

## АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

УДК 616.231-089.819.3-07

### Изменения вегетативной регуляции на этапах предоперационной подготовки и после интубации трахеи у пациентов общехирургического профиля

*К. П. Воробьев, К. В. Митрохин*

Луганский государственный медицинский университет,  
91045, Украина, Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г

**Для цитирования:** Воробьев К. П., Митрохин К. В. Изменения вегетативной регуляции на этапах предоперационной подготовки и после интубации трахеи у пациентов общехирургического профиля // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2018. Т. 13. Вып. 1. С. 5–15. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu1.2018.101>

В статье представлены результаты пилотного исследования динамики параметров variability сердечного ритма при первичном предоперационном осмотре анестезиолога, накануне оперативного вмешательства, после премедикации, индукции и интубации трахеи у пациентов общехирургического профиля. Наиболее устойчивой ранней характеристикой предоперационного стресса является тахикардия ( $p = 0,0008$ ). Типовой реакцией организма на предоперационный стресс также является снижение стандартного отклонения выборки длительностей кардиоинтервалов ( $p = 0,003$ ) и угнетение общей спектральной мощности в большей степени высокочастотных составляющих ( $p = 0,028$ ). Получены новые научные факты о диагностической значимости показателя автокорреляции сердечного ритма ( $p = 0,003$ ) в оценке вегетативной реакции организма на интубацию трахеи. Результаты этого предварительного исследования обнаружили закономерные реакции вегетативной нервной системы на предоперационный стресс в виде активации симпатического тонуса, увеличения синхронизации регуляторных процессов, закономерных изменений в динамике пиковых мощностей спектра сердечного ритма.

**Ключевые слова:** предоперационный стресс, вегетативная регуляция, variability сердечного ритма, интубация трахеи.

## Введение

После принятия в 1996 году Международного стандарта оценки параметров variability сердечного ритма (ВСР) этот диагностический метод считается референтным критерием оценки вегетативной регуляции в клинике [1]. Благодаря постепенному внедрению данного метода в клинические исследования и развитию приборной базы в последнее десятилетие метод ВСР приобретает все большую популярность в анестезиологии при интраоперационном мониторинге [2–4]. В то же время остается широкое поле применения этой диагностической методики для оценки факторов предоперационного стресса и для оценки адекватности анестезиологической подготовки пациента. Также остаются нерешенными ряд методологических вопросов ВСР, которые затрудняют его широкое использование.

Основная гипотеза данного научного исследования состоит в том, что динамика параметров ВСР на этапах предоперационной подготовки и после интубации трахеи может стать критерием адекватности предоперационной подготовки, премедикации и индукции в анестезию.

Целью нашего исследования явилась оценка закономерностей вегетативных реакций организма на этапах предоперационной подготовки, премедикации, индукции и после интубации трахеи. Основными задачами исследования явились: сбор клинической информации о вегетативной регуляции по данным параметров ВСР, сравнительный анализ известных параметров ВСР на этапах исследования, определение наиболее значимых параметров ВСР и поиск основных закономерностей вегетативной регуляции на этапах исследования.

## Материалы и методы исследования

Дизайн клинического исследования — проспективное обсервационное клиническое исследование. Критерии включения — пациенты общехирургического профиля, мужчины и женщины всех возрастов, которым планировалось оперативное вмешательство в условиях общей поликомпонентной анестезии с интубацией трахеи. Критерии исключения — пациенты с нарушением синусового ритма, заболеваниями с выраженным нарушением деятельности ВНС, пациенты, которым по техническим погрешностям не удалось выполнить запись ЭКГ, пригодную для анализа. Из 32 наблюдаемых пациентов с учетом критериев исключения отобрано 29 пациентов общехирургического профиля с оценкой предоперационного риска по ASA: II–IV. Полученная выборка включала 3 мужчин и 26 женщин молодого, среднего и пожилого возрастов. Запись ЭКГ выполнялась на основных этапах исследования: за день до операции (1), в день операции до премедикации (2), на операционном столе (3), после премедикации (4), после индукции (5), после интубации трахеи (6).

Общая характеристика дизайна клинического исследования представлена на рис. 1.

Для записи ЭКГ использовался автономный стандартизированный сертифицированный портативный кардиорегистратор «Юлия» фирмы «Найтек», который обеспечивает запись пятиминутных выборок электрокардиограммы с разрешением 1000 Гц на карту твердотельной памяти стандарта microSD. Сбор кардиоин-



Рис. 1. Общая характеристика дизайна клинического исследования

тервалов и анализ параметров ВСР в клинике является активно развивающейся методикой как в части аппаратного и программного обеспечения, так и в интерпретации разных показателей ВСР. В клинических исследованиях после получения набора параметров ВСР по каждой кардиоинтервалограмме получается огромное количества числового материала. Этот материал требует многочисленных однотипных вычислений по каждому клиническому случаю на каждом этапе исследования. В результате исследователь сталкивается с проблемой выполнения изнуряющей однотипной работы по переносу данных в различные статистические приложения и по их обработке.

Наш методический вклад в данное исследования состоит в разработке серии программ для однотипной пакетной обработки материалов исследования: выделения кардиоинтервалов из нативной ЭКГ, коррекции артефактов (рис. 2), расчета 17 известных параметров ВСР методом скользящего окна (рис. 3), визуализации динамики показателей ВСР на этапах исследования и для сортировки числовых массивов с целью их дальнейшего анализа в специализированных статистических программах.

Мультипараметрический анализ параметров ВСР выполнен с использованием показателей, представленных в таблице.

В нашем исследовании для разведочного статистического анализа использовалась современная активно развивающаяся программа «R». Ее возможности пакетной обработки данных с использованием скриптов позволили получить качественное статистическое сито для поиска закономерностей динамики 17 параметров ВСР на этапах исследования. Также программа «R» позволила получить уникальные и одновременно информативные медианно-квартильные графики

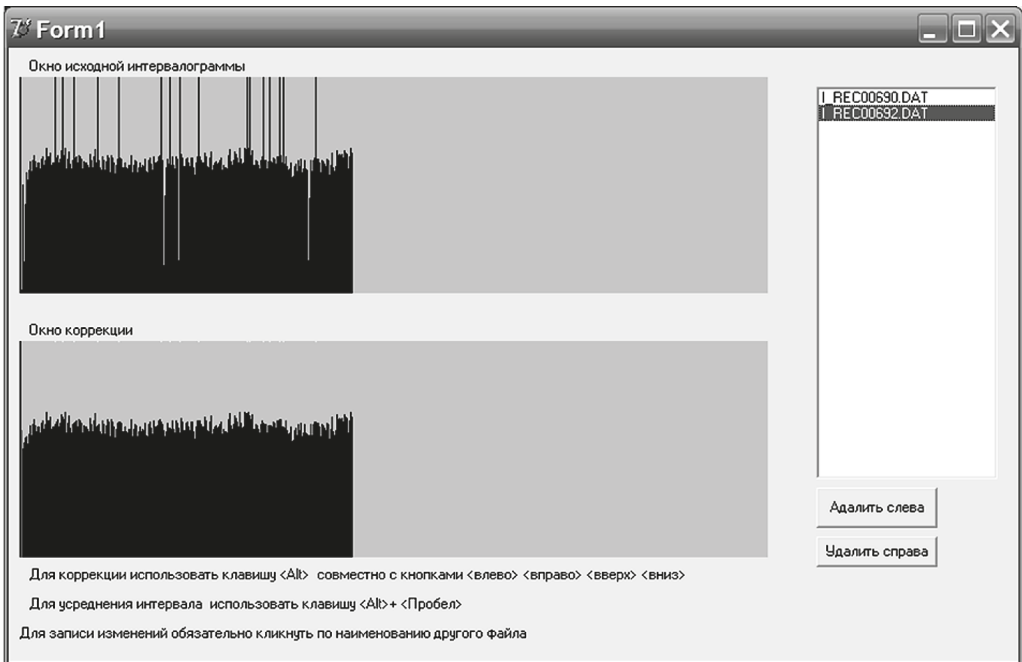


Рис. 2. Окно программы коррекции артефактов кардиоинтервалограмм

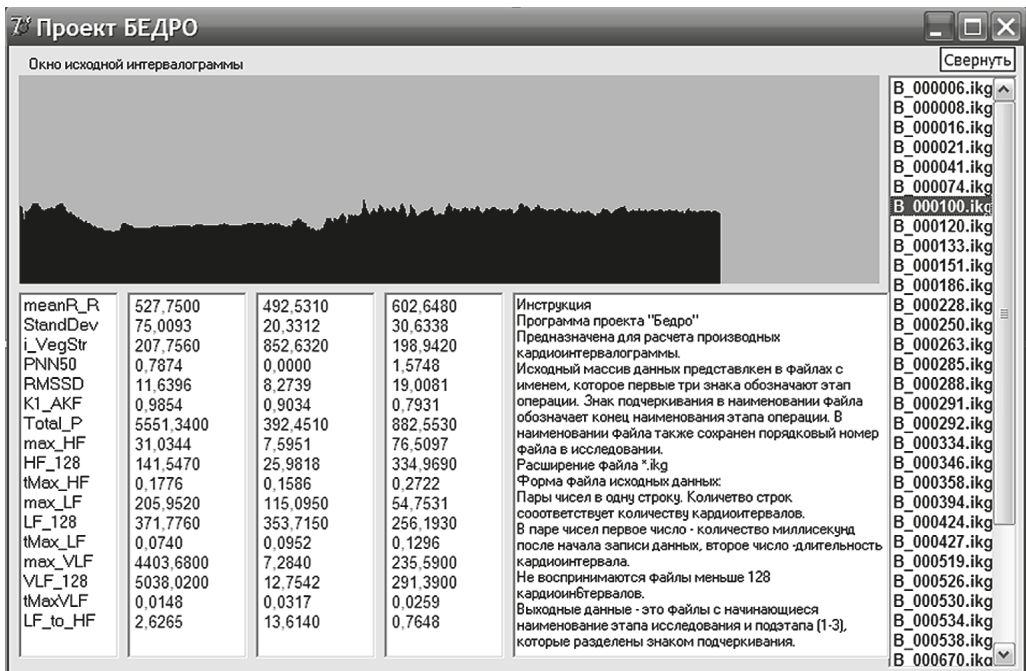


Рис. 3. Окно программы расчета показателей ВСР

Таблица. Наименования изучаемых параметров ВСР

Сокращенное	Полное
meanR_R (мс)	Среднее арифметическое длительности кардиоинтервалов
StandDev (мс)	Стандартное отклонение
i_VegStr (y.e.)	Индекс напряжения регуляторных систем Р. М. Баевского
PNN50 (%)	Процент соседних кардиоинтервалов, отличающихся более чем на 50 мс
RMSSD (мс)	Корень из средней суммы квадратов разниц соседних R-R интервалов
K1_AKF (ед./1)	Коэффициент автокорреляции ряда кардиоинтервалов при первом смещении
max_HF (мс <sup>2</sup> )	Максимальное значение мощности спектра в диапазоне высокой частоты (High Frequency, 0,4–0,15 Гц)
HF_128 (мс <sup>2</sup> )	Мощность спектра в диапазоне высокой частоты, рассчитанная на выборке объемом 128 кардиоинтервалов
tMax_HF (Гц)	Частота пика мощности спектра в диапазоне высокой частоты
max_LF (мс <sup>2</sup> )	Максимальное значение мощности спектра в диапазоне низкой частоты (Low Frequency, 0,15–0,04 Гц)
LF_128 (мс <sup>2</sup> )	Мощность спектра в диапазоне низкой частоты, рассчитанная на выборке объемом 128 кардиоинтервалов
tMax_LF (Гц)	Частота пика мощности спектра в диапазоне низкой частоты
max_VLF(мс <sup>2</sup> )	Максимальное значение мощности спектра в диапазоне очень низкой частоты (Very Low Frequency, 0,04–0,003 Гц).
VLF_128 (мс <sup>2</sup> )	Мощность спектра в диапазоне очень низкой частоты, рассчитанная на выборке объемом 128 кардиоинтервалов
tMax_VLF (Гц)	Частота пика мощности спектра в диапазоне очень низкой частоты
LF_to_HF (ед.)	Коэффициент симпато-вагального баланса
Total_P (мс <sup>2</sup> )	Общая мощность спектра сердечного ритма

типа «ящик с усами» одновременно с указанием значений каждого наблюдения (графики типа «пчелиный улей»). Визуальный анализ множества этих графиков позволил выделить наиболее явные закономерности динамики параметров ВСР на этапах исследования. Для проверки принадлежности трех связанных выборок к одной генеральной совокупности использовался непараметрический аналог метода ANOVA — тест Краскела — Уолеса. Оценка различий пар связанных данных выполнена с использованием теста Вилкоксона. Для оценки различий параметров ВСР в разных клинических группах на одних и тех же этапах исследования использовался тест Мана — Уитни.

## Результаты исследования и их обсуждение

Общеизвестно, что в предоперационном периоде у всех пациентов возникает стрессорная реакция в ответ на ожидаемую угрозу оперативного вмешательства. В нашем исследовании наиболее повторяемыми вегетативными критериями предоперационного стресса явились: уменьшение длительности кардиоинтервалов (meanR\_R) ( $p = 0,0008$ ), снижение стандартного отклонения (StandDev) ( $p = 0,003$ ),

квадратного корня из средней суммы разниц соседних кардиоинтервалов (RMSSD) ( $p = 0,0005$ ), угнетение общей спектральной мощности, в большей степени за счет высокочастотных составляющих (HF\_128) ( $p = 0,028$ ). Параметр RMSSD продемонстрировал наиболее закономерный нисходящий тренд на этапах исследования. Его медиана в общей группе на 1–3–6 этапах исследования снижалась с 24 до 14 и 8 мс соответственно. Для этого параметра характерно более выраженное снижение в группах с более тяжелой сопутствующей патологией и у пожилых (до 9,6 мс на третьем этапе). Параметр PNN50 чаще всего использовался в кардиологической клинике. В нашем исследовании этот параметр также снижался по мере нарастания операционного стресса, но его значения начиная с третьего этапа характеризуются крайне низким уровнем, близким к нулю, с единичными выбросами до 20–50 %, т. е. он снижается нелинейно и теряет диагностическое значение во время анестезии. Широко распространенный в отечественных исследованиях так называемый индекс напряжения Р. М. Баевского ( $i\_VegStr$ ) практически не используется в международных научных исследованиях. По нашим данным, этот показатель не является перспективным для оценки операционного стресса. Это подтверждается отсутствием его значимой и однонаправленной динамики с большим разбросом показателя от первого к третьему и шестому этапам на уровне 100–800 единиц как в общей группе, так и в различных клинических подгруппах.

Показатель автокорреляционной функции кардиоинтервалограммы (K1\_AKF) редко используется в современных исследованиях, но в ранних исследованиях Р. М. Баевского и работах К. В. Судакова говорится о перспективности этого параметра как нелинейной характеристики дизрегуляторных процессов в организме. Нелинейность изменений этого параметра на этапах развития ответной реакции на внешние воздействия является основным ограничением для широкого использования и верной интерпретации этого параметра. При состоянии условной нормы K1\_AKF колеблется в диапазоне 0,4–0,7 и отражает умеренную синхронизацию регуляторных процессов. При стрессорной реакции и хорошей синхронизации регуляции K1\_AKF увеличивается вплоть до единицы. Но если стресс формируется на фоне дизрегуляторных реакций, то уровень K1\_AKF может составить те же 0,4, что и в норме. В нашем исследовании получены данные о сравнительно высокой диагностической ценности показателя автокорреляции сердечного ритма (K1\_AKF), отражающего увеличение синхронизации регуляторных процессов, начиная с предоперационного осмотра пациента за день до операции и вплоть до индукции ( $p = 0,0096$ , тест Краскела — Уолиса, рис. 4), однако эта тенденция намного более однозначно выражена в группе молодых (рис. 5).

Среди различных параметров ВСР исследователи традиционно уделяют максимальное внимание параметрам спектральной плотности ряда кардиоинтервалов. Из графика спектральной плотности чаще всего выбирают мощность волн в диапазоне низких (LF\_128) и высоких частот (HF\_128). В нашем исследовании изучены и другие параметры спектра сердечного ритма. Общая мощность спектра сердечного ритма (Total\_P) также является важной характеристикой спектра сердечного ритма. Мощность спектра в области высоких частот традиционно связывают с уровнем парасимпатического тонуса. В нашем исследовании подтверждаются известные данные о взаимосвязи значений HF\_128 с возрастом и тяжестью состояния. На первом этапе исследования в группе с низким уровнем анестезиологиче-

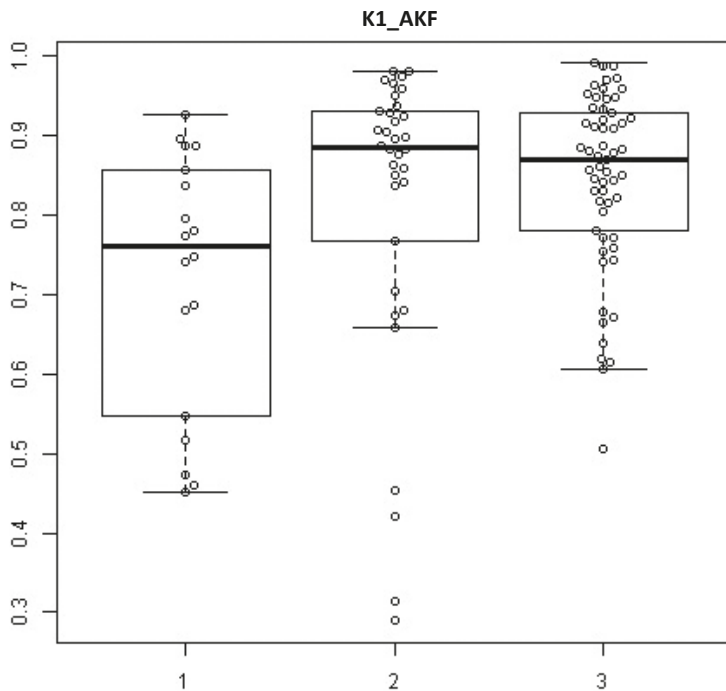


Рис. 4. Изменения K1\_AKF на предоперационных этапах подготовки к анестезии в общей группе

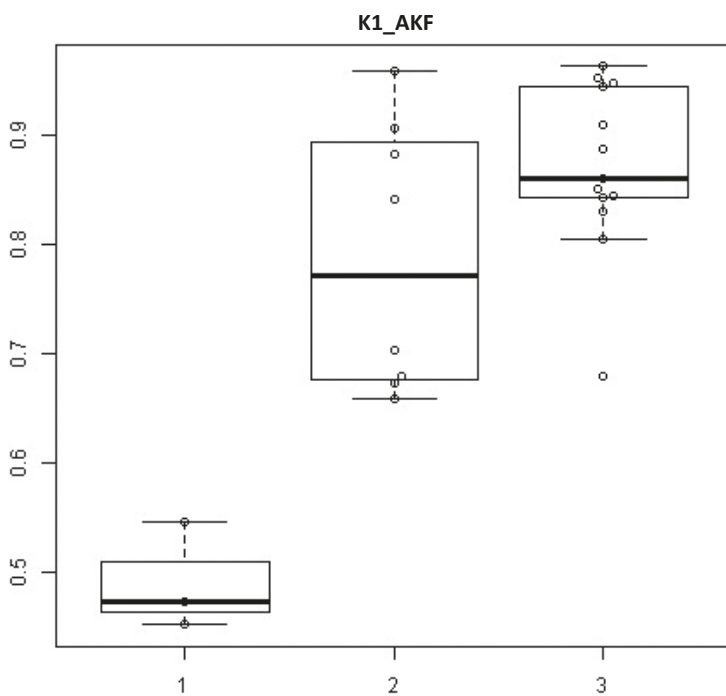


Рис. 5. Изменение K1\_AKF на предоперационных этапах подготовки к анестезии у молодых

ского риска ASA = 2 медиана HF\_128 втрое выше, чем при ASA = 3 (231 мс<sup>2</sup> и 87 мс<sup>2</sup> соответственно,  $p = 0,0004$ , тест Мана — Уитни). Также известно, что с возрастом происходит уменьшение значений HF\_128. В нашем исследовании на первом этапе в группе пожилых медиана HF\_128 вдвое ниже, чем в группе зрелого возраста (126 мс<sup>2</sup> и 272 мс<sup>2</sup> соответственно,  $p = 0,028$ , тест Мана — Уитни). Общей закономерностью явилось снижение HF\_128 на этапах анестезии до уровня медианы менее 50 мс<sup>2</sup> после интубации трахеи.

Низкочастотная мощность спектра сердечного ритма ассоциируется с уровнем симпатического тонуса и психоэмоционального стресса. Наиболее высокие значения этого показателя отмечены на первых двух этапах исследования, когда пациент еще не подвергался премедикации и соответствующему медикаментозному угнетению симпатического тонуса. Наиболее высокая активация симпатического тонуса до начала операции обнаружена на втором этапе исследования у молодых людей (медиана LF\_128 = 744 мс<sup>2</sup>) и в подгруппе без сопутствующей патологии (ASA = 2, медиана LF\_128 = 623 мс<sup>2</sup>), т.е. у пациентов с наиболее сохранными механизмами адаптации к операционному стрессу.

Показатель симпатовагального тонуса (LF\_to\_HF) отражает относительное преобладание симпатического тонуса. По данным нашего исследования, этот параметр существенно не изменялся на протяжении всех этапов исследования. На первом-третьем этапах в общей группе LF\_to\_HF составлял 3–4 единицы, но в группе ASA = 4 у наиболее тяжелых пациентов он возрастал до крайне высоких значений за счет угнетения парасимпатического тонуса.

Период пиков высоких (tmax\_HF) и низких частот (tmax\_LF) на графике спектра сердечного ритма являются малоизученными характеристиками функционального состояния организма. В нашем исследовании обнаружено закономерное смещение частоты высокочастотного пика в сторону более низких частот по мере развития операционного стресса (общая группа, а также подгруппы ASA = 2, молодые и пожилые пациенты). У молодых и пожилых пациентов низкочастотный пик спектра tmax\_LF закономерно смещался в противоположенном направлении.

Для понимания этих закономерностей необходима соответствующая теория. В ранних исследованиях Р.М. Баевский выдвинул гипотезу, в соответствии с которой обсуждаемые параметры ВСР отражают структурные осцилляторы головного мозга, которые влияют на синусовый узел. Мы развили эту гипотезу и в 1999 году предложили теоретическую модель [5], в соответствии с которой при нарастании стрессорной реакции организма высокочастотные осцилляторы стремятся в более низкочастотный диапазон, а низкочастотные — в более высокочастотный, т.е. происходит переключение управления синусовым узлом к единому осцилляторному центру. В данном исследовании подтверждена эта гипотеза, что следует из представленных графиков с однозначной разнонаправленной динамикой пиковых значений спектра высоких и низких частот в группе пожилых пациентов (рис. 6).

Изучение вегетативных реакций на важнейшем переходном этапе анестезии — во время интубации трахеи обещает стать ценным прогностическим признаком адекватности индукции в анестезию; но при изучении этих этапов мы столкнулись с техническими сложностями своевременной записи ЭКГ на этих быстро протекающих этапах анестезии. В результате из 29 отобранных пациентов запись ЭКГ во время этих двух этапов удалось осуществить только у 14 пациентов. Даже при



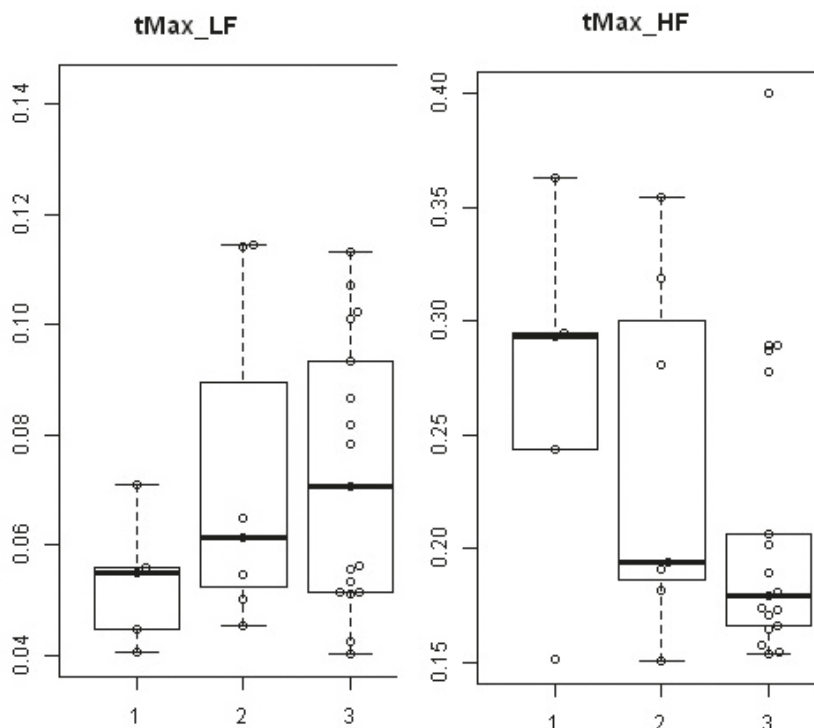


Рис. 6. Смещение пиковых значений высоких (tMax\_HF) и низких частот (tMax\_LF) сердечного ритма к единому осцилляторному центру по мере нарастания предоперационного стресса в подгруппе пожилых пациентов

такой малой выборке нам удалось получить статистически значимые результаты. Наиболее точно этот переходной этап анестезии отразили два параметра ВСР, которые почти не используются в современных исследованиях: K1\_AKF и max\_HF. При сравнении значений K1\_AKF до индукции и после интубации нами обнаружено статистически значимое ( $p = 0,003$ ) повышение уровня показателя у всех 14 пациентов за исключением одного с определенными клиническими особенностями и такой же отличительной от общей группы динамикой другого параметра ВСР (tMax\_HF). Пиковая мощность спектра сердечного ритма в области высоких частот (max\_HF) также имела однонаправленный тренд в сторону существенного снижения на этих двух этапах анестезии с уровнем статистической значимости  $p = 0,01$ . Этот факт можно объяснить нарушением ауторегуляции после индукции вследствие медикаментозных воздействий анестетиков.

Таким образом, в нашем небольшом пилотном исследовании у разнородной группы пациентов подтверждена гипотеза о том, что параметры ВСР отражают динамику предоперационного стресса. Также получены новые научные результаты, которые предполагают перспективность использования ранее недостаточно изученных параметров ВСР. Эти параметры отражают централизацию процессов управления сердечным ритмом (так называемые пиковые осцилляторы) и степень синхронизации регуляторных процессов (показатель автокорреляционной функции) в динамике стрессорной реакции организма. Существенную помощь в прове-

дении исследования оказали наши специализированные пакетные программы обработки цифровых массивов и возможности создания собственных макросов для построения разведочных графиков с использованием программы «R».

## Выводы

1. Для изучения диагностической эффективности параметров ВСР в анестезиологии необходимы специализированные программы пакетной обработки цифровых данных и разведочного статистического исследования. Использование такой технологии при изучении вегетативных реакций в небольшом пилотном исследовании позволило получить ряд новых научных фактов.

2. Наиболее надежной ( $p = 0,0008$ ) и устойчивой ранней характеристикой предоперационного стресса является уменьшение длительность кардиоинтервалов (meanR\_R). Однако этот параметр теряет свою диагностическую значимость после начала анестезии. Типовой реакцией организма на предоперационный стресс является снижение ВСР по данным StandDev и RMSSD ( $p = 0,003$ ) и угнетение общей спектральной мощности в большей степени высокочастотных составляющих HF<sub>128</sub> ( $p = 0,028$ ).

4. В исследовании получены новые научные факты о высокой диагностической значимости показателя автокорреляции сердечного ритма (K1\_AKF). От момента предоперационного осмотра пациента в палате до момента интубации трахеи происходит статистически значимое ( $p = 0,01$ ) увеличение синхронизации регуляторных процессов.

5. В исследовании подтверждена ранее сформулированная гипотеза о том, что в процессе развития компенсированного стресса происходит централизация управления синусовым узлом со стороны надсегментарной регуляции по данным значения частоты пиков в низко- и высокочастотном диапазонах спектра сердечного ритма.

6. У пациентов молодого возраста реакции показателей ВСР на операционный стресс более отчетливо проявляются в сравнении с пожилыми и пациентами с высоким операционным риском. Возрастные и половые различия реакций сердечного ритма следует учитывать в процессе расчета и построения статистических моделей.

## References

1. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology. *Eur. Heart J.*, 1996, vol. 17, pp. 354–381.
2. Sherif S.S., Hegazy N. A. Utilizing heart rate variability: midazolam prevents the sympathovagal imbalance caused by fentanyl/propofol induction. *Ain-Shams J. Anaesthesiol.*, 2015, vol. 8, pp. 31–35.
3. Tekelioglu U. Y., Erdem A., Demirhan A., Akkaya A., Ozturk S., Bilgi M., Duran B., Yazici M., Kocoglu H. The prolonged effect of pneumoperitoneum on cardiac autonomic functions during laparoscopic surgery; are we aware? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2013, vol. 17, pp. 895–902.
4. Ledowski T., Averhoff L., Tiong W.S., Lee C. Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2014, vol. 58, pp. 74–79.

5. Vorobyov K.P. *Izmenenie urovnei reguliatsii v protsesse giperbaricheskoi oksigenatsii* [Change in regulation levels in the process of hyperbaric oxygenation]. *Ukrainian medical almanac*, 1999, vol. 4, pp. 28–32. (In Russian)

Статья поступила в редакцию 21 апреля 2017 г.

Статья принята в печать 22 октября 2017 г.

Контактная информация:

*Воробьев Константин Петрович* — д-р мед. наук, доц.; hbo\_vorobyov@mail.ru

*Митрохин Кирилл Владиславович* — клинический ординатор; mitrthebest@mail.ru

## Changes in vegetative regulation at stages of pre-operative preparation and after tracheal intubation in patients with a general surgery profile

*K. P. Vorobyov, K. V. Mitrohin*

Lugansk State Medical University, 91045, Ukraine, Lugansk, kv. 50-letiaa Oborony Luganska, 1g

**For citation:** Vorobyov K.P., Mitrohin K.V. Changes in vegetative regulation at stages of pre-operative preparation and after tracheal intubation in patients with a general surgery profile. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2018, vol. 13, issue 1, pp. 5–15. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.101>

A pilot study that traced the parameters of heart rate variability was performed in the initial preoperative examination of an anaesthesiologist, on the eve of surgery, after premedication, induction and intubation of the trachea in general surgical patients. The most stable early characteristic of preoperative stress is tachycardia ( $p = 0.0008$ ). A typical response of the body to preoperative stress is also a decrease in the standard deviation of the sample of cardio interval durations ( $p = 0.003$ ), and suppression of the total spectral power, mostly high-frequency components ( $p = 0.028$ ). New scientific facts about the diagnostic significance of the rate of autocorrelation of the heart rhythm ( $p = 0.003$ ) in assessing the autonomic response of the body to intubation of the trachea are obtained. The results of this preliminary study revealed regular reactions of the autonomic nervous system to preoperative stress in the form of activation of sympathetic tone, increased synchronization of regulatory processes, regular changes in the dynamics of peak powers of the heart rate spectrum.

**Keywords:** preoperative stress, vegetative regulation, heart rate variability, intubation of the trachea.

Author's information:

*Vorobyov Konstantin P.* — MD, Associate Professor; hbo\_vorobyov@mail.ru

*Mitrohin Kirill V.* — Clinical Resident; mitrthebest@mail.ru