intraoperative values. Evaluation of BRS after 24 hours showed that BRS in all subgroups was significantly higher than at previous time points, but did not return to baseline values. At 6 hours postoperatively, in low-risk patients, BRS values were below 3 ms/mmHg in 12.5 % with propofol, and in 10 % with sevoflurane, in high-risk patients — in 45 % and 42.5 % of cases, respectively. At 24 hours, in the low-risk group, only two patients in the propofol anesthesia group and one in the sevoflurane anesthesia subgroup experienced this dysfunction. **CONCLUSIONS:** Both anesthesia



низкого риска значения ЧБР были ниже 3 мс/мм рт. ст. В 12,5 % случаев при анестезии пропофолом, при анестезии севофлураном — в 10 %, у пациентов высокого риска — в 45 и 42,5 % случаев соответственно. Через 24 ч в группе низкого риска только у двух пациентов в группе анестезии пропофолом и у одного в подгруппе анестезии севофлураном наблюдалась эта дисфункция, в группе высокого риска — 12,5 и 15 % соответственно. **ВЫВОДЫ:** Анестезия как пропофолом, так и севофлураном приводит к снижению чувствительности артериального барорефлекса, которая не восстанавливается полностью через 24 ч после окончания операции. Пациенты высокого риска с исходно сниженной чувствительностью барорефлекса демонстрируют более частую послеоперационную барорефлекторную дисфункцию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: барорефлекс, севофлуран, пропофол, гемодинамика, анестезия, прогноз

* *Для корреспонденции:* Трембач Никита Владимирович — д-р мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; e-mail: trembachnv@mail.ru

✉ *Для цитирования:* Трембач Н.В., Малышев Ю.П., Голубцов В.В., Трембач И.А., Заболотских И.Б. Динамика барорефлекса в условиях сочетанной анестезии севофлураном или пропофолом: рандомизированное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022;4:44–54. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-4-44-54>

✉ *Поступила:* 03.06.2022

✉ *Принята к печати:* 05.09.2022

✉ *Дата онлайн-публикации:* 28.10.2022

with propofol and anesthesia with sevoflurane lead to a decrease in the sensitivity of the arterial baroreflex, which is not fully restored 24 hours after the end of the operation. High-risk patients with initially reduced baroreflex sensitivity show more frequent postoperative baroreflex dysfunction.

KEYWORDS: baroreflex, sevoflurane, propofol, hemodynamic, anesthesia, prognosis

* *For correspondence:* Nikita V. Trembach — Dr. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Transfusiology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; e-mail: trembachnv@mail.ru

✉ *For citation:* Trembach N.V., Malyshev Yu.P., Golubtsov V.V., Trembach I.A., Zabolotskikh I.B. Dynamics of the baroreflex sensitivity during combined anesthesia with sevoflurane or propofol: a randomized trial. Annals of Critical Care. 2022;4:44–54. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-4-44-54>

✉ *Received:* 03.06.2022

✉ *Accepted:* 05.09.2022

✉ *Published online:* 28.10.2022

DOI: 10.21320/1818-474X-2022-4-44-54

Введение

Несмотря на большое внимание, уделяемое повышению качества анестезии в абдоминальной хирургии, значительное число осложнений все еще является серьезной проблемой, и некоторые из них существенно влияют на лечение и могут приводить к неблагоприятному исходу [1]. Среди специфических осложнений анестезии выделяют острые нарушения системной гемодинамики, гипотермию, метаболические нарушения. Одно из наиболее частых нарушений в абдоминальной хирургии — артериальная гипотензия, которая встречается в 50 % случаев или более [2]. Причины гемодинамических на-

рушений в абдоминальной хирургии разнообразны. Во-первых, течение анестезии определяется исходным состоянием больного [3]. У значительной части пациентов имеются серьезные хронические заболевания, при этом как отсутствие терапии сопутствующего заболевания, так и постоянный прием препаратов значительно усложняют течение анестезии [4]. Гипотензия при проведении обширных абдоминальных операций нарушает перфузию органов и вызывает органную дисфункцию, что, в свою очередь, приводит к осложнениям. Стабильность показателей гемодинамики зависит не столько от наличия или отсутствия хронической сердечной патологии, а скорее от того, насколько функциональные

резервы кардиореспираторной системы снижены, т. е. насколько она способна противостоять воздействию на нее факторам, которые возникают во время анестезии.

Функционально единая кардиореспираторная система представляет собой механизм, ответственный за адаптацию организма к изменениям гомеостаза [5]. Это первая система, которая реагирует на изменения, тем самым определяя способность организма реагировать на меняющиеся условия. Системный уровень контроля газов крови и артериального давления обеспечивается рефлекторной регуляцией этой системы, основными элементами которой являются хеморефлекс и барорефлекс. Чувствительность хеморефлекса — параметр, отражающий степень реакции дыхательной системы к изменениям газового состава крови, он является маркером нарушения рефлекторной регуляции кардиореспираторной системы при прогрессировании хронических заболеваний [6]. Нарушения хеморефлекторной чувствительности приводят к увеличению симпатической активности [7] и снижению чувствительности артериального барорефлекса [8], который является краеугольным камнем поддержания артериального давления в ответ на его изменения [9].

Известно, что пациенты с высокой чувствительностью хеморефлекса более склонны к гемодинамической нестабильности во время общей анестезии, что позволяет выделить их в группу риска [10]. Однако динамика барорефлекса в условиях различных видов анестезии у пациентов с высоким и низким риском критических инцидентов по данным чувствительности периферического хеморефлекса ранее не изучалась.

Цель исследования. Оценить динамику барорефлекса при обширных абдоминальных операциях у пациентов с различным риском критических инцидентов в условиях сочетанной анестезии пропофолом или севофлураном.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ ККБ № 2 г. Краснодара. Все пациенты подвергались операциям на органах верхнего этажа брюшной полости в условиях анестезии. Отбор пациентов для участия в исследовании проводили с марта 2018 г. по май 2019 г. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (20 февраля 2017 г., протокол № 48).

Проведено рандомизированное исследование у 160 пациентов (высокий риск — $n = 80$; низкий риск — $n = 80$), которых разделяли в подгруппы по виду анестезии (сочетанная анестезия пропофолом или севофлураном) для оценки влияния вида анестезии на динамику артериального барорефлекса и частоту критических инцидентов (КИ). Рандомизацию (с помощью таблицы случайных чисел блоками по 10 пациентов) производили в двух группах — высокого и низкого риска в подгруппы анестезии севофлураном или пропофолом, сравнение в частоте исходов производилось в подгруппах лечения и сравнения внутри каждой группы. Всего были включены 80 пациентов высокого риска и 80 пациентов низкого риска по шкале прогнозирования критических инцидентов [10] (шкала представлена в табл. 1). При наличии трех баллов и более риск признавался высоким.

Таблица 1. Прогностическая шкала оценки риска интраоперационных критических инцидентов

Table 1. Predictive risk model for critical incidents

Фактор	Количество баллов
Длительность произвольного порогового апноэ < 34 с	2
Класс по ASA $\geq$ III	1
Застойная хроническая сердечная недостаточность	1
Пожилой возраст (> 65 лет)	1

Критерии не включения в исследование: хронические нарушения сердечного ритма; злоупотребление алкоголем и наркотическими препаратами; неврологические и психические заболевания, пациенты с морбидным ожирением и хронической обструктивной болезнью легких 3–4-й стадии.

Критерии исключения: невозможность выполнить один из тестов, отказ на любом этапе исследования, потеря данных.

Чувствительность барорефлекса фармакологическим методом на следующих этапах:

(Т1) Исходно, мс/мм рт. ст.

(Т2) После индукции анестезии, мс/мм рт. ст.

(Т3) Через 1 ч после индукции

(Т4) В конце операции, мс/мм рт. ст.

(Т5) Через 6 ч после экстубации, мс/мм рт. ст.

(Т6) Через 24 ч после экстубации, мс/мм рт. ст.

Оценка чувствительности барорефлекса

Артериальное давление записывали в положении пациента лежа, через катетер, установленный в лучевую артерию (BBraun 20G, id = 0,6 мм), подключенный к датчику давления и монитору Life Score TR BSM-6301 (Nihon Kohden, Япония). После соединения измерение калибровалось по атмосферному давлению. Регистрировалось артериальное давление одновременно с непрерывной записью электрокардиограммы на соседнем канале этого же монитора. После 10-минутного перерыва в состоянии покоя проводили пробу с физиологическим раствором (10 мл). При отсутствии реакции артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС) вводили тест-дозу фенилэфрина в дозе 25 мкг. Затем вводили по меньшей мере две болюсные инъекции фенилэфрина по 100–200 мкг, разведенные в 10 мл физиологического раствора, в кубитальную вену. Введение препарата осуществлялось до подъема систолического артериального давления в диапазоне 20–40 мм рт. ст. Инъекции производились с интервалом не менее 5 мин. Анализировались результаты, полученные с начала подъема давления до начала падения. Чувствительность барорефлекса (ЧБР) вычислялась путем отношения каждого RR-интервала против каждого предшествующего систолического артериального давления. С помощью компьютерной программы производилось построение линейной регрессионной линии для полученных точек, наклон регрессионной кривой принимался за чувствительность барорефлекса, которая выражалась мс/мм рт. ст. Исследование проводили три раза с интервалом 20 мин с расчетом средней величины.

Проба с максимальной задержкой дыхания на вдохе (breath-holding test)

Пробу с задержкой дыхания проводили следующим образом. Троекратно (с интервалом в 10 мин) определяли длительность произвольного порогового апноэ, для чего после вдоха объемом, равным приблизительно 2/3 жизненной емкости легких, производилась задержка дыхания. Длительность произвольного порогового апноэ измеряли от начала пробы до появления рефлекторных сокращений диафрагмы, определяемых пальпаторно. Рассчитывали среднее арифметическое значение длительности трех проб.

Спирометрия

Оценку функции внешнего дыхания после включения в исследование до проведения всех проб осуществляли на спирографе EasyOnePro (Ultrasound Spirometry Lab, Швейцария). Оценивали объем форсированного выдоха за первую секунду, форсированную жизненную емкость легких.

Характеристика анестезии

Всем пациентам оперативное вмешательство осуществлялось в условиях сочетания общей анестезии и эпидуральной анальгезии (катетер устанавливался на уровне Th8–Th9, периоперационная анальгезия обеспечивалась введением раствора ропивакаина в концентрации 2 мг/мл).

Вводная анестезия обеспечивалась введением внутривенно пропофола дробно по 50 мг до достижения гипнотического эффекта и фентанила (2–3 мкг/кг), миорелаксация достигалась внутривенным введением рокурония (0,6 мг/кг). Поддержание анестезии осуществлялось внутривенным введением пропофола или ингаляцией севофлурана с целевым уровнем биспектрального индекса в диапазоне 40–60.

Искусственная вентиляция легких проводилась аппаратом Datex Ohmeda S/5 AESPIRE (GE, США), во всех случаях дыхательный объем составлял 6–7 мл/кг должной массы тела, частота дыхания определялась уровнем напряжения углекислого газа в конечной порции выдоха (поддерживалась нормовентиляция).

Применяемый мониторинг:

- электрокардиография с оценкой частоты сердечных сокращений и RR-интервала;
- артериальное давление инвазивным способом;
- параметры центральной гемодинамики инвазивным методом оценки скорости нарастания пульсовой волны;
- пульсоксиметрия с регистрацией частоты пульса;
- капнометрия;
- забор артериальной крови и анализ газового состава;
- центральная и периферическая термометрия;
- глубина анестезии с помощью регистрации биспектрального индекса;
- нейромышечная проводимость определялась с помощью прибора train-of-four стимуляции.

Первичная целевая точка

Сравнительная оценка чувствительности барорефлекса на этапах анестезии между разными видами применяемых анестетиков.

Вторичные целевые точки

Критические инциденты:

- а) гемодинамические инциденты: гипотензия (снижение систолического артериального давления (АДс) на 20 % ниже исходного, или менее 90 мм рт. ст.); гипертензия (подъем АДс на 20 % выше исходного, или более 160 мм рт. ст.); брадикардия (снижение ЧСС более чем на 20 % от исходной, или менее 50 мин⁻¹); аритмия и тахикардия (повышение ЧСС более чем на 20 % от исходной,

или более 100 мин^{-1} , и все случаи нарушения сердечного ритма);

- б) респираторные инциденты: гипоксемия ($\text{SpO}_2 < 95\%$); гиперкапния ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ мм рт. ст.}$ или $\text{PetCO}_2 > 40 \text{ мм рт. ст.}$);
- в) метаболические: замедленное восстановление сознания, замедленное восстановление мышечного тонуса, гипотермия.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась на компьютере MacBook с помощью программы MedCalc, версия 19.1.3 (MedCalc Software Ltd).

Проверка гипотезы о правильном распределении данных для всех переменных осуществлялась с помощью критерия Шапиро—Уилка. Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего зна-

чения $\pm$ стандартное отклонение, данные с отличным от нормального распределением представлены в виде медианы (25–75-й процентиля).

Исходные характеристики пациентов в разных группах и исходы сравнивались с помощью критерия χ^2 для дихотомических переменных и парного t -теста для продолжающихся переменных. Для сравнения одной переменной на разных этапах исследования применяли дисперсионный анализ для повторных измерений. Во всех случаях уровень $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты исследования

Исходные характеристики в подгруппах представлены в табл. 2.

Таблица 2. Предоперационные параметры в группах анестезии севофлураном (С) или пропофолом (П) в зависимости от риска критических инцидентов

Table 2. Preoperative parameters in the sevoflurane (C) or propofol (П) anesthesia groups according to the risk of critical incidents

Параметр	Низкий риск		Высокий риск	
	П	С	П	С
Возраст, лет	44,6* $\pm$ 4,4	45,3* $\pm$ 3,1	58,9 $\pm$ 5,4	57,1 $\pm$ 6,4
Масса тела, кг	79,6 $\pm$ 4,0	75,7 $\pm$ 7,2	76,5 $\pm$ 5,1	74,5 $\pm$ 6,1
Рост, см	1,76 $\pm$ 0,06	1,75 $\pm$ 0,09	1,72 $\pm$ 0,09	1,71 $\pm$ 0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	25 $\pm$ 2,5	23 $\pm$ 1,5	24 $\pm$ 2,8	23 $\pm$ 2,3
ППА, с	41,8* $\pm$ 11	43,5* $\pm$ 10	28,4 $\pm$ 8	27,8 $\pm$ 9
Чувствительность барорефлекса, мс/мм рт. ст.	8,65* $\pm$ 1,78	7,57* $\pm$ 1,41	4,56 $\pm$ 1,38	4,41 $\pm$ 1,27
Пол (мужчины), %	60	55	55	57,5
ЧСС, мин ⁻¹	86 $\pm$ 10	83 $\pm$ 10	87 $\pm$ 12	79 $\pm$ 10
АДс, мм рт. ст.	141 $\pm$ 23	132 $\pm$ 18	140 $\pm$ 21	134 $\pm$ 21
АДд, мм рт. ст.	87 $\pm$ 14	83 $\pm$ 10	84 $\pm$ 13	85 $\pm$ 11
SpO ₂ , %	98,2 $\pm$ 1,1	98,3 $\pm$ 0,9	98,5 $\pm$ 1,0	94,6 $\pm$ 0,9
PaCO ₂ , мм рт. ст.	32,8 $\pm$ 1,5	33,4 $\pm$ 1,3	35,4 $\pm$ 1,3	32,5 $\pm$ 1,2
PaO ₂ , мм рт. ст.	86,7 $\pm$ 4,5	84,8 $\pm$ 3,7	86,8 $\pm$ 4,7	86,3 $\pm$ 4,2
ФЖЕЛ, % от должного	94,0 $\pm$ 2,6	92,0 $\pm$ 3,4	96,0 $\pm$ 2,2	92,0 $\pm$ 5,6
ОФВ1, от должного	93,0 $\pm$ 3,3	93,0 $\pm$ 2,8	95,0 $\pm$ 2,3	94,0 $\pm$ 3,3
ОФВ1/ФЖЕЛ, от должного	0,98 $\pm$ 0,05	0,94 $\pm$ 0,06	0,94 $\pm$ 0,05	0,94 $\pm$ 0,04
Частота дыхания, мин ⁻¹	11,3 $\pm$ 2,1	12,3 $\pm$ 2,1	15,3 $\pm$ 3,1	15,3 $\pm$ 2,1

PaCO₂ — парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови; PaO₂ — парциальное напряжение кислорода; SpO₂ — насыщение гемоглобина кислородом; АДд — диастолическое артериальное давление; АДс — систолическое артериальное давление; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду; П — группа анестезии пропофолом; ППА — произвольное пороговое апноэ; С — группа анестезии севофлураном; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ЧСС — частота сердечных сокращений.

* $p < 0,05$ по сравнению с высоким риском.

Таблица 3. Характеристики сопутствующих заболеваний в группах анестезии севофлураном (С) или пропофолом (П) в зависимости от риска критических инцидентов**Table 3.** Characteristics of concomitant diseases in the sevoflurane (C) or propofol (П) anesthesia groups according to the risk of critical incidents

Параметр	Количество пациентов, %			
	Низкий риск		Высокий риск	
	П	С	П	С
Сопутствующие заболевания				
Хроническая сердечная недостаточность	5	7,5	15	17,5
Ишемическая болезнь сердца	20	15	27,5	30
Гипертоническая болезнь	35	30	45	47,5
Хроническая обструктивная болезнь легких	2,5	0	12,5	15
Сахарный диабет	5	5	10	12,5
Другие заболевания	5	5	15	10
Принимаемые препараты				
Бета-блокаторы	2,5	5	25	20
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину	2,5	2,5	30	35
Диуретики	2,5	0	10	12,5
Нитраты	0	0	5	5
Блокаторы Са каналов	0	2,5	12,5	10
Инсулин	2,5	2,5	7,5	10

Закономерно, возраст был выше у пациентов высокого риска, так же как и длительность ППА, для чувствительности барорефлекса в подгруппах по виду анестезии значимых различий в параметрах выявлено не было. По исходной структуре сопутствующих заболеваний подгруппы были сопоставимы (табл. 3).

Исходно средний уровень барорефлекторной активности был значимо выше в группе низкого риска, при этом статистическая значимость сохранялась на всех этапах исследования (табл. 4). После индукции анестезии во всех группах наблюдалась тенденция к снижению ЧБР, при этом в подгруппах с исходно низкими ее значениями (т. е. у пациентов высокого риска) она снижалась до значений менее 3 мс/мм рт. ст., что характеризуется как выраженная дисфункция барорефлекса. После окончания операции и через 6 ч после экстубации существенных изменений по сравнению с интраоперационными значениями не наблюдалось. Оценка через 24 ч показала, что, несмотря на значимое увеличение ЧБР во всех

подгруппах по сравнению с предыдущими этапами, ее значения не достигли исходных показателей.

Через 6 ч после операции у пациентов низкого риска значения ЧБР были ниже 3 мс/мм рт. ст. в 12,5 % случаев при анестезии пропофолом и в 10 % случаев при анестезии севофлураном ($p = 0,72$); у пациентов высокого риска — в 45 и 42,5 % случаев соответственно ($p = 0,82$). Через 24 ч в группе низкого риска только у двух пациентов в группе анестезии пропофолом и у одного в подгруппе анестезии севофлураном наблюдалась эта дисфункция ($p = 1,00$), в группе высокого риска — 12,5 и 15 % соответственно ($p = 1,00$). Достоверных различий между подгруппами по виду анестезии в динамике ЧБР отмечено не было.

При сравнении частоты критических инцидентов у пациентов высокого риска между видами анестезии различий значимых отличий не наблюдалось (табл. 5).

Аналогичные результаты были получены и в подгруппах пациентов низкого риска — вид анестезии не влиял на риск развития критических инцидентов (табл. 6).

Таблица 4. Динамика чувствительности барорефлекса в течение периоперационного периода у пациентов с высоким и низким риском развития критических инцидентов в зависимости от вида анестезии

Table 4. Dynamics of baroreflex sensitivity during the perioperative period in patients with high and low risk of critical incidents, depending on the type of anesthesia

Этап	Низкий риск		Высокий риск	
	П	С	П	С
(Т1) Исходно, мс/мм рт. ст.	7,57 ± 1,41 [®]	8,65 ± 1,78 [®]	4,41 ± 1,27	4,56 ± 1,38
(Т2) После индукции анестезии, мс/мм рт. ст.	4,71 ± 1,23 ^{*®}	4,91 ± 1,37 ^{*®}	2,34 ± 0,56 [*]	2,76 ± 0,81 [*]
(Т3) Через 1 ч после индукции	4,41 ± 1,46 ^{*®}	4,51 ± 1,36 ^{*®}	2,43 ± 0,83 [*]	2,68 ± 0,72 [*]
(Т4) В конце операции, мс/мм рт. ст.	4,18 ± 1,26 ^{*®}	4,23 ± 1,39 ^{*®}	2,68 ± 0,72 [*]	2,98 ± 0,58 [*]
(Т5) Через 6 ч после экстубации, мс/мм рт. ст.	4,31 ± 1,13 ^{*®}	4,30 ± 1,02 ^{*®}	3,11 ± 0,34 [*]	3,02 ± 0,49 [*]
(Т6) Через 24 ч после экстубации, мс/мм рт. ст.	5,56 ± 1,28 ^{*®}	5,98 ± 1,39 ^{*.®}	3,42 ± 0,65 ^{*.®}	3,35 ± 0,57 ^{*.®}

П — группа анестезии пропофолом; С — группа анестезии севофлураном.
[®] $p < 0,05$ по сравнению с низким риском.
^{*} $p < 0,05$ по сравнению с исходной величиной.
[#] $p < 0,05$ по сравнению с Т2, Т3, Т4, Т5.

Таблица 5. Количество и частота критических инцидентов у пациентов высокого риска в зависимости от вида анестезии

Table 5. The number and frequency of critical incidents in high-risk patients depending on the type of anesthesia

Критические инциденты	С		П		p
	n	%	n	%	
	34	85	33	82,5	
Гемодинамические	30	75	28	70	0,8
Гипотензия	22	55	23	57,5	1,0
Гипертензия	1	2,5	1	2,5	1,0
Брадикардия	5	12,5	4	10	1,0
Аритмия	4	10	3	7,5	1,0
Респираторные	9	22,5	10	25	1,0
Гипоксия	7	17,5	6	15	0,77
Гиперкапния	2	5	2	5	1,0
Продленная искусственная вентиляция легких	2	5	3	7,5	1,0
Метаболические	5	12,5	6	15	1,0
Гипотермия	0	0	2	5	0,49
Замедленное восстановление нейромышечной проводимости	3	7,5	3	7,5	1,0
Замедленное послеоперационное пробуждение	2	5	2	5	1,0

П — группа анестезии пропофолом; С — группа анестезии севофлураном.

Таблица 6. Количество и частота критических инцидентов у пациентов низкого риска в зависимости от вида анестезии

Table 6. The number and frequency of critical incidents in low-risk patients depending on the type of anesthesia

Критические инциденты	С		П		p
	n	%	n	%	
	21	55	22	55	1,0
Гемодинамические	14	37,5	16	40	0,81
Гипотензия	11	27,5	13	32,5	0,8
Гипертензия	1	2,5	1	2,5	1,0
Брадикардия	2	5	2	5	1,0
Аритмия	2	5	2	5	1,0
Респираторные	4	10	5	12,5	1,0
Гипоксия	1	2,5	2	5	1,0
Гиперкапния	2	5	1	2,5	1,0
Продленная искусственная вентиляция легких	2	5	1	2,5	1,0
Метаболические	2	5	3	7,5	1,0
Гипотермия	1	2,5	1	2,5	1,0
Замедленное восстановление нейромышечной проводимости	1	2,5	2	5	1,0
Замедленное послеоперационное пробуждение	0	0	2	5	0,49

П — группа анестезии пропофолом; С — группа анестезии севофлураном.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с высоким риском критических инцидентов чувствительность артериального барорефлекса достоверно ниже. Анестезия как пропофолом, так и севофлураном сопровождается дальнейшим снижением барорефлекторной функции, при этом значительная часть пациентов с высоким риском демонстрирует значительную (ниже 3 мс/мм рт. ст.) барорефлекторную дисфункцию, которая у части пациентов сохраняется на протяжении 24 ч после окончания анестезии.

Обсуждение

Основной вывод нашего исследования заключается в том, что чувствительность артериального барорефлекса снижается во время анестезии, а ее восстановление до исходного уровня происходит на вторые сутки послеоперационного периода. При этом вид анестетика для поддержания анестезии значимо не влияет на динамику ЧБР.

Исходный уровень ЧБР был ниже в группе пациентов с высоким риском гемодинамических инцидентов, что неудивительно. Наши исследования показали, что прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний приводит к активации периферических хеморецепторов и усиле-

нию активности симпатической нервной системы, что является характерным порочным кругом для многих хронических заболеваний [11, 12]. Более того, эти изменения являются причиной нарушения барорефлекторного контроля сердечно-сосудистой системы. Известно, что снижение ЧБР обратно пропорционально чувствительности периферического хеморефлекса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [7], и эта закономерность не меняется при лечении пациентов препаратами, влияющими на ренин-ангиотензиновую систему [13].

Индукция анестезии приводила к снижению уровня активности барорефлекса в обеих группах, однако абсолютное значение ЧБР было ниже в группе высокого риска. Полученная динамика коррелировала с результатами более ранних исследований, которые показали снижение барорефлекторной функции при проведении анестезии пропофолом [14, 15]. Как показали J. Sellgren et al. [16], пропофол является мощным ингибитором симпатической активности и снижает чувствительность барорефлекса. В другом исследовании было установлено, что чувствительность барорецепторов снижалась при введении пропофола во время общей анестезии и низкий ее уровень сохранялся в течение 60 мин после прекращения инфузии пропофола у 13 здоровых лиц [17]. Известно, что эндотрахеальная интубация является симпатическим стимулом, и поэтому следует ожидать, что она увеличит артериальное давление и ЧСС. Однако у пациентов

высокого риска наблюдалась противоположная тенденция к дальнейшему снижению артериального давления, что связано, вероятно, с нарушением кардиореспираторной регуляции. Более выраженное падение артериального давления связано с более низким уровнем барорефлекторного контроля в группе высокого риска. Повышенная чувствительность периферического хеморефлекса (свойственная данной группе пациентов) часто ассоциируется с высокой симпатической активностью, и это состояние может влиять на центрально-опосредованный контроль артериального давления [7, 18]. Вышеописанное снижение уровня ЧБР сохранялось на протяжении всего периода анестезии, что обуславливало гемодинамическую нестабильность, которая была более выражена в группе высокого риска при любом виде анестезии. Это подтверждается большей потребностью в инфузии и большей частоте применения вазопрессоров.

Барорецепторный контроль ЧСС зависит от интегративной роли парасимпатической и симпатической нервной системы. Этот баланс нарушается, когда симпатическая иннервация сердца блокируется высокой грудной эпидуральной анестезией. Многочисленные исследования показали, что чувствительность барорефлекса изменяется при медикаментозной симпатэктомии во время шейно-грудной эпидуральной анестезии [19–24]. Однако в некоторых исследованиях грудная эпидуральная анестезия ослабляла снижение ЧСС после повышения артериального давления (прессорный тест) без увеличения ЧСС в ответ на снижение давления (депрессорный тест) [19–21], в то время как другие продемонстрировали обратное [22, 23]. В еще одном исследовании сообщается, что шейная, но не поясничная эпидуральная анестезия значительно снижает чувствительность барорефлекса [24], однако в этом исследовании в качестве метода оценки барорефлекторной функции применяли анализ спонтанно возникающих колебаний артериального давления и ЧСС, который подвергался критике. Противоречивые данные могут быть следствием различий в дизайне, возрастные различия между исследуемыми популяциями также могли способствовать противоречивой оценке влияния торакальной эпидуральной анестезии на барорефлекторный контроль. Было высказано предположение, что опасная для жизни парадоксальная брадикардия у пациентов с гипотензией, подвергающихся спинальной и эпидуральной анестезии, связана с ослаблением барорефлекторного контроля с последующим демаскированием обратного рефлекса Бейнбриджа или Бецоляда—Яриша [25–28].

Как уже упоминалось, снижение ЧБР сохранялось на протяжении всей анестезии, но одним из важных результатов нашей работы было наблюдение, что функция артериального барорефлекса не восстанавливалась сразу после восстановления сознания. Это коррелирует с данными A. Toner et al. [29], которые продемонстрировали в своем исследовании, что ЧБР остается ниже нормальных значений даже через 6 ч после окончания анестезии у пациентов с низкими исходными значениями.

Наши данные показали, что некоторым пациентам, особенно в группе высокого риска, требуется больше суток для восстановления исходного значения ЧБР. Длительно существующая барорефлекторная дисфункция может привести к увеличению частоты осложнений, в частности гемодинамических. Нарушение функции барорефлекса может возникать, начиная с афферентных нейронов, передающих информацию от барорецепторов до нейронов ствола головного мозга или парасимпатической эфферентной части рефлекторной дуги [30]. Эксперименты на лабораторных моделях показали, что потеря парасимпатической активности приводит к системному воспалению в органах через иммуно-нейроэндокринную модуляцию никотиновых рецепторов на находящихся в тканях макрофагах [31]. Кроме того, увеличенная вагусная иннервация способствует стойкому воспалению через неспособность регулировать разрешение воспаления [32]. Роль триады воспаления, окислительного стресса и нарушения ЧБР хорошо известна в развитии кардиометаболического синдрома [33]. У здоровых крыс потеря функции барорефлекса препятствует ослаблению периферического воспаления, опосредованного симпатической стимуляцией [34]. Таким образом, острое воспаление вкупе с недостатком барорефлекторного «резерва» может еще более пагубно сказаться на работе противовоспалительной системы организма, что впоследствии приводит к нарушению гомеостаза [35]. Эти изменения приводят к функциональной предрасположенности к послеоперационным осложнениям, выявленной нами у пациентов высокого риска. Учитывая тот факт, что нарушения барорефлекторной функции у пациентов с изначально низкими значениями сохраняются в течение нескольких дней после операции, риск осложнений особенно высок в ранний послеоперационный период.

Закключение

Анестезия как пропофолом, так и севофлураном приводит к снижению чувствительности артериального барорефлекса, которая не восстанавливается полностью через 24 ч после окончания операции, при этом вид применяемого анестетика не влияет на динамику изменения уровня барорефлекса. Пациенты высокого риска демонстрируют более частую послеоперационную барорефлекторную дисфункцию, с чем может быть связана более высокая частота критических инцидентов. Нарушение рефлекторной регуляции кардиореспираторной системы, развивающееся после индукции анестезии и сохраняющееся в послеоперационный период, может играть существенную роль в развитии послеоперационных осложнений. Для изучения этого явления требуются дальнейшие исследования.

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 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол № 48 от 20.02.2017.

Ethics approval. This study was approved by the local Ethical Committee of Kuban State Medical University (reference number: 48-20.02.2017).

ORCID авторов:

Трембач Н.В. — 0000-0002-0061-0496
Малышев Ю.П. — 0000-0002-4191-4496
Голубцов В.В. — 0000-0002-6054-9404

Трембач И.А. — 0000-0001-7879-4793
Заболотских И.Б. — 0000-0002-3623-2546

Литература/References

- [1] International Surgical Outcomes Study (ISOS) group Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries *Br J Anaesth.* 2017; 119(3): 553. DOI: 10.1093/bja/aew472
- [2] Suzuki A., Sato S. Masui. 2009; 58(5): 572–7.
- [3] Fellahi J.L., Godier A., Benchetrit D., et al. Perioperative management of patients with coronary artery disease undergoing non-cardiac surgery: Summary from the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine 2017 convention. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018; 37(4): 367–74. DOI: 10.1016/j.accpm.2018.02.021
- [4] Samain E., Marty J. Comment gérer les traitements cardiovasculaires lors d'une anesthésie générale? [How to handle cardiovascular treatments during general anesthesia?] *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* [Article in French]. 1999; 48(9–10): 624–9.
- [5] Ilyukhina V.A., Zabolotskikh I.B. Physiological basis of differences in the body tolerance to submaximal physical load to capacity in healthy young individuals. *Fiziol Cheloveka* 2000; 26(3): 92–9.
- [6] Schultz H.D., Marcus N.J., Del Rio R. Mechanisms of carotid body chemoreflex dysfunction during heart failure. *Exp Physiol.* 2015; 100(2): 124–9. DOI: 10.1113/expphysiol.2014.079517
- [7] Prabhakar N.R. Carotid body chemoreflex: a driver of autonomic abnormalities in sleep apnoea. *Exp Physiol.* 2016; 101(8): 975–85. DOI: 10.1113/EP085624
- [8] Ponikowski P., Chua T.P., Piepoli M., et al. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation.* 1997; 96(8): 2586–94. DOI: 10.1161/01.cir.96.8.2586
- [9] 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. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-2-49-62 [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. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-2-49-62 (In Russ)]
- [10] Трембач Н.В., Заболотских И.Б. Модель прогнозирования критических инцидентов при обширных абдоминальных операциях. *Анестезиология и реаниматология.* 2021; (2): 98–104. DOI: 10.17116/anaesthesiology202102198 [Trembach N.V., Zabolotskikh I.B. Critical incident prediction model in advanced abdominal surgery. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2021; (2): 98–104. DOI: 10.17116/anaesthesiology202102198 (In Russ)]
- [11] Kara T., Narkiewicz K., Somers V.K. Chemoreflexes—physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand.* 2003; 177(3): 377–84. DOI: 10.1046/j.1365-201X.2003.01083.x
- [12] Mansukhani M.P., Wang S., Somers V.K. Chemoreflex physiology and implications for sleep apnoea: insights from studies in humans. *Exp Physiol.* 2015; 100(2): 130–5. DOI: 10.1113/expphysiol.2014.082826
- [13] 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(2): 193–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.034
- [14] Chen Z., Purdon P.L., Harrell G., et al. Dynamic assessment of baroreflex control of heart rate during induction of propofol anesthesia using a point process method. *Ann Biomed Eng.* 2011; 39(1): 260–76. DOI: 10.1007/s10439-010-0179-z
- [15] Ebert T.J. Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans. *Anesthesiology.* 2005; 103(1): 20–4. DOI: 10.1097/00000542-200507000-00007
- [16] Sellgren J., Ejnell H., Elam M., et al. Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flows, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery. *Anesthesiology.* 1994; 80(3): 534–44. DOI: 10.1097/00000542-199403000-00009
- [17] 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(5): 577–81. DOI: 10.1093/bja/aei092

- [18] Howell S.J., Sear J.W., Foëx P. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. *Br J Anaesth.* 2004; 92(4): 570–83. DOI: 10.1093/bja/ae9091
- [19] Bonnet F., Szekeely B., Abhay K., et al. Baroreceptor control after cervical epidural anesthesia in patients undergoing carotid artery surgery. *J Cardiothorac Anesth.* 1989; 3: 418–24.
- [20] 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: 500–8.
- [21] 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: 815–20.
- [22] 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: 984–7.
- [23] Licker M., Spiliopoulos A., Tschopp J.M. Influence of thoracic epidural analgesia on cardiovascular autonomic control after thoracic surgery. *Br J Anaesth.* 2003; 91: 525–31.
- [24] 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: 924–9.
- [25] Barbieri R., Friedman J.K., Saul J.P. Heart rate control and mechanical cardiopulmonary coupling to assess central volume: A systems analysis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 283: R1210–20.
- [26] Sancetta S.M., Lynn R.B., Simeone F.A., et al. Studies of hemodynamic changes in humans following induction of low and high spinal anesthesia. *Circulation.* 1952; 6: 559–71.
- [27] Crystal G.J., Salem M.R. The Bainbridge and the "reverse" Bainbridge reflexes: History, physiology, and clinical relevance. *Anesth Analg.* 2012; 114: 520–32.
- [28] Baron J.F., Decaux-Jacolot A., Edouard A., et al. Influence of venous return on baroreflex control of heart rate during lumbar epidural anesthesia in humans. *Anesthesiology.* 1986; 64: 188–93.
- [29] Toner A., Jenkins N., Ackland G.L.; POM-O Study Investigators. Baroreflex impairment and morbidity after major surgery. *Br J Anaesth.* 2016; 117(3): 324–31. DOI: 10.1093/bja/aew257
- [30] Heusser K., Tank J., Luft F.C., Jordan J. Baroreflex failure. *Hypertension.* 2005; 45(5): 834–9. DOI: 10.1161/01.HYP.0000160355.93303.72
- [31] Matteoli G., Gomez-Pinilla P.J., Nemethova A., et al. A distinct vagal anti-inflammatory pathway modulates intestinal muscularis resident macrophages independent of the spleen. *Gut.* 2014; 63(6): 938–48. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304676
- [32] Mirakaj V., Dalli J., Granja T., et al. Vagus nerve controls resolution and pro-resolving mediators of inflammation. *J Exp Med.* 2014; 211(6): 1037–48. DOI: 10.1084/jem.20132103
- [33] Pal G.K., Adithan C., Ananthanarayanan P.H., et al. Association of sympathovagal imbalance with cardiovascular risks in young pre-hypertensives. *Am J Cardiol.* 2013; 112(11): 1757–62. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.07.040
- [34] Bassi G.S., Brognara F., Castania J.A., et al. Baroreflex activation in conscious rats modulates the joint inflammatory response via sympathetic function. *Brain Behav Immun.* 2015; 49: 140–7. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.05.002
- [35] Deutschman C.S., Tracey K.J. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity.* 2014; 40(4): 463–75. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.04.001