

<https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-3-11-25>

## Валидация неинвазивного мониторинга оценки индивидуального ответа на гиповолемию\*

Steven L. Moulton<sup>1,2</sup>, MD, Jane Mulligan<sup>2</sup>, PhD, Maria Antoinette Santoro<sup>3</sup>, Khanh Bui<sup>3</sup>, Gregory Z. Grudic<sup>3</sup>, PhD, and David MacLeod<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Отделение хирургии, медицинский факультет, Университет Колорадо, Аврора;

<sup>2</sup> Flashback Technologies, Inc., Боулдер, Колорадо;

<sup>3</sup> Отделение анестезиологии, медицинский факультет, Университет Дьюка, Дарем, Северная Каролина

### Резюме

**Предпосылки.** При значительной кровопотере человек способен с помощью компенсаторных механизмов довольно успешно поддерживать жизненно важные показатели, поэтому ранняя диагностика и коррекция гиповолемии является одной из сложнейших задач. Мы предположили, что индекс компенсаторного резерва (ИКР), новый гемодинамический маркер, который отражает колебания внутрисосудистого объема, обусловленные индивидуальной реакцией пациента на гиповолемию, позволит достаточно точно проследить у каждого пациента динамику от нормоволемии до декомпенсации (систолическое артериальное давление < 80) и обратно к нормоволемии. **Методы.** В исследовании принимали участие мужчины и женщины в возрасте от 19 до 36 лет. Гиповолемию симулировали путем пошагового изъятия (примерно по 333 мл) и последующего возмещения 20% ОЦК (мужчины 15 мл/кг; женщины 13 мл/кг) с помощью внутривенной линии большого диаметра. В ходе всех исследований участникам проводили мониторинг ИКР с помощью четырех портативных планшетов CipherOx CRI. В конце каждого эксперимента проводили реинфузию изъятых крови. **Результаты.** В исследовании приняли участие 42 человека (24 мужчины и 18 женщин), из которых 32 завершили исследование в соответствии с протоколом. У семи участников отмечались симптомы коллаптоидного состояния (систолическое артериальное давление < 80); у шести участников не удалось достичь максимальной кровопотери. Для восстановления ОЦК эти участники получили экстренную инфузию физиологического раствора с последующим возвратом ранее изъятых крови. Средний ИКР на исходном этапе составил  $0,9 \pm 0,04$  у всех 42 участников. У 32 участников, завершивших протокол, на фоне максимальной кровопотери средний ИКР составил  $0,611 \pm 0,028$ , причем средний объем изъятых крови составил  $1018 \pm 286$  мл. Для сравнения, средний ИКР на фоне максимальной кровопотери у семи участников с коллапсом составил  $0,15 \pm 0,007$ , при этом средний объем кровопотери у них составил  $860 \pm 183$  мл. Средний ИКР после реинфузии крови составил  $0,89 \pm 0,02$ . Кроме того, у участников с симптомами сни-

\* Перевод с английского Шубиной Елены Феликсовны, Агентство медицинского перевода "MED.Solution", <http://www.medsolution.ru>, E-Mail: [start@medsolution.ru](mailto:start@medsolution.ru)

Редакция журнала предлагает читателям перевод статьи Steven L. Moulton и соавт., «Validation of a noninvasive monitor to continuously trend individual responses to hypovolemia», посвященную актуальной проблеме – лечению больных в критическом состоянии, обусловленном кровопотерей. Оригинал статьи опубликован в Journal of Trauma and Acute Care Surgery: July 2017 – Volume 83 – Issue 1 – p. S104–S111;

DOI: 10.1097/TA.0000000000001511

[https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2017/07001/Validation\\_of\\_a\\_noninvasive\\_monitor\\_to.16.aspx](https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2017/07001/Validation_of_a_noninvasive_monitor_to.16.aspx)

Издательство «Wolters Kluwer Health, Inc.», которому принадлежат все права на данную статью, любезно предоставило нашему журналу разрешение на публикацию перевода данной статьи, но не несет ответственности за точность перевода с английского оригинала и возможные ошибки.

Лицензия открытого доступа (Creative Commons), которая распространяется на статьи, опубликованные в журнале «Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии», не распространяется на этот контент. Использование материалов в любом формате запрещено без письменного разрешения издательства «Wolters Kluwer Health, Inc.» Для возможности публикации переведенной статьи вы можете обратиться в офис издательства по адресу: [permissions@lww.com](mailto:permissions@lww.com)

жения артериального давления было отмечено в три раза более выраженное снижение ИКР на литр изъятной крови: 0,85 по сравнению с 0,28. **Выводы.** ИКР отражает колебания внутрисосудистого объема, обусловленные индивидуальным ответом пациента на гиповолемию. Этот гемодинамический маркер чувствителен к рискам, ассоциированным с различающейся индивидуальной переносимостью кровопотери. (J. Trauma Acute Care Surg. 2017;83: S104-S111. DOI: 10.1097/TA.0000000000001511. Авторское право © Wolters Kluwer Health, Inc., 2017 г. Все права защищены) Прогностическое исследование, уровень доказательности II.

**Ключевые слова:** кровопотеря, кровотечение, гипотензия, алгоритм

Результаты исследования были представлены на встрече Европейского общества травматологии и неотложной хирургии и в рамках симпозиума, посвященного исследованиям в области военной медицины, в 2016 году. Результаты, полученные для первых 20 участников, за исключением тех, у кого коллапс развился очень быстро, были ранее опубликованы в статье: Convertino V.A., Howard J.T., Hinojosa-Laborde C., Cardin S., Batchelder P., Mulligan J., Grudic G.Z., Moulton S.L., MacLeod D.B. Individual-specific, beat-to-beat trending of significant human blood loss: the compensatory reserve. *Shock* 2015;44 Suppl 1:27–32 PMID25565640.

**Одобрение Экспертного Совета учреждения:** Данное исследование было проведено в соответствии с протоколом, рассмотренным и утвержденным Экспертным Советом медицинского факультета Университета Дьюка, а также Экспертным Советом Управления США по защите прав людей, участвующих в исследованиях, под контролем Управления медицинских исследований и материально-технического обеспечения армии США.

Исследование было зарегистрировано под номером NCT02980471 на портале Clinicaltrials.gov.

В рамках данной статьи доступен дополнительный цифровой контент. Прямые ссылки на URL-адреса появляются в печатном тексте, а ссылки на цифровые файлы приводятся в HTML-тексте данной статьи на сайте журнала ([www.jtrauma.com](http://www.jtrauma.com)).

**Благодарности.** Мы хотели бы выразить благодарность сотрудникам кафедры фармакологии и физиологии человека Университет Дьюка, которые внесли свой вклад в клиническую помощь участникам исследования: сотрудники CRNA Amelia T. Fiore, Kathryn E. Gosnell, Derrick T. King, Dayna Seguin, Matthew J. Stamper, Robert G. Taylor Jr. и Sara Zucco.

**Вклад авторов.** S.M. принимал участие в планировании исследования, анализе и интерпретации данных, работе с черновым вариантом статьи, проведении критической оценки и одобрении финальной версии статьи для подачи. J.M. принимал участие в планировании исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, проведении критической оценки и одобрении финальной версии статьи для подачи. M.A.S. принимал участие в сборе и анализе данных, проведении критической оценки и одобрении финальной версии статьи для подачи. K.B. принимал участие в сборе и анализе данных, проведении критической оценки и одобрении финальной версии статьи для подачи. G.Z.G. принимал участие в планировании исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, проведении критической оценки и одобрении финальной версии статьи для подачи. D.M.L. принимал участие в планировании исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, проведении критической оценки и одобрении финальной версии статьи для подачи.

**Заявление об ответственности.** Разработка алгоритма ИКР была частично профинансирована со стороны Управления медицинских исследований и материально-технического обеспечения армии США (USAMRMC) в рамках грантов №№ DM09027, W81XWH-15-2-0007, W81XWH-09-1-0750, W81XWH-09-C-0160, W81XWH-11-2-0091, W81XWH-11-2-0085, W81XWH-12-2-0112 и W81XWH-13-C-0121. Взгляды, мнения и/или выводы, содержащиеся в настоящем

документе, принадлежат авторам и не должны толковаться как официальная позиция, политика или решение Управления армии США, если только это не указано в других документах.

**Раскрытие информации и конфликт интересов.** Это исследование было проведено при финансовой поддержке компании Flashback Technologies, Inc., а также отделения анестезиологии медицинского факультета Университета Дьюка. Д-ра Grudic, Mulligan и Moulton разработали алгоритм расчета ИКР, использованный в данном исследовании. Права на интеллектуальную собственность принадлежат попечительскому совету Университета Колорадо. Д-ра Grudic и Moulton лицензировали технологию в 2009 году и основали компанию Flashback Technologies, Inc. Д-ра Grudic и Mulligan являются сотрудниками компании, а д-р Moulton – консультантом компании Flashback Technologies. Каждому из них принадлежит доля компании, и все трое получают роялти от Университета Колорадо. Santoro, Bui и д-р MacLeod заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Steven L. Moulton, Jane Mulligan, Maria Antoinette Santoro, Khanh Bui, Gregory Z. Grudic, David MacLeod. Валидация неинвазивного мониторинга оценки индивидуального ответа на гиповолемию. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 9(3):11–25 <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-3-11-25>, Оригинал англ.: [https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2017/07001/Validation\\_of\\_a\\_noninvasive\\_monitor\\_to.16.aspx](https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2017/07001/Validation_of_a_noninvasive_monitor_to.16.aspx)

## Validation of a noninvasive monitor to continuously trend individual responses to hypovolemia

Steven L. Moulton<sup>1,2</sup>, MD, Jane Mulligan<sup>2</sup>, PhD, Maria Antoinette Santoro<sup>3</sup>, Khanh Bui<sup>3</sup>, Gregory Z. Grudic<sup>3</sup>, PhD, and David MacLeod<sup>3</sup>

<sup>1</sup> From the Department of Surgery (S.L.M.), University of Colorado School of Medicine, Aurora;

<sup>2</sup> Flashback Technologies (S.L.M., J.M.), Inc., Boulder, Colorado;

<sup>3</sup> Department of Anesthesiology (M.A.S., K.B., G.Z.G., D.M.L.), Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina

### Abstract

**Background.** Humans are able to compensate for significant blood loss with little change in traditional vital signs, limiting early detection and intervention. We hypothesized that the Compensatory Reserve Index (CRI), a new hemodynamic parameter that trends changes in intravascular volume relative to the individual patient's response to hypovolemia, would accurately trend each subject's progression from normovolemia to decompensation (systolic blood pressure < 80) and back to normovolemia in humans. **Methods.** Men and women, ages 19 years to 36 years, underwent stepwise (~333mL aliquot) removal and replacement of 20% blood volume (men, 15 mL/kg; women, 13 mL/kg) via a large bore intravenous (i.v.) line. During each experiment, subjects were monitored with four CipherOx CRI Tablets. Withdrawn blood was reinfused at the end of each experiment. **Results.** Forty-two subjects (24 men; 18 women) were enrolled in the study, of which 32 completed the protocol. Seven subjects became symptomatic and collapsed (systolic blood pressure < 80), six never achieving maximum blood loss; each was rescued with a saline infusion followed by reinfusion of their stored blood. The mean CRI at baseline for all 42 subjects was  $0.9 \pm 0.04$ . The mean CRI for the 32 subjects while asymptomatic at maximum blood loss was  $0.611 \pm 0.028$ . For the asymptomatic subjects, the average blood loss volume was  $1018 \text{ mL} \pm 286 \text{ mL}$ . In comparison, the mean CRI at maximum blood loss for the seven subjects who collapsed was  $0.15 \pm 0.007$  and their average blood loss volume was  $860 \pm 183 \text{ mL}$ . Mean CRI after reinfusion of blood was  $0.89 \pm 0.02$ . In addition symptomatic subjects demonstrated three times larger average decrease in CRI per liter of blood removed, 0.85 versus 0.28 for asymptomatic subjects. **Conclusion.** CRI

trends change in intravascular volume relative to an individual's response to hypovolemia and is sensitive to the differing risks associated with individuals' differing tolerance to volume loss. (*J Trauma Acute Care Surg.* 2017;83: S104–S111. DOI: 10.1097/TA.0000000000001511. Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.) **Level of evidence.** Prognostic study, level II.

**Keywords:** *blood loss, bleeding, hypotension, algorithm*

This study was presented at the 2016 European Society of Trauma and Emergency Surgery and 2016 Military Health Services Research Symposium. Results describing the first 20 subjects, specifically excluding those who collapsed early, were previously published as: Convertino V.A., Howard J.T., Hinojosa-Laborde C., Cardin S., Batchelder P., Mulligan J., Grudic G.Z., Moulton S.L., MacLeod D.B. Individual specific, beat-to-beat trending of significant human blood loss: the compensatory reserve. *Shock* 2015;44 Suppl 1:27–32. PMID25565640.

**IRB Approval:** This study was conducted under a protocol reviewed and approved by The Institutional Review Board at Duke University, School of Medicine and the Institutional Review Board of the Office of Human Research Protection under the US Army Medical Research and Materiel Command. This study was registered with Clinicaltrials.gov NCT02980471. Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text, and links to the digital files are provided in the HTML text of this article on the journal's Web site ([www.jtrauma.com](http://www.jtrauma.com)).

**Authorship.** S.M. participated in design of the study, data analysis and interpretation of the data, drafted the initial article, made critical revisions and approved the final article as submitted. J.M. participated in design of the study, data acquisition and analysis, interpretation of the data, made critical revisions to the article and approved the final article as submitted. M.A.S. participated in data collection and analysis, made critical revisions to the article and approved the final article as submitted. K.B. participated in data collection and analysis, made critical revisions to the article and approved the final article as submitted. G.Z.G. participated in design of the study, data acquisition and analysis, interpretation of the data, made critical revisions to the article and approved the final article as submitted. D.M.L. participated in design of the study, data acquisition and analysis, interpretation of the data, made critical revisions to the article and approved the final article as submitted.

**Acknowledgments.** We would like to acknowledge the Duke Human Pharmacology & Physiology staff who contributed to the clinical care of the research subjects: CRNA staff Amelia T. Fiore, Kathryn E. Gosnell, Derrick T. King, Dayna Seguin, Matthew J. Stamper, Robert G. Taylor Jr. and Sara Zucco.

**Disclaimer.** Development of the CRI algorithm was supported in part by funding from the US Army Medical Research and Materiel Command (USAMRMC) under Grant Nos. DM09027, W81XWH-15-2-0007, W81XWH-09-1-0750, W81XWH-09-C-0160, W81XWH-11-2-0091, W81XWH-11-2-0085, W81XWH-12-2-0112, and W81XWH-13-C-0121. The views, opinions and/or findings contained in this report are those of the authors and should not be construed as an official Department of the Army position, policy or decision unless so designated by other documentation.

**Disclosure.** This research was supported by funding from Flashback Technologies, Inc. and the Department of Anesthesiology, Duke University School of Medicine. Drs. Grudic, Mulligan and Moulton developed the CRI algorithm utilized in this study. The underlying intellectual property is assigned to the Regents of the University of Colorado. Drs. Grudic and Moulton licensed the technology from the University in 2009 and co-founded Flashback Technologies, Inc. Drs. Grudic and Mulligan are employed and Dr. Moulton is a consultant at Flashback Technologies; each has an equity interest in the company and all three receive royalty payments through the University of Colorado. Ms. Santoro, Ms. Bui and Dr. MacLeod have declared no conflicts of interest.

**For citation:** Steven L. Moulton, MD, Jane Mulligan, PhD, Maria Antoinette Santoro, Khanh Bui, Gregory Z. Grudic, PhD, and David MacLeod Validation of a noninvasive monitor to continuously trend individual responses to hypovolemia. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2019;9(3):11–25 <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-3-11-25> ( in Russian) <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-3-11-25>. Original article in English: [https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2017/07001/Validation\\_of\\_a\\_noninvasive\\_monitor\\_to.16.aspx](https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2017/07001/Validation_of_a_noninvasive_monitor_to.16.aspx)

Кровотечение, приводящее к острому сердечно-сосудистому коллапсу, является частой причиной смерти на поле боя и при бытовых травмах. По данным американских военных, около 15–20% смертей в результате травмы предотвратимы и около 66–80% из этих смертей напрямую связаны с кровотечением [1,2]. В гражданском секторе можно предотвратить около 10–20% смертей в результате травмы [3,4], и примерно одна треть из них связана с кровотечением [5]. В Соединенных Штатах Америки это примерно 10 000 потенциально предотвратимых смертей от кровотечения в результате травмы за 1 год [6]. Чаще всего смерть наступает при травмах туловища, сопровождающихся кровотечением из сосудов, не поддающихся компрессии. Подобные состояния достаточно сложно распознать на ранней стадии и практически невозможно эффективно лечить вне стационара.

При этом ряд физиологических компенсаторных механизмов затрудняет раннюю диагностику и приводит к отсрочке вмешательства у пациентов с острой кровопотерей. Эти процессы изначально имеют приспособительное значение, поддерживая уровень артериального давления и частоту сердечных сокращений в нормальных или близких к нормальным пределах, при кровопотере не более 30% объема циркулирующей крови (ОЦК). Кроме того, индивидуальные компенсаторные возможности отличаются у разных пациентов, что также затрудняет выявление и контроль острой кровопотери. У некоторых пациентов коллапс развивается при кровопотере менее литра, другие способны перенести гораздо более объемную потерю крови. В отсутствие диагностики и соответствующей терапии компенсаторная фаза острой кровопотери очень быстро сменяется снижением перфузии тканей, прогрессированием ацидоза и внезапной неожиданной декомпенсацией гемодинамики. Последнюю обычно выявляют на более поздних стадиях, когда реанимационные мероприятия более сложны и менее эффективны.

Индекс компенсаторного резерва (ИКР) – это новый гемодинамический маркер, который отражает колебания внутрисосудистого объема, обусловленные индивидуальной реакцией пациента на гиповолемию. В декабре 2016 года FDA (Управление США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов) присвоило планшету CIPHERox CRI статус прошедшего оценку в со-

ответствии с новой системой классификации. Вся клиническая информация, представленная в данной публикации, была получена в рамках сбора данных, необходимых для подачи заявки в FDA с целью получения оценки в соответствии с новой системой классификации. Исследователи компании Flashback Technologies разработали концепцию ИКР и методику расчета значений этого показателя. С этой целью, с помощью собственных усовершенствованных методов анализа данных, проанализировали обширную базу необработанных значений, полученных в Институте хирургических исследований армии США в ходе исследований, связанных с декомпрессией нижней половины тела (ОДНТ) [7]. На сегодняшний день алгоритм расчета ИКР был валидирован в множестве экспериментальных исследований с ОДНТ [7–12], на моделях низших приматов [8], в экспериментах с небольшой ( $\leq 500$  мл) [13,14] и умеренной ( $\geq 1000$  мл) [15] кровопотерей у людей, а также в ходе проспективного клинического исследования [16]. Результаты оказались весьма многообещающими. ИКР с высокой точностью позволял отследить снижение центрального объема крови и в режиме реального времени предоставлял информацию, прогностически значимую в отношении ранней диагностики и лечения потенциально угрожающего жизни кровотечения. В рамках данного исследования с участием людей мы индуцировали контролируемую кровопотерю объемом примерно до 20% ОЦК с целью сравнить значения ИКР у участников со стабильной гемодинамикой, перенесших кровопотерю бессимптомно, и у участников с наличием симптомов и коллапсом (систолическое артериальное давление (САД)  $< 80$  мм рт. ст.).

Мы выдвинули гипотезы:

1. Значения ИКР у участников с явлениями гемодинамической декомпенсации в результате потери центрального объема крови будут значимо ниже по сравнению с таковыми на фоне стабильной гемодинамики;

2. Участники с более низкой переносимостью кровопотери будут иметь более выраженное снижение ИКР на литр изъятой крови. Таким образом, при условии одинаковой скорости потери крови, быстрое снижение ИКР будет свидетельствовать о быстром прогрессировании гемодинамической декомпенсации по причине снижения центрального объема крови.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования и этическое одобрение исследования

В исследовании приняли участие сорок два здоровых некурящих добровольца – мужчины и женщины в возрасте от 19 до 36 лет. Все экспериментальные процедуры были выполнены в соответствии с протоколом, рассмотренным и утвержденным Экспертным Советом Университета Дьюка. У всех участников исследования был собран медицинский анамнез и проведен физикальный осмотр врачом, чтобы убедиться в отсутствии у них каких-либо состояний, препятствующих участию в исследовании. Субъекты с ожирением (индекс массы тела  $> 30$ ), а также получающие любые рецептурные препараты (за исключением пероральных контрацептивов) исключались из исследования. Женщины, участвовавшие в исследовании, не были беременны, что было подтверждено с помощью мочевого теста на беременность за 1 час до эксперимента. Участников исследования попросили придерживаться обычного распорядка сна и бодрствования, воздержаться от физической нагрузки и кофеина, а также других стимуляторов автономной нервной системы, в том числе лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта, как минимум в течение 24 часов перед каждым экспериментом. Участников исследования проинструктировали устно и письменно обо всех процедурах и связанных с ними рисках, присущих данному исследованию, а также объяснили суть протокола, лабораторных исследований и используемых инструментов. До получения письменного информированного согласия исследователи поощряли вопросы со стороны участников эксперимента.

### Протокол эксперимента

В ходе эксперимента всем участникам проводился мониторинг ЭКГ в 3-х стандартных отведениях и непрерывный не инвазивный мониторинг АД (монитор артериального давления ccNexfin, Edwards Lifesciences, Ирвин, Калифорния, США). Кроме того, все 42 участника эксперимента были подключены к 4 мониторам для оценки ИКР (портативный планшет CipherOx CRI; Flashback Technologies Inc, Боулдер, Колорадо, США). Одобренные в соответствии с новой классификацией FDA планшетные системы CipherOx CRI производства компании

Flashback Technologies состоят из пульсоксиметра Nonin Onyx II 9560 (Nonin, Миннеаполис, Миннесота, США), соединенного с планшетом Cybernet T10 (Cybernet Manufacturing, Ирвин, Калифорния, США), на котором приводятся значения следующих показателей: ЧСС, SpO<sub>2</sub>, ИКР и графически отображаются тренды этого показателя за прошедшие 20 минут. Датчики всех четырех планшетов CipherOx CRI были зафиксированы на пальцах рук каждого участника эксперимента в следующем порядке:

- Планшет CipherOx CRI № 1: указательный палец правой руки.
- Планшет CipherOx CRI № 2: средний палец левой руки.
- Планшет CipherOx CRI № 3: безымянный палец левой руки.
- Планшет CipherOx CRI № 4: безымянный палец правой руки.

У каждого участника один из четырех планшетов CipherOx CRI был включен в промежутках между изъятием порции крови, а в другое время он находился в выключенном состоянии. Этот планшет обозначался как «планшет Вкл/Выкл». Это было сделано для подтверждения того, что значения ИКР являются валидными вне зависимости от того, в какой точке траектории кровопотери они были получены, и не зависят ни от длительности непрерывного мониторинга участника исследования, ни от показателей, полученных до начала изъятия крови. В локтевую вену, с соблюдением требований асептики, вводили периферической катетер большого диаметра. Через этот катетер проводили изъятие крови и использовали его в случае развития гипотензии, вызванной кровопотерей (САД  $< 80$  мм рт. ст. или снижение среднего уровня АД  $> 30\%$  от исходного значения), при необходимости вмешательства с целью поддержания АД.

Постепенное пошаговое уменьшение центрального объема крови было вызвано установленным протоколом путем поэтапного изъятия 20% рассчитанного объема крови в виде равных порций (приблизительно 333 мл) в покое в положении лежа на спине. После изъятия каждой порции крови следовал 3-минутный период «плато», в течение которого проводился сбор данных. Для расчета общего объема крови считали, что количество крови у мужчин составляет 75 мл/кг веса, а у женщин 65 мл/кг веса. Из соображений безопасности максималь-

ный общий объем изъятых крови не должен был превышать четырех единиц (~1333 мл) у мужчин и трех единиц (1000 мл) у женщин. Изъятую кровь осторожно взбалтывали и хранили с использованием стандартных растворов, предотвращающих ее свертывание. По окончании протокола кровопотери или в случае развития коллапса собранную кровь быстро реинфузировали каждому участнику.

### ИКР

ИКР является новым дополнительным индикатором статуса сердечно-сосудистой системы и представляет собой процент потери дополнительного объема крови, которую пациент может перенести до того, как наступит гемодинамическая декомпенсация. ИКР рассчитывается следующим образом:

$$ИКР = 1 - \frac{\text{Объем кровопотери}}{\text{Объем кровопотери}_{ГДД}} \quad (1)$$

Где

*Объем кровопотери* – текущий расчетный объем кровопотери у пациента;

*Объем кровопотери ГДД* – прогнозируемый объем кровопотери, при котором у пациента разовьется гемодинамическая декомпенсация (САД < 80).

Значения ИКР варьируют от 1 до 0 (100% – 0%), где 1 означает нормоволемию в состоянии лежа на спине и 0 означает приближающуюся, если не уже наступившую, декомпенсацию гемодинамики. ИКР снижается, когда пациент теряет внутрисосудистый объем вследствие кровотечения или дегидратации. ИКР повышается при соответствующем жидкостном восстановлении. Способность переносить кровопотерю может быть нарушена многими факторами, включая окружающую температуру, боль, прием лекарственных препаратов, сопутствующие заболевания и врожденную физиологическую способность индивидуума к компенсации кровопотери.

### Статистический анализ

В основе статистического анализа в данном исследовании лежит суммарный объем крови, изъятый и позднее возвращенной обратно каждому участнику. В связи с возможным развитием обморочных состояний, каждому участнику вводили небольшие объемы физиологического раствора (несколько миллилитров в час) для поддержания проходимости венозного катетера. Следовательно, общий объ-

ем жидкости, возвращенной каждому участнику эксперимента, был несколько больше, чем объем изъятый и затем возвращенной обратно крови. Этот дополнительный объем физиологического раствора не учитывался в ходе статистического анализа. Для получения валидных результатов сравнения показателей ИКР и потери внутрисосудистого объема статистические анализы базировались на моментных значениях ИКР и средних значениях за 1 минуту во время периодов известного статуса объема крови. Данные относительно показателей ИКР были собраны во время плато с известным объемом крови: перед изъятием крови, после изъятия каждой порции объема крови и после возвращения изъятый крови в циркуляторное русло. Вес крови в каждый момент времени обеспечивали точные измерения уменьшения или увеличения внутрисосудистого объема. От каждого участника было получено до шести референтных уровней во время периодов плато в зависимости от общего объема изъятый крови и индивидуальной переносимости процедуры изъятия крови. В каждом периоде плато была получена как минимум 3-минутная выборка значений ИКР, отражающая, насколько это возможно в условиях ограничений эксперимента, стабильный гемодинамический статус участника. В этом исследовании были использованы следующие методики статистического анализа данных: коэффициент корреляции Пирсона, двусторонний t-критерий, линейный анализ смешанной модели, включающей ИКР в качестве исхода и изменения ОЦК в качестве предиктора, а также средние значения и дисперсия на основе модели распределения Гаусса. Для всех статистических показателей также были рассчитаны 95% доверительные интервалы (кроме случаев, которые были оговорены особо).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

42 здоровым добровольцам (24 мужчины, 18 женщин; вес 116–224 фунта [52–102 кг]; рост 61–79 дюймов [155–200 см]; ИМТ 20–29,4) в несколько этапов удаляли примерно 20% общего объема крови с последующим возвратом после окончания эксперимента. Во время проведения процедуры участники исследования находились в покое в положении лежа. У 32 участников удалось полностью выполнить протокол без развития симптомов. У одного из них симптомы появились спустя несколько минут после достижения максимальной крово-

**Таблица 1.** Корреляция (среднее значение) между потерей внутрисосудистого объема и средними значениями ИКР за 1 минуту**Table 1.** Mean Correlations Between Intravascular Volume Loss and 1-Minute Average CRI Values

	Планшет CIPHEROx CRI №1	Планшет CIPHEROx CRI №2	Планшет CIPHEROx CRI №3	Планшет CIPHEROx CRI №4
Корреляция (среднее значение)	0,93	0,93	0,90	0,93
95% доверительный интервал	(0,90–0,95)	(0,91–0,95)	(0,87–0,93)	(0,91–0,95)

В скобках приведены доверительные интервалы при 0,05 уровне значимости.

потери, однако его состояние восстановилось и он завершил исследование. Результаты, полученные у двадцати человек, у которых на фоне максимальной кровопотери не отмечалось симптомов и которые завершили исследование, были ранее описаны Convertino и соавт. [15]. В рамках настоящего исследования мы сфокусировали анализ на данных семи (из 42) участников (четверо мужчин и три женщины), у которых на фоне кровопотери развились симптомы коллапса (САД <80 мм рт.ст.). Все они получили инфузию физиологического раствора с последующим возвратом ранее изъятых крови в кровеносное русло. Данные трех участников (из 42) были включены в анализ исходных значений ИКР, но исключены из остальных анализов по причине их искажения. Файлы LabChart субъектов под номерами 4 и 5 были повреждены и утеряны, поэтому показатели объема кровопотери у них остались неизвестными. У субъекта под номером 22 не удалось выполнить изъятие крови.

#### Показатели ИКР до кровопотери (n=42)

Показатели ИКР до кровопотери регистрировали у всех 42 субъектов (включая тех, кто в дальнейшем был исключен из исследования по причине искажения данных). В результате с четырех планшетов CIPHEROx CRI получили 48 433 средних значения ИКР (за минуту). Среднее значение ИКР до кровопотери составляло 0,90 (95% доверительный интервал, 0,87–0,93), со стандартным отклонением 0,04 (95% доверительный интервал, 0,031–0,041). Расчет по формуле единица минус эмпирическая кумулятивная функция распределения 1-минутных средних значений ИКР до начала изъятия крови показал, что 95% этих значений были выше 0,78 и 99% значений ИКР были выше 0,7. На Рисунке 1А представлена диаграмма данных 42 участников до кровопотери.

#### Корреляция между показателями ИКР и объемом кровопотери (n=32)

Суммарно в анализ вошли 176288 показателей ИКР, связанных с данными по объему кровопотери. Корреляционный анализ основан на усреднении коэффициентов корреляции для 32 субъектов, которые в ходе эксперимента достигли максимальной кровопотери 20% ОЦК. Для всех четырех мониторов ИКР, использованных в исследовании, корреляция (среднее значение) между средним ИКР за 1 минуту и потерей внутрисосудистого объема составляла 0,92 (95% доверительный интервал, 0,87–0,95), (см. Таблицу 1).

#### Значения ИКР у участников с отсутствием симптомов при изъятии 20% общего объема крови (n=32)

Как было описано выше, у 32 из 42 участников 20% кровопотеря не приводила к появлению каких-либо симптомов. В этой подгруппе было зарегистрировано 40321 среднее значение ИКР за 1 минуту, полученные с помощью четырех мониторов CIPHEROx CRI после изъятия 20% объема крови. После изъятия 20% ОЦК среднее значение ИКР составило 0,611 (95% доверительный интервал 0,542–0,682) со стандартным отклонением 0,028 (95% доверительный интервал 0,025–0,029). Среднее значение ИКР в этой подгруппе при изъятии максимального объема крови было достоверно меньше, чем среднее исходное значение ИКР до начала кровопотери. При сравнении средних значений ИКР за 1 минуту до начала кровопотери со значениями после изъятия 20% ОЦК среднее снижение показателя составило 0,35 (95% доверительный интервал 0,29–0,4), стандартное отклонение 0,15 (95% доверительный интервал 0,11–0,2). ROC-анализ классификации 20% кровопотери на основании значений ИКР показал, что площадь под кривой составляет 0,96 для моментных значений



**Таблица 2.** Показатели АД в подгруппе пациентов с симптомами кровопотери: до кровопотери и на фоне развития симптомов**Table 2.** Blood Pressure Readings for Subjects who Experienced Symptoms: Before Blood Loss and During Symptoms

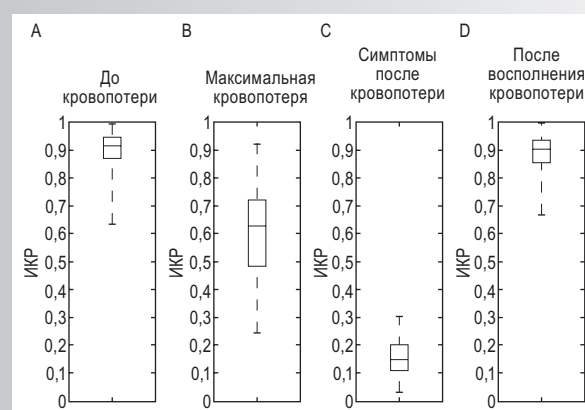
Номер пациента	До кровопотери, среднее АД, мм рт. ст.	До кровопотери, САД, мм рт. ст.	До кровопотери, ДАД, мм рт. ст.	На фоне симптомов, среднее АД, мм рт.ст.	На фоне симптомов, САД, мм рт.ст.	На фоне симптомов, ДАД, мм рт.ст.
8	94	118	74	56	78	45
9	90	118	71	46	62	38
11	92	118	72	56	68	50
21	93	121	73	50	68	42
28	92	117	72	44	61	37
38	91	118	71	45	64	36
39	94	119	74	54	78	44

ИКР и 0,98 для средних значений ИКР за 1 минуту. Как и ожидалось, сводная статистика показала согласованность данных, полученных с помощью четырех мониторов CipherOx CRI, как в отношении моментных, так и в отношении средних за 1 минуту значений ИКР. На Рисунке 1В представлена диаграмма данных 32 участников исследования, которые достигли максимальной кровопотери без развития симптоматики.

#### Значения ИКР при развитии симптомов кровопотери (n=7, САД < 80 мм рт.ст.)

У семи участников в ходе эксперимента развились симптомы гемодинамической декомпенсации: участники № 8, 9, 11, 21, 28, 38 и 39. Показатели АД у этих участников представлены в Таблице 2. На фоне симптомов кровопотери у каждого участника были сняты как минимум 20 показаний с каждого монитора ИКР, что в общей сложности позволило получить 460 моментных и средних за 1 минуту значений ИКР. Следует отметить, что получение более 20 значений ИКР на фоне наличия симптомов кровопотери не всегда было возможным, поскольку сразу же после появления симптомов начинали экстренные медицинские мероприятия по восстановлению состояния участников. На Рисунке 1С представлена диаграмма данных 7 участников исследования, у которых симптомы развились до достижения максимальной кровопотери.

Значения ИКР были достоверно ниже в этой подгруппе, у участников развились симптомы острой



**Рисунок 1.** Диаграмма средних показателей ИКР за 1 минуту до кровопотери (А, n = 42); на фоне максимальной кровопотери без симптомов (В, n = 31); на фоне симптомов, развившихся после кровопотери (С, n = 7); после восполнения кровопотери (D, n = 31)

**Figure 1.** Notched box and whisker plots of 1-minute average CRI values, "before blood loss" (A, n = 42); at "maximum blood loss" with no symptoms (B, n = 31); during "symptoms after blood loss" (C, n = 7); and "after blood replacement" (D, n = 31)

кровопотери (САД < 80 мм рт.ст. или снижение среднего АД более чем на 30% от исходного уровня), при сравнении со значениями ИКР, полученными в подгруппе участников без наличия симптомов и при максимальной кровопотере (Рисунок 1). На фоне симптомов кровопотери среднее 1-минутное значение ИКР составило 0,15 (95% доверительный интервал 0,08–0,23) со стандартным отклонением 0,007 (95% доверительный интервал 0,002–0,008).

Это подтверждается снижением систолического АД до значения менее 80 мм рт.ст. и значимым снижением среднего АД (снижение среднего АД составило 43 мм рт.ст.; значение среднего АД до кровопотери составляло 93 мм рт.ст.; диапазон 91–95; значение среднего АД в точке декомпенсации гемодинамики составило 50 мм рт.ст.; диапазон 44–58; см. Таблицу 2). На фоне симптомов кровопотери более 97% всех значений ИКР были ниже 0,3, тогда как при отсутствии симптомов 98% значений ИКР были выше 0,3 (Таблица 2).

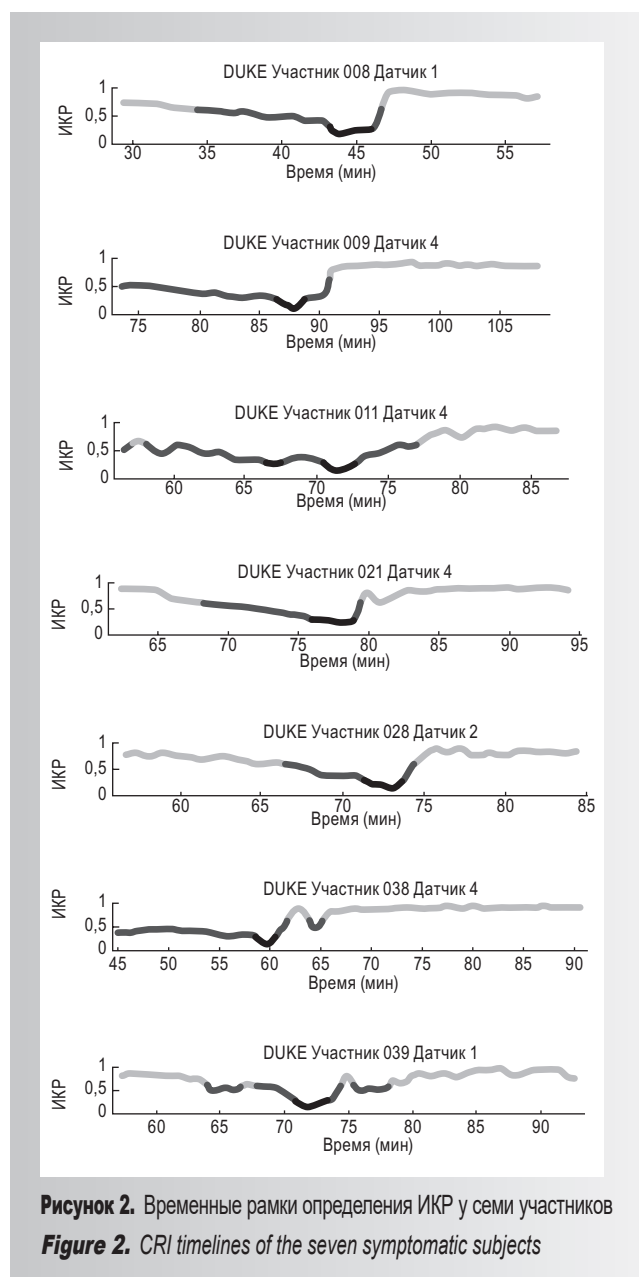
### Значения ИКР после восполнения кровопотери (n=32)

Значения ИКР до и после восполнения кровопотери согласовывались между собой (Рисунок 1). Данные после восполнения кровопотери были получены в подгруппе из 32 пациентов, завершивших участие в протоколе с достижением 20% кровопотери и с последующим ее возмещением; у этих участников был достигнут максимальный целевой уровень кровопотери и имелись данные относительно объемов крови. Таким образом, данные после возмещения кровопотери, доступные у 32 участников, включали суммарно 34 031 значение ИКР. После возмещения кровопотери среднее 1-минутное значение ИКР составило 0,89 (95% доверительный интервал 0,87–0,92) со стандартным отклонением 0,0215 (95% доверительный интервал 0,0199–0,0217).

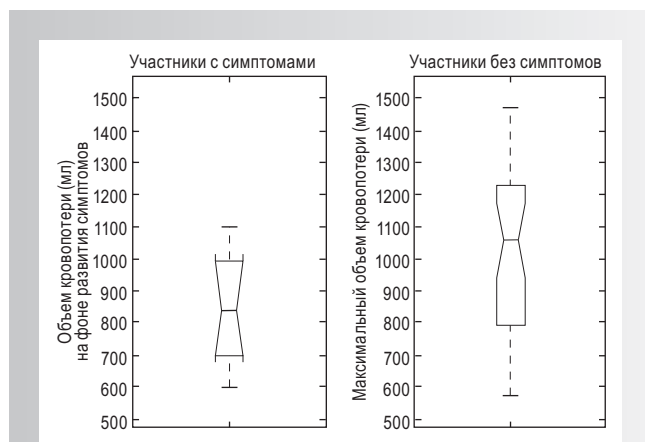
Линейный смешанный анализ модели ИКР с изменениями внутрисосудистого объема в качестве предиктора подтверждает вывод, что планшеты CIPHEROx CRI позволяли получить согласующиеся оценки ИКР даже при условии периодического включения и выключения. Этот анализ был проведен в подгруппе, включающей 31 участника, завершившего протокол с достижением 20% кровопотери и последующим ее возмещением. Суммарно в анализ вошли 176 288 показателей ИКР, связанных с данными по объему кровопотери. Как и ожидалось, значимых различий между показателями ИКР (95% доверительный интервал), полученными на различных планшетах CIPHEROx CRI, выявлено не было.

### Временные рамки определения ИКР

Временные рамки определения ИКР у 7 участников с симптомами в ответ на кровопотерю показаны на Рисунке 2. Для каждого участника исследования приведен именно тот фрагмент времени, который



соответствует развитию симптомов. В ходе эксперимента за изъятием каждой порции крови следовал период плато, в который проводили оценку показателей ИКР. В каждом случае можно отметить наличие интервала времени от 10 до 15 минут или более, в рамках которого отмечалось снижение показателей ИКР от 0,5 до менее 0,3. Снижение ИКР менее 0,3 прогнозировало начало развития коллапса. При его развитии участникам исследования немедленно начинали инфузию физиологического раствора с последующим возвратом ранее изъятый



**Рисунок 3.** Объем кровопотери у субъектов с ранним развитием коллапса (субъекты с симптомами,  $n=7$ ) по сравнению с субъектами, завершившими эксперимент без развития симптомов (субъекты без симптомов,  $n=31$ )

**Figure 3.** BLVs of the subjects who collapsed early (subjects with symptoms,  $n = 7$ ) in comparison to those subjects who completed the experiment and were never symptomatic (subjects without symptoms,  $n = 31$ )

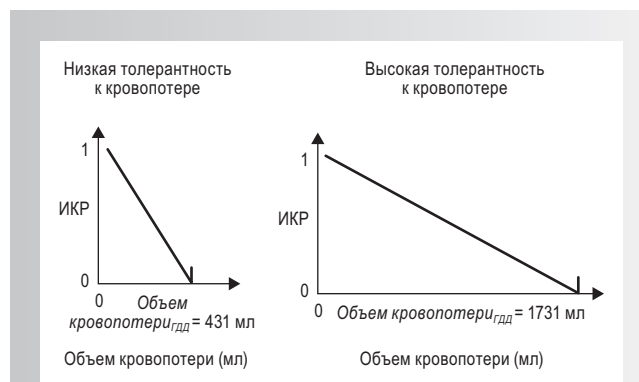
крови. Во время восполнения кровопотери наблюдалось восстановление показателей ИКР, иногда даже выше исходных. Со временем, по мере распределения внутрисосудистого объема в организме, значение ИКР возвращалось к исходному.

### Объем кровопотери ( $n=39$ )

У семи участников с развитием симптоматики средний объем кровопотери составил  $860 \pm 183$  мл, в то время как у 32 участников, полностью завершивших эксперимент, средний объем кровопотери составил  $1018 \pm 286$  мл (Рисунок 3).

ИКР позволяет прогнозировать объем кровопотери, который пациент способен компенсировать без развития коллапса, поэтому кривая линейной зависимости между объемом кровопотери и показателем ИКР будет варьировать у разных людей (см. Уравнение 1) в зависимости от индивидуальной переносимости кровопотери. Эта закономерность продемонстрирована на Рисунке 4, где слева представлен график зависимости ИКР и кровопотери у пациента с низкой переносимостью, а справа – у пациента с высокой переносимостью кровопотери.

Эти графики были сгенерированы путем анализа данных, полученных от участников с симптомами и без таковых. У участников без симптомов ( $n=31$ ,



**Рисунок 4.** ИКР по оси Y находится в линейной зависимости от объема кровопотери по оси X. Слева график пациента с низкой переносимостью кровопотери. Справа график пациента с высокой переносимостью кровопотери

**Figure 4.** CRI on the Y axis exhibits a linear relationship with BVL on the X axis. The plot on the left represents a person who has low tolerance to blood loss. The plot on the right represents a person who has high tolerance to blood loss

за исключением одного, у которого симптомы возникли на короткий период, но он смог полностью завершить исследование) скорость изменения ИКР на литр кровопотери составила 0,28 (95% доверительный интервал, 0,24–0,33) со стандартным отклонением 0,13 (95% доверительный интервал, 0,10–0,17). У участников с симптомами ( $n=7$ ) скорость изменения ИКР на литр кровопотери составила 0,85 (95% доверительный интервал, 0,67–1,0) со стандартным отклонением 0,19 (95% доверительный интервал, 0,17–0,43). Таким образом, в среднем, у участников с симптомами, возникшими на фоне умеренного объема кровопотери, скорость изменения ИКР в три раза выше, чем у участников без симптомов. Двусторонний t-критерий скорости изменения ИКР в этих двух группах демонстрирует, что распределение в них значительно различается (альфа < 0,01). Диаграмма, построенная на основании этих данных, доступна по Ссылке: <http://links.lww.com/TA/A968>.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках данного исследования были продемонстрированы возможности портативного планшета CipherOx CRI в отношении точного, длительного и неинвазивного мониторинга изменений внутрисосудистого объема у пациентов с умеренной кровопотерей и коррекционными мероприятиями по ее восполнению. В частности, у субъектов со сни-

женной толерантностью к умеренной кровопотере (~20%), у которых отмечалось развитие симптомов, показатели ИКР на фоне максимальной кровопотери были ниже, чем у участников без развития симптомов, а кривая ИКР имела более выраженный наклон. Таким образом, показатель ИКР, полученный с помощью портативного планшета CIPHEROX CRI, эффективно отражает объем кровопотери, который пациент может компенсировать без развития циркуляторного коллапса.

Этот анализ отвечает на вопрос, позволяет ли показатель ИКР, полученный с помощью планшета CIPHEROX CRI, прогнозировать возможную нестабильность гемодинамики на фоне умеренной кровопотери и идентифицировать пациентов с высоким риском декомпенсации на фоне потери центрального объема крови. Первая гипотеза о том, что у субъектов с симптомами гемодинамической декомпенсации в связи с потерей центрального объема крови показатели ИКР будут значительно ниже, чем на фоне стабильной гемодинамики, была подтверждена тем фактом, что у бессимптомных стабильных субъектов среднее значение ИКР на фоне максимальной кровопотери составляло 0,611, а у субъектов с симптомами декомпенсации – 0,15. Кроме того, на фоне развития симптоматики 97% значений ИКР были ниже 0,3, а при отсутствии симптомов 98% значений ИКР были выше 0,3. Очевидно, что клиницистам следует обратить свое внимание на пациентов с более низкими показателями ИКР.

Вторая гипотеза о том, что у субъектов с более низкой переносимостью кровопотери снижение показателя ИКР на литр изъятой крови будет более выраженным, представлена на дополнительном графике, доступном по Ссылке: <http://links.lww.com/TA/A968>. Скорость изменения показателя ИКР на литр изъятой крови составляла 0,28 для субъектов без симптомов и 0,85 для субъектов с симптомами: в среднем этот параметр отличался в три раза. Двусторонний t-критерий скорости изменения ИКР в этих двух группах демонстрирует, что распределение в них значительно различается. Данный результат является значимым подтверждением того, что показатель ИКР – это эффективный показатель, дифференцирующий степень переносимости кровопотери и чувствительный у каждого субъекта при гиповолемии. Быстрое снижение показателя ИКР свидетельствует о быстром переходе к гемодинамической декомпенсации на фоне кровопотери, поддерживая

использование трендов ИКР, который показывает, насколько быстро у конкретного пациента развивается декомпенсация.

Ряд компенсаторных механизмов, направленных на поддержание уровня артериального давления и обеспечение адекватной перфузии тканей при острой кровопотере связаны с изменением гемодинамики, функционирования автономной нервной системы, дыхания и метаболических процессов. Эти механизмы реализуются на различных этапах кровопотери в зависимости от уровня гидратации, общего физического состояния, тяжести кровотечения и т.д. Если кровопотеря продолжается, компенсация ослабевает и переходит в декомпенсацию по мере того, как человек не способен более переносить снижение объема крови.

Диагностика кровотечения и контроль состояния пациента являются сложной задачей в силу большого запаса компенсаторных возможностей организма, которые реализуются вплоть до поздней стадии кровопотери. Традиционные показатели жизненных функций изменяются только на поздней стадии кровотечения, когда пациент уже близок к коллапсу [15]. Недавно разработанные параметры казались обнадеживающими, например, анализ вариабельности сердечного ритма мог быть перспективным для оценки автономных механизмов, связанных с компенсацией потери центрального объема [17–22]. Однако, полученные результаты значимо зависели от методики оценки. Более того, изученные физиологические системы демонстрировали высокую вариабельность сигнала, постоянно изменяющегося во времени, а также многообразие нелинейных параметров, влияющих на результат [23,24]. Таким образом, параметры вариабельности сердечного ритма нельзя считать достоверными индикаторами переносимости гиповолемии у конкретного пациента.

Расчет ИКР стал доступен благодаря усовершенствованной технологии анализа обширной базы данных значений датчика, полученных в экспериментах с ОДНТ. Эта прорывная технология, основанная на усовершенствованной системе обработки сигналов и современных алгоритмах машинного обучения, обеспечила уникальный и глубокий анализ сложных физиологических процессов, выраженных в виде больших нелинейных многомерных наборов входящих данных. С помощью этой технологии был разработан мониторинговый параметр

(ИКР), позволяющий оценить значимые индивидуальные аспекты изменений потери центрального объема крови. ИКР оказался более чувствителен к потере крови, чем стандартные показатели, в том числе ЧСС, САД, среднее АД и SpO<sub>2</sub> [13,14], а также показатели, требующие инвазивного вмешательства или определенных временных затрат, например, лактат, гемоглобин и гематокрит [16]. ИКР более точно прогнозировал приближающийся циркуляторный коллапс, чем расчетные показатели, в том числе PPI и PPV [9].

Нам не известен другой клинический алгоритм, который обеспечивал бы прогноз для конкретного пациента на основе данных, собранных в режиме реального времени на фоне прогрессирующей потери центрального объема, в отсутствие референсных показателей на фоне нормоволемии.

### ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данном исследовании присутствует ряд ограничений. Во-первых, кровь удаляли стандартными порциями по 333 мл, не учитывая процент от общего объема крови. Таким образом, относительный объем кровопотери у субъектов с разной массой тела мог отличаться. Во-вторых, по причинам, связанным с безопасностью, явление коллапса наблюдали менее чем у 20% пациентов. Остается неясным, было ли более резкое развитие этих симптомов связано с определенной комбинацией таких факторов как пол, масса тела (общий объем крови) и уровень гидратации или с врожденными особенностями гемодинамики. В-третьих, на фоне изъятия крови у некоторых субъектов отмечался венозный спазм. Это увеличивало временной период установления равновесия и, как следствие, улучшало компенсацию между эпизодами изъятия крови. В-четвертых, показатели мужчин и женщин были проанализированы вместе, поэтому мы не смогли определить, отличаются ли компенсаторные паттерны на фоне кровопотери в зависимости от пола. Тем не менее, мы предполагаем, что они отличаются, поскольку обычно у женщин ортостатическая толерантность ниже, чем у мужчин. [25,26] Более того, регуляция артериального давления у молодых женщин отличается от таковой у молодых мужчин. Это также может определенным образом влиять на гемодинамический ответ на фоне острой кровопотери [27]. Так или иначе, количество мужчин и женщин в группе пациентов с симптомами было таким

же, как и в общей популяции исследования. Несмотря на эти ограничения, полученные результаты говорят о том, что портативный планшет CipherOx CRI точно и непрерывно отслеживает колебания внутрисосудистого объема, связанные с индивидуальной реакцией пациента на гиповолемию, и может быть полезен для выявления пациентов со скрытым кровотечением в качестве вспомогательного средства оценки гемодинамики в дополнение к традиционным показателям.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индекс компенсаторного резерва (ИКР) – это новый индикатор состояния сердечно-сосудистой системы, который отражает колебания внутрисосудистого объема, связанные с индивидуальной реакцией пациента на гиповолемию. В рамках данного исследования мы оценивали динамику ИКР на фоне постепенного изъятия умеренного объема крови (~20% от общего объема крови) у человека, чтобы определить, может ли ИКР служить эффективным предиктором переносимости кровопотери. Первая гипотеза данного исследования заключалась в предположении, что у субъектов с симптомами гемодинамической декомпенсации в связи с потерей центрального объема крови показатели ИКР будут значительно ниже, чем на фоне стабильной гемодинамики. Эта гипотеза подтверждена следующими данными (см. Рисунок 1, 3 и дополнительный цифровой контент 1 по Ссылке <http://links.lww.com/TA/A968>):

- После изъятия 20% внутрисосудистого объема крови и при отсутствии симптомов среднее значение ИКР составило 0,611 (95% доверительный интервал 0,542–0,682) со стандартным отклонением 0,028 (95% доверительный интервал 0,025–0,029);
- На фоне симптомов кровопотери среднее 1-минутное значение ИКР составило 0,15 (95% доверительный интервал 0,08–0,23) со стандартным отклонением 0,007 (95% доверительный интервал 0,002–0,008);
- Симптомы не зависели от объема кровопотери, однако были связаны с компенсаторными возможностями организма.

Вторая гипотеза заключалась в том, что у субъектов с более низкой переносимостью потери центрального объема снижение показателя ИКР на литр изъятной крови будет более выраженным. Эта гипотеза подтверждена графиками и данными (до-

полнительный цифровой контент 1, <http://links.lww.com/TA/A968>);

- У субъектов без симптомов (n=31) скорость изменения ИКР на литр кровопотери составила 0,28 (95% доверительный интервал, 0,24–0,33) со стандартным отклонением 0,13 (95% доверительный интервал, 0,10–0,17);
- У субъектов с симптомами (n=7) скорость изменения ИКР на литр кровопотери составила 0,85 (95% доверительный интервал, 0,67–1,0) со стандартным отклонением 0,19 (95% доверительный интервал, 0,17–0,43);
- Таким образом, у субъектов с гемодинамической декомпенсацией скорость снижения ИКР была в среднем в три раза выше, чем у субъектов без симптомов.

Кровотечение – это наиболее частая и при этом потенциально предотвратимая причина смерти на поле боя и при бытовых травмах. Ранняя диагностика в такой ситуации является решающей, поскольку позволяет медицинским работникам принять меры на раннем этапе, когда организм еще хорошо отвечает на различные виды терапевтических и хирургических вмешательств. ИКР может быть полезным в качестве предупреждающего сигнала у пациентов с кровотечением на раннем этапе. Этот гемодинамический показатель чувствителен к рискам, связанным с различной индивидуальной переносимостью кровопотери, и может играть жизненно важную роль в сортировке и лечении больных на поле боя и при бытовых травмах.

## Литература\References

1. Bellamy R.F. The causes of death in conventional land warfare: implications for combat casualty care research. *Mil. Med.* 1984;149(2):55–62
2. Holcomb J.B., McMullin N.R., Pearse L., Caruso J., Wade C.E., Oetjen-Gerdes L., Champion H.R., Lawnick M., Farr W., Rodriguez S. Causes of death in U.S. Special Operations Forces in the global war on terrorism: 2001–2004. *Ann. Surg.* 2007;245(6):986–91
3. Kwon A.M., Garbett N.C., Kloecker G.H. Pooled preventable death rates in trauma patients: meta analysis and systematic review since 1990. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2014;40(3):279–85
4. Esposito T.J., Sanddal N.D., Hansen J.D., Reynolds S. Analysis of preventable trauma deaths and inappropriate trauma care in a rural state. *J. Trauma.* 1995;39(5):955–62
5. Tien H.C., Spencer F., Tremblay L.N., Rizoli S.B., Brenneman F.D. Preventable deaths from hemorrhage at a level I Canadian trauma center. *J. Trauma.* 2007;62(1):142–6
6. NCIPC (National Center for Injury Prevention and Control). 2015a. *WISQARS™ fatal injury reports: 2014, United States, all injury deaths and rates per 100,000, all races, both sexes, all ages.* [http://webappa.cdc.gov/sasweb/ncipc/mortrate10\\_us.html](http://webappa.cdc.gov/sasweb/ncipc/mortrate10_us.html) (accessed March 4, 2016)
7. Moulton S.L., Mulligan J., Grudic G.Z., Convertino V.A. Running on empty? The Compensatory Reserve Index. *J. Trauma Acute. Care. Surg.* 2013;75(6):1053–9
8. Hinojosa-Laborde C., Howard J.T., Mulligan J., Grudic G.Z., Convertino V.A. Comparison of compensatory reserve during lower-body negative pressure and hemorrhage in nonhuman primates. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2016; 310(11):R1154–9
9. Janak J.C., Howard J.T., Goei K.A., Weber R, Muniz G.W., Hinojosa-Laborde C., Convertino V.A. Predictors of the onset of hemodynamic decompensation during progressive central hypovolemia: comparison of the Peripheral Perfusion Index, Pulse Pressure Variability, and Compensatory Reserve Index. *Shock.* 2015;44(6):548–53
10. Poh P.Y., Carter R., Hinojosa-Laborde C., Mulligan J., Grudic G.Z., Convertino V.A. Respiratory pump contributes to increased physiological reserve for compensation during simulated haemorrhage. *Exp. Physiol.* 2014;99(10):1421–6
11. Van Sickle C., Schafer K., Grudic G.Z., Mulligan J., Moulton S.L., Convertino V.A. A sensitive shock index for real-time patient assessment during simulated hemorrhage. *Aviat. Space Environ Med.* 2013;84(9):907–12
12. Carter R. 3rd, Hinojosa-Laborde C., Convertino V.A. Variability in integration of mechanisms associated with high tolerance to progressive reductions in central blood volume: the compensatory reserve. *Physiol. Rep.* 2016;4(4):e12705

13. Stewart C.L., Mulligan J., Grudic G.Z., Convertino V.A., Moulton S.L. Detection of low-volume blood loss: compensatory reserve versus traditional vital signs. *J. Trauma Acute. Care Surg.* 2014;77(6):892–7
14. Nadler R., Convertino V.A., Gendler S., Lending G., Lipsky A.M., Cardin S., Lowenthal A., Glassberg E. The value of noninvasive measurement of the Compensatory Reserve Index in monitoring and triage of patients experiencing minimal blood loss. *Shock.* 2014;42(2):93–8
15. Convertino V.A., Howard J.T., Hinojosa-Laborde C., Cardin S., Batchelder P., Mulligan J., Grudic G.Z., Moulton S.L., MacLeod D.B. Individual-specific, beat-to-beat trending of significant human blood loss: the compensatory reserve. *Shock.* 2015;44(Suppl 1):27–32
16. Stewart C.L., Mulligan J., Grudic G.Z., Talley M.E., Jurkovich G.J., Moulton S.L. The Compensatory Reserve Index following injury: results of a prospective clinical trial. *Shock.* 2016;46(3 Suppl 1):61–7
17. Batchinsky A.I., Cooke W.H., Kuusela T., Cancio L.C. Loss of complexity characterizes the heart rate response to experimental hemorrhagic shock in swine. *Crit. Care Med.* 2007;35(2):519–25
18. Convertino V.A., Ryan K.L., Rickards C.A., Salinas J., McManus J.G., Cooke W.H. Physiological and medical monitoring for en route care of combat casualties. *J. Trauma.* 2008;64(Suppl 4):S342–53
19. Cooke W.H., Rickards C.A., Ryan K.L., Convertino V.A. Autonomic compensation to simulated hemorrhage monitored with heart period variability. *Crit. Care Med.* 2008;36(6):1892–9
20. Ryan K.L., Rickards C.A., Ludwig D.A., Convertino V.A. Tracking central hypovolemia with ECG in humans: cautions for the use of heart period variability in patient monitoring. *Shock.* 2010;33(6):583–9
21. Hinojosa-Laborde C., Rickards C.A., Ryan K.L., Convertino V.A. Heart rate variability during simulated hemorrhage with lower body negative pressure in high and low tolerant subjects. *Front Physiol.* 2011;2:85
22. Edla S., Reisner A.T., Liu J., Convertino V.A., Carter R. 3rd, Reifman J. Is heart rate variability better than routine vital signs for prehospital identification of major hemorrhage? *Am. J. Emerg. Med.* 2015;33(2):254–61
23. Goldberger A.L., West B.J. Fractals in physiology and medicine. *Yale J. Biol. Med.* 1987;60(5):421–35
24. Buchman T.G. Physiologic stability and physiologic state. *J. Trauma.* 1996;41(4):599–605
25. Gotshall R.W., Tsai P.F., Frey M.A. Gender-based differences in the cardiovascular response to standing. *Aviat. Space Environ Med.* 1991;62(9 Pt 1):855–9
26. Franke W.D., Johnson C.P., Steinkamp J.A., Wang R., Halliwill J.R. Cardiovascular and autonomic responses to lower body negative pressure. *Clin. Auton. Res.* 2003;13:158–63
27. Hart E.C., Charkoudian N., Wallin B.G., Curry T.B., Eisenach J., Joyner M.J. Sex and ageing differences in resting arterial pressure regulation: the role of the  $\beta$ -adrenergic receptors. *J. Physiol.* 2011;589(Pt 21):5285–97

**Сведения об авторах:****Information about authors:****Стивен Л. МОУЛТОН**

MD, FACS, FAAP, директор травматологического и ожогового центра Детского госпиталя, профессор хирургии медицинский факультета Университета Колорадо

**Steven L. MOULTON**

MD, FACS, FAAP, Director, Pediatric Trauma and Burns, The Children's Hospital, Professor of Surgery, University of Colorado, School of Medicine

**Контакты:**

Стивен Л. Моултон, В-323, Детская больница Колорадо, 13123 Е. 16-я авеню Аврора, СО 80045;  
E-Mail: steven.moulton@childrenscolorado.org

**Contacts:**

Steven L. Moulton, B-323 Children's Hospital Colorado 13123 E. 16th Ave. Aurora, CO 80045;  
E-Mail: steven.moulton@childrenscolorado.org.

Статья получена: 10.06.2019  
Принята к печати: 13.08.2019

Received: 10.06.2019  
Adopted for publication: 13.08.2019