

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12-008.3:616-089.5-032:611.14-036

Горбачев В.И., Хмельницкий И.В., Горбачева С.М.

ОТНОШЕНИЕ УРОВНЯ АНЕСТЕЗИИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ГЕМОДИНАМИКИ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬЮ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия

В работе по данным биспектрального индекса проведён анализ изменений показателей гемодинамики и вариабельности ритма сердца в динамике у пациентов, которым проводилась внутривенная анестезия при болезненных эндоскопических вмешательствах, в зависимости от уровня седации. К параметрам, которые отражают уровень седации, на основании полученных результатов относятся: ЧСС, АД сист., АД диаст., АМо, CV, X, Мо, As, Мин., Ех, ИИ. Предложена математическая модель уровней лёгкой и глубокой анестезии на основании выполненного дискриминантного анализа сопряжённости параметров.

Ключевые слова: биспектральный индекс, вариабельность ритма сердца, уровень анестезии, дискриминантная функция

CONNECTION BETWEEN THE LEVEL OF ANESTHESIA AND HEMODYNAMIC AND HEART RATE VARIABILITY

Gorbachev V.I., Khmelnskiy I.V., Gorbacheva S.M.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

The work presents the analysis of changes of statistical parameters, hemodynamic and cardiac rhythm variability in dynamics depending on sedation level according to the bispectral index in patients undergone intravenous anaesthesia in painful endoscopic procedures. Heart rate variability is a reliable and sensitive method for evaluation of functions of the autonomic nervous system. Registration and interpretation of heart rate variability reflects the activity of the autonomic nervous system in such diseases as intracranial hypertension, stroke, and brain trauma. As a "gold standard" assessment of the level of anesthesia we used the original methodology for the evaluation of bioelectrical activity of the brain based on electroencephalogram – "Bispectral index" – BISPECTRAL INDEX (BIS), demonstrating the degree of sedation of the patient on a dynamic curve from 100 % to 0 %. Assessment of heart rate variability, hemodynamic profile, and the BIS was carried out in three phases of research: phase 1 – before the introduction of anaesthesia (baseline); phase 2 – after administration of drugs for anesthesia; phase 3 – the end of the procedure, recovery of consciousness (post anesthesia). Depending on the BIS, values for all patients were allocated to three levels of sedation: the first level corresponded to the patient's state of consciousness or light sedation, the second and third – to deep anesthesia. A mathematical model of light and deep levels of anesthesia based on the discriminant analysis contingency options.

Key words: bispectral index, heart rate variability, level of anesthesia, discriminant function

ВВЕДЕНИЕ

Традиционными критериями определения стадии наркоза являются наличие сознания, болевая и зрачковая реакции, изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), отражающие совместную деятельность сердечно-сосудистой системы (ССС) и центральной нервной системы (ЦНС). В анестезиологической практике используются различные комплексы технологий, позволяющие более качественно и количественно оценить глубину седации у пациента. К «золотому стандарту» необходимо отнести оригинальную методику оценки биоэлектрической активности мозга на основе электроэнцефалограммы – «Биспектральный индекс» – BISPECTRAL INDEX (BIS). Данный параметр создан с использованием многоуровневого алгоритма по спектральной и биспектральной составляющей электроэнцефалограммы (ЭЭГ), демонстрируя степень седации пациента на динамической кривой от 100 % до 0 % [4, 5].

Кроме этого, широко используются высокочувствительные методики, отражающие работу сердца по отношению к активности центральной нервной системы (а именно к вегетативной) в качественном и количественном диапазоне. Вариабельность сердечного ритма (ВСР) является глубоким показателем работы трёх влиятельных факторов: рефлекторного, симпатического, парасимпатического, – и синергии гуморального, метаболического и медиаторного факторов.

ВСР – объективная методика диагностики вегетативной дисфункции при любом патологическом состоянии. Хорошо изучены различные механизмы выявления отдельных компонентов ВСР, также с участием ЦНС. Доказана диагностическая значимость анализа ВСР в отображении реакции вегетативной нервной системы (ВНС) у пациентов во время анестезиологического пособия. Полученные результаты исследований вегетативной регуляции использованы для ведения и изменения анестезиологического посо-

бия, что в свою очередь обеспечивает благоприятную перспективу ближайшего и отдалённого постнаркозного прогноза состояния пациента [1].

Существуют данные, которые позволяют утверждать, что ВСП является достоверным и чувствительным методом оценки функций ВНС. Регистрация и интерпретация ВСП достоверно отражают активность вегетативной нервной системы (ВНС) при таких нозологиях, как внутричерепная гипертензия, инсульт, травма мозга, и т. д. [3].

На сегодняшний день BIS и ВСП возможно мониторируют в постоянном режиме, наряду со стандартными гемодинамическими параметрами: АД и частотой сердечных сокращений (ЧСС) [2]. Интересно представить оценку сопряжённости регистрируемых данных в момент проведения анестезии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить связь уровня анестезии и изменения ВСП во время амбулаторных эндоскопических вмешательств и разработать математическую модель их взаимосвязи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе проведена сравнительная и этапная оценка параметров гемодинамики, ВСП и BIS у 26 больных, из которых было 11 мужчин и 15 женщин в возрасте от 18 до 74 (46 ± 14) лет. На втором этапе для проверки работоспособности созданной модели исследование проводилось у 12 человек в возрасте от 20 до 72 (44 ± 15) лет. Все пациенты были подвергнуты поднаркозному эндоскопическому вмешательству (колоноскопии).

Оценка ВСП, гемодинамического профиля и BIS осуществлялась на трёх этапах исследования: 1-й этап – до введения препаратов для анестезии (исходный); 2-й этап – после введения препаратов для анестезии; 3-й этап – окончание процедуры, восстановление сознания (постнаркозный).

В зависимости от значения BIS у всех пациентов были выделены три уровня седации.

Первому уровню соответствовало состояние больного в сознании или в лёгкой седации. Значения BIS регистрировались на уровне 60–100 %.

Ко второму уровню относились пациенты со значением BIS 40–60 %, что можно расценивать как начало умеренной гипнотической седации, при этом риск пробуждения отсутствует.

Третий уровень характеризовался глубокой гипнотической седацией на границе с крайней степенью подавления ЭЭГ, с диапазоном BIS ниже 40 % [5]. Следует отметить, что так как анестезиологическое пособие проводилось при амбулаторных эндоскопических вмешательствах, не требующих глубокой анестезии, то данный уровень седации достигался лишь в исключительных случаях.

Для всех пациентов вводимая доза препаратов для анестезии была следующей: премедикация – атропин 0,1% 0,1 мг/10 кг, димедрол 10 мг, пропופол в дозе 0,5–0,6 мг/кг в/в болюсно, фентанил 100 мкг, по необходимости анестезия углублялась увеличением дозы препаратов. У каждого пациента показатели

ВСП, АД сист., АД диаст., АД ср., BIS регистрировались ежесекундно.

Для оценки уровня анестезии (седации) использовался BIS-монитор А-2000 ХР фирмы «Asprect». Вариационная кардиоинтервалометрия проводилась на ритмографе «HeartSense» НПП «Живые системы». Матобработка сердечного ритма проводилась на ORTO Science – комплексе, созданном на основе стандартов Европейского общества кардиологов и Североамериканской ассоциации электрофизиологии для измерения, физиологической интерпретации и клинического применения показателей ритма сердца.

При анализе ритмограммы в программе ORTO Science используются следующие параметры: HR – частота сердечных сокращений (ЧСС); n – количество КИ (собираемый параметр в качестве коэффициента не используется); x_i – значение КИ (собираемый параметр в качестве коэффициента не используется); Макс – максимальный КИ в выборке; Мин – минимальный КИ в выборке; Σ (σ) – стандартное отклонение RR-интервалов, отражает меру разброса или вариабельности данных [$\Sigma(x_i - \mu)^2/n$]^{1/2} (сигма, RRNN); CV – коэффициент вариации RR-интервалов; Мо – мода (наиболее часто встречающийся RR-интервал); АМо – амплитуда моды (доля КИ соответствующая значению моды); М (μ) – среднее значение RR-интервалов (математическое ожидание, SDNN, SDRR, mean); ΔX – вариационный размах (разница между длительностью максимального и минимального RR-интервала); As – асимметрия; Ex – эксцесс; ИН – индекс напряжения регуляторных систем (ИН = АМо / $2\Delta X \times Mo$).

Время записи сердечного ритма и BIS в эндоскопическом кабинете составило 1914 ± 875 с. Сценарий предусматривал: набор 100 КИ, автоматическое определение параметров ВСП и гемодинамического профиля, BIS регистрировался синхронно на флеш-память.

Выбор кардиоинтервалов «скользящим окном» проходил методом смещения кардиоинтервалов на один, каждый последующий включался в 50 КИ предыдущей выборки. Значения BIS регистрировались одновременно с сердечным ритмом и впоследствии переносились на синхронные значения ВСП. Данная методика позволяет получить достаточную достоверность на 50 КИ и менее.

Статистический анализ проведён с помощью программы Statistica 10.0. Нормальность распределения проверяли с использованием тестов Колмогорова – Смирнова. Уровень значимости различий при нормальном распределении выявлялся с помощью t-критерия Стьюдента, данные приводились как среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение ($M \pm$). Уровень статистической значимости определён как $p < 0,05$. В модели оценки BIS по ВСП использованы дискриминантный и канонический дискриминантный анализы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для создания интегративной модели вносили все случаи синхронной записи ВСП и BIS. ВСП и BIS определены на 1914 ± 875 посекундных интервалах по 14 показателям. Оценивались тринадцать параметров статистического анализа ВСП, 3 показателя гемодинамики и BIS.

В сопоставительном анализе использованы все случаи синхронной записи периметров ВСП, гемодинамики и BIS. Нормализованные данные были использованы для модели ВСП по BIS посредством формул: линейной дискриминантной функции (ЛДФ) – F , канонической линейной дискриминантной функции (КЛДФ) – K .

Шаги для создания ЛДФ:

- определение параметров, участвующих в уравнении;
- проверка работоспособности модели при использовании предлагаемой формулы (при этом рекомендуемый фланг 80–90 %);
- для каждого уровня седации в отдельности определялась ЛДФ (F), обобщающая все включённые в модель показатели:

$$F = a_0 + a_1 \times x_1 + a_2 \times x_2 + \dots + a_k \times x_k,$$

где F – линейная дискриминантная функция, a_0 – константа; a_1, a_2, a_k – коэффициенты, полученные путём дискриминантного анализа; x_1, x_2, x_k – значения стандартизированных признаков;

- по показателям, достоверно влияющим на BIS по ВСП, определяются градации и устанавливаются их стандартизированные числовые значения. BIS по ВСП определяется по максимальному значению из трёх ЛДФ: пациент реагирует на раздражитель (BIS 60–100 %) (F_1), анестезия (BIS 40–60 %) (F_2) и глубокая анестезия (BIS менее 40 %) (F_3).

Этапы работы над КЛДФ:

1. Вычерчивание канонических оценок.
2. Расчёт «центроидов» (среднее значение канонических оценок).
3. КЛДФ определяет величины координат точек K_x и K_y . Координаты точки рассчитываются по формулам:

$$K_x = b_0 + b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_k \times x_k; K_y = b_0 + b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_k \times x_k,$$

где K_x – КЛДФ для оси X; K_y – КЛДФ для оси Y; b_0 – константа; b_1, b_2, b_k – коэффициенты, полученные

путём канонического линейного дискриминантного анализа; x_1, x_2, x_k – значения, которые перед проведением дискриминантного анализа стандартизировали.

4. По положению найденной точки оценивалась удалённость от «центроидов» значений КЛДФ пациента с реакцией на раздражитель (BIS 60–100 %), анестезией (BIS 40–60 %) и глубокой анестезией (BIS менее 40 %). Состояние анестезии устанавливается по «центроиду», с наименьшим удалением. Каждое значение, получаемое в результате непрерывной кардиоинтервалометрии и записи гемодинамики, позволяет увидеть картину BIS по ВСП.

Полученные модели оценки BIS по ВСП дают высокую степень объективности при определении состояния анестезии у пациентов на основе BIS по ВСП.

Коэффициенты для показателей, используемых в расчётных формулах, показавших достоверную разницу в результатах для определения BIS по ВСП, полученные путём дискриминантного анализа, представлены в таблице 1.

Прогностические значения F_1 (реагирует на раздражитель), F_2 (анестезия) и F_3 (глубокая анестезия) определялись по формулам:

$$F_1 = -3,21 + 2,7 \times x_1 - 0,78 \times x_2 + 1,52 \times x_3 + 3,41 \times x_4 - 3,6 \times x_5 + 1,56 \times x_6 - 0,69 \times x_7 + 1,04 \times x_8 - 1,07 \times x_9 + 0,23 \times x_{10} + 0,09 \times x_{11};$$

$$F_2 = -0,75 - 0,74 \times x_1 + 0,39 \times x_2 + 1,51 \times x_3 - 1,15 \times x_4 + 1,22 \times x_5 - 0,67 \times x_6 - 0,11 \times x_7 - 0,21 \times x_8 + 0,29 \times x_9 - 0,14 \times x_{10} + 0,02 \times x_{11};$$

$$F_3 = -5,22 - 1,55 \times x_1 + 1,02 \times x_2 + 1,94 \times x_3 - 0,91 \times x_4 + 1,13 \times x_5 - 0,65 \times x_6 - 1,02 \times x_7 - 0,75 \times x_8 + 0,26 \times x_9 - 0,87 \times x_{10} - 0,36 \times x_{11}.$$

Установлено, что при абсолютной величине F_1 больше абсолютной величины F_2 и F_3 прогнозируется высокая вероятность того, что пациент реагирует на раздражитель; при F_2 больше F_1 и F_3 – наступила достаточная анестезия; при F_3 больше F_2 и F_1 – наступила глубокая анестезия.

Таблица 1

Коэффициенты показателей, используемые в расчётных формулах

Коэффициент (значение)	Параметры	Реагирует на раздражитель (F_1)	Анестезия (F_2)	Глубокая анестезия (F_3)
$a_1 (x_1)$	ЧСС	2,70	-0,74	-1,55
$a_2 (x_2)$	Амо	-0,78	0,39	1,02
$a_3 (x_3)$	АД сист.	1,52	1,51	1,94
$a_4 (x_4)$	CV	3,41	-1,15	-0,91
$a_5 (x_5)$	ΔX	-3,60	1,22	1,13
$a_6 (x_6)$	Мо	1,56	-0,67	-0,65
$a_7 (x_7)$	АД диаст.	-0,69	-0,11	-1,02
$a_8 (x_8)$	As	1,04	-0,21	-0,75
$a_9 (x_9)$	Мин	-1,07	0,29	0,26
$a_{10} (x_{10})$	Ех	0,23	-0,14	-0,87
$a_{11} (x_{11})$	Ин	0,09	-0,02	-0,36
a_0	Константа	-3,21	-0,75	-5,22

Примечание. Остальные переменные с связи со статистической незначимостью полученных данных в расчёт модели не вошли ($p = 1,0$).

Эффективность работы уравнения оценивается на контрольной группе пациентов (второй этап исследования): при лёгкой седации – 85,7 %; при наступлении достаточной анестезии – 93,3 %; при глубокой анестезии – 46,3 %. Общий процент достоверности матрицы классификации составил 89,1 %. Низкий результат достоверности для глубокой анестезии объясняется вышеуказанными причинами в виде малого числа наблюдений, связанного с нецелесообразностью достижения такой глубины анестезии при эндоскопических вмешательствах. Таким образом, были получены модели оценки BIS по ВРС, дающие достаточно высокую степень объективности при определении уровня обезболивания на основе BIS по ВРС.

Оценка BIS по ВРС проходит более эффективно при дополнительном использовании КЛДФ, которая демонстрирует изменение BIS по ВРС графически.

С использованием данных распределения в среде канонической функции строится точечное вычерчивание канонических оценок (рис. 1).

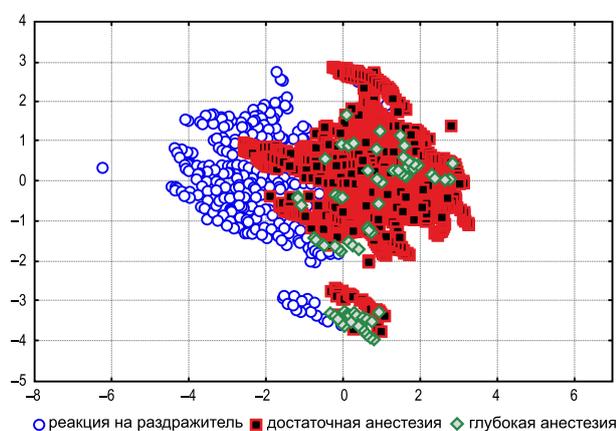


Рис. 1. Точечное вычерчивание канонических оценок для КЛДФ в зависимости от состояния анестезии.

В результате обобщения дисперсии использованных показателей получены координаты «центроидов» для каждого из трёх состояний анестезии. Для пациента с реакцией на раздражитель координаты

«центроидов» по осям X и Y соответствовали (-1,83; 0,01), для достаточной анестезии – (0,93; 0,07), для глубокой анестезии – (0,71; -1,75) (рис. 2).

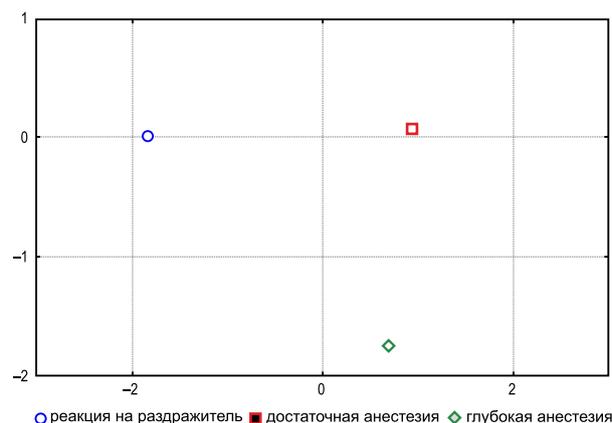


Рис. 2. Расположение «центроидов» для определяемого уровня анестезии.

Коэффициенты для показателей, полученные путём канонического линейного дискриминантного анализа, представлены в таблице 2.

Для выявленных показателей, достоверно влияющих на BIS по ВРС, были определены градации и установлены стандартизированные числовые значения для КЛДФ.

Координаты состояния анестезии в соответствии с полученными данными определялись по формулам:

$$K_x = 0,21 - 1,26 \times x_1 + 0,43 \times x_2 - 0,71 \times x_3 - 1,65 \times x_4 + 1,75 \times x_5 - 0,81 \times x_6 + 0,2 \times x_7 - 0,46 \times x_8 + 0,5 \times x_9 - 0,14 \times x_{10} - 0,05 \times x_{11};$$

$$K_y = -0,04 + 0,6 \times x_1 - 0,4 \times x_2 + 1,25 \times x_3 + 0,07 \times x_4 - 0,16 \times x_5 + 0,09 \times x_6 + 0,47 \times x_7 + 0,35 \times x_8 - 0,04 \times x_9 + 0,42 \times x_{10} + 0,19 \times x_{11}.$$

Можно сделать заключение о совпадении уровня седации по BIS с реакцией на раздражитель в преднаркотном периоде по ЛДФ и КДЛФ с дальнейшим переходом после введения препаратов для наркоза на уровень достаточной анестезии (BIS 40–60 %), а далее отмечен возврат к состоянию реакции на раздражитель

Таблица 2

Классификация КЛДФ в подготовительном периоде

Коэффициент	Параметры	КЛДФ для оси X (Kx)	КЛДФ для оси Y (Ky)
$b_1 (x_1)$	ЧСС	-1,26	0,60
$b_2 (x_2)$	Амо	0,43	-0,40
$b_3 (x_3)$	АД сист.	-0,71	1,25
$b_4 (x_4)$	CV	-1,65	0,07
$b_5 (x_5)$	ΔX	1,75	-0,16
$b_6 (x_6)$	Мо.	-0,81	0,09
$b_7 (x_7)$	АД диас.	0,20	0,47
$b_8 (x_8)$	As	-0,46	0,35
$b_9 (x_9)$	Мин	0,50	-0,04
$b_{10} (x_{10})$	Ех	-0,14	0,42
$b_{11} (x_{11})$	Ин	-0,05	0,19
b_0	Константа	0,21	-0,04

(BIS 60–100 %). Создано программное обеспечение для оценки уровня седации по показателям ВСП. Поинтервальное визуальное изображение BIS на основании расчётных формул и дополнительного математического обеспечения представлено на рисунке 3.

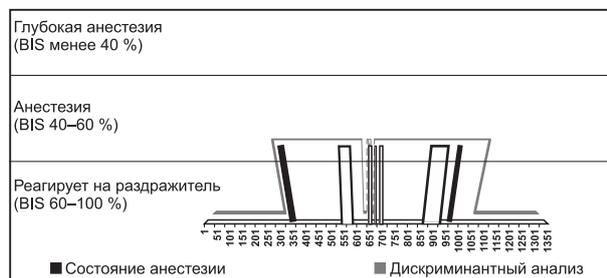


Рис. 3. Уровень анестезии больного в системе координат при использовании ЛДФ в динамике с BIS мониторингом.

Таким образом, проведённый анализ позволил выявить высокую сопряжённость большинства показателей ВРС и АД с уровнями лёгкой седации и достаточной анестезии при проведении краткосрочного наркоза при эндоскопических вмешательствах.

Применение разнообразных методик обезболивания у пациентов амбулаторного профиля предполагает выявление уровня седации, что возможно при моделировании уравнения уровня седации по данным АД и ВРС на основе максимально достоверных критериев.

ВЫВОДЫ

К параметрам, которые отражают уровень седации, на основании полученных результатов относятся: ЧСС, АД сист., АД диаст., АМо, CV, X, Мо, As, Ех, ИН. Рассчитанная модель прогнозирует лёгкую седацию в 85,7 % случаев, достаточную анестезию – в 93,3 %. Достоверность матрицы классификации составила 89,1 %. Представленная программа визуально демонстрирует уровень седации на основании значений АД и ВСП у больных при проведении анестезии на эндоскопических вмешательствах.

Сведения об авторах Information about the authors

Горбачев Владимир Ильич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 46-11-35; e-mail. gorbachevi@yandex.ru)

Gorbachev Vladimir Ilych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664079, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 46-11-35; e-mail. gorbachevi@yandex.ru)

Хмельницкий Игорь Викторович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (e-mail. igor220675@yandex.ru)

Khmelnitsky Igor Viktorovich – Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (e-mail. igor220675@yandex.ru)

Горбачева Светлана Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой скорой медицинской помощи и медицины катастроф Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (e-mail. gorbachevasm@mail.ru)

Gorbacheva Svetlana Mikhailovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Emergency Medicine of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (e-mail. gorbachevasm@mail.ru)

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Горбачев В.И., Емельянов В.Е., Хмельницкий И.В., Маньков А.В., Горбачева С.М. Кардиоинтервалография в оптимизации анестезиологического обеспечения краткосрочных хирургических вмешательств // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 55. – С. 95–98.

Gorbachev VI, Emelyanov VE, Khmelnitsky IV, Mankov AV, Gorbachev SM. (2006). Cardiointervalography in anesthetic management optimization in short-term surgeries [Kardiointervalografiya v optimizatsii anesteziologicheskogo obespecheniya kratkosrochnykh khirurgicheskikh vmeshatel'stv]. *Vestnik intensivnoy terapii*, (55), 95-98.

2. Горбачёв В.И., Хмельницкий И.В., Добрынина Ю.В. Оценка вегетативного тонуса с помощью комплексного исследования непрерывного вейвлет-преобразования и кардиоинтервалометрии // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 3. – С. 154–157.

Gorbachev VI, Khmelnitsky IV, Dobrynina YV. (2011). Assessment of autonomic tone using comprehensive study of the continuous wavelet transform and cardiointervalography [Otsenka vegetativnogo tonusa s pomoshch'yu kompleksnogo issledovaniya nepreryvnogo veyvlet-preobrazovaniya i kardiointervalometrii]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*, (3), 154-157.

3. Добрынина Ю.В., Ковалев В.В., Горбачев В.И., Петров С.И., Хмельницкий И.В. Изменения вегетативного тонуса при внутричерепном гипертензионном синдроме // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 3. – С. 61–66.

Dobrynina YV, Kovalev VV, Gorbachev VI, Petrov SI, Khmelnitsky IV. (2010). Changes in autonomic tone at intracranial hypertension syndrome [Izmeneniya vegetativnogo tonusa pri vnutricherepnom gipertenzionnom sindrome]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*, (3), 61-66.

4. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV. (2004). Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*, 363, 1757-1763.

5. Myles PS, Symons JA, Leslie K. (2003). Anaesthetists' attitudes towards awareness and depth-of-anaesthesia monitoring. *Anaesthesia*, 58 (1), 11-16.