

# Гемодинамика для клинициста (Часть 2)

А.А.Антонов

## 1. Минутная системная гемодинамика.

Современные представления о системной гемодинамике базируются на использовании минутных показателей. Принципы функционирования сердечно-сосудистой системы (ССС) показаны в виде диаграммы (рис. 1).

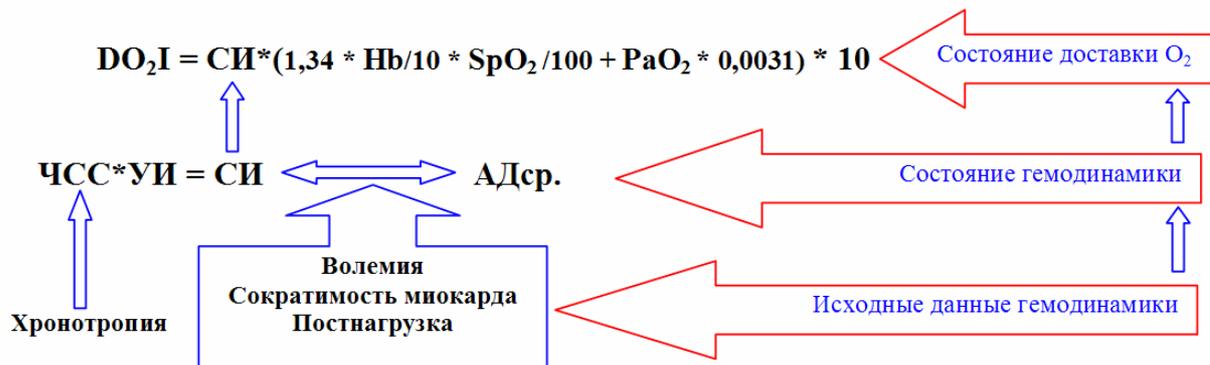


Рис.1. Функциональная диаграмма системной гемодинамики.  
(Сокращения и пояснения к формулам смотрите в 1-й части)

С появлением методов измерения МОК преподавание физиологии ССС стало основываться на показателях СИ, ДЗЛА и кровотока в легочной артерии.

Широко распространенное понимание гемодинамического процесса сводится к оценке гемодинамического статуса по состоянию гемодинамических регуляторов: волемии, сократимости миокарда и постнагрузки.

### 1.1. Волемиа.

Волемиа (уровень преднагрузки – количество крови, возвращающейся к правому сердцу из венозного русла) определяется инвазивным методом термодилуции (ТД) по оценке 2-х показателей: СИ и/или ДЗЛА. При неинвазивной ультразвуковой методике исследования волемиа определяется по оценке конечного диастолического индекса (КДИ). Реографические методики позволяют определять СИ через УО:

$$СИ = УО*ЧСС/ПТТ \quad (\text{л/мин/м}^2) \quad (1)$$

При ТД преднагрузка часто отождествляется с ДЗЛА. Нормальный уровень преднагрузки приравнивается к нормальному ДЗЛА = 6-15 мм рт.ст. [1]. При увеличении давления наполнения крови, идущей от легких, левые предсердие и желудочек раздуваются, увеличивая объем крови в этих камерах, то есть преднагрузка увеличивается. Это мнение прочно укоренилось в сознании докторов. А дополнительная опция ТД-катетера по измерению ДЗЛА еще больше распространяет этот миф. В механике и биологии гораздо легче измерить давление, чем объем протекающей жидкости за единицу времени. Закон Франка-Старлинга, показывающий ошибочность вышеописанного суждения, упрощается и описывается как закон, объясняющий прямо пропорциональную зависимость между объемом и давлением.

Физическое и физиологическое объяснение преднагрузки не одинаково. Преднагрузка не связана напрямую с давлением наполнения, но связана с объемом крови. Кровь, притекающая от легких к сердцу, обладает кинетической энергией в виде инерции. Эта кинетическая энергия является силой преднагрузки, которая растягивает мышечные волокна стенок левого предсердия, а затем и левого желудочка, таким образом, накапливая в них энергию. В процессе наполнения левого предсердия появляется давление крови в левом предсердии, как

последствие кровотока и растяжимости стенок камеры. Характеристики растяжимости стенок камер сердца это ахиллесова пята теории, опирающейся на давление при определении объема кровотока. У молодого пациента с хорошо растяжимыми стенками при ДЗЛА = 14 мм рт.ст., считающимся нормой, может быть гиперволемиа, а у старого пациента с неподатливыми стенками при таком же ДЗЛА может наблюдаться выраженная гиповолемиа.

В минутной гемодинамике преднагрузка является синонимом **конечного диастолического индекса (КДИ)**, показывающего количество мл крови, содержащейся в левом желудочке в конце фазы наполнения (диастолы) из расчета на единицу площади поверхности тела:

$$\text{КДИ} = \text{КДО} / \text{ППТ} \quad (\text{мл}/\text{м}^2) \quad (2)$$

$$\text{КДО} = \text{КСО} + \text{УО} \quad (\text{мл}) \quad (3)$$

где: КДИ – конечный диастолический индекс, КДО – конечный диастолический объем, ППТ – площадь поверхности тела, КСО – конечный систолический объем, УО – ударный объем.

Оценивать преднагрузку конкретного пациента по КДО не верно, так как этот показатель не связан с антропометрическими данными (вес, рост).

Регулирование преднагрузки заключается в изменении внутрисосудистого объема крови притекающей к сердцу. Регулирование преднагрузки может совершаться следующим образом:

- Перераспределением крови в сосудах при изменении положения тела. Горизонтальное положение тела на спине связывают с большим уровнем преднагрузки, чем в вертикальном положении из-за воздействия гравитации.
- Сужение вен увеличит преднагрузку за счет мобилизации крови из венозного русла.
- Терапевтическое воздействие (внутривенные инфузии и/или обильное питье) по увеличению объема циркулирующей крови приведет к увеличению преднагрузки, а диуретики уменьшат преднагрузку.
- Повышение растяжимости стенок левого желудочка приведет к повышению энергии натяжения сердечно-мышечных волокон и к более сильному их сокращению.
- Снижение растяжимости стенок левого желудочка приведет к уменьшению энергии натяжения сердечно-мышечных волокон и к более слабому их сокращению.

Преднагрузка (волемиа) может иметь три различных уровня:

- Нормоволемиа – нормальный (адекватный) уровень объема циркулирующей крови.
- Гиповолемиа – объем циркулирующей крови недостаточен.
- Гиперволемиа – избыточный объем циркулирующей крови.

Все три вышеперечисленные уровни преднагрузки не выражаются определенными цифрами, а являются относительными величинами. Один и тот же объем циркулирующей крови при различных состояниях метаболизма или условий циркуляции может быть недостаточным, избыточным или адекватным.

## 1.2. Фракция выброса.

Главным действующим лицом в минутной гемодинамике принята фракция выброса левого желудочка (ФВ), как самый важный неинвазивно получаемый показатель, характеризующий работу левого сердца. ФВ показывает соотношение объема крови, попавшей в аорту за время систолы к объему крови, наполнившей левый желудочек во время диастолы:

$$\text{ФВ} = 100 * \text{УО} / \text{КДО} = 100 * \text{УО} / (\text{КСО} + \text{УО}) \quad (\%) \quad (4)$$

Анализ формулы (4) показывает, что ФВ при пропорционально низких УО и КДО сохраняется нормальной. До половины всех декомпенсированных больных с хронической сердечной недостаточностью (СН) имеют ФВ в пределах нормальных величин [2]. Поэтому этот показатель оказывается часто несостоятельным в диагностике СН.

ФВ характеризует способность левого желудочка к изменению собственного объема. Это напрямую не связано с первичной функцией сердечного насоса – снабжать ткани кислородом. Вероятно, правильно считать, что сердце с высоким уровнем ФВ располагает лучшими резервами при физических нагрузках.

ФВ часто вычисляется на основании изображения левого желудочка, полученного с помощью ультразвука. Это изображение может быть одномерным и двухмерным отображением КДО и КСО. Поскольку левый желудочек представляет собой не идеальный переменный объект (невозможно точно поймать момент конца диастолы или систолы), то точность расчетов по этим методам не высокая. К тому же, не бывает одинаковых параметров сокращения даже у двух последовательных систол [3], что ведет к большому разбросу расчетной ФВ. Правильно измеренная ФВ может быть использована в оценке КДИ.

Более точно ФВ может быть измерена на основании совместного анализа реографического и ЭКГ сигналов:

$$\text{ФВ} \approx 0,84 - 0,64 * (\text{PEP/LVET}) \quad (\%) \quad (5)$$

где: PEP - период предизгнания левого желудочка - Pre Ejection Period, LVET - период изгнания левого желудочка – Left Ventricular Ejection Time [4].

Показатель ФВ	нормальный = 50 – 65%,
	высокий > 65%,
	низкий 35 – 50%,
	плохой < 35%.

Однозначной и простой терапии по увеличению низкой ФВ нет.

### 1.3. Работа левого желудочка.

Мощность сердечного насоса измеряется **минутным индексом работы левого желудочка (МИРЛЖ)**, который показывает количество физической работы левого желудочка за одну минуту по поднятию давления крови от уровня ДЗЛА до АДср. из расчета на единицу ППТ:

$$\text{МИРЛЖ} = 0,0144 * (\text{АДср.} - \text{ДЗЛА}) * \text{СИ} \quad (\text{кг*м/мин/м}^2) \quad (6)$$

МИРЛЖ наиболее интегральный и информативный показатель центральной гемодинамики, отражающий суммарный баланс волеми и инотропии. Физиологически МИРЛЖ показывает способность миокарда совершать определенный объем работы за одну минуту и, тем самым, усваивать кислород за этот же период времени. Другими словами, если потребление кислорода миокардом находится на нормальном уровне, то насосная функция сердца тоже нормальная.

Снижение МИРЛЖ наблюдается при сердечной недостаточности, пониженной сократимости, низком МОК и/или СИ. Положительные инотропные препараты повышают МИРЛЖ. У здоровых людей при физической нагрузке вместе с повышением потребления кислорода сердечной мышцей возрастает и МИРЛЖ.

Специфической терапии по коррекции патологического МИРЛЖ нет, но лечение, направленное на нормализацию волеми, инотропии, ДЗЛА, СИ, АДср. и  $\text{DO}_2\text{I}$  однозначно приведет к нормализации МИРЛЖ.

#### 1.4. Сократимость миокарда.

Сократимость миокарда это сила сокращения сердечно-мышечных волокон, которые накапливают свою энергию в период диастолы, когда происходит наполнение камер сердца, и мышечные волокна растягиваются. Закон Франка-Старлинга гласит: чем больше растягиваются волокна, тем с большей силой они сокращаются.

Сократительная функция миокарда в минутной гемодинамике обычно не измеряется. Знание и понимание физиологии этого явления весьма размыты. Очень часто сократительную функцию миокарда отождествляют с **инотропией**. Известен фармакологический эффект инотропных препаратов на сократимость миокарда: положительные инотропные средства увеличивают сократимость, отрицательные – уменьшают.

Относительная оценка сократимости может быть проведена при эхокардиографии, но на этот счет пока еще не приняты нормы.

#### 1.5. Постнагрузка.

При анализе "минутной" гемодинамики главным показателем постнагрузки считают **индекс периферического сосудистого сопротивления (ИПСС)**, который характеризует периферическое сопротивление сосудов минутному потоку крови из расчета на  $1 \text{ м}^2$  ППТ:

$$\text{ИПСС} = 80 * (\text{АДср.} - \text{ЦВД}) / \text{СИ} \quad (\text{дин} * \text{сек} / \text{см}^5 / \text{м}^2) \quad (7)$$

где: ИПСС - индекс периферического сосудистого сопротивления, АДср. – среднее артериальное давление, ЦВД – центральное венозное давление, СИ – сердечный индекс.

Вторым компонентом постнагрузки является вязкость крови, которая в значительной степени определяется содержанием клеточных элементов в крови (прежде всего эритроцитов) и в меньшей степени - концентрацией белков в плазме. Крайние значения этого показателя: гемоконцентрация и гемодилуция, способные значительно повлиять на уровень постнагрузки, - могут встречаться в практике интенсивной терапии и реанимации.

Распространенную оценку постнагрузки по неиндексированному показателю – **общему периферическому сосудистому сопротивлению (ОПСС)**:

$$\text{ОПСС} = 80 * (\text{АДср.} - \text{ЦВД}) / \text{МОК} \quad (\text{дин} * \text{сек} / \text{см}^5) \quad (8)$$

можно признать не рациональной. Оценивая постнагрузку по ОПСС можно сильно ошибиться в диагнозе и терапии, так как ни МОК, ни ОПСС не имеют границ нормы, это исключительно расчетные показатели. Только связывая эти показатели с ростом и весом пациента, (что давно и верно применяется в педиатрии, то есть, определяя СИ и ИПСС), можно правильно оценить гемодинамику.

Любые причины, вызывающие сужение сосудов или повышение вязкости крови, увеличивают постнагрузку (ИПСС): гипоперфузия, гиповолемия, гипотермия, воздействие сосудосуживающих препаратов, кардиогенный шок, левожелудочковая недостаточность, тяжелый ожог (гемоконцентрация).

Любые причины, вызывающие расширение сосудов или понижение вязкости крови, снижают постнагрузку (ИПСС): сепсис, анафилактический шок, гипертермия, применение вазодилататоров, нейрогенный и септический шок, анемия (гемодилуция).

#### 1.6. Хронотропия.

В минутной гемодинамике хронотропия определяется по ЧСС - числу сердечных сокращений за одну минуту (тахикардия = гиперхронотропия, нормокардия = нормохронотропия, брадикардия = гипохронотропия). Увеличение ЧСС вместе с УИ отвечает за нарастание СИ в ответ на возрастание потребности тканей в кислороде:

$$\text{СИ} = (\text{УИ} * \text{ЧСС}) / 1000 \quad (\text{л} / \text{мин} / \text{м}^2) \quad (9)$$

Положительные хронотропные препараты увеличивают ЧСС, отрицательные – уменьшают.

### 1.7. Регулирование минутной гемодинамики.

Рисунок 1 показывает пути регулирования минутной гемодинамики. Следует обратить внимание, что диагностированное отклонение СИ от нормы обычно ошибочно лечат отдельно от нормализации АДср. В минутной гемодинамике главным инициатором терапевтического процесса выступает сам пациент и/или диагностированные отклонения от нормы АД и кровотока:

- У амбулаторных пациентов решение о лечении касательно гемодинамики принимается на основании измерений систолического и диастолического АД. Если систолическое АД  $\geq 140$  мм рт.ст., а диастолическое АД  $\geq 90$  мм рт.ст., то диагностируется артериальная гипертензия и назначаются:
  - а) диуретики и/или
  - б) бета-адреноблокаторы и/или
  - в) антагонисты кальция и/или
  - г) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

По данным National Institute of Health USA 73% пациентов, страдающих гипертензией и получающих амбулаторное лечение, живут с повышенным АД [5]. То есть эффективность описанного подхода к лечению гипертензии низкая.

- Стационарные пациенты с расстройствами гемодинамики лечатся по той же методике, что и амбулаторные больные.
- Пациентам, находящимся в критическом состоянии, показано введение катетера Сван-Ганца. Эта группа обычно составляет менее 2% госпитализированных больных. Диагностика и терапия состояния гемодинамики проводятся на основании сложной системы измерений. В итоге все это можно разделить на 3 группы:

а) **Измерение ДЗЛА.** Норма 6 – 15 мм рт.ст.[1].

Лечение:

Если ДЗЛА  $< 6$  мм рт.ст., то, подразумевая гиповолемию, начинают терапию по увеличению объема циркулирующей крови.

Если ДЗЛА  $> 15$  мм рт. ст., то, подразумевая гиперволемию, назначают терапию по уменьшению объема циркулирующей крови (диуретики).

б) **Измерение СИ у не хирургических пациентов.** Норма 2,8 – 4,2 л/мин/м<sup>2</sup> [1].

Лечение:

Когда СИ  $< 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>, а ДЗЛА  $< 6$  мм рт.ст., что подразумевает сниженный кровоток, обусловленный гиповолемией, то немедленно назначается лечение по увеличению объема циркулирующей крови в сочетании с положительными инотропными средствами и вазодилататорами (для снижения постнагрузки). Целью терапии является повышение СИ минимум до 3,5 л/мин/м<sup>2</sup>.

в) **Измерение СИ у пациентов после больших хирургических операций.**

Нормальный показатель СИ 3,6 – 5,4 л/мин/м<sup>2</sup> [6].

Поддерживание СИ в таких границах используется только в небольшом количестве клиник, принявших методику Shoemaker et al [6].

Лечение:

То же самое, как в пункте (б), только с более высокими параметрами СИ. Цель – поддерживать СИ на уровне 4,5 л/мин/м<sup>2</sup>. Вазодилататоры применяют очень осторожно!

Эта терапия, направленная на нормализацию СИ (увеличение волемии + положительная инотропная терапия + уменьшение постнагрузки), не имеет целью

исправить дефицитный уровень гемодинамических регуляторов, то есть измеренные уровни гиповолемии, гипоинотропии и гипервазотонии. Цель вышеописанного лечения – быстрый подъем СИ.

При этом измеряются СИ и ДЗЛА инвазивным методом с помощью ТД-катетера.

## 2. Концепция пульсовой гемодинамики.

Минута, используемая в термине “минутная гемодинамика”, представляет собой единицу времени, придуманную человеком, которая по существу не имеет отношение к временному циклу функционирования ССС, а именно, одному сокращению сердца.

Обычай измерять кровотоки величиной МОК, как количество крови, поступающей из сердечной помпы в большой круг кровообращения за одну минуту, возможно, идет от известного факта, что у здорового взрослого в состоянии покоя кровь совершает свой кругооборот, примерно, за одну минуту.

Однако представим, что мы договорились измерять кровотоки не за одну минуту (объем крови/минута), а за час (объем крови/час), за день (объем крови/день)... Из этого предположения можно видеть, что чем больший период времени мы выбираем, тем труднее рассматривать колебания кровотока за короткие отрезки времени. Представим, что единицей измерения кровотока мы приняли “объем крови/жизнь”. Тогда не возможно было бы вычислять принятый сейчас минутный объем крови (МОК). Параметр “объем крови/жизнь” оказался бы нормальным у всех субъектов. А короткий период времени, когда состояние кровотока было низким (например, после тяжелой хирургической операции), был бы не виден совсем.

На рисунке 2 показаны кривые (тренды) пульсовых колебаний АДср., УИ и ЧСС, полученные у здорового взрослого во время ночного сна. В этом состоянии потребность тканей в кислороде сохраняется на одном уровне, что проявляется стабильным уровнем  $DO_2I$ . Кровоток (СИ) также сохраняется на одном уровне. Поскольку СИ формируют только два показателя: УИ и ЧСС, - то их тренды должны выглядеть в виде прямых горизонтальных линий. И, если бы сосудистый тонус (ИПСС) оставался неизменным, то тренд АДср. представлял бы собой тоже прямую горизонтальную линию. Однако, как показывают исследования [3], все три показателя претерпевают значительные пульсовые колебания:

- АДср. отклоняется  $\pm 7,5\%$  от среднего значения 94,5 мм рт ст.,
- УИ отклоняется  $\pm 31\%$  от среднего значения 35,5 мл/м<sup>2</sup>/уд.,
- ЧСС отклоняется  $\pm 20\%$  от среднего значения 70 уд./мин.

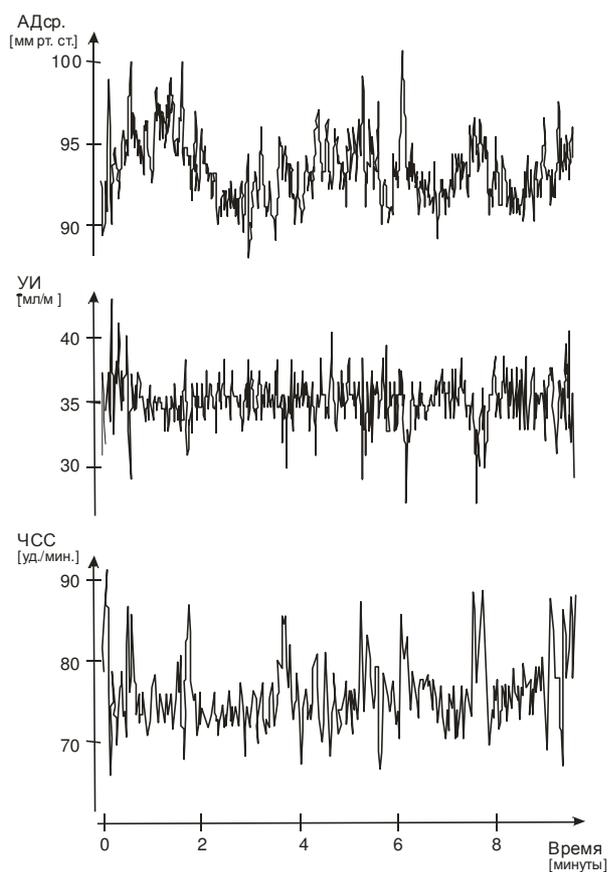


Рис. 2. Кривые пульсовых колебаний Адр., УИ и ЧСС [3].

Поскольку, у данного человека не выявлено каких-либо сердечно-сосудистых расстройств, то можно прийти только к одному заключению, что при стабильном уровне потребности организма в кислороде, ССС с каждым ударом сердца пребывает в новом гемодинамическом статусе. И тогда фундаментальный принцип минутной гемодинамики – стабильность параметров – становится не состоятельным.

Рассмотрим причины и последствия этих быстрых пульсовых колебаний.

Ведущим компонентом гемодинамики является кровоток. Применительно к данному случаю пульсового кровотока это будет ударный индекс (УИ).

На рисунке 2 ясно видно, что величина УИ постоянно колеблется вокруг среднего уровня УИ  $\approx 35,5$  мл/м<sup>2</sup>/уд., поддерживающего стабильный уровень потребления кислорода. Однако на графике присутствует еще один вид колебаний УИ. Существуют пульсовые вариации УИ, вызванные дыханием. Во время вдоха создается отрицательное давление внутри грудной клетки, которое, увеличивая приток крови к сердцу, увеличивает УИ. Во время выдоха положительное давление в грудной клетке препятствует притоку крови к сердцу, уменьшая тем самым УИ. Эти дыхательные колебания УИ имеют частоту около  $\frac{1}{4}$  ЧСС и амплитуду около  $\pm 1-2$  мл/м<sup>2</sup>/уд., что хорошо видно на рисунке.

Обращает на себя внимание беспорядочное значительное периодическое снижение УИ, наблюдающееся, примерно, каждые 20 – 150 секунд. Это волны Майера [7], во время которых УИ моментально снижается на 20 – 30% от своего среднего значения, обусловленного потребностью организма в кислороде. Гемодинамический ответ на снижение УИ проявляется хронотропным компенсаторным увеличением ЧСС с целью сохранения СИ, и, следовательно,  $DO_2I$  на таком уровне, когда потребление и доставка кислорода соответствуют друг другу (уравновешены). На рисунке 2 видно, что каждая волна Майера, проявляющая себя резким снижением УИ, сопровождается соответствующим мгновенным увеличением ЧСС.

Из этого следует еще одно заключение. Если бы сосудистый тонус (ИПСС в минутной гемодинамике) изменялся медленно (поминутно), поддерживая адекватное распределение крови между всеми органами, то кривая пульсового АДср. была бы отображением УИ (давление крови было бы копией кровотока). Однако, пульсовые колебания АДср. не происходят параллельно колебаниям УИ. Это приводит нас к выводу, что пульсовые колебания УИ сопровождаются независимыми пульсовыми колебаниями сосудистого тонуса.

Показатель ИПСС, обычно используемый в минутной гемодинамике для оценки постнагрузки, оказывается несостоятельным. Сосудистый тонус приспособливает калибр артериол на входе во все органы при каждом сокращении сердца. Поэтому показатель постнагрузки должен быть пульсовым – **пульсовой ИПСС (ПИПСС)**:

$$\text{ПИПСС} = 80 * (\text{АДср.} - \text{ЦВД})/\text{УИ} \quad (10^{-3} * \text{дин} * \text{сек}/\text{см}^5/\text{м}^2) \quad (10)$$

ИПСС не только физиологически не корректный показатель, но оценка постнагрузки по нему может приводить к тяжелым клиническим последствиям из-за не верно выбранной терапии, что демонстрируется в таблице №1.

Таблица №1.

**Сравнительные показатели гемодинамики не хирургических пациентов.**

	АДср	УИ	ЧСС	СИ	ИПСС	ПИПСС
<b>Здоровый взрослый в расслабленном состоянии</b> (вес 70кг, рост 170см)	92	47	72	3,35	2125	<b>153 0% отклонения</b>
<b>Взрослый с компрометированной гемодинамикой</b> (вес 70кг, рост 170см)	92	35	96	3,35	2125	<b>204 +33% отклонения</b>

**Пояснение.** В первой строке даны идеальные гемодинамические показатели здорового человека (АДср., УИ, ЧСС, СИ) вместе с идеальными расчетными значениями ИПСС и ПИПСС. Во второй строке указаны те же показатели у пациента с компрометированной гемодинамикой. У него отмечается нормотензия (АДср. = 92 мм рт.ст.), но уже заметен гиподинамический статус (УИ=35 мл/м<sup>2</sup>), который в данном случае компенсирован хронотропно (ЧСС=96), что обеспечивает нормальный уровень СИ, как у здорового человека (3,35 л/мин/м<sup>2</sup>).

Если клиницист начнет коррекцию гиподинамического статуса, ориентируясь на состояние сосудистого тонуса, то он оценит его как нормальный (ИПСС=2125, т.е. идеальный сосудистый тонус) и спланирует терапию по двум другим гемодинамическим критериям (волемии и инотропии): увеличение объема крови и положительная инотропная терапия. Однако, не смотря на его ожидание и к его удивлению, гемодинамика пациента не улучшится, поскольку главной реальной причиной его компрометированного гемодинамического статуса является сужение сосудов. Уровень ПИПСС=204, что превышает средний показатель нормы на 33%. Назначение вазодилататоров приведет к быстрой нормализации гемодинамики.

Хронотропная компенсаторная составляющая (ЧСС) представляет собой один из главных механизмов ССС по поддержанию оптимальной доставки кислорода тканям, особенно в условиях декомпенсированной гемодинамики. Клиницисты большинство пациентов с компрометированной гемодинамикой определяют по сниженному УИ, повышенному ЧСС, близкому к норме СИ. Показатель ИПСС, ошибочно выбранный для оценки постнагрузки, используется как дополнение. При наблюдении за гемодинамикой в режиме реального времени ИПСС значительно позже, чем ПИПСС показывает изменение сосудистого тонуса.

**Литература.**

1. Hurst J.W. The Heart. McGraw Hill. 1966;93.
2. Мареев В.Ю., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н. Влияние ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину-II на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью и относительно сохранной систолической функцией левого желудочка: результаты исследования «Периндоприл, ИРбесартан и Амлодипин у больных с ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка (ПИРАНЬя)» Журнал Сердечная Недостаточность. 2005;6(1):4-14.
3. Shannahoff-Khalsa D.S., Yates F.E. Ultradian sleep rhythms of lateral EEG, autonomic, and cardiovascular activity are coupled in humans. International J. of Neuroscience. 2000;101(1-4):21-43,.
4. Capan L.M., Bernstein D.P., Patel K.P., et al. Measurement of ejection fraction by bioimpedance method. Crit. Care Med. 1987;15:402.
5. The 6th Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH. 1997; November, № 98-43080.
6. Shoemaker W.C., Bland R.D., Appel P.L. Therapy of Critically Ill Postoperative Patients Based on Out-come Prediction and Prospective Clinical Trials. The Surgical Clinics of North America, Crit. Care Med. 1985; August, 811.
7. Penaz J. Mayer Waves: History and Methodology. Automedica. 1978;2:135-141.