

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**Жихарев Василий Александрович**

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ И ИНТЕНСИВНАЯ  
ТЕРАПИЯ ПРИ ТОРАКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

14.01.17 – хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

**Корячкин Виктор Анатольевич**

Научный консультант:

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

**Порханов Владимир Алексеевич**

Санкт-Петербург – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ(АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	16
1.1. Краткий исторический экскурс.....	16
1.2. Лечение рака легкого.....	17
1.3. Реакции организма на операционный стресс.....	18
1.3.1. Активация симпатoadреналовой системы.....	18
1.3.2. Эндокринно-метаболический ответ.....	19
1.3.3. Системный провоспалительный и противовоспалительный ответы.....	19
1.4. Современные подходы к купированию острой боли в грудной хирургии.....	20
1.5. Влияние периоперационной инфузионной терапии на респираторную систему пациента после торакальных операций.....	25
1.6. Оксигенотерапия в профилактике острой дыхательной недостаточности.....	32
1.7. Причины развития послеоперационной фибрилляции предсердий.....	33
1.8. Факторы риска развития делирия в послеоперационном периоде.....	38
1.9. Анестезиологическое обеспечение хирургии трахеи.....	39
1.10. Несостоятельность трахеального анастомоза.....	41
1.11. Заключение.....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	44
2.1. Клиническая характеристика больных.....	44
2.2. Критерии включения и исключения.....	46
2.3. Предоперационное обследование.....	47
2.4. Антибактериальная профилактика.....	48
2.5. Сосудистый доступ.....	48
2.6. Анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств.....	49
2.6.1. Анестезиологическое обеспечение торакальных операций.....	49
2.6.2. Анестезиологическое обеспечение резекций трахеи.....	50

2.6.3. Методика эпидуральной анестезии.....	50
2.7. Респираторная поддержка в интра- и послеоперационном периодах.....	51
2.7.1. Традиционная вентиляция легких.....	51
2.7.2. Струйная ВЧ-вентиляция.....	51
2.7.3. Высокопоточная оксигенотерапия.....	52
2.8. Оценка артериального давления и частоты сердечных сокращений.....	52
2.9. Оценка интенсивности болевого синдрома и потребности в наркотических анальгетиках.....	53
2.10. Методы общего и биохимического исследования крови.....	53
2.11. Фибробронхоскопия.....	54
2.12. Методы лучевой диагностики.....	54
2.13. Осложнения и побочные эффекты.....	54
2.14. Эксперименты с трупным материалом.....	55
2.15. Статистическая обработка.....	55
ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ОГРАНИЧИТЕЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА.....	57
3.1. Влияние вазопрессорной поддержки во время операции на течение послеоперационного периода.....	57
3.2. Взаимосвязь волемической поддержки с развитием послеоперационной острой дыхательной недостаточности.....	68
ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ВНУТРИВЕННОЙ ИНФУЗИИ ЛИДОКАИНА В КОМПЛЕКСЕ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ТОРАКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ.....	78
ГЛАВА 5. ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЕЙ АЛЬБУМИНА, ЛЕЙКОЦИТОВ И ГЛЮКОЗЫ КРОВИ В РАЗВИТИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	91
5.1 Изменение уровня сывороточного альбумина.....	92
5.2 Изменение уровня лейкоцитов.....	95
5.3. Изменение уровня глюкозы в крови.....	98

5.4. Корреляционная связь между уровнями сывороточного альбумина, гликемии, лейкоцитов и индексом оксигенации.....	100
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЛЕГКИХ.....	106
ГЛАВА 7.ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ДЕЛИРИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГОВОЗРАСТА ПОСЛЕ ЛОБЭКТОМИИ.....	122
7.1. Определение предикторов развития послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста после лобэктомии.....	122
7.2.Способ прогнозирования послеоперационного делирия у пациентов пожилого истарческого возраста после лобэктомии.....	131
ГЛАВА 8.ОСОБЕННОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ТРАХЕИ.....	139
8.1. Эффективность периоперационной внутривенной инфузии лидокаина при выполнении резекции трахеи.....	139
8.2. Профилактика осложнений у пациентов после резекции трахеи.....	145
8.2.1. Особенности применения высокопоточной оксигенотерапии у пациентов при повреждении возвратных гортанных нервовв послеоперационном периоде.....	146
8.3. Способ предупреждения несостоятельности трахео-трахеального анастомоза при протяженной резекции трахеи.....	156
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	167
ВЫВОДЫ.....	176
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	178
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	180
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	181
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	184
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	231

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Несмотря на прогресс в торакальной хирургии, продолжаются активные поиски оптимальных методов анестезиологического обеспечения оперативного лечения онкологических заболеваний легких [75, 76]. Основными направлениями исследований являются предупреждение острого повреждения легких и устранение болевого синдрома, профилактика послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП) и когнитивных нарушений, методы анестезиологического обеспечения циркулярной резекции трахеи.

Одно из наиболее тяжелых осложнений в грудной хирургии – острое повреждение легких [223], для предотвращения развития которого необходимо уделять особое внимание периоперационной волемической нагрузке. Показано, что чрезмерное введение жидкости может привести к пострезекционному ОПЛ [55, 102]. С другой стороны, существует опасение, что ограничительный режим способен спровоцировать гипоперфузию органов. Доказано, что рестриктивная терапия приводит к более раннему разрешению уже развившегося ОПЛ без увеличения риска развития острого повреждения почек [56, 356]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для поиска оптимального режима инфузионной поддержки у пациентов, перенесших резекцию легкого.

Болевой синдром после торакальной операции по своей интенсивности существенно превышает боль после операций на органах брюшной полости [37], сопряжен с высокой вероятностью развития легочных и сердечно-сосудистых осложнений. Боль после торакотомии связана с близостью и обилием межреберных соматических нервных волокон, переломами ребер, возникающими при хирургической ретракции, раздражением плевры, что в послеоперационном периоде ограничивает активизацию пациента, приводит к поверхностному дыханию, пневмониям, ателектазированию и послеоперационной острой дыхательной недостаточности (ОДН). Упреждающая анальгезия – направление, которое трансформировалось в профилактическую анальгезию [202, 295],

включает эпидуральную анальгезию (ЭА), инфильтрацию области операционного доступа местными анестетиками и применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [319]. С этой точки зрения в комплексе анестезиологического обеспечения торакальных операций определенный интерес представляет периоперационная внутривенная инфузия лидокаина.

Применение грудной эпидуральной блокады обеспечивает снижение частоты легочных осложнений, более высокий уровень удовлетворенности пациентов и уменьшает длительность госпитализации. Однако этот вид обезболивания может сопровождаться артериальной гипотонией, развитием синдрома послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), задержкой мочеиспускания [273]. Альтернативой ЭА является паравертебральная блокада (ПВБ), сравнение которой с ЭА показало эквивалентность результатов послеоперационного обезболивания, а также отсутствие различий в частоте осложнений и 30 - дневной летальности [302, 368].

Послеоперационная фибрилляция предсердий является одним из наиболее частых (от 12 до 44%) нарушений ритма сердца у торакальных пациентов, приводит к увеличению частоты осложнений и летальности [52, 187]. Несмотря на понимание патогенеза и факторов риска ПОФП, до сих пор нет консенсуса в отношении прогноза, профилактики и лечения этого вида аритмий сердца. Профилактическая терапия, доказавшая свою эффективность в снижении частоты возникновения ПОФП, из-за большого количества побочных эффектов не нашла применения в клинической практике и на сегодняшний день не рекомендована [94]. Поэтому прогнозирование, профилактика и лечение ПОФП у онкоторакальных пациентов представляет собой актуальную задачу.

Нарушение когнитивной функции является распространенным осложнением в послеоперационном периоде, при этом вероятность его развития возрастает у пациентов 65 лет и старше [17, 45, 354], а частота встречаемости послеоперационного делирия в торакальной хирургии составляет 5–16% [261, 369] и ассоциирована с длительным периодом госпитализации, трудностями

функционального восстановления, а также высокой вероятностью летального исхода [9, 45]. Определение факторов, связанных с развитием делирия, имеет первостепенное значение для его прогнозирования и предотвращения.

Анестезиологическое обеспечение циркулярной резекции трахеи на сегодняшний день является одним из самых сложных вопросов в связи с необходимостью поддержания проходимости дыхательных путей и обеспечения газообмена [176], поскольку герметичность дыхательных путей на различных этапах операции может существенно нарушаться [16, 326, 374].

### **Степень разработанности темы исследования**

Проблемам повышения эффективности анестезиологического обеспечения операций на легких посвящены труды профессоров М.А. Выжигиной, В.Л. Кассиля, В.И. Страшнова, В.Н. Чуфарова, Ю.Н. Шанина, В.С. Щелкунова и других авторов. Работы перечисленных ученых заложили фундаментальные основы торакальной анестезиологии. Однако нет единого мнения относительно стратегии периоперационной инфузионной поддержки торакальных пациентов, не определены алгоритмы периоперационной коррекции артериальной гипотонии в периоперационном периоде этой категории больных. Недостаточно уделяется внимания ранним лабораторным маркерам и оценке их динамики в развитии послеоперационной дыхательной недостаточности. В трудах этих ученых не рассматриваются вопросы альтернативных методов периоперационной анальгезии, профилактики и ранней диагностики предикторов развития наиболее частых осложнений у пациентов после операций на органах грудной полости.

Вышеизложенное свидетельствует о важности и целесообразности проведения исследований оптимизации периоперационного ведения пациентов после торакальных операций. Именно эти обстоятельства определили цели и задачи настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Улучшить результаты хирургического лечения торакальных пациентов, путем разработки и реализации концепции осуществления анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии при операциях на органах грудной клетки и резекции трахеи.

### **Задачи исследования**

1. Оценить влияние норадреналина в сочетании с ограничительной стратегией инфузионной терапии во время операции на течение ближайшего послеоперационного периода.
2. Оценить эффективность применения кристаллоидных растворов во время операции и выявить факторы риска развития послеоперационной острой дыхательной недостаточности у пациентов, оперированных по поводу рака легких.
3. Оценить эффективность и безопасность периоперационной внутривенной инфузии лидокаина в комплексе анестезиологического обеспечения торакальных операций.
4. Определить прогностическую значимость изменений уровня альбумина, лейкоцитов и глюкозы крови в развитии послеоперационной острой дыхательной недостаточности у пациентов, оперированных по поводу рака легких.
5. Выявить предрасполагающие факторы риска развития фибрилляции предсердий у пациентов после резекции легких.
6. Определить факторы риска развития послеоперационного делирия в торакальной хирургии, разработать и апробировать способ его прогнозирования у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших лобэктомию.
7. Оценить методы анальгезии, респираторной поддержки для снижения риска развития осложнений после резекции трахеи.
8. Разработать способ резекции протяженного участка трахеи, снижающий риск развития несостоятельности трахео-трахеального анастомоза.



### **Научная новизна**

Впервые на репрезентативном клиническом материале разработана концепция осуществления анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии, позволяющая снизить частоту периоперационных осложнений.

Впервые научно доказана анальгетическая эффективность внутривенной инфузии лидокаина при проведении видеоассистированных торакоскопических операций и резекции трахеи. На основе системного введения лидокаина предложен способ проведения комбинированной анестезии у пациентов, подвергающимся резекции легкого (уведомление о положительном результате формальной экспертизы заявки на изобретение № 2020118952/14(032173) от 01.06.2020 г.).

Впервые определена диагностическая значимость гипергликемии, лейкоцитоза и гипоальбуминемии в раннем послеоперационном периоде, являющихся значимыми прогностическими факторами развития послеоперационной острой дыхательной недостаточности (уведомление о положительном результате формальной экспертизы заявки на изобретение № 2020125134/14(043613) от 20.07.2020 г.).

Впервые установлено, что факторами риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий у торакальных пациентов являются возраст, темп периоперационной инфузионной терапии и положительный водный баланс в первые сутки после операции.

Научно обоснован способ прогнозирования развития послеоперационного делирия у больных пожилого и старческого возраста, подвергшихся анатомическим резекциям легкого, позволяющий своевременно прогнозировать и профилактировать указанное осложнение (патент РФ на изобретение № 2727745 от 16.12.2019 г.).

Впервые экспериментально разработана и обоснована технология формирования трахео-трахеального анастомоза, снижающая силу натяжения по линии шва и, тем самым, позволяющая уменьшить риск развития несостоятельности трахео-трахеального анастомоза.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В исследовании решена фундаментальная проблема – оптимизация анестезиологического обеспечения при оперативных вмешательствах по поводу рака легкого и при выполнении резекции трахеи, определены перспективные направления совершенствования анестезии у пациентов пожилого и старческого возраста. Установлено, что ограничительная стратегия инфузионной терапии и отрицательный жидкостный баланс способствуют улучшению результатов операций на органах грудной клетки. Определены роль и значение показателей гомеостаза в прогнозировании развития послеоперационной острой дыхательной недостаточности у торакальных пациентов. Выявлены факторы развития послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов после хирургических вмешательств на органах грудной клетки. Обоснован способ прогнозирования развития послеоперационного делирия у больных пожилого и старческого возраста после торакальных операций. Усовершенствована методика респираторной поддержки, заключающаяся в сочетании традиционной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с высокопоточной оксигенотерапией (ВПО). Разработана в эксперименте и реализована в клинике методика снижения натяжения на линию шва сформированного трахеального анастомоза.

В практическом отношении важны данные о возможности коррекции периоперационной артериальной гипотонии, позволяющие снизить риск развития острой послеоперационной дыхательной недостаточности у пациентов, оперированных по поводу рака легких. Использование внутривенной инфузии лидокаина позволит создать эффективный и безопасный альтернативный путь обезболивания пациентов, подвергающихся видеоассистированным торакоскопическим лобэктомиям. Внедрение результатов исследования в лечебную деятельность позволит снизить частоту развития фибрилляции предсердий, делирия и послеоперационной острой дыхательной недостаточности у пациентов, подвергающихся операциям на органах грудной клетки. Обоснована практическая ценность разработанного способа формирования трахео-

трахеального анастомоза, для снижения риска развития несостоятельности трахеального анастомоза при резекции протяженного участка трахеи.

### **Методология и методы исследования**

Работа выполнена в соответствии с правилами доказательной медицины и принципами «Надлежащей клинической практики», в дизайне ретроспективного и проспективного анализа историй болезни пациентов после торакальных операций. Сбор и обработка данных о результатах лечения проводились в соответствии с разработанным автором дизайном исследования. При его проведении, а также изложении материала основой явилось последовательное применение методов научного познания с использованием принципов доказательной медицины. В исследовании использовались клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы. Объекты исследования – пациенты с раком легкого и больные со стенозом трахеи, предметы исследования – методика анестезии и послеоперационная интенсивная терапия.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Использование вазопрессорной поддержки норадреналином в сочетании с ограничительной стратегией инфузионной терапии позволяет эффективно и патогенетически обоснованно корригировать периоперационную артериальную гипотонию во время расширенных торакальных операций и снизить частоту развития послеоперационной острой дыхательной недостаточности.
2. При видеоассистированных торакоскопических операциях и резекции трахеи периоперационная инфузия лидокаина способствует достижению адекватного обезболивания, являясь при этом эффективным и безопасным методом анальгезии.
3. Повышенные уровни глюкозы и лейкоцитов и снижение уровня альбумина крови в раннем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу рака легкого, коррелируют с развитием послеоперационной острой дыхательной недостаточности.

4. Выявление и учет предрасполагающих факторов позволяет снизить риск развития послеоперационной фибрилляции предсердий и улучшить результаты лечения у пациентов, оперированных по поводу рака легкого.

5. На основе установленных предрасполагающих и инициирующих факторов риска разработан способ, позволяющий с высокой степенью вероятности прогнозировать развитие послеоперационного делирия у пожилых и престарелых пациентов, перенесших лобэктомию.

6. Респираторная поддержка в виде сочетания высокопоточной оксигенотерапии и традиционной искусственной вентиляции легких при осложненной резекции трахеи эффективно улучшает газообмен и позволяет снизить риск возникновения острой дыхательной недостаточности.

7. Использование разработанного метода операции на трахее снижает риск несостоятельности трахеального анастомоза при резекции протяженного участка трахеи и позволяет улучшить результаты лечения.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности полученных результатов определяется обобщением специальной литературы, достаточным количеством наблюдений, включенных в исследование, репрезентативностью выборки включенных в статистический анализ изученных показателей, наличием групп сравнения, применением современных методов обследования и обработкой полученных результатов современными методами статистического анализа.

Методы исследования ассоциированы с поставленными целью и задачами работы. Выборка репрезентативна. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного обеспечения для персонального компьютера: Microsoft Excel 13 и IBM SPSS Statistics 26, SAS 9.4 (Statistical Analysis System). Проверка нормальности распределения признаков осуществлялась с помощью методов Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка, Крамера – фон Мизеса и Андерсона – Дарлинга. Учитывая характер распределения, использовали непараметрические методы статистического анализа

(Крускала –Уоллиса и Фридмана, Манна – Уитни); для параметрических – критерий Стьюдента. Корреляционный анализ проводили при помощи коэффициента Пирсона. При небольшом количестве сравниваемых пациентов использовался тест Монте-Карло для всех качественных показателей. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на: XVIII-ом, XIX-ом съездах Федерации анестезиологов и реаниматологов России (Москва, 2019, 2020); XIII и XIV-ой Всероссийских научно-методических конференциях с международным участием «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2018, 2019), VII-ой международном конгрессе «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2018, 2019), VIII-ом Российско-европейском образовательном симпозиуме по торакальной хирургии им. академика М.И. Перельмана «Торакальная Евразия: единство в многообразии» (Казань, 2019), конгрессе Европейского общества анестезиологов «Euroanaesthesia 2019» (Вена, Австрия, 2019), IX-ом Российско-европейском образовательном симпозиуме по торакальной хирургии им. академика М.И. Перельмана «Вокруг торакальной хирургии» (Казань, 2020), XVII-ой Всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (2020).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени проф. В.И.Гордеева и кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени ФП и ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, а также на Ученом совете Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

### **Личный вклад автора в проведение исследования**

Личный вклад автора состоит в определении дизайна исследования, разработке основных методологических принципов, планировании, наборе и анализе фактического материала. Автор непосредственно участвовал в оформлении диссертации и статей, выступал с докладами на научных конференциях. Лично выполнял анестезиологическое обеспечение операций и осуществлял наблюдение за пациентами в раннем послеоперационном периоде, а также самостоятельно провел статистическую обработку и анализ полученных данных.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в работу отделений ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского»; отделения анестезиологии-реанимации и хирургического отделения № 1 ГБУЗ «Клинический противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края; отделения анестезиологии и реанимации и отделения торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения РФ. Материалы работы используются в лекциях и практических занятиях у студентов IV и VI курсов педиатрического и лечебного факультетов ФГБОУ ВО СПбГПМУ Министерства здравоохранения РФ.

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 24 печатных работы в журналах и сборниках, из них 10 статей – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования диссертационных работ; 6 статей, входящих в библиографическую и реферативную базу данных Scopus, глава в монографии; получен один патент и два уведомления о положительном результате формальной экспертизы заявки на изобретение.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и четырех приложений. Текст диссертации изложен на 237 страницах, иллюстрирован 29 рисунками, содержит 28 таблиц. Библиографический список включает 374 источник литературы, из них – 41 отечественных, 333 – зарубежных авторов.

## **ГЛАВА 1**

### **ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Торакальная хирургия существует в качестве самостоятельной хирургической дисциплины уже более века. Первоначально ее основным направлением была хирургия при туберкулезе легких. Начиная с 40-х гг. прошлого века достигнут определенный прогресс в хирургии рака легких, пищевода и трахеи. Рак легких является одной из самой распространенных форм рака в мире, с точки зрения, как заболеваемости, так и смертности. Хирургический метод лечения данной патологии является единственным радикальным вариантом: около 80% операций в торакальной хирургии выполняется именно по поводу рака легкого [266, 334].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), летальность от рака легкого занимает первое место в мире. В России, по данным 2013 г., заболеваемость раком легкого среди мужчин составляет 18,4% и занимает первое место, у женщин – 3,9% и 10-е место соответственно. На сегодняшний день смертность от рака легкого остается высокой – более 31% [12, 19, 33].

#### **1.1. Краткий исторический экскурс**

Развитие торакальной хирургии условно подразделяют на три этапа. Первый начался с 1888 и продолжился по 1914 г. Именно в этот период была показана принципиальная возможность выполнения операций на органах грудной клетки, проводилось большое количество экспериментов по разработке новых методов торакальных операций, что послужило толчком для продолжения исследований. В период с 1914 по 1945г., когда превалировали травматические повреждения органов грудной клетки, были предложены методы выполнения лобэктомий и пневмонэктомий с раздельной обработкой элементов корня легкого, операции на пищеводе, при перикардитах, ранениях сердца и крупных



структурных элементов корня легкого и средостения. Столь бурное развитие торакальной хирургии стало возможным благодаря лучшему пониманию физиологии дыхательной системы, накоплению опыта операций по поводу ранений грудной клетки во время военных действий. Третий период характеризуется становлением торакальной хирургии как самостоятельной дисциплины, совершенствуются различные методы наркоза с использованием эндобронхиальной интубации, методы борьбы с шоком, появляются эффективные антибактериальные средства [28].

На сегодняшний день торакальная хирургия включает в себя периоперационное ведение пациентов с патологией органов грудной полости, пищевода и трахеи. Значительные успехи в повышении безопасности и эффективности торакальных операций обусловлены скоординированной деятельностью врачей, включая хирурга, анестезиолога-реаниматолога, пульмонолога и реабилитолога [218, 355].

## **1.2. Лечение рака легкого**

Проблема лечения пациентов с раком легкого до настоящего времени остается одной из самых актуальных в современной медицине. У онкологических пациентов, а это чаще всего лица пожилого и старческого возраста, любые осложнения в периоперационном периоде не позволяют вовремя начать необходимое комплексное лечение или могут значительно ухудшить его переносимость. За последние 30 лет значительные успехи анестезиологии и интенсивной терапии привели к существенному сокращению послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших резекцию легких [82].

Профилактические и интервенционные стратегии, такие как: учет исходного состояния пациента, грамотная периоперационная волемическая поддержка, использование адекватной анальгезии, контроль за системной воспалительной реакцией, вызванной хирургической агрессией, могут снизить частоту возникновения осложнений после серьезных операций на легких [105, 171, 252, 367].

### **1.3. Реакции организма на операционный стресс**

Реакция на стресс при хирургическом вмешательстве включает в себя нарушение физиологических процессов, в результате чего возникают гиперметаболизм и гиперкатаболизм, влекущие снижение мышечной массы пациента, нарушение функционирования иммунной системы, полиорганную недостаточность и летальный исход [145].

Защитные гормональные метаболические реакции в ответ на хирургическую и анестезиологическую агрессию, приводящие к повышенной секреции катехоламинов, росту содержания таких гормонов, как кортизол, вазопрессин, гормон роста, и др. могут оказаться достаточно опасными и вызвать функциональное нарушение различных органов и систем. Это чаще всего связано с «гиперответом» организма и приводит к его «защитной» гиперреакции воспаления, что провоцирует повышенное потребление кислорода и расход энергии, задержку в организме воды и соли, усиленный распад мышечного белка.

Спектр нарушений, спровоцированных хирургической агрессией, можно условно разделить на эндокринно-метаболический ответ и системный воспалительный (иммунный) ответ. В первом случае происходит активация симпатической нервной системы, гиперпродукция гормонов гипоталамо-гипофизарной системы и развитие инсулинорезистентности. Во втором случае наблюдается усиление секреции цитокинов, белков острой фазы, развивается нейтрофильный лейкоцитоз с пролиферацией лимфоцитов [8, 21, 40].

#### **1.3.1. Активация симпатoadреналовой системы**

Гиперактивация симпатoadреналовой системы приводит к повышенной секреции мозговым веществом надпочечников таких катехоламинов, как норадреналин и адреналин, с их негативным влиянием не только на сердечно-сосудистую систему, но и другие системы и органы [145, 195].

Избыточная активация симпатoadреналовой системы связана с гиперкатаболизмом белка, что способствует повышенному расходу энергии в периоперационном периоде с формированием отрицательного азотистого баланса.

Свободные аминокислоты, которые появляются в результате распада белка, метаболизируются в печени для получения дополнительного источника энергии либо участвуют в построении белков острой фазы. Кроме влияния на углеводный и белковый обмен, кортизол оказывает выраженное действие на липидный обмен. В результате липолитической активности кортизола увеличивается содержание триглицеридов крови [41, 323].

### **1.3.2. Эндокринно-метаболический ответ**

Ранее повышенный уровень глюкозы в периоперационный период считали компенсаторной реакцией в ответ на хирургическую агрессию и расценивали как дополнительный источник энергии, необходимый пациенту в послеоперационном периоде, но в настоящее время ее негативное влияние известно и описано достаточно хорошо [131, 132]. Практически в каждом литературном источнике высокий уровень периоперационной глюкозы связывают со снижением репаративных свойств раны, с большим риском развития инфекционных осложнений, начиная с самой раны и заканчивая инфекцией мочевыделительных путей, возникновением послеоперационной ОДН, пневмонии и медиастинитов. Развитие инфекционных осложнений ассоциируют со снижением количества лимфоцитов и нарушением функции лейкоцитарных клеток: моноцитов и нейтрофилов, что приводит к изменению иммунных реакций и бактерицидной активности [15, 29, 143].

### **1.3.3. Системный провоспалительный и противовоспалительный ответы**

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО), проявляющийся в виде лейкоцитоза и гипертермии, развивается после любого хирургического вмешательства. Степень проявления синдрома зависит от обширности агрессии и способности организма справиться с ним. Проявление ССВО связано с гиперпродукцией и поддержанием высокого уровня цитокинов, возникающего при повреждении тканей. Цитокины, включающие в себя интерлейкины и интерфероны, представляют собой вещества с низкой молекулярной массой и

относятся к продуктам активированных лейкоцитарных клеток, фибробластов и эндотелиальных клеток, которые являются маркерами раннего ответа организма на хирургическое вмешательство и повреждение тканей. Именно цитокины играют ключевую роль в развитии воспалительной реакции, которую можно наблюдать в раннем послеоперационном периоде и при развитии полиорганной недостаточности в более отдаленном послеоперационном периоде. К провоспалительным факторам, инициирующим развитие системных нарушений, причисляют интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухолей, активация которых приводит к синтезу белков острой фазы: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена,  $\alpha$ 2-макроглобулина и других антипротеиназ. Именно они ответственны за такие проявления системной воспалительной реакции, как повышение температуры тела и лейкомоидная реакция, которые определяются в крови пациента в послеоперационном периоде. Повышенная продукция белков острой фазы достигает своего максимума в первые 24 часа после хирургической агрессии и поддерживается на высоком уровне в течение последующих 48–72 часов [4].

Выраженность метаболических нарушений, отражающая степень хирургической агрессии, напрямую связана с риском развития осложнений, и в первую очередь послеоперационной ОДН. Раннее выявление пациентов с таким риском может улучшить результаты, поскольку существуют меры по ослаблению реакции хирургического стресса и снижению заболеваемости. Именно поэтому представляет интерес исследование динамики и различия в уровнях сывороточного альбумина, гликемии и лейкоцитарного ответа у пациентов с послеоперационной ОДН.

#### **1.4. Современные подходы к купированию острой боли в торакальной хирургии**

Роль хорошо спланированного обезболивания при выполнении торакальной операции для снижения системного ответа на оперативное вмешательство и тем

самым уменьшения риска возникновения осложнений невозможно переоценить [154].

Боль после торакотомии является одной из самых тяжелых из всех реакций организма после хирургических манипуляций [157]. Существует много интраоперационных факторов, которые способствуют возникновению послеоперационной боли, включая хирургическую ретракцию ребер и их случайные переломы, повреждение межреберных нервов, а также боль, вызванную стоянием плевральных дренажей [173]. Кроме того, боль после торакотомии может возникать из-за ноцицептивных соматических и висцеральных импульсов, часто проявляющихся как повышенная чувствительность к боли [238, 352].

Устранение боли имеет первостепенное значение как при открытой торакотомии, так и при мини-инвазивных видеоассистированных торакоскопических операциях (ВАТС) для предотвращения послеоперационных осложнений. У пациентов, которые испытывают сильную боль в послеоперационном периоде, будет значительно снижен дыхательный паттерн и, соответственно, функциональная остаточная емкость легких. Таким больным в восстановительном периоде будет значительно труднее кашлять, что приведет к ухудшению аэрации легочной ткани, развитию осложнений и удлинит период восстановления [280].

В клинической практике лечение послеоперационной боли и раннее восстановление пациентов все еще остается на неудовлетворительном уровне. По данным национального опроса 300 американцев, перенесших операцию за последние 5 лет, 86% испытывали боль после операции, причем у 75% степень выраженности болевого синдрома была от умеренной до сильной [285].

Периоперационное использование высоких концентраций летучих анестетиков, высоких доз опиоидов часто связано с развитием неблагоприятных побочных эффектов, а послеоперационная боль, тошнота и рвота являются основными причинами дискомфорта и неудовлетворенности пациента общей анестезией. Все это приводит к удлинению сроков восстановления. Вместе с тем

использование регионарной анестезии у некоторых категорий больных невозможно вследствие отказа пациента от процедуры, технических трудностей или наличия противопоказаний.

Более 30 лет назад, в 1986 г., ВОЗ представила «анальгетическую лестницу» (World Health Organization (WHO) Analgesic Ladder), которая нашла широкое распространение в концепции рационального лечения боли при раке. В руководствах ВОЗ по лечению раковых болей (1986, 1997) приводятся объяснения патофизиологии боли, способы ее адекватной оценки, алгоритм выбора анальгетика и модель использования представленного алгоритма [360]. Представленная концепция оказала серьезное влияние на разработку существующего обоснования лечения острой боли. Было введено понятие мультимодальной анальгезии, подчеркнута важность определения серьезности боли, поощрено поэтапное управление болью и предложена более широкая роль адъювантных препаратов. Мультимодальная анальгезия позиционируется как фармакологический метод лечения боли, объединяющий различные группы препаратов, направленные на разные механизмы боли [270].

Роль анальгетических адъювантов в периоперационном обезболивании, в частности лидокаина, продолжает изучаться. Лидокаин является доступным и широко используемым местным анестетиком. Он уже давно применяется не только как компонент регионарной анестезии. В последние годы продемонстрированы данные об эффективности системного использования местных анестетиков в различных областях медицины.

Механизм действия системного лидокаина до сих пор не известен, но считается, что блокада лидокаином медленных натриевых каналов делает невозможными достижение порогового потенциала и проведение импульса по нерву [22]. Однако основные механизмы внутривенного введения лидокаина могут быть более сложными, чем просто блокада импульсов в нервных корешках, поскольку лидокаин обладает широким фармакологическим действием [214].

Противовоспалительный эффект лидокаина может быть обусловлен ограничением высвобождения медиаторов воспаления нейтрофилами и

моноцитами, причем этот механизм не нарушает механизмы противoinфекционной защиты, так как не препятствует процессам активации полиморфноядерных лейкоцитов, а только избирательно блокирует их «прайминг» – процесс, за счет которого усиливается реакция нейтрофилов на последующую активирующую стимуляцию [146, 179].

Анальгетический эффект внутривенно введенного лидокаина препятствует формированию как периферической, так и центральной сенситизации, обусловленной возрастанием концентрации ацетилхолина (АЦХ) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), усиливающей нисходящее тормозное влияние и вызывающей обезболивающий эффект. Анальгетическое действие обусловлено и ингибированием глициновых рецепторов с высвобождением эндогенных опиатов, подавлением постсинаптической деполяризации, осуществляемой через N-метил-D-аспартат-рецепторы (NMDA) и нейрокининовые рецепторы [214].

Антигипералгезические свойства при внутривенном введении лидокаина могут значительно улучшить процесс послеоперационного обезболивания. Представленный эффект наблюдается при внутривенном введении лидокаина, содержание которого сопоставимо с концентрацией лидокаина в плазме при эпидуральном введении [122, 134, 258]. Считается, что введение лидокаина влияет и на многие другие клинически значимые факторы, включая заживление ран, анальгезию, коагуляцию, послеоперационную когнитивную дисфункцию и послеоперационный парез кишечника [22, 99].

Кроме того, в торакальной хирургии острая послеоперационная боль является предиктором постторакального болевого синдрома (ПТБС), но механизм ее возникновения до конца неизвестен. Совокупные данные свидетельствуют о том, что ПТБС обусловлен как нейропатическим, так и ноцицептивным механизмом. Продолжение ноцицепции в периоперационном периоде приводит к гипервозбудимости нейронов дорсального рога и более высоких центров боли через активацию NMDA-рецепторов в ответ на вещество Р, кальцитонин и глутамат, которые вызывают центральную сенсibilизацию.

Указанные процессы могут способствовать развитию хронического болевого синдрома.

Большая роль в формировании боли принадлежит и медиаторам воспаления. В ответ на повреждение в тканях высвобождаются медиаторы воспаления, такие как простагландины, гистамин, брадикинин и калий. Эти медиаторы непосредственно активируют ноцицепторы, повышают их активность и снижают болевой порог. Этот усиленный ответ на боль называется первичной сенсibilизацией и приводит к усилению боли при дыхании или кашле после операции и формированию ПТБС [238].

Возникновение ПТБС возможно и при использовании видеоассистированных методик, что обусловлено не только механическим повреждением межреберных нервов и ребер на фоне применения троакаров, превышающих размеры межреберного промежутка, но и дальнейшим вовлечением межреберных нервов в рубцовый процесс [39, 200]. Несмотря на то, что боль в грудной клетке обычно считается преобладающей острой болью после торакальной операции, до 45% пациентов считают доминирующей боль в плече [83].

Таким образом, многофакторный характер острой постторакальной боли исключает использование какой-либо одной анальгетической методики. Достижение удовлетворительного результата более вероятно при мультимодальном подходе, который нацелен на несколько участков блокирования путей боли и включает региональную анестезию, НПВП, опиоиды и другие парентеральные адъюванты [238].

Кроме того, озабоченность по поводу осложнений, связанных с использованием наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде, стимулирует повышенный интерес к использованию неопиоидных анальгетических добавок. Именно поэтому одним из препаратов, представляющих потенциальный интерес, является внутривенный лидокаин, который можно вводить в интра- и/или послеоперационном периоде, чтобы уменьшить болевые ощущения после операции и ускорить восстановление



пациентов. Метаанализ показал, что периоперационная инфузия лидокаина действительно эффективна, но факты, подтверждающие ее использование, варьируются в зависимости от хирургической процедуры [134]. Доказано, что применение лидокаина безопасно и эффективно при операциях на брюшной полости, груди, позвоночнике [351], но использование препарата в торакальной хирургии представлено лишь в зарубежных пилотных исследованиях [116, 305]. В отечественной литературе не встречено описание использования внутривенной инфузии лидокаина у пациентов после торакальных вмешательств.

Большая потребность в применении опиоидов, в том числе и эпидурально, может привести к ряду осложнений. Одними из наиболее частых являются послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР) [89, 156]. Имеются данные о том, что при внутривенном применении лидокаина как компонента интраоперационной анальгезии меньше частота развития ПОТР [172,329]. Системная же токсичность лидокаина встречается достаточно редко [172,278].

Оптимальной стратегией лечения боли в торакальной хирургии, ограничивающей использование наркотических анальгетиков, является регионарная анальгезия. Но даже при наличии технической возможности в применении регионарных методов анальгезии отказ самого пациента от их использования достигает 12% [120]. Поэтому необходимо внедрять клинически значимые исследования и методы обезболивания, скорректированные с учетом типа выполняемой операции и пожеланий пациента, которые обеспечат длительный анальгетический эффект и продемонстрируют эффективный механизм в отношении лечения боли.

### **1.5. Влияние периоперационной инфузионной терапии на респираторную систему пациента после торакальных операций**

Периоперационная инфузионная терапия, как и анальгезия, является важной составляющей лечения пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству [340]. Периоперационная волемическая терапия требует понимания состояния пациента, физиологических особенностей, состава и

действия назначаемой инфузионной среды, патофизиологических процессов, развивающихся в процессе оперативного вмешательства, и реакции организма на инфузионную нагрузку. Неправильная интерпретация состояния пациента и, как следствие, некорректное проведение инфузионной терапии могут привести к удлинению сроков реабилитации, мультиорганной дисфункции и летальному исходу [248, 265,370].

Стремление к раннему восстановлению пациента требует оценки его волемического состояния с обязательным учетом простых базовых алгоритмов – анамнеза, изучения и интерпретации сопутствующей патологии, контроля баланса жидкости. Кроме того, полученные данные должны быть дополнительно подтверждены лабораторными показателями в периоперационном периоде и при необходимости рентгенограммой грудной клетки, ультразвуковым исследованием (УЗИ) и компьютерной томографией (КТ) [321].

Дыхательная система особенно чувствительна к последствиям общей анестезии и хирургического вмешательства. У торакальных пациентов легкие подвергаются агрессии со стороны и анестезиолога, и хирурга, именно поэтому респираторные нарушения после торакальных операций встречаются чаще [204].

Улучшение результатов лечения пациентов может быть достигнуто путем реализации стратегий минимизации периоперационного риска, включающей титрование анестетиков, протективную вентиляцию, поддержание нормотермии и гемостаза, устранение боли и достижение оптимального транспорта кислорода в соответствии с метаболическими потребностями, а также обязательную периоперационную инфузионную терапию [237].

Благодаря совершенствованию хирургических и анестезиологических технологий, лучшему пониманию патофизиологии однологочной вентиляции и совершенствованию методов интенсивной терапии число осложнений и смертность после торакальных операций значительно снизились [85, 349]. Тем не менее частота осложнений после любого типа торакальных операций в научной литературе варьирует от 19 до 60% [296].

Послеоперационная острая дыхательная недостаточность – состояние организма после оперативного вмешательства, при котором не обеспечивается поддержание нормального газового состава артериальной крови либо оно достигается за счет повышенной работы внешнего дыхания, приводящей к снижению функциональных возможностей организма, или поддерживается искусственным путем. Послеоперационная ОДН сопровождается инфильтрацией легочной ткани на рентгенограммах без видимой на то причины и остается нередким и достаточно опасным осложнением, часто приводящим к летальному исходу [13, 92, 106, 209, 314].

Изменения в респираторной системе происходят сразу после индукции в анестезию: изменяются дыхательный драйв, экскурсии грудной клетки, уменьшается объем легкого, увеличивается склонность к ателектазированию, которая обнаруживается у 75% пациентов, получающих миорелаксанты. Дыхательной системе может потребоваться до 6 недель, чтобы вернуться к своему предоперационному состоянию после общей анестезии при расширенной торакальной операции.

Факторы риска развития послеоперационной дыхательной недостаточности связаны как с самим пациентом, так и с оперативным вмешательством. Со стороны пациента это состояние больного (возраст, функциональный класс по ASA (American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System), сахарный диабет, употребление алкоголя), легочный статус (курение, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ожирение), неврологический статус, сердечно-сосудистый статус, функция почек и др. Факторы риска, специфичные для операции, включают операционный доступ, срочность операции и тип используемой анестезии [60]. Знание приведенных факторов позволит спрогнозировать возможность развития послеоперационной ОДН, оптимизировать лечение и предотвратить развитие осложнений.

Профилактические меры включают предоперационную оптимизацию сопутствующих заболеваний, отказ от курения и коррекцию анемии в дополнение к интраоперационным стратегиям защитной вентиляции и надлежащему

использованию инфузионной поддержки [240]. Вольное обращение с объемом и скоростью введения жидкости у торакальных пациентов может привести к развитию послеоперационной ОДН.

Решения, принимаемые в отношении инфузионной терапии в операционной, отделении интенсивной терапии или общей палате, являются одними из самых сложных и важных задач, с которыми анестезиологи-реаниматологи сталкиваются ежедневно. В частности, как гиповолемия (недостаточная доставка кислорода тканям и дисфункция органов), так и гиперволемия, приводящая к интерстициальному отеку с нарушением диффузии кислорода и плохой регенерацией тканей, влияют на повышение заболеваемости и смертности пациентов [321].

Резкое ограничение волемической нагрузки приводит к гиповолемии, недостаточной перфузии внутренних органов и периферических тканей, вызывая дисфункцию органов и шок. В то же время избыточное введение жидкости способствует развитию интерстициального отека и локального воспаления и ухудшает регенерацию тканей, тем самым ослабляя заживление ран и повышая риск послеоперационных инфекций. Кроме того, это вызывает нарушение сердечно-легочной функции [264, 363].

В повседневной клинической практике точная оценка необходимости проведения инфузионной терапии у конкретного пациента может быть затруднена и определяется знаниями основных физиологических потребностей в жидкости и простыми гемодинамическими параметрами, а также мониторингом диуреза. Однако такие параметры, как среднее артериальное давление (САД), частота сердечных сокращений (ЧСС) и диурез, зависят от переменных, не всегда связанных с состоянием кровообращения и волемии, и включают в себя реакцию на боль, температуру тела, физиологический и психологический стресс, а также анестезирующие и обезболивающие препараты. Объем крови должен уменьшиться примерно на 20%, прежде чем будет клинически обнаружена гиповолемия, а перегрузка жидкостью не меняет кровяное давление или ЧСС у пациентов без сердечной недостаточности [340].

Данные литературы по проблеме периоперационной инфузионной терапии достаточно противоречивы. У торакальных пациентов водную нагрузку, превышающую 6–8 мл/кг×ч, рассматривают как дополнительный фактор, приводящий к развитию послеоперационной ОДН [57], но риск гипоперфузии тканей и, как следствие, органной дисфункции повышает интерес к проблеме неадекватной инфузионной терапии, эффекты которой могут быть замаскированы введением вазопрессоров [71, 73].

Существуют либеральная, рестриктивная и индивидуализированная тактики инфузионной терапии.

В основе либеральной тактики лежит гиперволемическая гемодилюция, создаваемая внутривенным введением кристаллоидов, коллоидов, препаратов крови. Инфузия больших объемов кристаллоидов использовалась в течение долгих десятилетий для достижения хорошего волемического статуса. Данная концепция предполагала, что хирургические пациенты страдают гиповолемией из-за голодания на протяжении ночи перед операцией, вследствие подготовки кишечника и продолжающихся потоотделения и потери жидкости с мочой [18].

Выбор жидкости для объемной терапии остается спорным. Существует физиологическое обоснование использования коллоидов для объемной терапии, поскольку они, как правило, дольше остаются во внутрисосудистом пространстве. Действительно, в большинстве исследований для волемической терапии использовались коллоидные растворы. Однако есть лишь несколько исследований, в которых сравнивали кристаллоиды и коллоиды для объемной терапии во время крупных операций. Хотя все эти исследования продемонстрировали меньшие объемы внутривенной жидкости при коллоидной реанимации (соотношение около 1,6:1), большинство из них не показало какой-либо значимой разницы в клинических результатах [239].

В случае серьезных кровотечений часто возникает необходимость в быстром восстановлении объема циркулирующей крови, и это, вероятно, лучше всего достигается с помощью переливания эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы (СЗП) и других препаратов крови. В учреждениях,

проводящих расширенные оперативные вмешательства с риском кровопотери, должен быть установлен протокол массивного переливания [93].

Рестриктивная тактика подразумевает снижение объема инфузионной терапии, находится в состоянии активной разработки и не имеет четко доказанных и рекомендованных скорости и объема введения, а также состава используемых для инфузии сред. «Ограничительный» режим интраоперационной инфузионной терапии, позволяющий избежать гиповолемии, но сокращающий инфузию до необходимого минимума, первоначально уменьшал частоту осложнений после расширенных операций, но несоответствие в выборе инфузионной среды и определении неблагоприятных исходов привело к противоречивым результатам в клинических испытаниях. Гипотония, в соответствии с ограничительной стратегией, должна первоначально корректироваться вазоконстрикторами [47, 291].

Третья стратегия – индивидуализированная инфузионная терапия, которая проводится с учетом роста, массы тела пациента, особенностей основной и сопутствующей патологии, объема оперативного вмешательства [2].

Несмотря на большой объем литературы, периоперационная инфузионная терапия остается сложной и нерешенной задачей. Нет единства мнений относительно самого термина «периоперационная артериальная гипотония» и критериев его установления. Предлагаются как абсолютные (например, САД <65 мм рт.ст.), так и относительные (например, снижение САД  $\geq 20\%$  от исходного уровня) пороговые значения. В исследовании M. Walsh et al. (2013) показано, что интраоперационная артериальная гипотония, основанная на относительных, а не абсолютных пороговых значениях, связана с послеоперационными сердечными или почечными осложнениями. V. Salmasi et al. (2017) считают, что абсолютные и относительные критерии артериальной гипотонии сравнимы при прогнозировании органной дисфункции.

Причинами возникновения артериальной гипотонии у торакальных пациентов без кровопотери могут быть введение препаратов при индукции анестезии, использование летучих анестетиков для поддержания наркоза,

искусственная вентиляция легких (ИВЛ), особенно с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ).

В ретроспективном исследовании С.С. Hug et al. (1993) обнаружили, что после индукции пропофолом у 15,7% пациентов отмечалось снижение САД до 90 мм рт. ст. и ниже, причем в 77% случаев эти эпизоды развивались в первые 10 мин. Пропофол-индуцированная артериальная гипотония опосредована угнетением симпатической нервной системы и нарушением барорефлекторных регуляторных механизмов, а также прямым влиянием на сосуды: снижение тонуса в венах при низких и артериол – при более высоких дозах [72]. Увеличение концентрации севофлурана способствует снижению артериального давления [135]. Десимпатизация, вызванная эпидуральной анестезией, за счет снижения системного сосудистого сопротивления приводит к резкому снижению венозного возврата и артериальной гипотонии [328].

Снижение тонуса сосудов, обусловленное анестетиками и эпидуральным блоком, в сочетании с относительной гиповолемией является наиболее частой причиной интраоперационной артериальной гипотонии.

Искусственная вентиляция легких с положительным давлением в конце выдоха уменьшает внутригрудной объем крови и снижает сердечный выброс согласно закону Франка – Старлинга. Фактически ИВЛ уменьшает преднагрузку правого желудочка (венозный возврат) и увеличивает постнагрузку левого желудочка, вызывая артериальную гипотонию [215, 276].

Согласно концепции индивидуализированной инфузионной терапии, подтвержденной многочисленными научными исследованиями, артериальная гипотония не является показанием для внутривенных вливаний кристаллоидных растворов, так как 75% введенного объема через 25–30 мин. покидает сосудистое русло [14, 113]. Однако насколько эти утверждения оправданы у пациентов, подвергшихся обширным торакальным оперативным вмешательствам, на данный момент не определено.

У пациентов, способных пить, ограничительная стратегия инфузионной терапии в раннем послеоперационном периоде общепризнанна [272]. Нельзя

забывать, что жидкостная нагрузка связана с развитием интерстициального отека легких, послеоперационным парезом кишечника и другими осложнениями, так как немотивированное назначение инфузионных препаратов приводит к повреждению эндотелиального гликокаликса за счет выделения предсердного натрийуретического пептида и впоследствии может способствовать развитию органной дисфункции [25].

Именно поэтому оценка волемического статуса пациента, подвергающегося анатомической резекции легкого, и выбор тактики инфузионной поддержки в периоперационном периоде остаются актуальными задачами на сегодняшний день.

### **1.6. Оксигенотерапия в профилактике острой дыхательной недостаточности**

У пациентов, подвергающихся торакальной хирургии, одной из самых распространенных проблем в послеоперационном периоде является острая дыхательная недостаточность, которая часто требует протезирования функции внешнего дыхания. Кислородная терапия в таком случае остается первой линией лечения этих пациентов. В условиях интенсивной терапии обеспечить пациента кислородом можно, применяя методы инвазивной или неинвазивной респираторной поддержки. Но когда есть возможность, необходимо стремиться избегать инвазивного метода вентиляции [234].

Оксигенотерапия традиционными методами через носовые канюли либо лицевую маску не всегда эффективна для пациента с дыхательной недостаточностью. Вследствие нарушения вентиляционно-перфузионных отношений в легких одно лишь увеличение фракции кислорода во вдыхаемом воздухе не всегда приводит к улучшению оксигенации.

Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), используемая при развитии дыхательной недостаточности, часто корректирует различные нарушения газообмена и снижает потребность в интубации трахеи и проведении инвазивной вентиляции легких. Но, даже учитывая безопасность и комфорт пациента,



проведение НИВЛ является сложным и трудоемким методом как для врача, так и для пациента, так как необходимо непрерывно «адаптировать» различные параметры НИВЛ под постоянные изменения респираторного запроса пациента.

Высокопоточная оксигенотерапия (ВПО) является разновидностью метода неинвазивной респираторной поддержки пациента и имеет преимущества перед традиционной оксигенотерапией: более комфортна для больного, лишена многих недостатков НИВЛ и, как показывают результаты исследований, может быть эффективной альтернативой НИВЛ при дыхательной недостаточности различного генеза. Несмотря на относительную новизну метода, ВПО показала свою эффективность при использовании у разного контингента пациентов при развитии дыхательной недостаточности [3].

Y.-N. Ni et al. (2011) провели метаанализ 18 исследований, в которых в общей совокупности принял участие 3881 пациент с послеоперационной ОДН, и показали, что в сравнении с обычной кислородотерапией при применении ВПО реже возникает необходимость в эндотрахеальной интубации, в то время как сравнение ВПО и НИВЛ не выявило достоверной разницы по этому показателю.

R.L. Parke et al. (2009) в результате проведения проспективного исследования 60 пациентов, нуждавшихся в лечении гипоксемической дыхательной недостаточности, продемонстрировали достоверно меньшую частоту интубации трахеи у пациентов, которым была проведена ВПО (10%), по сравнению с теми, кому применялась масочная оксигенотерапия (30%).

Таким образом, применение ВПО является новым алгоритмом респираторной поддержки торакального пациента. За счет эффективного обогревания и увлажнения высокоскоростного потока воздушно-кислородной смеси удастся с высокой продуктивностью и большим комфортом использовать этот метод для профилактики и лечения дыхательной недостаточности.

### **1.7. Причины развития послеоперационной фибрилляции предсердий**

У большого количества пациентов, перенесших хирургическое вмешательство без фибрилляции предсердий (ФП), в первые несколько дней

развивается один или несколько эпизодов ФП – состояние, которое называется послеоперационной фибрилляцией предсердий (ПОФП), причем до 90% таких эпизодов разрешаются спонтанно, без какого-либо лечения [227]. Согласно литературным данным, частота развития ФП наиболее высока на второй день после операции, но возможно развитие этого осложнения и в более поздние сроки [108,287]. В половине случаев эпизоды ФП повторяются, как правило, в течение нескольких дней после возникновения первого эпизода [235].

В большинстве случаев успех или неудача определяются не в операционной, а после проведения вмешательства, когда впервые могут проявиться побочные эффекты и интеркуррентные осложнения ставят под угрозу выздоровление пациента.

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой суправентрикулярную аритмию, характеризующуюся неустойчивой деполяризацией предсердий, приводящей к дезорганизованным, неэффективным сокращениям предсердий, и изменяющейся атриовентрикулярной узловой проводимостью, что провоцирует нерегулярную частоту сокращения желудочков [165]. Консенсус экспертов определяет возможность постановки диагноза ФП только по электрокардиограмме (ЭКГ), выполненной в 12 отведениях, на которой должны быть нерегулярные интервалы RR при отсутствии полной атриовентрикулярной блокады, отсутствие четких зубцов Р и длина предсердного цикла меньше 200 мс [88].

Частота возникновения ПОФП варьирует в зависимости от многих переменных, включая тип оперативного вмешательства, демографические характеристики пациентов, и составляет от 16 до 30%. Клиническая же значимость симптоматических и бессимптомных эпизодов ФП не известна [177].

Заболеваемость ФП увеличивается с возрастом – с 2,3% у лиц старше 40 лет до 5,9% у лиц старше 65 лет, а по данным В. Krijthe et al. (2013) и Т. Wilke et al. (2013) частота ее возникновения у пациентов старше 55 лет к 2060 г. может достигнуть порядка 25%. По данным М. Hall (2010), у пациентов старше 65 лет, как правило, имеется повышенный риск развития ПОФП [111, 212, 301, 358].

С. Chelazzi et al. (2011) считают, что риск развития ПОФП может быть обусловлен такими обстоятельствами, как пожилой возраст, мужской пол, ожирение, сопутствующая застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность и ХОБЛ. В некардиоторакальной хирургии предикторами ПОФП являются сопутствующие клапанные поражения, астма, крупные сосудистые операции, а также интраоперационная артериальная гипотония.

Частота развития ПОФП в некардиоторакальной хирургии ниже, чем в кардиоторакальной хирургии (0,3 и 29% соответственно), и составляет от 12 до 19% при выполнении абдоминальных операций, до 4,8% при ортопедических операциях [317, 343]. Однако фактическая частота развития ПОФП в некардиоторакальной хирургии, скорее всего, занижена, и это связано с тем, что непрерывный мониторинг ритма сердца редко проводится в отделениях общего профиля [119].

На сегодняшний день в торакальной хирургии ФП остается одним из наиболее распространенных осложнений с частотой возникновения от 4 до 37% [1, 189, 199, 365]. До сих пор существует убеждение в том, что ПОФП является доброкачественной и не имеет долгосрочных негативных последствий, но связана с более высоким риском развития гипотонии, сердечной недостаточности и тромбоэмболии, что приводит к более плохому краткосрочному и долгосрочному прогнозу после торакальных операций [187].

Кроме того, последние научные данные подтверждают, что преходящий эпизод ПОФП является фактором риска развития в будущем хронической ФП, инсульта и смерти [331]. Так, авторы одного из недавних исследований с использованием имплантируемых петлевых самописцев ЭКГ для наблюдения за пациентами после аортокоронарного шунтирования (АКШ), у которых развивается новый эпизод ФП, предположили, что частота рецидива этого вида аритмии в первый год после операции достигает 60% [139].

Пациентам, у которых развилась ПОФП, предлагаются дополнительные вмешательства, как фармакологические, так и нефармакологические, для

предотвращения его клинических последствий, что способствует росту тревожности у пациента, снижению времени мобилизации, заставляет проводить дополнительные обследования, удлиняет время пребывания в стационаре и увеличивает медицинские расходы [289, 341].

Были предложены к анализу многочисленные факторы, лежащие в основе патогенеза ФП, в том числе молекулярно-генетические, теория меняющегося ионного потока в сочетании с истощением  $K^+$  и внутриклеточной перегрузкой  $Ca^{++}$ , повышение давления в предсердии (вследствие эссенциальной гипертензии, поражения клапанов, легочной гипертензии, гиперволемии и обструктивного апноэ во сне), воспаление и измененная вегетативная модуляция (например, повышенный симпатический тонус) [245].

Патофизиология ПОФП является многофакторной и включает в себя сложное взаимодействие между «стимулирующими» и «поддерживающими» процессами, действующими на миокардиальный субстрат, которые могут способствовать развитию тахиаритмии.

Немодифицируемые факторы риска ПОФП, такие как возраст пациента и мужской пол, увеличивают предрасположенность к нарушениям ритма сердца [178]. Кроме того, изменяемые факторы, такие как нарушения водно-электролитного баланса и выраженность болевого синдрома, могут приводить к возникновению стимулов, повышающих вероятность развития ПОФП [124,260, 365].

У онкоторакальных пациентов наиболее вероятными причинами развития ПОФП являются прямые манипуляции с сердцем, повышение внутрипредсердного давления в периоперационном периоде и местное воспаление (с перикардитом или без него), которые могут предрасполагать к нарушению проницаемости биологических мембран, сопровождающих возникновение потенциала действия и инициацию фибрилляции предсердий [77]. Кроме того, эта категория пациентов может иметь электрофизиологические предпосылки к возникновению ПОФП [269]: она чаще развивается у тех больных, у которых

аритмия легко инициируется в интраоперационном периоде при манипуляциях на органах средостения.

В качестве средства для выявления предрасположенности к ПОФП было предложено измерение длительности предсердной проводимости по ЭКГ. Так, J.S. Steinberg et al. (1993) показали, что длительность зубца  $p > 140$  мс определяет риск развития ПОФП с 37%-й положительной и 87%-й отрицательной прогностической точностью, что подтверждается в более поздних исследованиях. Длительность зубца  $P > 155$  мс идентифицировала риск ФП с 49%-й положительной и 84%-й отрицательной точностью предсказания [371]. Однако не ясно, могут ли эти методы широко применяться в клинических ситуациях.

ПОФП вызывается несколькими факторами, включая адренергическую стимуляцию и системное воспаление, которые играют роль триггеров активации вегетативной нервной системы. Повышенный симпатический тонус, который может быть вторичным по отношению к боли, абстиненция, анемия, гипоксия, гипогликемия, гипертиреоз, изменения в объеме самой операции считаются основными триггерами ПОФП [114]. Прямая стимуляция сократительной способности сердца из-за широкого применения катехоламинов периоперационно может быть фактором риска развития ФП у хирургических пациентов. Другое предположение заключается в том, что электропроводимость миокарда изменяется в послеоперационном периоде из-за нескольких факторов, включая системное воспаление, которое будет приводить к высвобождению активных форм кислорода, ишемии миокарда, гипоксии и растяжению миокарда [136, 339]. Нарушение электролитного баланса, такое как гипокалиемия, связанное с повышенной выработкой антидиуретического гормона, задержкой  $\text{Na}^+$  и воды и, соответственно, большей экскрецией  $\text{K}^+$  во время операции, также было связано с повышенным риском развития ПОФП из-за изменений потенциала покоя клетки, автоматизма и возбудимости [342].

Ежегодно публикуются многочисленные статьи, посвященные предикторам, механизмам и стратегиям профилактики ПОФП, но показатели заболеваемости за несколько десятилетий существенно не изменились [117, 149]. В связи с этим

исследования, посвященные выявлению периоперационных факторов риска ПОФП, представляются весьма актуальными, поскольку их учет позволит избежать этого вида осложнения.

### **1.8. Факторы риска развития делирия в послеоперационном периоде**

Еще одним распространенным и опасным осложнением в послеоперационном периоде является делирий, вероятность развития которого значительно увеличивается у пациентов старше 65 лет [9, 17, 45, 49, 354]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (International Classification of Diseases (ICD), 10<sup>th</sup> revision), делирий – этиологически неспецифический синдром, включающий клинические признаки изменения сознания, внимания и мышления, который характеризуется острым началом, неустойчивым течением и нарушением способности пациента получать, обрабатывать, запоминать и воспроизводить информацию. Частота встречаемости послеоперационного делирия в торакальной хирургии составляет 5–16% и ассоциирована с длительным периодом госпитализации, трудностями и большей продолжительностью функционального восстановления, а также высокой вероятностью летального исхода [9, 261].

Патофизиология послеоперационного делирия многофакторна и до конца не ясна, однако предполагают, что в основе лежат механизмы иммунновоспаления и окислительного стресса, приводящие к дезрегуляции высвобождения нейротрансмиттеров в головном мозге и нарушению в ГАМК- и холинергических системах передачи нервных импульсов [181, 228]. При этом в ряде работ отмечено значительное увеличение провоспалительных цитокинов у пациентов с делирием, имеющее неспецифический характер, что может свидетельствовать о связи между степенью выраженности синдрома системного воспаления и развитием послеоперационного делирия. Нарушение когнитивных функций связано как с прямым повреждением нейронов, так и опосредованным, вследствие дисфункции эндотелия, вызванной факторами операционного стресса [45, 97, 183].

На основании этих данных факторы риска развития делирия могут быть классифицированы на две категории: предрасполагающие и инициирующие [284]. К первой категории относятся: возраст, предшествующие когнитивные нарушения, микроструктурные изменения в лимбической системе, низкий физический статус, наличие таких сопутствующих заболеваний, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ХОБЛ, синдром сонного апноэ, алкоголизм, и др. [53, 96, 284]. К инициирующим факторам относят: периоперационную артериальную гипотонию, эпизоды интраоперационной гипоксемии, болевой синдром и др. [45, 174, 346].

Таким образом, разработка способов прогнозирования послеоперационного делирия у торакальных пациентов представляется достаточно актуальной.

### **1.9. Анестезиологическое обеспечение хирургии трахеи**

Циркулярная резекция трахеи на сегодняшний день является одной из самых сложных торакальных операций по причине нарушенной анатомии дыхательных путей и проблем с поддержанием газообмена во время бронхоскопии, по причине индукции анестезии, формирования анастомоза на этапе экстубации трахеи после операции [176, 373].

В зависимости от тяжести, локализации стеноза и типа хирургического вмешательства, а также для удовлетворения меняющихся интраоперационных потребностей могут быть различные варианты периоперационного управления вентиляцией. К возможным вариантам относятся: установка эндотрахеальной трубки над местом обструкции трахеи, использование трубки наименьшего диаметра, проходящей через место обструкции, трахеостомия, применение ларингеальной маски (laryngeal mask air way, LMA), высокочастотная струйная вентиляция, высокочастотная вентиляция с положительным давлением, перемежающаяся апноэная оксигенация, экстракорпоральная мембранная оксигенация [176,373].

Экстубация считается потенциально критическим периодом. В хирургии трахеи очень важно обеспечить пробуждение пациента без реакции на

эндотрахеальную трубку, кашля, послеоперационной дрожи, тошноты и рвоты, что обеспечивает защиту трахеального анастомоза от положительного давления в дыхательных путях и травм, связанных с излишним натяжением линии анастомоза.

Перед экстубацией трахеи проверяется линия «подбородок – грудная стенка», чтобы убедиться, что шея остается согнутой. И хотя на сегодняшний день нет убедительных данных, подтверждающих эффективность этого маневра для предотвращения осложнений со стороны анастомоза, – он остается единственным в арсенале хирурга и анестезиолога. В этот период особое внимание уделяется санации мокроты из дыхательных путей, чтобы предотвратить кашель, который может привести к переразгибанию шеи.

После экстубации трахеи необходимо следить за проходимостью дыхательных путей и высотой голоса пациента (охриплость может свидетельствовать о параличе голосовых складок).

Существует несколько мнений о времени экстубации пациентов после резекции трахеи. Некоторые авторы выступают за оставление интубационной трубки с кончиком, дистальным по отношению к анастомозу, в трахее у бодрствующих пациентов в течение 24 ч. и более [118, 233, 279]. Авторы считают это необходимым в защиту шва, что позволит обеспечить безопасную санацию трахеобронхиального дерева и последующую экстубацию. М. Mobashir et al. (2018) на основании 10-летнего опыта проведения трахеогортанных резекций рекомендуют выполнять экстубацию трахеи через 2–3 дня, чтобы минимизировать голосовое давление и воздушный поток на линию анастомоза.

Послеоперационные осложнения возникают у 15–39% пациентов, подвергшихся трахеальной хирургии, из которых более половины – осложнения со стороны анастомоза [61, 326]. Проблемы «вне» анастомоза возникают с более низкой частотой после всех типов резекции трахеи, но также могут представлять непосредственную угрозу для жизни [247, 359]. Дисфункция гортани в виде отека или паралича голосовых складок увеличивается по частоте в зависимости от близости анастомоза к голосовым складкам. С. Piazza et al. (2014) сообщили о 4



(3%) из 137 пациентов, которым потребовалось агрессивное лечение при подозрении на отек. Частота же повреждений возвратных гортанных нервов во время операции, по литературным данным, составляет 2,2–3,7% [163, 282].

Послеоперационный отек и/или паралич гортани может затруднить перевод пациента на спонтанное дыхание и потребовать временной послеоперационной оро- или назотрахеальной интубации. Высокая же ларинготрахеальная резекция в несколько раз увеличивает риск возникновения этого осложнения.

Таким образом, тщательное внимание к деталям, правильный отбор пациентов и грамотное периоперационное планирование позволят достигнуть оптимальных результатов при выполнении резекции трахеи.

#### **1.10. Несостоятельность трахеального анастомоза**

Несмотря на совершенствование и развитие хирургической техники, количество послеоперационных осложнений в хирургии трахеи остается высоким, а летальность достигает 18,2% [11].

Частота возникновения осложнений со стороны анастомоза после выполнения резекции трахеи зависит от нескольких факторов. К ним относятся: предшествующая резекция трахеи, сопутствующие заболевания пациента и длина резецированного участка трахеи. При сопоставлении дистального и проксимального концов трахеи степень натяжения является наиболее значимым фактором, влияющим на частоту развития несостоятельности анастомоза. В свою очередь напряжение коррелирует с длиной резецированного участка [61]. D. Wright et al. (2004) обнаружили, что у взрослых пациентов частота несостоятельности анастомоза становится в два раза больше при резекции более 4 см трахеи. Кроме того, при выполнении протяженных резекций необходимо учитывать возможность некоторой степени аномалий развития со стороны слизистой или хрящевой части трахеи, которые могут представлять проблему с заживлением анастомоза, а при хирургическом вмешательстве на гортани это становится еще одним маркером риска развития осложнений со стороны анастомоза. Активное лечение такого рода осложнения обычно дает хорошие

результаты. Тем не менее его развитие связано с увеличением в 13 раз числа летальных исходов после резекции трахеи. Именно поэтому маневры для снижения риска развития несостоятельности анастомоза включают мобилизацию практически всей трахеи и поиск новых хирургических методов, снижающих степень натяжения на линию сформированного анастомоза.

### **1.11. Заключение**

Анализ научной литературы показывает, что на сегодняшний день явно недостаточно представлена взаимосвязь выраженных метаболических нарушений с развитием осложнений у пациентов после торакальных операций. Нет четких сведений о корреляции тактики инфузионной терапии и развития послеоперационной острой дыхательной недостаточности, слабо освещены методы коррекции периоперационной артериальной гипотонии. Не существует единого взгляда на проблему обезболивания при операциях по поводу рака легкого. В отечественной литературе практически не встречаются сообщения о возможности периоперационного внутривенного введения лидокаина у пациентов с раком легкого. Факторы развития ПОФП, послеоперационных когнитивных нарушений, а также способы их раннего прогнозирования и предотвращения после торакальных операций представлены весьма скудно.

В научной литературе отсутствует однозначное мнение о том, какие методы интенсивной терапии в периоперационном периоде наиболее полно удовлетворяют требованиям, предъявляемым к торакальной анестезиологии.

На сегодняшний день большинство интервенционных процедур, таких как механическая дилатация, лазерная абляция и стентирование измененного участка трахеи, играют ограниченную и временную роль в лечении по причине частых рецидивов. Именно поэтому предпочтительным методом лечения таких пациентов является резекция трахеи. Тем не менее выполнение операций остается серьезной проблемой для хирургов из-за ситуаций, связанных с анатомическими особенностями, интраоперационным управлением дыхательными путями,

технической сложностью реконструкции, а также потенциальной послеоперационной заболеваемостью и увеличением смертности.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на кафедре анестезиологии, реаниматологии неотложной педиатрии имени проф. В.И. Гордеева ФГБОУ ВО СПбГПМУ, на базе ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» в период 2016 по 2020гг. На проведение исследования получено одобрение Локального этического комитета ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

Дизайн: одноцентровое открытое когортное наблюдательное контролируемое ретроспективно - проспективное продольное исследование в параллельных группах.

#### 2.1. Клиническая характеристика больных

Всего был обследован 1361 пациент, из них 1342 больным выполнена анатомическая резекция легкого по поводу первичного рака легкого и 19 – резекция трахеи.

Общие характеристики обследованных больных, включенных в основную и контрольную группы, представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика обследованных больных

Характеристика пациентов	Группа пациентов	
	Основная (n = 374)	Контрольная (n = 987)
Возраст (г.)	63,2 ± 6,4	62,2 ± 5,8
Пол (М/Ж)	197/177	524/463
Масса тела (кг)	64±5,5	67±5,3
Рост (см)	168± 7,3	170±7,2
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26 ± 2,9	25 ± 2,4
ASA II / III	148/225	440/557

ИМТ – индекс массы тела, ASA – классификации Американского общества анестезиологов.

61,6% пациентов имели сопутствующую патологию, диагностированную в соответствии с классификациями, принятыми в Российской Федерации. Характеристика сопутствующей патологии у пациентов основной и контрольной групп представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Сопутствующая патологии у пациентов основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	p (критерий Пирсона $\chi^2$ )
ХОБЛ n, (%)	165 (56,5)	216 (39,6)	>0,05
ХСН NYHA 1-й кл. n, (%)	20 (6,8)	84 (15,4)	>0,05
ХСН NYHA 2-й кл. n, (%)	12 (4,1)	22 (4,0)	>0,05
Сахарный диабетn, (%)	30 (10,3)	54 (9,9)	>0,05
Гипертоническая болезньn, (%)	32 (11,0)	107 (19,6)	>0,05
Алкоголизм n, (%)	7 (2,4)	16 (2,9)	>0,05
Прием $\beta$ -блокаторовn, (%)	8 (2,7)	26 (4,8)	>0,05
ОНМКn, (%)	18 (6,2)	21(3,8)	>0,05

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Выполненные торакальные оперативные вмешательства у пациентов основной и контрольной групп представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Операции у пациентов основной и контрольных групп

Вид операции (открытые/ВАТС)	Группы			
	основная		контрольная	
	п	%	п	%
Верхняя лобэктомия справа	60/11	16,0/2,9	178/24	18,0/2,4
Средняя лобэктомия	27/6	7,2/1,6	74/14	7,5/1,4
Нижняя лобэктомия справа	46/7	12,3/1,9	136/17	13,8/1,7
Правосторонняя пневмонэктомия	8/0	2,1/0	38/0	3,9/0
Верхняя лобэктомия слева	77/15	20,6/4,0	194/35	19,7/3,5
Нижняя лобэктомия слева	82/12	21,9/3,2	195/31	19,8/3,1
Левосторонняя пневмонэктомия	14/0	3,7/0	41/0	4,2/0
Резекция трахеи/трахеогортанная резекция	8/1	2,1/0,3	9/1	0,9/0,1
Открытые/ВАТС/резекции трахеи	314/51/9	86/14	856/121/ 10	87,8/12, 2
Итого	374	100	987	100

ВАТС – Видеоассистированная торакоскопическая операция.

## 2.2. Критерии включения и исключения

**Критерии включения** в исследование: добровольное информированное согласие пациента; больные с дооперационной верификацией диагноза рака легкого, которым были выполнены плановые торакальные операции; возраст пациента от 20 до 85 лет; ASA II–III, сочетанная анестезия, нормальный дооперационный уровень общего белка и альбумина, дооперационное отсутствие лейкоцитоза и нейтрофильного сдвига; выполнение резекции трахеи из шейного доступа.

**Критерии исключения:** нарушение протокола исследования; пациенты с объемно-деструктивными образованиями; наличие тяжелых кардиологических

заболеваний со снижением сократимости миокарда и/или ишемической болезни сердца; интраоперационная кровопотеря более 400 мл, послеоперационные кровотечения; пациенты с низким респираторным резервом (прогнозируемый послеоперационный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ppoFEV<sub>1</sub>) менее 60%), ожирение III–IV ст.; пациенты, принимавшие до операции антиаритмические препараты (исключая бета-блокаторы); дооперационные психические нарушения, болезнь Паркинсона, значительное нарушение зрения (могут быть неточности в интерпретации фотографий для метода CAM–ICU), глубокая деменция или афазия (мешают оценке бреда) и языковой барьер в общении, наличие противопоказаний к системному использованию лидокаина.

### **2.3. Предоперационное обследование**

Верификация рака легкого осуществлялась методом браш-биопсии либо чрезбронхиальной биопсии паренхимы легкого. Распространенность рака легкого для каждого вида операций определялась как T1a, T1b, T2a стадии согласно международной классификации 8-го пересмотра (Tumor, Node and Metastasis Classification, 8<sup>th</sup> edition) [159].

В предоперационном периоде регистрировали антропометрические данные, физическое состояние пациента, основное и сопутствующие заболевания. Алкогольную зависимость пациента определяли по Мичиганскому тесту на определение алкогольной зависимости (Michigan Alcoholism Screening Test), где 5 и более баллов интерпретировали как положительный результат. Оценивали: общий и биохимический анализ крови, коагулограмму, уровни альбумина и глюкозы плазмы, тредмил-тест, данные эхокардиоскопии (ЭХО–КС) и спирографии.

В зависимости от поставленных конкретных задач для сравнения качественных и количественных показателей лечения все обследуемые пациенты были разделены на группы. Подробная характеристика групп пациентов представлена в соответствующих разделах.

Для оценки влияния ограничительной стратегии инфузионной терапии во время операции на течение послеоперационного периода обследовано 154 пациента. Для определения взаимосвязи скорости и объема инфузии в операционном периоде с развитием послеоперационной ОДН проведен анализ 416 пациентов, из них 44 человека были исключены из выборки (глава 3).

Для оценки эффективности и безопасности периоперационной внутривенной инфузии лидокаина обследовано 90 пациентов, из них 30 пациентов в периоперационном периоде получали лидокаин внутривенно (глава 4).

Для оценки значимости изменений уровней альбумина, лейкоцитов и глюкозы крови в развитии послеоперационной ОДН проведен ретроспективный анализ 300 пациентов, которым выполняли лобэктомия по поводу рака легкого из торакотомного доступа (глава 5).

Для выявления периоперационных факторов риска развития ФП были обследованы 183 пациента (глава 6).

Для определения предикторов развития послеоперационного делирия ретроспективно изучены медицинские карты 243 пациентов пожилого и старческого возраста, подвергшихся плановым лобэктомиям по поводу онкоторакальных заболеваний (глава 7).

Для оценки эффективности и безопасности внутривенной инфузии лидокаина при резекции трахеи проведен анализ 19 пациентов, прооперированных по поводу неопухолевых стенозов трахеи (глава 8).

#### **2.4. Антибактериальная профилактика**

С целью антибактериальной профилактики за 40–60 мин. до операции внутривенно вводили цефалоспорин II поколения (цефуроксим 1,5 г или его аналог), пациентам с резекцией трахеи – цефоперазон (2 г).

#### **2.5. Сосудистый доступ**

Непосредственно перед операцией пациентам в предоперационной в асептических условиях катетеризировали внутреннюю яремную вену со стороны



операционного доступа двухпросветным катетером фирмы В. Braun. После проведения пробы Аллена (проверка эффективности коллатерального кровотока) и при ее отрицательном значении пунктировали лучевую артерию катетером «Артериофикс» (В. Braun) с целью забора крови для анализа ее газового состава.

## **2.6. Анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств**

### **2.6.1. Анестезиологическое обеспечение торакальных операций**

Премедикация: феназепам 0,1 мг внутрь на ночь перед операцией. В предоперационной комнате катетеризировали внутреннюю яремную вену двухпросветным катетером на стороне операции, лучевую артерию по показаниям с противоположной стороны и эпидуральное пространство на уровне Th5-Th6. За 60 мин. до разреза проводили антибиотикопрофилактику цефалоспорином II поколения (цефуроксим 1,5 г) и упреждающую анальгезию (кетонал 100 мг). На операционном столе пациентам вводили тест-дозу лидокаина (0,25%, 3,0 мл) с последующей постоянной инфузией 0,2%-го раствора ропивакаина в эпидуральный катетер. В условиях преоксигенации с помощью лицевой маски до достижения концентрации кислорода на выдохе ( $\text{EtO}_2$ ) >80% вводили в анестезию пропофол 2 мг/кг и фентанил 2 мкг/кг и на фоне миоплегии, вызванной рокурония бромидом 1 мг/кг, интубировали трахею и главный бронх двухпросветной трубкой. Операции выполняли пациенту, находящемуся в латеральной позиции. Однолегочную ИВЛ осуществляли наркозно-дыхательным аппаратом Dräger Perseus A500 в протективном режиме (pressure control ventilation, PCV) (давление вдоха подбирали до достижения дыхательного объема 4–6 мл/кг должной массы тела, ПДКВ 5 см вод.ст.). На этапах торакотомии перед кожным разрезом и перед удалением препарата вводили фентанил в дозе 1 мкг/кг внутривенно. Седацию поддерживали ингаляцией севофлурана при минимальной альвеолярной концентрации (minimum alveolar contentration, MAC) 0,5–0,7 в режиме minimal flow, миорелаксацию – введением рокурония бромида в дозе 0,3 мг/кг×ч.

После болюсного внутривенного введения лидокаина в дозе 1,5 мг/кг в интра- и послеоперационном периодах осуществляли его продленную внутривенную инфузию со скоростью 1,5 мг/кг×ч.

### **2.6.2. Анестезиологическое обеспечение резекций трахеи**

После преоксигенации с помощью лицевой маски до достижения  $\text{EtO}_2 \geq 80\%$  в анестезию вводили фентанил 2 мкг/кг, пропофол 2,5 мг/кг, миоплегия вызывалась рокурония бромидом 1 мг/кг. Интубировали трахею эндотрахеальной трубкой диаметром 7,5 мм и под фибробронхоскопическим контролем (ФБС) устанавливали ее дистальный конец на 1 см выше уровня бифуркации трахеи. ИВЛ до вскрытия просвета трахеи и после наложения анастомоза осуществлялась в режиме PCV, согласно концепции протективной вентиляции, а непосредственно на этапе резекции и создания анастомоза – с применением струйной высокочастотной вентиляции (ВЧ-вентиляции; high-frequency jet ventilation, HFJV) (с частотой 150–180 циклов/мин,  $\text{FiO}_2$  – 60%). Хирургическое вмешательство выполняли в условиях ингаляционной анестезии севофлураном, а после вскрытия просвета трахеи – пропофолом в дозе 6–8 мг/кг×ч. Пациентам второй группы на этапах перед кожным разрезом, выделением и пересечением трахеи, а также после наложения трахеального анастомоза дополнительно вводились 100 мкг фентанила.

Первой группе пациентов в индукцию в анестезию включали болюсное введение 1,5 мг/кг лидокаина, а в интра- и послеоперационном периодах осуществляли его продленную внутривенную инфузию со скоростью 1,5 мг/кг×ч.

### **2.6.3. Методика эпидуральной анестезии**

Пункцию эпидурального пространства выполняли у пациента, находящегося в положении сидя. После обработки кожи антисептиком и местной анестезии 0,5%-м-раствором новокаина области вкола на уровне  $\text{Th}_5$ – $\text{Th}_6$  иглой 16G пунктировали эпидуральное пространство. Идентификацию правильности расположения иглы осуществляли при помощи теста «утраты сопротивления» и

«воздушного пузырька». Катетер, ориентированный краниально, заводили в эпидуральное пространство на глубину 3–4 см, к нему присоединяли антибактериальный фильтр. Катетеризацию эпидурального пространства выполняли с использованием одноразовых наборов фирмы В. Braun. Для обезболивания применяли 0,2%-й раствор ропивакаина.

## **2.7. Респираторная поддержка в интра- и послеоперационном периодах**

В зависимости от вида оперативного вмешательства и необходимости проведения респираторной поддержки в послеоперационном периоде использовались различные методы респираторной поддержки пациента.

### **2.7.1. Традиционная вентиляция легких**

Традиционная ИВЛ осуществлялась наркозно-дыхательным аппаратом Dräger Perseus A500 с возможностью спонтанного дыхания в течение всего цикла ИВЛ и проведения анестезии с низкими потоками свежего газа (1–2 л/мин).

Кислотно-основное состояние и газовый состав артериальной крови, pH, уровни парциального давления кислорода в артериальной крови ( $P_{aO_2}$ ), углекислого газа в артериальной крови ( $P_{aCO_2}$ ), углекислого газа в венозной крови ( $P_{vCO_2}$ ), центральную венозную сатурацию ( $S_{vO_2}$ ) и уровень лактата крови определяли на газоанализаторе фирмы ABL800 FLEX Radiometer.

Оценку  $\Delta P_{vCO_2}$ - $P_{aCO_2}$  проводили по данным кислотно-основного и газового состава крови. Нормальное значение  $\Delta P_{vCO_2}$ - $P_{aCO_2}$  составляет 2–5 мм рт. ст.,  $\Delta P_{vCO_2}$ - $P_{aCO_2}$  более 6 мм рт. ст. означает, что периферического кровотока недостаточно для удаления углекислого газа [229].

Экстубация трахеи осуществлялась по протоколу Британского общества по проблемам трудных дыхательных путей (Difficult Airway Society, DAS) (Приложение А). Время экстубации (мин.) определялось от момента окончания операции до удаления интубационной трубки из трахеи, которое осуществлялось при восстановлении сознания пациента и достаточного мышечного тонуса (положительная проба Дама).

Послеоперационную ОДН определяли, как острую гипоксемию (с отношением  $PaO_2/FiO_2 < 300$ ) с инфильтрацией легочной ткани (рентгенологически) в соответствии с американо-европейским консенсусом по диагностике острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [280].

### **2.7.2. Струйная ВЧ-вентиляция**

Техника струйной ВЧ-вентиляции реализовывалась аппаратом Acutronic Monsoon с блоком мониторинга респираторной механики при негерметичном дыхательном контуре в диапазоне частот от 100 до 180 в мин., с рабочим давлением 0,3–4,0 бар и с возможностью варьирования доли вдыхаемого кислорода ( $FiO_2$ ) от 0,21 до 1,0.

### **2.7.3. Высокопоточная оксигенотерапия**

Высокопоточную оксигенотерапию проводили аппаратом AIRVO 2 Fisher & Paykel посредством генератора высокоскоростного потока газа (до 60 л/мин и более), при котором увлажненная и нагретая газовая смесь доставляется в дыхательные пути через носовые канюли либо трахеостомическую трубку с возможностью варьирования доли вдыхаемого кислорода ( $FiO_2$ ) от 0,21 до 1,0.

## **2.8. Оценка артериального давления и частоты сердечных сокращений**

Неинвазивное среднее артериальное давление (САД) регистрировалось путем автоматического измерения с интервалом в 3 мин. при помощи полифункционального монитора Dash 4000.

Инвазивное АД определяли с помощью передачи колебаний пульсовой волны через артериальный катетер на трансдюсер (одноразовый преобразователь «Комбитранс» для непрерывного измерения физиологического давления фирмы В. Braun), соединенный непосредственно с датчиком инвазивного АД. Датчик передает показания на полифункциональный монитор Dash 4000, отображающий кривую артериального давления, непосредственно числовое значение данного показателя, а также частоту пульса.

Частоту сердечных сокращений определяли непрерывно по двум отведениям (II и V) при помощи полифункционального монитора Dash 4000. Центральное венозное давление измеряли с помощью линейки по уровню жидкости в трубке системы для инфузии. Нулевую точку определяли в точке пересечения III–IV ребра со среднеподмышечной линией. Норма: 30–120 мм вод. ст.

Снижение АД на 20% и более от исходных значений трактовали как артериальную гипотонию, требовавшую вазопрессорной поддержки норадреналином [268].

## **2.9. Оценка интенсивности болевого синдрома и потребности в наркотических анальгетиках**

Оценку интенсивности болевого синдрома проводили с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) на линии длиной 10 см (1 см = 1 балл по ВАШ), где 0 – «нет боли», 10 – «максимально интенсивная, нестерпимая, мучительная боль» в данный конкретный момент на фоне проводимой анальгезии. Пациентов просили отметить точку на линии, которая соответствует их ощущению боли. Оценку проводили путем измерения расстояния от 0 до точки, отмеченной пациентом. Интенсивность боли оценивали каждые 15 мин. в течение первого часа, затем каждые 4 ч. до конца первых суток послеоперационного периода.

Фактическую потребность в наркотических анальгетиках определяли на основании потребления пациентом опиоидов в первые сутки после операции.

Время безболевого периода (мин.) считали, как интервал между окончанием операции и возникновением боли интенсивностью 4 балла по ВАШ и более.

## **2.10. Методы общего и биохимического исследования крови**

Общий анализ крови проводили на аппарате Sysmex XS-500i (гематологический 5 DIFF анализатор) перед и через 24 ч. после операции.

Уровень глюкозы определяли с использованием газоанализатора ABL 800 FLEX Radiometer. Норма: 3,3–5,5 ммоль/л. Контроль уровня глюкозы проводили накануне операции, интраоперационно после удаления препарата, через час и 24 ч. после завершения операции.

Содержание альбумина измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire 800 исходно и на следующее утро после операции. Норма– 35–50 г/л.

Концентрацию лидокаина в сыворотке крови определяли через 15 мин. после нагрузочной инъекции и через 24 ч. после операции методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией при помощи аппаратов Agilent Technologies 6850 Series 5973 Network и «Хроматек Кристалл 5000.1».

### **2.11. Фибробронхоскопия**

Фибробронхоскопию осуществляли при помощи гибкого бронхоскопа BF-IT60 Olympus и ригидного бронхоскопа типа Фриделя фирмы Karl Storz (Германия).

### **2.12. Методы лучевой диагностики**

Рентгенографическое исследование внутренних органов грудной полости осуществляли в прямой проекции при помощи мобильного аналогового рентгенографического аппарата GE AMX-4 PLUS.

Компьютерную томографию выполняли на аппарате Siemens Somatom Definition AS 128с толщиной реконструктивного среза 52 мм. Доза облучения составляла 2,5 мЗв.

Для магнитного ядерного резонанса использовали магнитно-резонансный томограф с широким туннелем Optima MR450w 1.5T.

### **2.13. Осложнения и побочные эффекты**

Фиксировали частоту осложнений и побочных эффектов в интра- и послеоперационном периодах. Анализ осложнений у пациентов в

послеоперационном периоде проводили по классификации Clavien – Dindo (Приложение Б). Степень возбуждения-седации оценивали по шкале Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS) [308] и, если показатель был равен или больше –3, определяли уровень спутанности сознания с помощью протокола Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) [142] в первые, вторые и третьи сутки послеоперационного периода. Развитие острого почечного повреждения (ОПП) определяли по критериям Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (Приложение В) посредством учета объема мочи за 6 ч. либо оценки динамики уровня креатинина сыворотки крови в послеоперационном периоде.

Сроки нахождения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии определяли по шкале Альдрета (The Aldrete Scale) (Приложение Г), согласно которой достижение 9 баллов являлось критерием перевода в профильное отделение.

#### **2.14. Эксперименты с трупным материалом**

Выполнена отработка техники оперативного вмешательства на трахее на 5 нефиксированных трупах. Эксперименты с трупным материалом проводили на базе патологоанатомического отделения ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» в соответствии с постановлением Правительства РФ от 21.07.2012 г. № 750 (ред. от 17.12.2016 г.).

#### **2.15. Статистическая обработка**

Анализ клинических данных производили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения для персонального компьютера (ПК): Microsoft Excel 13 и IBM SPSS Statistics 26 и SAS 9.4. Результаты, полученные после статистической обработки, выражали в виде средних значений и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ), а также процентилей  $Me$  [p25–p75]. Использовали кластерный анализ по качественным и количественным признакам; таблицы сопряженности; корреляционный анализ с

коэффициентами Пирсона и Спирмена; каноническую корреляцию, логистическую регрессию. Проверка нормальности распределения признаков осуществлялась с помощью методов Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка, Крамера – фон Мизеса и Андерсона – Дарлинга. Учитывая характер распределения, использовали непараметрические методы статистического анализа (Краскела – Уоллиса и Фридмана, Манна – Уитни) с установлением уровня значимости  $p \leq 0,05$ . В ряде случаев для повышения статистической достоверности полученных результатов дополнительно использовался критерий Ван дер Вардена, являющийся ближе по мощности к параметрическим критериям и снижающий вероятность ошибки. Из параметрических методов использовался критерий Стьюдента с уровнем значимости  $p \leq 0,05$ . При небольшом количестве сравниваемых пациентов применялся тест Монте-Карло для всех качественных показателей.



### ГЛАВА 3

## ВЛИЯНИЕ ОГРАНИЧИТЕЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

### 3.1. Влияние вазопрессорной поддержки во время операции на течение послеоперационного периода

Для оценки влияния ограничительной стратегии инфузионной терапии во время операции на течение послеоперационного периода обследовано 154 пациента, которые были разделены на две сопоставимые по характеристикам группы. У всех больных регистрировалась послеоперационная артериальная гипотония, потребовавшая вазопрессорной поддержки (норадреналин). В первой группе (n = 58) использовали вазопрессорную поддержку норадреналином, во второй группе (n = 96) вазопрессорная поддержка сочеталась с инфузионной терапией. У всех пациентов в периоперационном периоде для анальгезии применяли эпидуральный блок.

В Таблице 4 представлены параметры сравнительной характеристики предоперационного статуса пациентов.

Таблица 4 – Характеристики обследованных пациентов ( $M \pm \sigma$ )

Показатели	1-я группа (n = 58)	2-я группа (n = 96)	p (критерий Стьюдента)
Возраст	62,4 ± 4,74	63,0 ± 4,94	0,61
Пол (м/ж)	42/16	71/25	0,43
Масса тела	79,8 ± 11,52	78,1 ± 13,64	0,46
ASA (II/III)	32/26	63/33	0,38

Продолжительность оперативного вмешательства и объем кровопотери в группах были сопоставимы.

Также не обнаружено значимых различий в скорости интраоперационной инфузии (Таблица 5).

Таблица 5 – Особенности интраоперационного периода у пациентов во время операции

Показатели	1-я группа (n = 58)	2-я группа (n = 96)	p
Длительность операции (мин.)	152(112–184)	155 (112–174)	0,37*
Объем интраоперационной инфузии (мл/кг)	8,1(6,8–9,8)	8,2(6,8–9,6)	0,52*
Скорость интраоперационной инфузии (мл/кг×ч)	3,5(2,8–4,4)	3,6(2,7–4,5)	0,57*
Операционная кровопотеря (мл)	250(150–320)	270(150–330)	0,48*
Интраоперационный диурез (мл/кг×ч)	0,4(0,2–0,7)	0,5(0,2–0,6)	0,37*
Частота вазопрессорной поддержки (n/%)	52/89,7%	84/87,5%	0,41**

\*р –по критерию Манна – Уитни.

\*\* – по критерию Пирсона Me (p25–p75).

Характеристика волемического состояния в раннем послеоперационном периоде представлена в Таблице 6.

Все пациенты через 4 ч. после операции могли пить воду, причем объем выпитой жидкости у пациентов обеих групп не различался. В первые 24 и 48 ч. во второй группе выявлены различия по объему внутривенно введенной жидкости и суточному жидкостному балансу, которые превышали аналогичные показатели первой группы в 1,4 и 1,6 раза. Примечательно, что несмотря на отсутствие внутривенной инфузии у пациентов первой группы в первые 24 ч. после

операции, суточный диурез оказался в 1,5 раза выше, чем во второй группе ( $p = 0,04$ ).

Таблица 6 – Характеристика волемического состояния в послеоперационном периоде, Me (p25–p75)

Показатели	1-я группа (n=58)	2-я группа (n = 96)	p* по критерию Манна– Уитни
Объем выпитой жидкости за первые 24 ч. (мл/кг)	22,4 (14,6–28,3)	20,2 (15,2–28,9)	0,35
Объем инфузии жидкости в послеоперационном периоде за 24 ч. (мл/кг)	0	10,6 (5,9–16,4)	0,000
Суточный баланс жидкости впервые 24 ч. (мл/кг)	8,5 (4,3–12,2)	11,8 (7,1–15,9)	0,03
Суточный баланс жидкости впервые 48 ч. (мл/кг)	8,8 (4,8–13,1)	14,2 (7,8–18,7)	0,04
Суточный диурез в первые 24 ч. (мл/кг×ч)	0,82 (0,51–1,20)	0,54 (0,38–0,89)	0,04

Результаты лабораторных исследований на утро следующего дня после операции представлены в Таблице 7.

Межгрупповых различий по уровню гемоглобина, креатинина, лактата и глюкозы крови у пациентов выявлено не было. Также не обнаружено значимой разницы между группами по кислотно-основному состоянию крови.

Длительность вазопрессорной поддержки в послеоперационном периоде у пациентов исследуемых групп не имела статистически значимой разницы и представлена на Рисунке 1.

Таблица 7 – Лабораторные показатели в послеоперационном периоде,  
Me (p25–p75)

Показатели	1-я группа (n = 58)	2-я группа (n = 96)	p (критерий Манна–Уитни)
Гемоглобин, г/л	118 (112–128)	116 (108–127)	0,39
Мочевина, ммоль/л	7,2 (6,8–8,9)	7,8 (6,4–9,2)	0,34
Креатинин, мкмоль/л	74 (65–84)	72 (68–90)	0,42
Лактат (ммоль/л)	1,4 (0,8–1,8)	1,3 (0,7–2,0)	0,53
Глюкоза, (ммоль/л)	7,2 (6,3–8,2)	8,1 (6,8–8,5)	0,15
PaO <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	92,2 (84,6–102,9)	90,1 (81,8–94,3)	0,31
PaCO <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	46,1(42,3–56,2)	48,8 (42,0–58,4)	0,46
SvO <sub>2</sub> (%)	67 (65–72)	67 (63–73)	0,65
$\Delta PvCO_2$ – PaCO <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	7,4 (5,2–8,6)	7,6 (5,3–8,9)	0,33

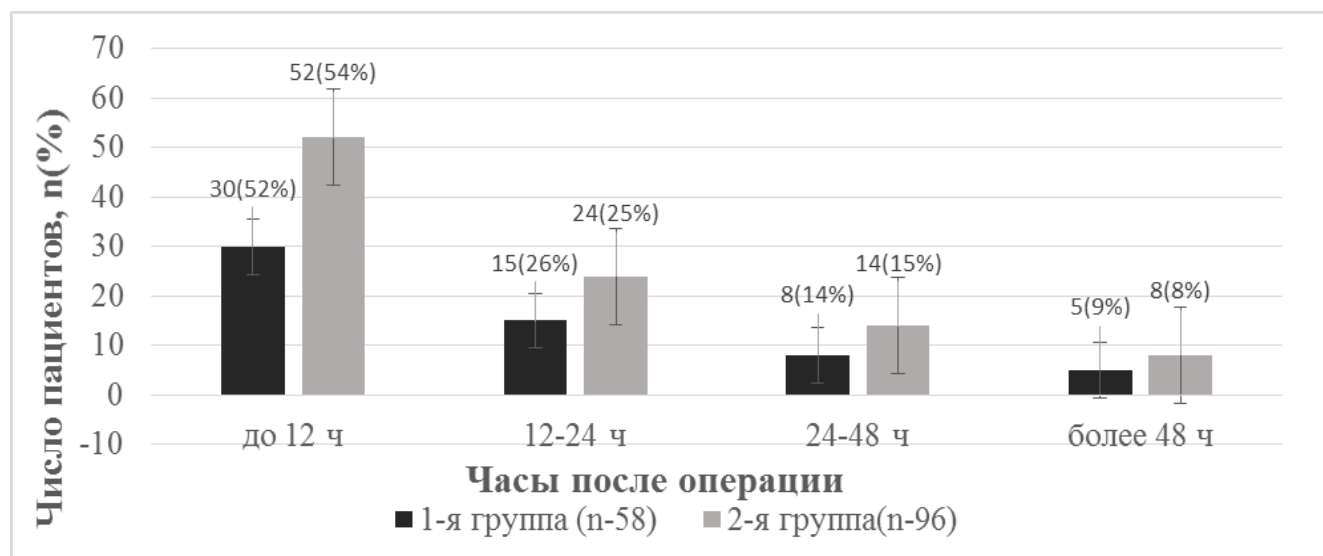


Рисунок 1 – Длительность вазопрессорной поддержки в послеоперационном периоде.

Спектр послеоперационных осложнений представлен в Таблице 8. У пациентов второй группы значительно чаще развивалась пневмония ( $p = 0,03$ ). При анализе частоты таких осложнений, как нагноение операционной раны, эмпиема плевры, несостоятельность культи бронха, развитие острого почечного повреждения, РДС, нарушение сердечного ритма – межгрупповой разницы выявлено не было.

Таблица 8 – Осложнения в послеоперационном периоде

Осложнения	1-я группа (n = 58)	2-я группа (n = 96)	p (критерий Пирсона)
Пневмония	2 (3,4%)	14 (14,6%)	0,03
Респираторный дистресс-синдром	0 (0%)	5 (5,2%)	0,08
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (1,7%)	2 (2,1%)	0,88
Нагноение послеоперационной раны	5 (8,6%)	9 (9,4%)	0,87
Эмпиема плевры	3 (5,2%)	6 (6,3%)	0,78
Несостоятельность культи	1 (1,7%)	4 (4,2%)	0,41
Острая почечная недостаточность	6 (10,3%)	15 (15,6%)	0,35
Фибрилляция предсердий	5 (8,6%)	17 (17,7%)	0,12

Спектр осложнений по классификации Clavien – Dindo, возникших в послеоперационном периоде у пациентов обеих групп, представлен в Таблице 9.

Таблица 9 – Степень тяжести послеоперационных осложнений по Clavien –Dindo

Степень тяжести осложнений	1-я группа (n = 58)	2-я группа (n = 96)	p (критерий Пирсона)
II	41 (70,7%)	47 (48,9%)	0,004
IIIa	8 (13,8%)	23 (23,9%)	0,13
IIIb	7 (12,1%)	14 (14,6%)	0,66
IV	2 (3,4%)	8 (8,3%)	0,23
V	0	4 (4,2%)	0,12

При оценке тяжести осложнений по классификации Clavien — Dindo у пациентов обеих групп превалировали осложнения II степени тяжести. При этом у пациентов первой группы осложнения II степени встречались статистически более часто с  $p = 0,004$ , что свидетельствует о меньшем количестве серьезных послеоперационных осложнений III, IV и V степени тяжести. Осложнения III-a группы включали пациентов, у которых развились ателектазы и/или пневмония, что из-за неадекватного кашлевого рефлекса потребовало проведения санационных фибробронхоскопий. К осложнениям III-b степени отнесено развитие хилоторакса, эмпиемы плевры и нагноения послеоперационной торакотомной раны, что потребовало проведения повторного оперативного вмешательства под наркозом.

У 2 (3,4%) пациентов первой группы и 8 (8,3%) пациентов второй группы течение послеоперационного периода осложнилось развитием острой дыхательной недостаточности, вызванной пневмонией, тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) или РДС, что потребовало трахеостомии и продленной ИВЛ. У 3 (3,1%) пациентов второй группы послеоперационный период осложнился развитием несостоятельности культи бронха, эмпиемы и сепсиса. Смерть наступила от полиорганной недостаточности. Один пациент (1,04%) второй группы умер в результате тромбоэмболии легочной артерии на 8-е сут. после операции (V степень тяжести осложнений).

В периоперационном периоде у пациентов нередко отмечается гемодинамическая нестабильность: частота развития артериальной гипотонии у торакальных пациентов составляла от 9,5 до 42% [168]. В проведенном нами

ретроспективном исследовании у пациентов развилась периоперационная артериальная гипотония, для коррекции которой использовались только вазопрессоры либо вазопрессоры в сочетании с инфузионной нагрузкой.

Целью обзоров, проведенных M.C. Bellamy (2006) и M. Bundgaard-Nielsen et al. (2009), была оценка рандомизированных исследований, сравнивающих либеральную и ограничительную стратегии инфузионной терапии у хирургических пациентов, чтобы получить информацию для создания клинических рекомендаций. Авторами показано, что и либеральная, и ограничительная стратегии инфузионной терапии не были четко определены в литературе. Либо стандарты периоперационного ведения, основанные на фактических данных, не использовались, либо отсутствовала соответствующая информация, что исключало возможность выработки схем инфузионной терапии, особенно для конкретных хирургических операций.

Приведенные работы объясняют, почему и в нашем исследовании не обнаружено статистически значимой разницы в длительности вазопрессорной поддержки у пациентов обеих групп. Наши данные подтверждаются и более поздней работой P. Schol et al. (2016), где рассматриваются выбор стратегии инфузионной терапии и ее влияние на развитие осложнений. Авторы провели поиск и анализ рандомизированных исследований по таким переменным, как: переливание компонентов крови, периоперационная волемическая нагрузка, «пермиссивная» гипотония, рестриктивная и либеральная стратегия инфузионной терапии при плановых хирургических вмешательствах и пришли к выводу, что, по сравнению с либеральной инфузионной терапией, ограничительная тактика приводит к сокращению осложнений на 35% и должна быть рекомендована в качестве предпочтительной.

Мониторинг перфузии тканей является важным критерием в выборе стратегии управления периоперационной артериальной гипотонией. Оценка перфузии тканей включала клиническую оценку, а также такие биомаркеры перфузии тканей, как сывороточный лактат и насыщение кислородом центральной венозной крови [169].

Проспективные рандомизированные исследования, проведенные N.J. Ekbäl et al. (2013), подтверждают, что терапия даст положительный результат, если упреждающее или раннее лечение направлено на поддержание или восстановление адекватной перфузии тканей. Тем не менее, конечные точки лечения остаются противоречивыми в значительной степени из-за трудностей с определением того, что является «оптимальным».

При исследовании пациентов, перенесших расширенную анатомическую резекцию легких, частота и тяжесть осложнений были выше во второй группе, где для коррекции периперационной артериальной гипотонии применяли волемическую нагрузку в сочетании с вазопрессорами.

Сатурация смешанной венозной крови ( $SvO_2$ ), взятой из верхней полой вены, отражает выделение кислорода в основном из верхней части тела. Разумеется, данный показатель не может автоматически заменить такую величину, как насыщение смешанной венозной крови кислородом, забранной из легочной артерии ( $ScvO_2$ ), так как соотношение между ними может меняться при различных патологических состояниях [283, 310]. Однако для большинства пациентов с плановым хирургическим вмешательством  $ScvO_2$  будет меняться в зависимости от  $SvO_2$ , а катетеризация легочной артерии редко показана в торакальной хирургии. По нашему мнению, величина  $SvO_2$  может быть полезным физиологическим индикатором при проведении дополнительной волемической нагрузки с целью коррекции периперационной артериальной гипотонии.

Недавние систематические обзоры и метаанализы показали, что все усилия направлены на улучшение оксигенации тканей, именно поэтому крайне важно следить за балансом между доставкой и потреблением кислорода. Для этой цели анализ газов центральной венозной крови является легкодоступным инструментом в повседневной клинической практике. Но, по данным Z. Molnár и M. Nemeth (2017), интерпретация насыщения кислородом центральной венозной крови требует тщательной оценки ряда физиологических и патофизиологических обстоятельств.



В случае развития недостаточности кровообращения, одним из признаков которой является артериальная гипотония, конечной целью должно быть повышение оксигенации и перфузии тканей, а также улучшение функции органов. Тем не менее, между объемным увеличением и восстановлением нормальной перфузии органов должно пройти несколько этапов. Данное обстоятельство позволяет найти объяснение, почему введение жидкости в конечном итоге оказалось неэффективным [244].

Волемическая нагрузка проводится для повышения среднего системного артериального давления, напрямую зависимо от давления в правом предсердии, которое обусловлено венозным возвратом, но капиллярная утечка или вазодилатация у пациентов в критическом состоянии приводят к потере жидкой части крови в интерстициальное пространство с дальнейшим сохранением гиповолемии и гипоперфузии внутренних органов [62, 164].

Большинство исследований для оценки адекватной тканевой перфузии определяют значение  $SvO_2$  более 70%, при этом дефицит внутрисосудистого объема в 100 мл соответствует снижению  $SvO_2$  на 1% [191, 304]. A. Donati et al. (2007) при проведении расширенного оперативного вмешательства у пациентов с высоким риском использовали как волемическую, так и инотропную поддержку, чтобы получить коэффициент экстракции кислорода, соответствующий 73%  $SvO_2$ . Поскольку объем введенной жидкости в группах был одинаковым, применение добутамина в группе вмешательства, возможно, имело решающее значение для снижения частоты органной дисфункции с 30 до 12%. Величина  $SvO_2$  ниже 73% predisposed к послеоперационным осложнениям, и авторы рекомендовали проведение проспективных исследований с использованием уровня  $SvO_2$  в качестве терапевтической цели.

В нашем исследовании нормальные показатели  $SvO_2$  достигались у пациентов обеих групп, что свидетельствовало об отсутствии необходимости коррекции периоперационной артериальной гипотонии инфузионной терапией. Результаты, полученные в нашей работе, согласуются с мнением авторов о том, что у торакальных пациентов большой объем интраоперационной инфузионной

нагрузки приводит к более низкому показателю  $SvO_2$  с развитием впоследствии послеоперационной ОДН [34, 338].

Еще один ценный биомаркер перфузии тканей – сывороточный лактат, который является конечным продуктом анаэробного гликолиза [151]. Уровень лактата в сыворотке увеличивается при состояниях клеточной гипоксии или низкой периферической перфузии, а также считается суррогатом клеточной перфузии. Гипоксия тканей и лактоацидоз могут возникнуть в результате неадекватного кровоснабжения тканей при гиповолемическом состоянии. Данное состояние, связанное с уменьшением внутрисосудистого объема и/или артериальной гипотонией, может быть результатом обширного хирургического вмешательства и требует своевременной коррекции для нормализации уровня сывороточного лактата и, соответственно, полноценного питания тканей [65, 112].

В исследованиях, проведенных К. Holte et al. (2007), после операции внутривенные инфузии жидкости не применялись, а потребность в жидкости регулировалась пероральным приемом. Конечной точкой вышеперечисленных исследований являлась оптимизация гемодинамики и уровня лактата, который демонстрировался как один из ценных маркеров недостаточной доставки кислорода.

Оптимальное управление периоперационным уровнем артериального давления показано в обзорной работе L. Lonjaret et al. (2014), где периоперационная гипотония корригировалась в соответствии с ее причиной. По мнению авторов, в связи с этим крайне важно определить составляющие патофизиологического процесса, способствующие периоперационной гипотонии, такие как: действие анестетиков, гиповолемия при кровопотере, эффект ИВЛ, анафилактические реакции и патология сердца. При отсутствии клинических и лабораторных признаков гиповолемии препаратами выбора коррекции гипотонии в данном случае являются вазопрессоры. Наше исследование согласуется с вышеуказанными авторами, где показано, что инфузионная терапия не приводит к более ранней коррекции артериальной гипотонии, а длительность вазопрессорной поддержки остается одинаковой в группах.

Веноартериальная разница по диоксиду углерода ( $\Delta PvCO_2 - PaCO_2$ ) является еще одним параметром, который может использоваться для оценки перфузии тканей, поэтому его определение может быть полезным для пациентов с артериальной гипотонией [229]. В работе J. Mallat et al. (2016) показано, что перепад парциального давления диоксида углерода пропорционален выработке диоксида углерода и обратно пропорционален сердечному выбросу. В исследовании E. Futier et al. (2010) продемонстрировано, что послеоперационное определение  $\Delta PvCO_2 - PaCO_2$  позволяет оценить нарушения даже в тех случаях, когда такие маркеры тканевой перфузии, как величина  $SvO_2$  и уровень сывороточного лактата, остаются в пределах референсных значений.

A. Kara et al. (2016) и O. Abou-Arab et al. (2018) проводили оценку веноартериальной разницы по диоксиду углерода у пациентов с септическим шоком. Авторами показано, что сепсис связан с нарушением регуляции микроциркуляции, т.е. снижением и/или отсутствием капиллярного кровотока либо его прерывистым характером, повышенной гетерогенностью индекса перфузии, артериовенозным шунтированием и клеточной гипоксией. Кроме того, по мнению авторов, у пациентов, подвергающихся плановым расширенным операциям без кровопотери, периоперационная артериальная гипотония обусловлена иными механизмами, что может направлять терапевтическую коррекцию возникшего осложнения в сторону использования вазопрессоров, предотвращая перегрузку пациента жидкостью из-за псевдонормализации соотношения веноартериальной разницы по диоксиду углерода. Именно поэтому в нашем исследовании коррекция артериальной гипотонии у пациентов первой группы проводилась только с использованием вазопрессоров.

Таким образом, при коррекции периоперационной артериальной гипотонии кристаллоидными растворами у торакальных пациентов, способных к энтеральному приему жидкости, частота пневмонии, РДС и эпизодов ФП, а также тяжесть послеоперационных осложнений (IIIa, IV и V по классификации Clavien – Dindo) увеличиваются. Длительность вазопрессорной поддержки и частота

случаев острого почечного повреждения без и на фоне коррекции периоперационной гипотонии кристаллоидными растворами не различаются.

### 3.2. Взаимосвязь волемической поддержки с развитием послеоперационной острой дыхательной недостаточности

С целью определения взаимосвязи скорости и объема инфузии во время операции с развитием послеоперационной ОДН был проведен анализ медицинских карт 416 пациентов с диагнозом «рак легкого», которым были выполнены торакальные операции. 44 пациента (10,6%) были исключены из выборки по причине повышенного риска развития послеоперационной ОДН, так как относились к старческому возрасту ( $\geq 75$  лет) и имели сопутствующие кардиологические заболевания (ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения II и выше функционального класса, нарушения проводимости сердца), ожирение ( $\text{ИМТ} > 28 \text{ кг/м}^2$ ), а также развившиеся осложнения (массивное кровотечение, несостоятельность культи бронха, эмпиема или системная инфекция). В зависимости от наличия или отсутствия послеоперационной ОДН, больные были разделены на две группы. Демографические данные пациентов обеих групп представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Демографические данные и объем операций у обследованных пациентов ( $M \pm \sigma$ )

Характеристики	послеоперационная ОДН		p критерий Стьюдента
	есть (n = 53)	нет (n = 319)	
Возраст (г.)	$61,2 \pm 12,22$	$59,7 \pm 11,27$	$> 0,05$
Пол (м/ж)	55/19	233/109	$> 0,05$
Масса тела	$74,5 \pm 11,91$	$74,1 \pm 13,82$	$> 0,05$
Время операции (мин.)	$153,5 \pm 10,21$	$149,5 \pm 11,18$	$> 0,05$
Объем резекции легкого			
Расширенная лобэктомия (n/%)	48/90,6	253/79,3	$> 0,05$
Расширенная пневмонэктомия справа (n/%)	2/3,8	35/10,9	$> 0,05$
Расширенная пневмонэктомия слева (n/%)	3/5,7	31/9,7	$> 0,05$

Продолжительность анестезии и кровопотеря в группах были сопоставимы. Также не обнаружено значимых различий в частоте развития послеоперационной ОДН между пациентами, которым выполняли лобэктомии или пневмонэктомии.

У 96 (25,8%) пациентов скорость интраоперационной инфузии составляла более 5 мл/кг×ч, что было обусловлено сочетанием таких факторов, как более низкий темп диуреза и большая продолжительность операции. В операционном периоде 29 (7,8%) пациентов получали вазопрессорную поддержку норадреналином (до 0,5 мкг/кг×мин), что совпало с действиями хирурга на структурах корня легкого и давлением на органы средостения. У 53 пациентов развилась послеоперационная ОДН, проявившаяся снижением индекса оксигенации и легочной инфильтрацией, подтвержденной рентгенографически. Все эти пациенты получали инфузионную поддержку в объеме более 5 мл/кг/ч (6 мл/кг×ч – 16 пациентов; 7 мл/кг×ч – 17 пациентов; 8 мл/кг×ч – 20 пациентов). У всех 53 пациентов отмечался положительный суточный водный баланс.

6 (11,3%) больных умерли в результате присоединившейся в последующем пневмонии и сепсиса, у двух из них развилась несостоятельность культи бронха, эмпиема и сепсис, приведшие к летальному исходу, несмотря на повторные операции.

Характеристика межгрупповых различий изучаемых показателей представлена в Таблице 11.

Пациенты с послеоперационной ОДН значительно дольше находились на стационарном лечении, смертность у них также оказалась значимо выше (Таблица 11).

Таблица 11 – Межгрупповые различия у больных обследованных групп ( $M \pm \sigma$ )

Характеристики	послеоперационная ОДН		p
	Есть (n = 53)	Нет (n = 319)	
Объем интраоперационной инфузии (мл/кг)	15,3±1,28	8,8 ± 1,14	< 0,01*
Скорость интраоперационной инфузии (мл/кг/ч)	5,9 ± 1,49	3,5 ± 1,41	< 0,01*
Операционная кровопотеря (мл)	284,1 ± 22,17	279,2 ± 25,44	> 0,05*
Интраоперационный диурез мл/кг/ч	0,7 ± 0,22	0,6 ± 0,21	> 0,05*
Вазопрессорная поддержка (n/%)	4/7,5	25/7,8	> 0,05**
Скорость инфузии жидкости в п/периоде 48 ч. (мл/кг×ч)	0,37 ± 0,2	0,15 ± 0,15	< 0,05*
Суточный баланс жидкости в первые 48 ч. (мл/кг)	9,7 ± 4,94	2,5 ± 3,83	< 0,01*
Скорость суточного диуреза в первые 48 ч. (мл/кг×ч)	0,7 ± 0,22	1,2 ± 0,31	< 0,05*
Продолжительность пребывания в стационаре (дни)	17,6 ± 5,51	9,4 ± 3,2	< 0,01*
Госпитальная смертность (n/ %)	6/ 11,3%	0	< 0,01**

\*p – по критерию Манна – Уитни.

\*\* – по критерию Пирсона  $\chi^2$  (p25–p75).

Во время операции выявлена прямая сильная корреляционная связь ( $r = 0,915697$ ) между скоростью инфузии и частотой послеоперационной ОДН. Индекс оксигенации, в зависимости от скорости инфузии в операционном периоде, представлен на Рисунке 2.

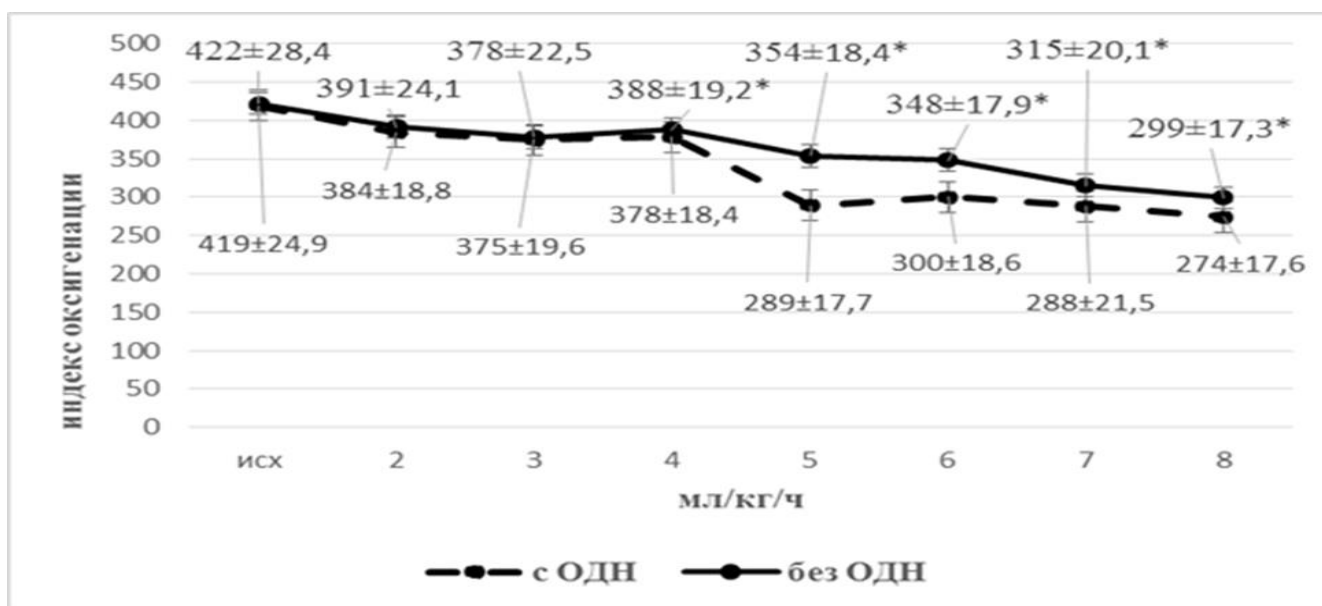


Рисунок 2 – Динамика индекса оксигенации в зависимости от скорости инфузии у пациентов с острой дыхательной недостаточностью (n = 53) и без нее (n = 319).

\* p < 0,05 по критерию Манна – Уитни.

Динамика индекса оксигенации в течение 48 часов после операции у пациентов обеих групп представлена на Рисунке 3.

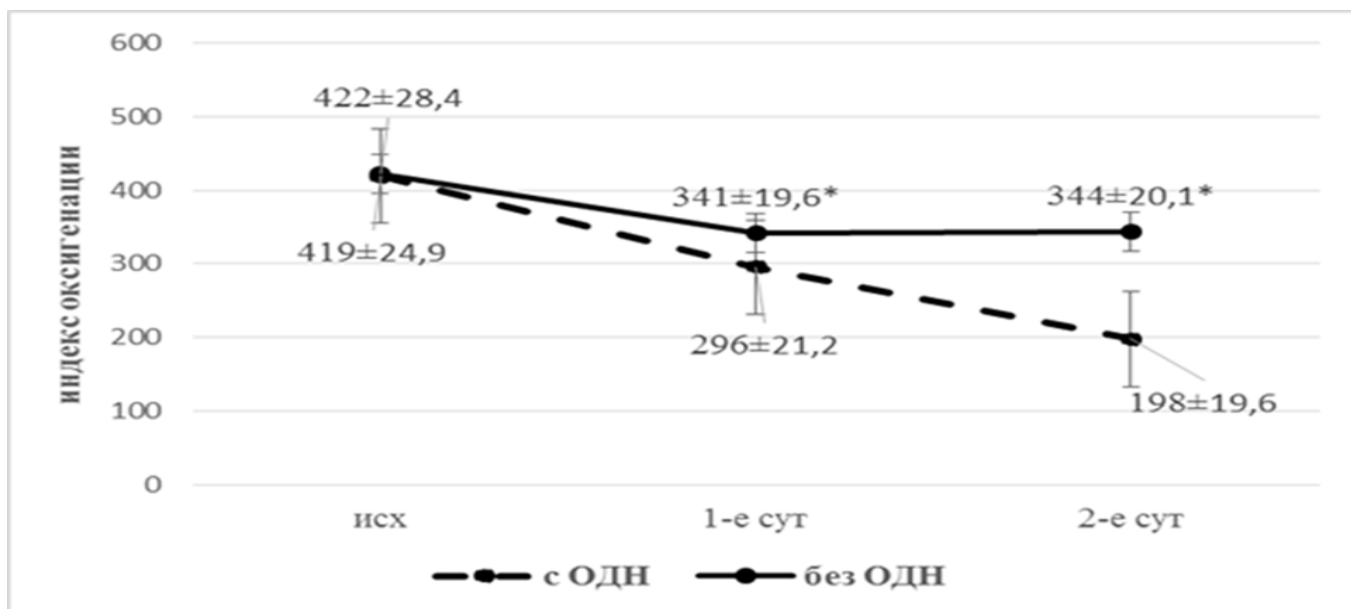


Рисунок 3 – Динамика индекса оксигенации у пациентов с острой дыхательной недостаточностью и без нее.

\*p ≤ 0,05 по критерию Манна – Уитни.

Из полученных результатов следует, что скорость инфузии более 5 мл/кг×ч и «положительный» суточный баланс жидкости в ближайшем послеоперационном периоде являются значимыми предикторами снижения индекса оксигенации и риска развития интерстициального отека легких. Кроме того, насыщение кислородом смешанной венозной крови ( $SvO_2$ ) в операционном периоде оказалось достоверно ниже у пациентов с развившейся впоследствии послеоперационной ОДН (Рисунок 4). В послеоперационном периоде различия возросли.

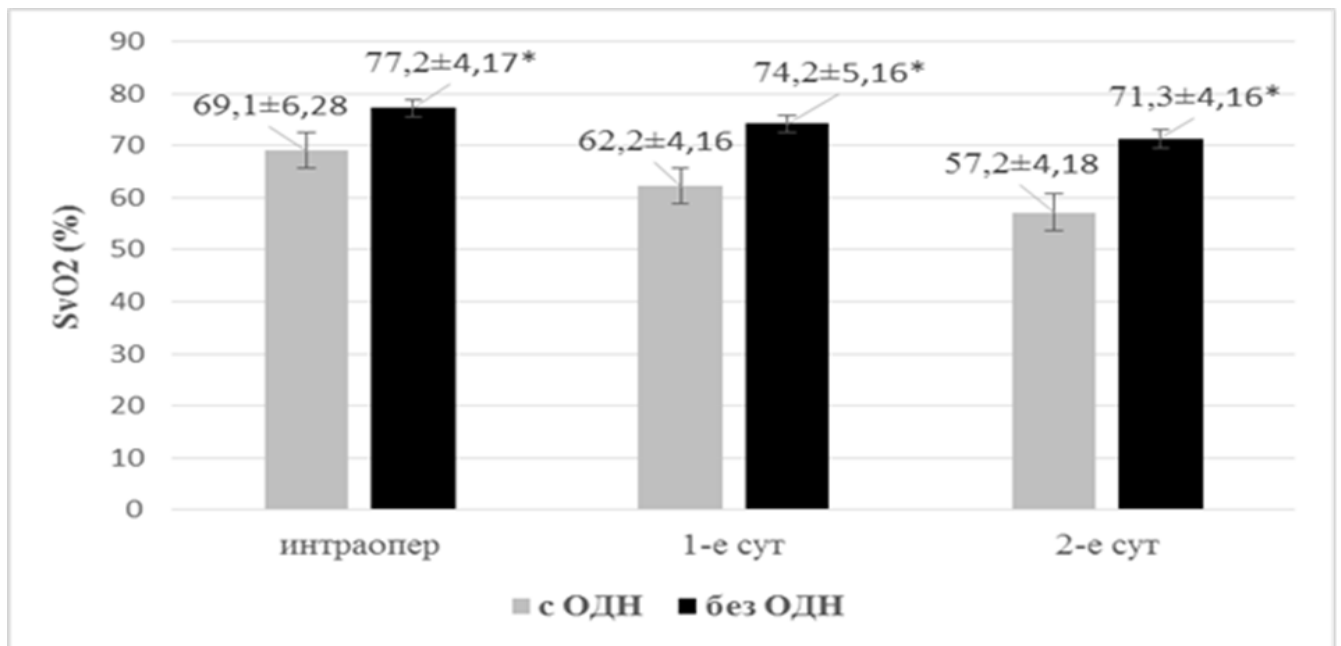


Рисунок 4 – Периоперационная  $SvO_2$  (%) у пациентов с послеоперационной острой дыхательной недостаточностью ( $n = 53$ ) и без острой дыхательной недостаточности ( $n = 319$ ).

\*  $p < 0,05$  по критерию Манна-Уитни.

Как в отечественных, так и в зарубежных литературных источниках данные о влиянии периоперационной инфузионной терапии на возникновение послеоперационной ОДН на сегодняшний день единичны [92].

Так, в исследовании Н.Р. Wiedemann et al. (2006) показано, что при ограничительной стратегии инфузионной терапии пациенты имели более низкий кумулятивный баланс жидкости, более высокий индекс оксигенации и меньшую



продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по сравнению с больными, к которым применялась либеральная стратегия. В работах I. Matot et al. (2013) и M.K. Arslantas et al. (2015) продемонстрировано влияние чрезмерного введения солевых растворов на повышение риска развития респираторных осложнений у торакальных пациентов.

R.A. Zeldin et al. (1984), определяя скорость и объем инфузионной терапии, предположили, что чрезмерное периоперационное введение жидкости может способствовать развитию повреждения легких после пневмонэктомии. В исследовании обращалось внимание на то, что чрезмерная инфузия и высокое инспираторное давление оказались независимыми факторами риска развития послеоперационной ОДН.

Полученные нами результаты согласуются с исследованиями представленных авторов. Дыхательная недостаточность со снижением индекса оксигенации развивалась статистически значимо чаще ( $p=0,03$ ), что подтверждает правильность коррекции артериальной гипотонии у данной категории пациентов применением вазопрессоров без дополнительной инфузионной нагрузки.

Показатели индекса оксигенации в нашем исследовании в течение первых 2 суток сопоставимы с результатами, полученными в работах М.А. Выжигиной с соавт. (2013), J.M. Tarbell (2010) и L.B. Ware et al. (2010), где показано, что увеличение скорости внутривенной инфузии и положительный водный баланс приводят к снижению индекса оксигенации. Авторами установлено, что сведение к минимуму гидростатического давления в легочных капиллярах имеет первостепенное значение в торакальной хирургии. Легкие у такой категории пациентов в большей степени подвержены развитию интерстициального и альвеолярного отека из-за исходно существующих хронических заболеваний, пневмоний и ателектазов легочной паренхимы, из-за обструкции бронхиального дерева опухолью в дополнение к пагубному влиянию однологочной вентиляции и прямых манипуляций с легкими со стороны хирурга.

Действительно, хирургическая травма, ишемия/реперфузия, воздействие продуктов крови, быстрая инфузия жидкости, а также баро- и волюмотравма,

связанные с механической вентиляцией, могут повредить гликокаликс и эпителиальный слой альвеолярных клеток, а также сурфактант и привести к острому повреждению легких с развитием послеоперационной ОДН [5, 327, 348].

Нет единого мнения о том, как определять и оценивать развившиеся послеоперационные осложнения, что значительно затрудняет оценку хирургических процедур. Из-за отсутствия единой классификации крайне сложно интерпретировать различные послеоперационные осложнения. В 1992 г. P.A. Clavien et al. создали простую и выполнимую систему оценок для всех типов послеоперационных осложнений. Помнению J. Zhou et al. (2015), C. Torrecilla et al. (2015) и Y. Nevo et al. (2018), представленная система характеризуется последовательной, ориентированной на терапию четырехуровневой степенью тяжести. В 2004 г. эта методология подверглась пересмотру, что привело к разработке новой, пятиуровневой системы классификации с целью представления объективного и воспроизводимого метода для фиксации осложнений после оперативного вмешательства [127]. Именно поэтому в нашем исследовании предложенная система была применена для ретроспективной классификации послеоперационных осложнений и систематического выявления факторов риска при проведении периоперационной инфузионной терапии у онкоторакальных пациентов.

После лобэктомии осложнения II степени составили 57,1%, при этом длительный сброс воздуха был наиболее распространенным (32,4%). Осложнения IIIa степени наблюдались в 20,1% случаев у пациентов, которым требовалось проведение санационных фибробронхоскопий. Осложнения IIIb степени развились у 13,6% пациентов, которым потребовалось повторное оперативное вмешательство. В общей сложности 4 (2,6%) случая смерти произошли у больных, перенесших анатомическую резекцию легких из-за дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде, вызванной несостоятельностью культи бронха с развитием эмпиемы плевры, сепсиса либо из-за развития ТЭЛА.

Частота и характер зафиксированных нами осложнений совпадают с исследованиями T. Glatz et al. (2017), которые с 1996 по 2014 г. провели ретроспективный анализ 335 пациентов. У 75% больных развилось по крайней мере одно послеоперационное осложнение в соответствии с классификацией Clavien – Dindo, связанное с периоперационной инфузионной терапией. Большинство осложнений было со стороны респираторной системы, но, что интересно, ТЭЛА стала единственным осложнением, зарегистрированным исключительно в группе с ограниченным балансом жидкости (8 случаев против 1,  $p = 0,018$ ). В обзоре P. Myles et al. (2017) на анализе 25 статей был сделан вывод о повышенном риске развития осложнений при избыточном введении жидкости и предложено переходить на пероральный прием жидкости как можно быстрее. Указанные результаты соответствуют полученным нами данным, где показано, что у пациентов первой группы частота и тяжесть послеоперационных осложнений были достоверно ниже.

Большое значение придается развитию такого нередкого осложнения после обширных оперативных вмешательств, как ОПП [293]. До недавнего времени считалось, что адекватная инфузионная терапия может снизить риск его развития [205]. Однако N. Salahuddin et al. (2017) в своих исследованиях отметили возможное негативное влияние инфузионной терапии на почечный кровоток, прежде всего связывая это с отеком интерстиция и паренхимы почки в пределах неизменного объема почечной капсулы, что приводит к снижению почечной перфузии и фильтрации.

Результаты нашей работы о том, что ограничительная стратегия периоперационной инфузионной терапии не выявила различий в группах по развитию ОПП, сопоставимы с выводами исследования A.N. Chowdhury et al. (2012), согласно которым даже у здорового человека при инфузии кристаллоидных растворов объем почек будет увеличиваться за счет интерстициального отека.

В нашем исследовании обращает на себя внимание тот факт, что внутривенное введение жидкости способствовало достоверно ( $p = 0,04$ ) более

низкому уровню диуреза в первые 24 часа, что полностью согласуется с работой X. Ding et al. (2017), в которой продемонстрировано, что при волемической нагрузке с учетом капиллярной утечки у пациентов после обширных оперативных вмешательств задержка внутривнутрипочечной жидкости и, соответственно, интерстициальный отек почечной паренхимы могут стать более выраженными. Интерстициальный отек будет препятствовать поступательному артериальному кровотоку, а также венозному возврату и лимфодренажу, приводить к нарушению оксигенации тканей, ОПП и дальнейшему ухудшению застойных явлений, создавая порочный круг.

Таким образом, уменьшение количества вводимой жидкости для минимизации гидростатического давления в легочных капиллярах имеет первостепенное значение у пациентов, подвергающихся расширенной анатомической резекции легкого. Легкие торакальных пациентов склонны к развитию интерстициального и альвеолярного отека с учетом ранее существовавших хронических заболеваний, недавней пневмонии или ателектаза, в дополнение к вредным эффектам однологочной вентиляции и прямым манипуляциям хирурга. Кроме того, выполняемая лимфодиссекция может значительно снизить дренаж введенной жидкости и, следовательно, усугубить отек легких с его драматическими последствиями для газообмена.

Итогом этого фрагмента исследования явилось установление прямой и сильной ( $r = 0,915697$ ) корреляционной связи между скоростью инфузии во время операции и частотой послеоперационной ОДН. При скорости инфузии в периоперационном периоде до 5 мл/кг×ч риск развития послеоперационной ОДН и продолжительность госпитализации уменьшаются, а смертность снижается с 11,3 до 0%. Темп инфузии более 5 мл/кг×ч, положительный водный баланс, снижение сатурации смешанной венозной крови кислородом и индекса оксигенации в периоперационном периоде – факторы риска развития послеоперационной ОДН.

У пациентов при общей анестезии после обширных хирургических процедур часто наблюдается интраоперационная артериальная гипотония.

Артериальная гипотония, вторичная по отношению к гиповолемии, является распространенной ситуацией у пациентов при выполнении расширенных онкоторакальных операций. Многие из факторов, провоцирующих развитие артериальной гипотонии, могут быть скорректированы лечащим анестезиологом, но для того, чтобы сделать это должным образом, требуется мониторинг большого количества гемодинамических показателей.

Возможным осложнением коррекции артериальной гипотонии объемной инфузионной нагрузкой у торакальных пациентов является послеоперационная ОДН. Наши данные показали, что при выполнении плановой торакальной операции без кровопотери внутривенная инфузия кристаллоидных растворов не должна превышать  $4 \text{ мл/кг} \times \text{ч}$  в интраоперационном периоде и не должна использоваться в после операции, а коррекцию артериального давления целесообразно осуществлять титрованием дозы норадреналина.

## ГЛАВА 4

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ВНУТРИВЕННОЙ ИНФУЗИИ ЛИДОКАИНА В КОМПЛЕКСЕ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ТОРАКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ

С целью оценки эффективности и безопасности периоперационной внутривенной инфузии лидокаина обследовано 90 пациентов, которым была выполнена лобэктомия видеоассистированным торакоскопическим методом.

Пациенты были разделены на три сопоставимые по своим характеристикам группы в зависимости от метода периоперационного обезболивания (Таблица 12). В первой группе ( $n = 30$ ) для обезболивания использовалась внутривенная инфузия лидокаина, во второй группе ( $n = 30$ ) – наркотические анальгетики, в третьей группе ( $n = 30$ ) применялась эпидуральная анальгезия ропивакаином.

Таблица 12 – Характеристики обследованных пациентов

Характеристика пациентов	1-я группа $n = 30$	2-я группа $n = 30$	3-я группа $n=30$	p (t-критерий Стьюдента)
Возраст (г.)	$58,1 \pm 9,22$	$58,7 \pm 10,27$	$57,9 \pm 8,98$	$> 0,05$
Пол (м/ж)	21/9	20/10	18/12	$> 0,05$
Масса тела (кг)	$76,5 \pm 11,52$	$74,8 \pm 12,62$	$77,5 \pm 12,52$	$> 0,05$
ASA (II/III)	22/8	26/4	25/5	$> 0,05$
Длительность операции (мин.)	$149,9 \pm 11,23$	$149,8 \pm 11,11$	$150,3 \pm 10,23$	$>0,05$

В связи с развившейся артериальной гипотонией во время интраоперационного периода (на этапе действий хирурга на структурах корня легкого) 9 (30%) пациентам первой группы, 12 (40%) пациентам второй группы и 9 (30%) пациентам третьей группы проводили инотропную поддержку норадреналином (до  $0,5 \text{ мкг/кг} \times \text{мин}$ ). Возникновение артериальной гипотонии, по всей вероятности, было связано с механическим воздействием на органы средостения.

Во время операции перфузия внутренних органов не нарушалась, о чем свидетельствовал внешний вид пациентов (сухой, розовый, теплый кожный покров) и достаточный темп диуреза. Уровень среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений во время оперативного вмешательства представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Параметры среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений во время оперативного вмешательства ( $M \pm \sigma$ )

Показатели	Группы	Этапы исследования			
		Исходно	После разреза	После удаления препарата	После экстубации трахеи
САД, мм рт. ст.	1	$69 \pm 6,1$	$65 \pm 4,8$	$66 \pm 8,1$	$70,3 \pm 6,22^{**}$
	2	$69 \pm 6,2$	$79 \pm 7,2^*$	$72 \pm 8,1$	$88,4 \pm 7,11^*$
	3	$68 \pm 7,1$	$66 \pm 5,1$	$64 \pm 8,4$	$79,2 \pm 7,44^*$
ЧСС, уд/мин	1	$79 \pm 6,9$	$58 \pm 3,8$	$61 \pm 4,1$	$72,1 \pm 4,81$
	2	$80 \pm 7,4$	$72 \pm 5,4^*$	$78 \pm 6,1$	$94,3 \pm 9,31^*$
	3	$81 \pm 7,3$	$54 \pm 4,2$	$55 \pm 7,4$	$90,2 \pm 3,81^*$

\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями (по критерию Фридмана).

\*\*  $p < 0,05$  по сравнению со 2 и 3 группами (по критерию Краскела – Уоллиса).

Средняя концентрация лидокаина в крови через 15 мин. после болюсного введения составляла  $3,9 \pm 0,41$  мкг/мл, через 24 ч. после операции –  $1,9 \pm 0,62$  мкг/мл. Клинических проявлений системной токсичности местных анестетиков не зарегистрировано. Ни один пациент не сообщал о таких жалобах, как металлический привкус во рту, онемение вокруг рта, нарушение зрения.

Во 2-й и 3-й группах при пробуждении пациентов отмечался выраженный прирост ЧСС и САД, что обусловлено реакцией больных на эндобронхиальную трубку. У пациентов 1-й группы прессорная реакция на экстубацию была выражена существенно меньше.

Экстубация трахеи у всех пациентов осуществлялась в отделении анестезиологии и реанимации (ОАР). Время экстубации трахеи у пациентов первой группы было достоверно большим ( $p < 0,05$ ), по сравнению со второй и третьей группами. Графически время экстубации трахеи у пациентов представлено на Рисунке 5.

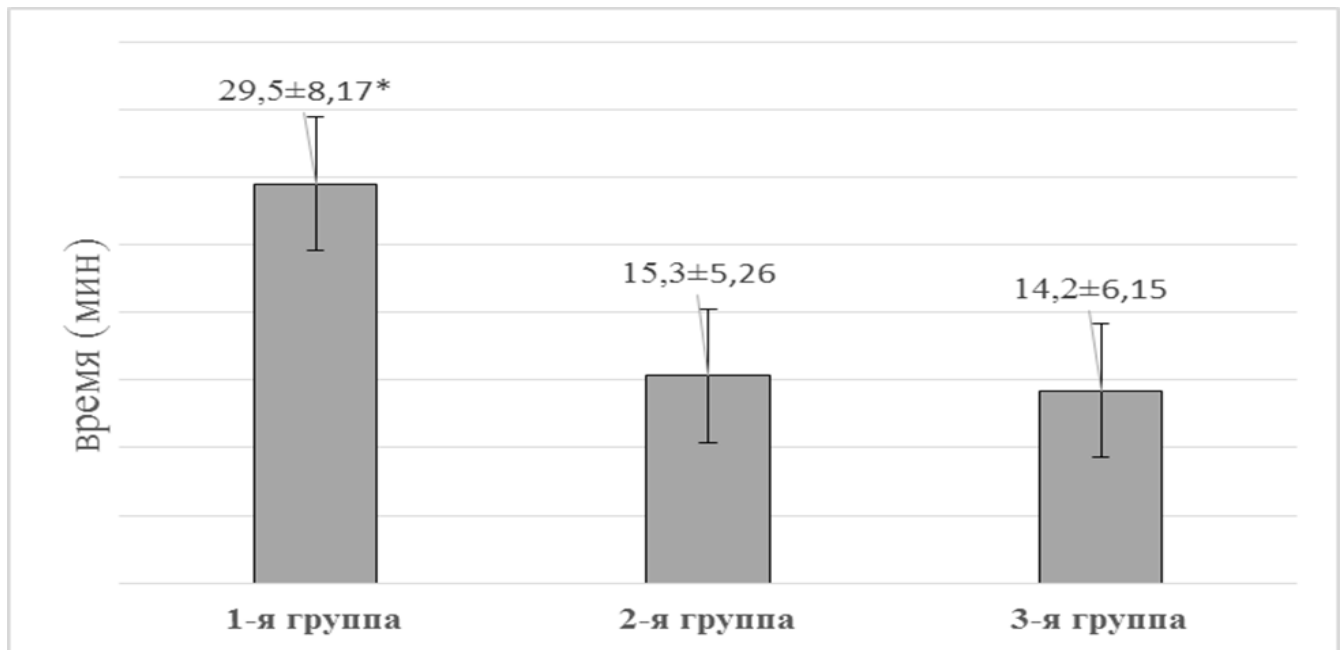


Рисунок 5 – Время экстубации трахеи.

\*  $p < 0,05$  по сравнению со 2 и 3 группами (по критерию Краскела – Уоллиса).

Время безболевого периода было более длительным в 1-й и 3-й группах –  $60,97 \pm 18,05$  мин. и  $96,3 \pm 15,12$  мин. соответственно, по сравнению со 2-й группой, где этот показатель составил  $35,73 \pm 7,46$  мин.

Динамика интенсивности болевого синдрома в первые сутки послеоперационного периода представлена на Рисунке 6. В среднем его интенсивность в течение первых суток составляла: в 1-й группе –  $4,2 \pm 0,65$  балла по ВАШ, во 2-й группе –  $7,1 \pm 0,82$  балла по ВАШ, в 3-й группе –  $1,9 \pm 0,57$  балла по ВАШ. Интенсивность боли в состоянии покоя и при движении были значительно ниже в группе с эпидуральной анальгезией и группе лидокаина по сравнению с группой, где использовались наркотические анальгетики.



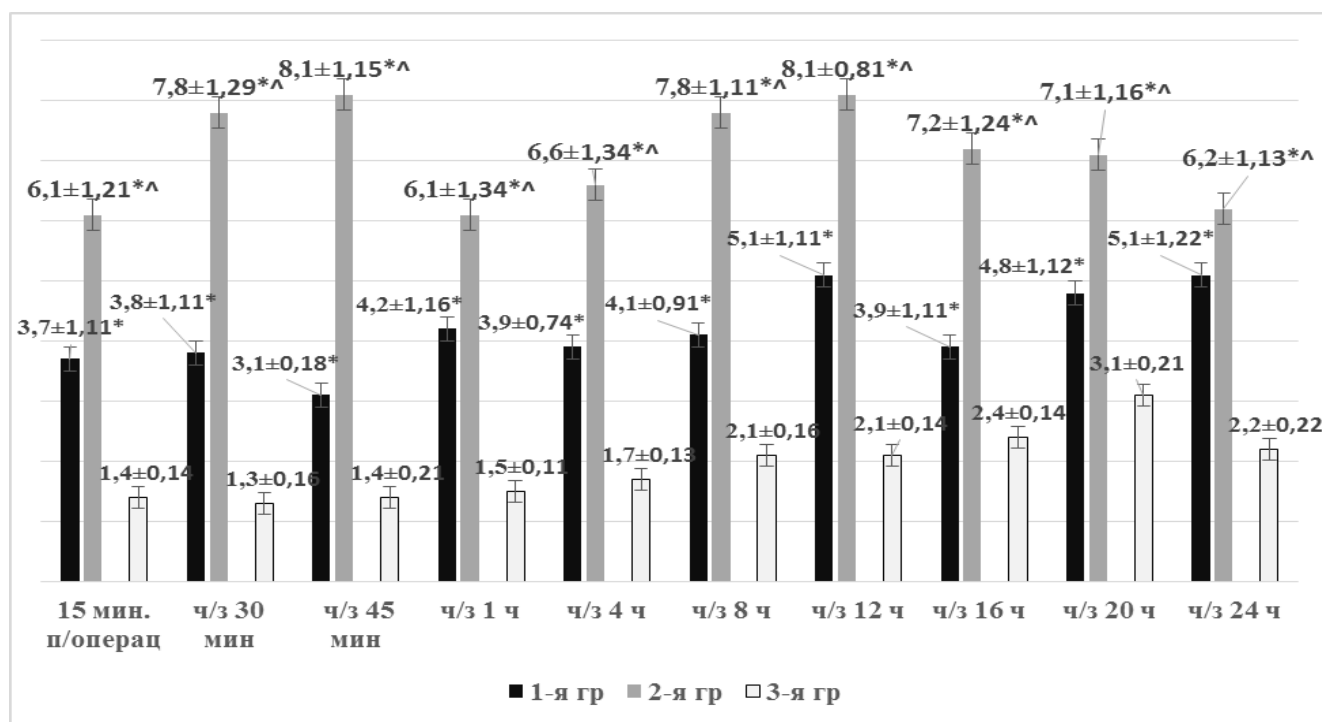


Рисунок 6 – Динамика интенсивности болевого синдрома по ВАШ в первые сутки послеоперационного периода ( $M \pm \sigma$ ).

\*  $p < 0,05$  межгрупповые различия (по критерию Краскела – Уоллиса).

^  $p < 0,05$  различия между 1 и 2 группами (по критерию Манна – Уитни).

Потребность в наркотических анальгетиках (трамадоле и промедоле) в первые сутки после операции у пациентов отображена на Рисунке 7.

Общая послеоперационная потребность в промедоле была значительно ниже в группах эпидуральной анальгезии и группе лидокаина:  $30,1 \pm 2,25$  и  $51,1 \pm 9,16$  мг против  $122,2 \pm 14,18$  мг соответственно. Потребность в трамадоле у пациентов 1-й группы была выше по сравнению со 2-й и 3-й группами ( $450,2 \pm 21,21$ ;  $100,2 \pm 12,24$ ;  $324,2 \pm 22,66$  мг соответственно).

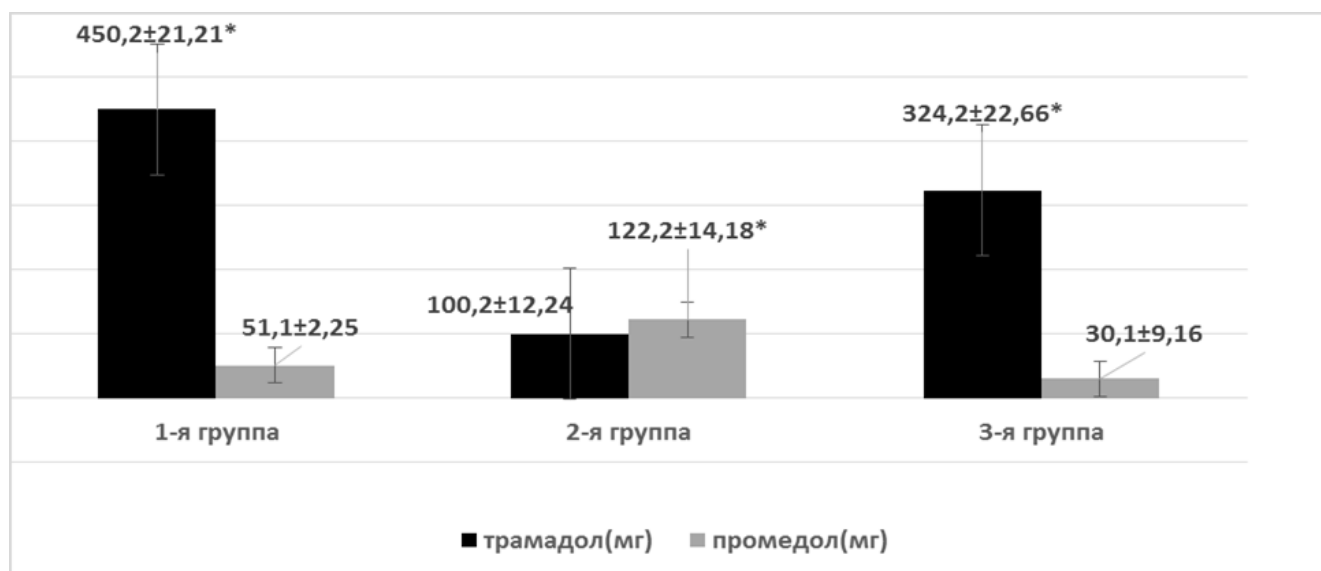


Рисунок 7– Послеоперационная потребность (мг) в наркотических анальгетиках в первые сутки.

\*  $p < 0,05$  межгрупповые различия (по критерию Краскела – Уоллиса).

В послеоперационном периоде отмечалась достоверно более низкая частота развития синдрома ПОТР: в 1-й группе – у 1 (3,3%) пациентки, в 3-й группе – 4 (13,3%) больных (двое мужчин и двое женщин) и во 2-й группе – 7 (23,3%) пациентов (4 женщины и 3 мужчин) ( $p < 0,05$  по критерию Краскела– Уоллиса).

При сборе анамнеза до операции ни у одного пациента с развившимся синдромом ПОТР ранее таких состояний не выявлено. Необходимость в проведении санационной ФБС отмечалась у 2 (6,7%) пациентов 1-й группы и 5 (16,7%) пациентов 2-й группы (Рисунок 8). У пациентов 3-й группы показания к выполнению санационной ФБС отсутствовали.

Основным результатом этого фрагмента исследования стало доказательство того, что внутривенная инфузия лидокаина после операции являлась безопасной и эффективной.

В нашем исследовании ни один пациент не имел симптомов, указывающих на токсичность лидокаина, так как при внутривенном болюсном введении препарата его концентрация измерялась во время процедуры и через сутки после непрерывной внутривенной инфузии.

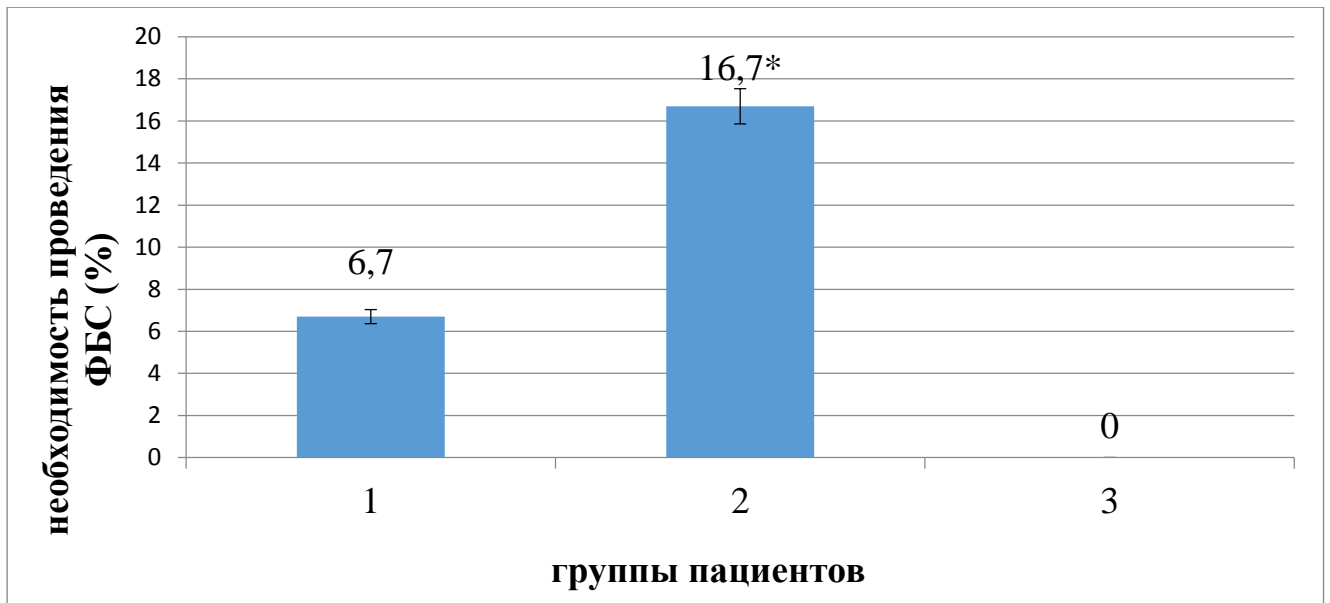


Рисунок 8 – Частота фибробронхоскопии, выполненной в раннем послеоперационном периоде.

\* $p \leq 0,05$  критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Лабораторный результат концентрации лидокаина в сыворотке доступен только в течение трех дней, что ограничивает использование полученных данных в клинической практике. Поэтому при подозрении на ранние признаки токсичности инфузия немедленно прекращается. В качестве дополнительной меры предосторожности отделение располагает 20%-й жировой эмульсией, которая в случае крайней необходимости вводится пациенту парентерально.

В 1954 г. описана 1 тыс. пациентов, которым лидокаин вводился внутривенно в дозе до 750 мг/ч [110]. Только у трех пациентов развились судороги, причем концентрация лидокаина в плазме не определялась. Авторы пришли к выводу, что их методика интраоперационной анальгезии была безопасной и эффективной.

Терапевтические и токсические уровни концентрации лидокаина в плазме крови описаны в работе F. Foldes et al. (1960). Авторы вводили внутривенные болюсы лидокаина 12 соматически здоровым добровольцам и измеряли уровень его концентрации в крови. При этом 2 добровольцев отмечались судороги. Год спустя Р. Bromage (1961) опубликовал исследование, в котором измерял

концентрацию лидокаина в плазме у 7 пациентов и соотносил ее с возникновением признаков токсичности. Авторы обоих исследований выявили, что концентрация лидокаина в плазме, превышающая 5 мкг/мл, связана с неврологической симптоматикой, а превышающая 10 мкг/мл – с гемодинамической нестабильностью.

Интересными представляются работы D.E. Becker и K.L. Reed (2012), а также N. Eire et al. (2016). Авторы сообщили, что признаки и симптомы легкой токсичности становятся очевидными при уровне лидокаина в плазме более 5 мкг/мл, начиная проявляться в виде парестезии вокруг рта, шума в ушах, невнятной речи и ощущения слабости. При превышении 10 мкг/мл у пациента могут развиваться судороги или возможна потеря сознания. При нарастании концентрации лидокаина в крови до 15 мкг/мл развивается кома, при увеличении его концентрации выше 20 мкг/мл возникают жизнеугрожающие аритмии, наступает остановка дыхания и сердца.

Исследование K. Sekimoto et al. (2017), которое проводилось на животных, показало, что доза лидокаина, необходимая для коллапса сердечно-сосудистой системы, должна в 7,1 раза превышать дозу, необходимую для инициирования судорог. Это соотношение значительно выше, если применяются другие местные анестетики (бупивакаин, ропивакаин) [30], и значительно превосходит концентрацию лидокаина в крови в нашем исследовании. То есть лидокаин с меньшей вероятностью, чем другие местные анестетики, будет провоцировать неврологические симптомы и осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, даже в случаях превышения допустимой дозы. Тем не менее введение препарата следует немедленно прекратить при подозрении на токсичность. При необходимости следует поддерживать жизненно важные функции, включая подачу кислорода, внутривенную инфузионную терапию и инотропную поддержку.

Выбор схемы введения лидокаина в нашем исследовании основан на результатах работы B.R. Swenson et al. (2010), где вводимая доза лидокаина зависела от массы тела пациента: менее 70 кг – 2 мг/мин, более 70 кг – 1 мг/мин.

По нашим данным, средняя концентрация лидокаина в крови через 15 мин после болюсного введения составляла  $3,9 \pm 0,41$  мкг/мл, через 24 ч. после операции –  $1,9 \pm 0,62$  мкг/мл, что ниже токсического предела.

При длительной внутривенной инфузии лидокаина в крови образуются его активные метаболиты – моноэтилглицилксилонид и глицилксилонид [31], которые являются более токсичными, чем исходное соединение, и за счет блокирования медленных натриевых каналов клеточной мембраны вызывают побочные эффекты. Поэтому в исследовании нами использована инфузия лидокаина только в течение первых суток, что позволяет избежать этой потенциальной проблемы. С момента реализации нашего протокола инфузии лидокаина в 2017 г. по сегодняшний день не было серьезных осложнений при его использовании. Тем не менее проводится постоянный мониторинг пациентов с помощью непрерывной пульсоксиметрии и ЭКГ.

По нашим данным, время экстубации трахеи у пациентов, получавших инфузию лидокаина, было достоверно ( $p < 0,05$ ) большим, чем у пациентов, к которым применялись наркотические анальгетики или эпидуральная анестезия. В экспериментах на животных было показано, что лидокаин снижает симпатические ответы на экстубацию трахеи [325]. Вероятной причиной снижения реакции пациентов на интубационную трубку в послеоперационном периоде является влияние лидокаина на периферические рецепторы в трахее и глотке [335]. При этом за счет депримирующего, обезболивающего и снижающего стресс-эффекта лидокаина показатели САД и ЧСС оставались стабильными, а пациенты чувствовали себя достаточно комфортно [44].

Физическая боль после торакотомии достаточно сильна и представляет собой реакцию организма на одну из самых тяжелых хирургических операций в связи с ретракцией ребер, растяжением межреберных нервов, раздражением плевры и т.д. [157]. Наши данные о снижении потребности в опиоидах после операции у пациентов группы внутривенной инфузии лидокаина согласуются с результатами работ других авторов. Так, снижение необходимости в опиоидах на фоне лидокаина показано в исследованиях G.J. Choi et al. (2016) и T.H. Kim et al.

(2013), где авторы на основании описания 58 и 34 пациентов показали значительное снижение потребления наркотических анальгетиков в раннем послеоперационном периоде при системном использовании лидокаина.

Опиатпротективная эффективность лидокаина показана при обширных вертебрологических операциях. R.A. Reynolds et al. (2013), описывая сильную боль у пациентов после операций на позвоночнике, сравнили самочувствие 25 пациентов, к которым применялся стандартный протокол обезболивания, с состоянием 62 больных, у которых он был дополнен системным введением лидокаина. Авторы продемонстрировали, что вторая группа пациентов потребляла значительно меньше опиоидов в первые сутки после операции.

В нашем исследовании также осуществлен контроль болевых ощущений и дана оценка необходимости дополнительного назначения опиоидных анальгетиков в первые 24 часа, так как именно в этот период (непосредственно после пробуждения пациента, в частности) создается основа эффективного мониторинга всего послеоперационного периода.

В абдоминальной гинекологии заслуживает внимания работа P. Grady et al. (2012), в которой на основании изучения 50 пациентов продемонстрирован опиатсберегающий эффект у группы пациентов с использованием внутривенного лидокаина. Снижение потребления наркотических анальгетиков описано в работах В.К. Baral et al. (2010) и в Кокрановском обзоре (2015), рассматривающем операции на верхнем этаже брюшной полости [211].

Большинство научных публикаций о преимуществах или недостатках внутривенной инфузии лидокаина не затрагивает торакальной хирургии. Однако полученные нами данные полностью согласуются с работой W. Cui et al. (2010) о том, что системное введение лидокаина значительно снизило потребность в опиоидах и интенсивность болевого синдрома в покое и при кашле.

Снижение потребления наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде – показатель эффективности анальгезии, что подтверждает тезис об опиатсберегающем эффекте лидокаина. Таким образом, это ведет к уменьшению количества связанных с опиатами побочных эффектов.

Вработе С. de Oliveira et al. (2010) установлено, что инфузия лидокаина значительно удлиняет время безболевого периода. Вышеприведенный обзор 45 исследований, выполненный Р. Kranke et al. (2015), показал, что при инфузии лидокаина увеличивалось время, когда пациентам не требовалось введение дополнительных анальгетиков. Значительное ( $p < 0,05$ ) увеличение времени до первого запроса анальгетика ( $9,56 \pm 2,06$  против  $1,82 \pm 0,91$  ч.) показано и в работе А. Ibrahim et al. (2018) на основании наблюдения 40 пациентов. В нашем исследовании у группы пациентов с использованием внутривенного лидокаина безболевой период также был достоверно дольше по сравнению с группой пациентов, получавших опиоидные анальгетики.

Одним из осложнений, значительно ухудшающим качество жизни пациентов, является синдром ПОТР.

Вышеупомянутый обзор 45 исследований, в двух из которых эффект периперационной инфузии лидокаина сравнивался с эпидуральной анальгезией, а в остальных – с плацебо либо отсутствием лечения, показал, что у пациентов, получавших лидокаин, наблюдалось снижение частоты возникновения ПОТР [211]. Более низкую частоту синдрома ПОТР на фоне инфузии лидокаина выявили А.С. Terkawi et al. (2016) при выполнении абдоминальных операций и вмешательств на органах таза. Аналогичные результаты показаны и в работе А. Jendoubi et al. (2017) при сравнении влияния периперационного системного введения лидокаина и кетамина на возникновение ПОТР, потребность в наркотических анальгетиках, показатели боли, качество выздоровления и появление хронической боли после открытой нефрэктомии.

Работа S. Champion et al. (2018) показала, что синдром ПОТР связан с длительностью хирургической операции и большим количеством используемых опиоидов. С.С. Apfel et al. (1999) выделяют четыре фактора риска, а именно: женский пол, наличие в анамнезе синдрома ПОТР, табакокурение и послеоперационное назначение опиоидов. В последнем случае каждый фактор способен увеличить риск возникновения этого осложнения на 20%. Результаты исследования Т. Wang et al. (2019) показали, что частота возникновения и тяжесть

синдрома ПОТР значительно ниже в группе пациентов с внутривенным введением лидокаина.

Результаты нашего исследования подтвердили выводы указанных работ и показали достоверно более низкую частоту синдрома ПОТР на фоне инфузии лидокаина: 1 (3,3%) пациент первой группы против 7 (23,3%) пациентов второй группы и 4 (13,3%) третьей группы. Достоверной межгрупповой разницы по полу у пациентов с возникшим ПОТР не выявлено.

Таким образом, уменьшение частоты возникновения синдрома ПОТР связано в первую очередь с сокращением применения опиоидных анальгетиков, а также с поддержанием гемодинамической стабильности в периоперационном периоде, уменьшением послеоперационной боли и более ранним восстановлением перистальтики кишечника.

Наши результаты сопоставимы с большинством работ, в которых показано, что снижение выраженности болевого синдрома прямо пропорционально частоте развития послеоперационных осложнений.

В представленном исследовании у пациентов, которым в послеоперационном периоде проводилась эпидуральная анальгезия, не требовалось выполнения ФБС. Известно, что за счет выраженного анальгетического эффекта эпидуральная блокада улучшает послеоперационную функцию легкого. Это подтверждено работами K.J. Ruscic et al. (2017) и S. Bialka et al. (2018). В своих рандомизированных контролируемых исследованиях авторы показали, что, по сравнению с парентеральными опиоидами, высокая грудная эпидуральная анальгезия обеспечивает лучшее обезболивание как в состоянии покоя, так и при активизации пациента. Авторы пришли к выводу, что эпидуральная блокада позволяет раньше приступить к активизации пациента и снизить риск развития респираторных осложнений.

А. Moatasem (2018) сделала вывод, что внутривенная инфузия лидокаина обеспечивает уровень послеоперационного обезболивания, сопоставимый с торакальной эпидуральной анальгезией при операциях на верхней части брюшной полости с опиатсберегающими эффектами.



О том, что такая простая манипуляция, как внутривенное введение лидокаина, может производить обезболивающий эффект, вполне сопоставимый с действием эпидуральной анальгезии, ранее сообщалось в других исследованиях, рассматривавших отдельные популяции пациентов. С.Р. Kuo et al. (2006) провели сравнение грудной эпидуральной анальгезии с внутривенным введением лидокаина и плацебо (физиологический раствор) у пациентов, перенесших операцию на толстой кишке. Они сообщили, что эпидуральная блокада по сравнению с внутривенным введением лидокаина продемонстрировала лучший анальгетический эффект, способствовала более низкому потреблению опиоидов, более раннему восстановлению желудочно-кишечной функции и меньшей выработке провоспалительных цитокинов в течение первых трех суток после операции. Вместе с тем пациенты, которым системно вводили лидокаин, по тем же самым показателям превосходили пациентов группы плацебо. Сходные результаты получены и в нашей работе.

В группе больных, получавших наркотические анальгетики, частота выполнения ФБС достигала 16,7%. Столь высокий процент обусловлен тем, что пациенты при анальгезии опиоидами особенно подвержены риску десатурации по причине угнетения дыхания. Итоги нашего исследования сходны с работами L.A. Lee et al. (2015) и K.J. Ruscic et al. (2017), в которых показана большая частота десатурации прооперированных пациентов при назначении наркотических анальгетиков.

Введение ранней послеоперационной реабилитации имеет решающее значение для профилактики развития респираторных осложнений после торакальной операции, но сопровождается увеличением интенсивности послеоперационной боли. Наши данные полностью согласуются с работой B. Elmore et al. (2015), где приведено заключение о необходимости проведения мультимодальной анальгетической терапии со снижением применения наркотических анальгетиков. В работе описано использование после операции различных анальгетических препаратов и методов обезболивания, в том числе и

опиоидов, а также показано увеличение частоты респираторных осложнений и значительное удлинение периода выздоровления.

В нашем исследовании эпидуральная анальгезия была более эффективным методом при контроле болевых ощущений, чем парентеральное обезболивание, в обеих группах. Но в случае невозможности проведения регионарных методов обезболивания внутривенное введение лидокаина значительно уменьшило потребность пациентов в опиоидных анальгетиках, что, в свою очередь, снизило вызванную ими депрессию дыхания и улучшило аэрацию легочной ткани.

В исследовании B.R. Swenson et al. (2010) не обнаружено существенной разницы между системным введением лидокаина и эпидуральной блокадой бупивакаина ни по одному из таких параметров, как выраженность болевого синдрома, восстановление функции кишечника, длительность пребывания в стационаре. Однако, согласно полученным нами данным, лидокаин по анальгетической эффективности уступает эпидуральной блокаде.

Таким образом, внутривенная инфузия лидокаина является альтернативой рекомендованным сочетаниям регионарной и общей анестезии у пациентов, которые имеют противопоказания к применению регионарных методов анальгезии. Инфузия лидокаина является безопасной, так как не сопровождается осложнениями. По анальгетическому эффекту внутривенная инфузия лидокаина существенно превосходит системное введение наркотических анальгетиков и сопоставима с эпидуральной блокадой. Внутривенная инфузия лидокаина, по сравнению с пациентами, в периоперационном периоде которых использовались опиоидные препараты, увеличивает длительность безболевого периода на 41,4%, снижает потребность в наркотических анальгетиках на 36,4%, уменьшает частоту развития синдрома ПОТР на 85,8% и выполнения санационной ФБС на 59,9%.

## ГЛАВА 5

### ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЕЙ АЛЬБУМИНА, ЛЕЙКОЦИТОВ И ГЛЮКОЗЫ КРОВИ В РАЗВИТИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

С целью оценки значимости изменений уровней альбумина, лейкоцитов и глюкозы крови в развитии острой дыхательной недостаточности после операции на легком проведен ретроспективный анализ течения послеоперационного периода у 300 пациентов, которым выполняли лобэктомию по поводу рака. Пациентов разделили на группы: исследуемая (1-я группа,  $n = 150$ ) с послеоперационной ОДН и контрольная (2-я группа,  $n = 150$ ) – без послеоперационной ОДН. Характеристики пациентов исследуемой и контрольной групп представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Физическое состояние пациентов с острой дыхательной недостаточностью и без нее ( $M \pm \sigma$ )

Характеристики	1 группа с ОДН ( $n = 150$ )	2 группа без ОДН ( $n = 150$ )	t-критерий Стьюдента
Возраст (лет)	$61,2 \pm 12,22$	$59,7 \pm 11,27$	$> 0,05$
Пол (м/ж)	108/42	102/48	$> 0,05$
Масса тела (кг)	$74,5 \pm 11,91$	$74,1 \pm 13,82$	$> 0,05$
ХОБЛ (м/ж)	38/6	32/4	$> 0,05$
ASA (II/III)	117/33	118/32	$> 0,05$
Время операции (мин.)	$146,7 \pm 12,32$	$139,4 \pm 10,15$	$> 0,05$
Кровопотеря (мл)	$187,2 \pm 35,24$	$179,3 \pm 33,66$	$> 0,05$

### 5.1. Изменение уровня сывороточного альбумина

В раннем послеоперационном периоде уровень альбумина крови по сравнению с исходными значениями был снижен в обеих группах. Его более выраженное снижение отмечалось у пациентов первой группы на следующее утро после операции. В процентном соотношении вышеописанное снижение составляло: в 1-й группе – 34,9%, во 2-й группе – 18,3% ( $p < 0,05$ ). Изменения уровня альбумина в крови представлены на Рисунке 9.

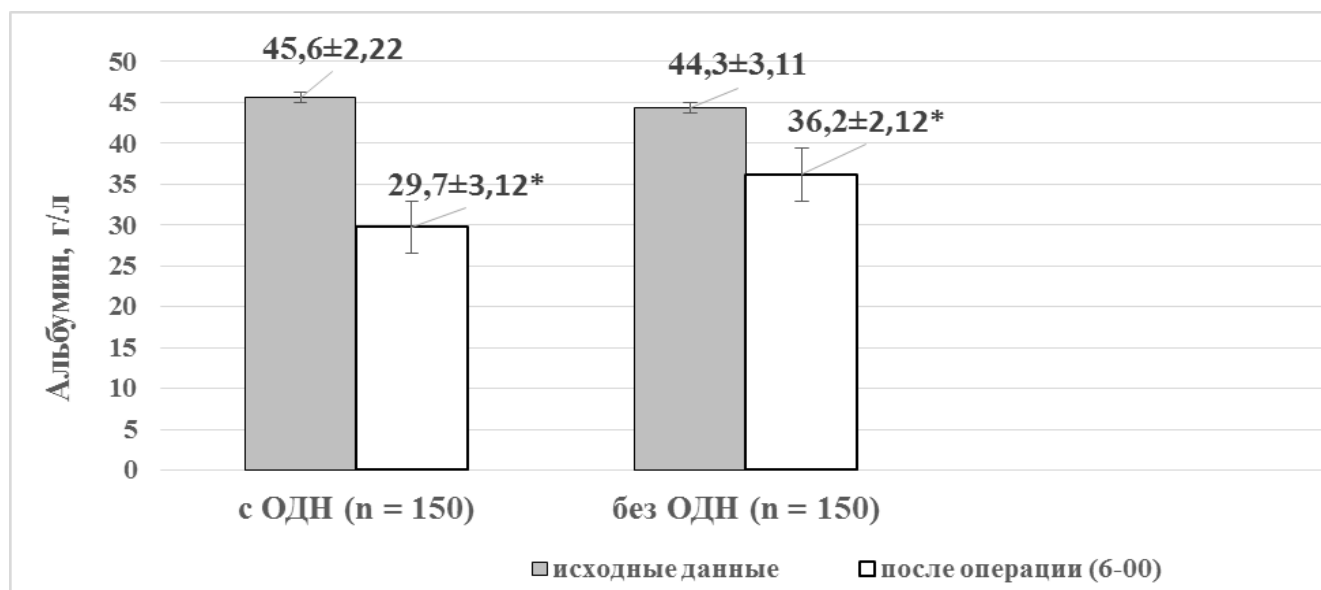


Рисунок 9 – Периоперационный уровень альбумина у пациентов с острой дыхательной недостаточностью и без нее.

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с 1-й группой по критерию Манна – Уитни.

Более выраженное снижение уровня альбумина у пациентов 2-ой группы не было связано с объемом интраоперационной кровопотери, которая не имела статистически достоверной ( $p > 0,05$ ) межгрупповой связи (Таблица 14).

Величина потерь альбумина с дренажным отделяемым и с мочой у пациентов обеих групп представлена в Таблице 15.

Потери альбумина по дренажам в первые сутки после операции у пациентов обеих групп составили 1,7 и 1,4 г/сутки соответственно и не имели достоверной

( $p > 0,05$ ) разницы. Потерь альбумина с мочой у пациентов обеих групп не отмечалось (Таблица 15).

Таблица 15 – Потери альбумина (г/сутки) у пациентов в первые сутки после торакальных операций ( $M \pm \sigma$ )

Потери альбумина г/сутки	1-я группа С ОДН (n = 150)	2-я группа без ОДН (n = 150)	p
С мочой	0	0	$> 0,05$
По дренажам	$1,7 \pm 1,12$	$1,4 \pm 1,19$	$> 0,05$

p – по критерию Манна – Уитни.

Результаты, полученные в нашей работе, тесно коррелируют с несколькими исследованиями, в которых изучена связь между динамикой сывороточного альбумина в раннем послеоперационном периоде с возникшими осложнениями [254,357].

M. Hübner et al. (2016) представили анализ, результаты которого согласуются с нашими данными о том, что стрессовая ситуация, сопровождающая расширенную операцию на брюшной полости, приводит к значимому снижению уровня альбумина в раннем послеоперационном периоде. Авторы выявили корреляцию между снижением уровня альбумина и повышением уровня С-реактивного белка подтвердив гипотезу, что выраженность операционного стресса и его влияние на клинический исход можно прогнозировать с помощью определения этого лабораторного маркера. Несмотря на то, что в указанном исследовании не принимали участие пациенты с раком легких, его результаты весьма сходны с нашими наблюдениями при прогнозе послеоперационных осложнений.

Найдено описание только одного исследования, показывающего взаимосвязь между снижением уровня альбумина в раннем послеоперационном периоде и развитием послеоперационной ОДН. P. Li et al. (2018) провели

исследование 533 пациентов, которым была выполнена торакальная операция по поводу немелкоклеточного рака легких. Сравнение характеристик пациентов разных групп производилось вне зависимости от возникновения у них послеоперационных респираторных осложнений. Для выявления потенциальных факторов риска послеоперационных легочных осложнений использовался логистический регрессионный анализ. Авторы показали, что снижение сывороточного альбумина с пороговым значением в 14,97% может служить предиктором для выявления пациентов с высоким риском развития легочных осложнений после торакоскопической анатомической резекции легкого.

Ни в одном из вышеприведенных исследований не раскрыт возможный механизм взаимосвязи между гипоальбуминемией в раннем послеоперационном периоде и развитием послеоперационного повреждения легких.

Согласно литературным данным, снижение уровня альбумина в раннем послеоперационном периоде может быть обусловлено измененным метаболизмом, кровопотерей, гемодилюцией или перераспределением в «третье пространство» [216]. В проведенных экспериментальных исследованиях 77% случаев снижения уровня альбумина в послеоперационный период связаны с перераспределением, тогда как 18 и 6% – с кровопотерей и катаболизмом. Заметим, что перераспределение, на которое указывает и проведенное нами исследование, сильно коррелирует с системным воспалительным ответом, наблюдаемым при расширенных операциях, и практически отсутствует при выполнении незначительных по объему оперативных вмешательств [147, 185, 316].

Еще в 1977 г. J.P. Atkinson et al. указали, что состояние барьерной функции между внутрисосудистым и интерстициальным пространствами зависит от целостности связей между соседними эндотелиальными клетками. Повышенный уровень сахара в крови во время оперативного вмешательства способствовал увеличению проницаемости сосудистой стенки для сывороточных белков с развитием синдрома капиллярной утечки. Авторами показано, что белки плазмы с молекулярной массой 200–900 кДа способны попадать в интерстиций и приводить

к значимому снижению индекса оксигенации. Более поздние работы К.М. Druey, P.R. Greipp (2010) и E. Siddall et al. (2017) подтвердили результаты вышеприведенного исследования.

Указанные работы содержат объяснение полученных нами данных о том, что у пациентов с более высоким уровнем периоперационной гликемии происходило и более значимое снижение уровня альбумина крови, а индекс оксигенации имел более низкие значения.

В 2008 г. D. Chappell et al. в обзорной статье, посвященной рациональному подходу к периоперационному управлению жидкостью, показали, какое значение в предотвращении капиллярной утечки играет нормально функционирующий эндотелий, который покрыт слоем протеогликанов и гликопротеинов – эндотелиальным гликокаликсом. Жидкая часть крови и белки проникают из сосудистого русла в интерстициальное пространство через межэндотелиальные щели. Повреждение гликокаликса приводит к миграции альбумина, а вслед за ним и жидкости в интерстициальное пространство с развитием интерстициального отека.

Результаты работы D. Chappell et al. (2008) полностью согласуются с полученными нами данными о том, что именно синдром капиллярной утечки приводит к более выраженному снижению уровня альбумина, который мигрирует в интерстициальное пространство, приводя к интерстициальному отеку легких и снижению индекса оксигенации.

Таким образом, более выраженное снижение уровня альбумина крови в первые 24 часа после операции коррелирует с бóльшей частотой развития послеоперационной ОДН при отсутствии достоверной разницы по его потерям, обусловленным кровопотерей, с дренажным отделяемым и мочой.

## **5.2. Изменение уровня лейкоцитов**

В раннем послеоперационном периоде уровень лейкоцитов крови, по сравнению с исходными значениями, был выше в обеих группах. Но более выраженное увеличение уровня лейкоцитов через 24 ч. после операции

отмечалось у пациентов 1-й группы. Прирост в процентном отношении от исходного значения через 24 ч. после операции составлял в 1-й группе – 63,5%, во 2-й группе – 41,6% ( $p < 0,05$ ). Между числом лейкоцитов и индексом оксигенации была установлена высокая обратная связь ( $r = -0,71105191$ ).

Уровень лейкоцитов крови в периоперационном периоде у пациентов обеих групп представлен на Рисунке 10.

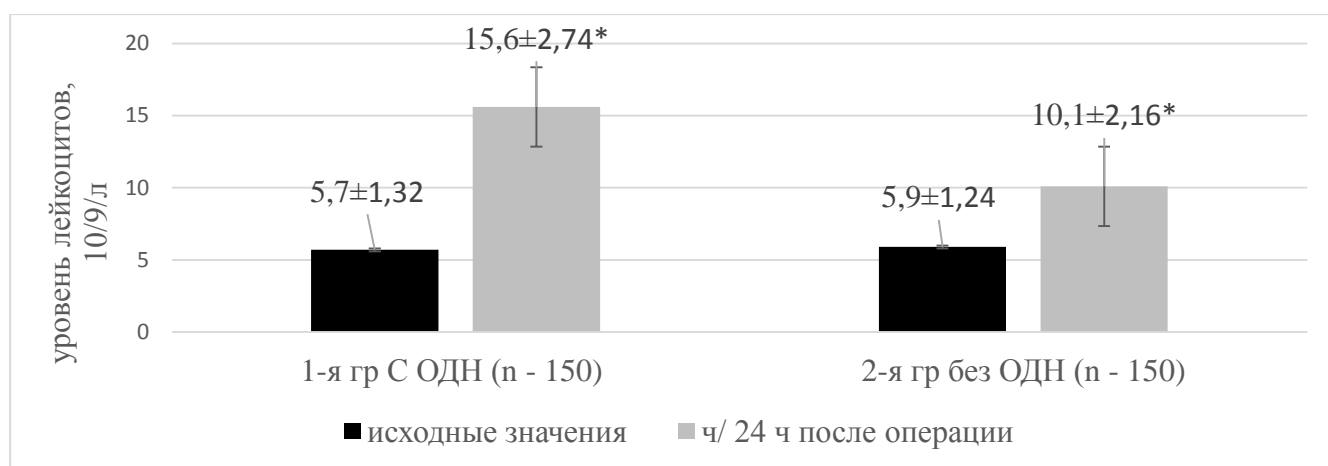


Рисунок 10 – Периоперационный уровень лейкоцитов у пациентов с острой дыхательной недостаточностью и без нее.

\*–  $p < 0,05$  по сравнению с 1-й группой по критерию Манна – Уитни.

Наше исследование показало, что повышенный уровень лейкоцитов в раннем послеоперационном периоде является независимым предиктором развития ОДН после операции на легких.

На увеличение количества лейкоцитов в послеоперационном периоде может влиять хирургический стресс, который проявляется в виде повышенного высвобождения кортизола и адреналина [152, 315].

Н.А. Lindner et al. (2016), J.B. Martin и J.E. Badeaux (2017) в своих работах продемонстрировали, что раннее отграничение синдрома инфекционного системного воспалительного ответа, известного как «сепсис», от синдрома неинфекционного системного воспалительного ответа (ССВО) является сложной задачей из-за распространенности синдрома системного воспалительного ответа и



отсутствия специфических биомаркеров. Полученные нами результаты согласуются с итогами работ представленных авторов о том, что динамика изменений таких маркеров ССВО, как тахикардия, тахипноэ, лейкоцитоз и лихорадка, не являющихся специфичными, может помочь в прогнозировании развития послеоперационных осложнений. В нашей работе, в группе пациентов с развившейся послеоперационной ОДН, уровень лейкоцитов, как одного из критериев ССВО в первые послеоперационные сутки, был достоверно выше ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, работы А.Б. Шевырева и В.В. Четверикова (1996), Е.С. Горобца и С.П. Свиридовой (2002) указывают на то, что онкологический пациент, находясь в состоянии хронического стресса, существенно отличается от общехирургического пациента по своему соматическому и психическому состоянию, особенностям иммунной реактивности. При этом обширные и высокотравматичные онкологические операции требуют дополнительной адаптации пациента к операционному стрессу. Авторы обращают внимание на снижение гемодинамического резерва компенсации у онкологического пациента, что проявляется в недостаточности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, причем ССВО выходит на первый план, определяя течение и исход послеоперационного периода.

К. Takenaka et al. (2006) и J. Smajić et al. (2018) показали результаты своих исследований, где послеоперационный мониторинг параметров белков острой фазы, таких как интерлейкин-6 и С-реактивный белок, и параметров ССВО являлся достаточно значимым и коррелировал с выраженностью хирургического стресса и длительностью госпитализации.

Наше исследование подтверждает работа Y. Naga et al. (1997), где продемонстрирована связь появления ССВО с последующим развитием органной дисфункции у пациентов, перенесших расширенные абдоминальные операции. Авторы выявили, что выраженность критериев ССВО после операции напрямую коррелирует с параметрами хирургического стресса в раннем послеоперационном

периоде и является ранним признаком развития осложнений, в дальнейшем с органной дисфункцией у оперированных пациентов.

Определение количества лейкоцитов в качестве маркера риска развития послеоперационной ОДН может быть клинически значимым в профилактике возникновения послеоперационных осложнений. Так, исследование J.M. Dieleman et al. (2017) продемонстрировало снижение уровня лейкоцитов, послеоперационной ОДН и продолжительности пребывания пациента в стационаре после применения интраоперационных стероидов у пациентов, перенесших операцию на сердце.

Таким образом, высокий уровень лейкоцитов крови в раннем послеоперационном периоде у пациентов после торакальных операций – значимый фактор риска развития послеоперационной острой дыхательной недостаточности.

### **5.3. Изменение уровня глюкозы в крови**

В интра- и раннем послеоперационных периодах уровень глюкозы крови, по сравнению с исходными значениями, был выше в обеих группах. Как видно из Рисунка 11, более выраженное увеличение уровня гликемии отмечалось в интра- и раннем послеоперационном периодах у пациентов 1-й группы. Прирост в процентном отношении, в зависимости от исходного значения, после удаления препарата составлял в 1-й группе – 49,5%, во 2-й – 40,2%; через час после операции в 1-й группе – 44,6%, во 2-й – 35,5%; через 24 часа после операции в 1-й группе – 37,1%, во 2-й – 27,9%. Уровень гликемии в периоперационном периоде у пациентов обеих групп представлен на Рисунке 11.

Повышенный уровень глюкозы достаточно часто обнаруживается у пациентов в периоперационном периоде. Основная причина – увеличение уровня гормонов стресса и провоспалительных цитокинов, вызывающих повышение содержания глюкозы, с одновременным снижением ее потребления в условиях операционного стресса [29, 125].

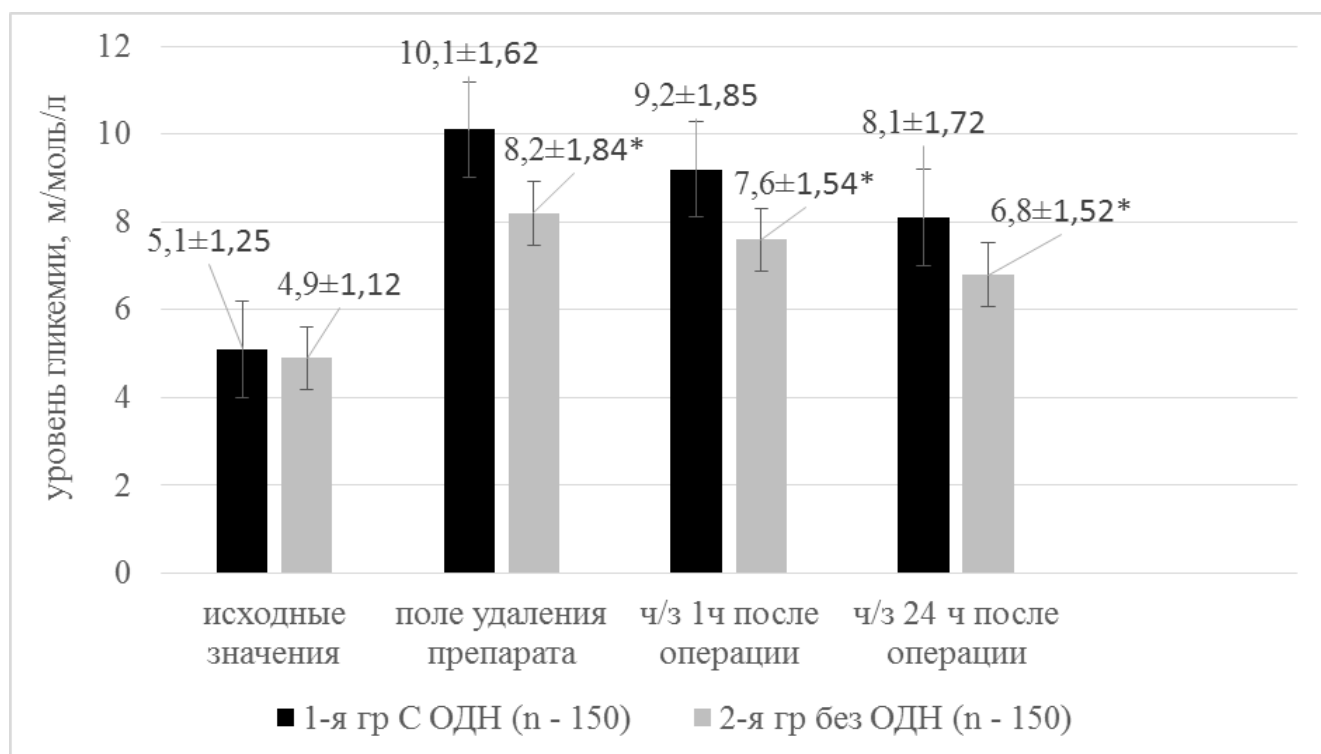


Рисунок 11 – Периоперационный уровень гликемии у пациентов с острой дыхательной недостаточностью и без нее.

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с 1 группой по критерию Манна – Уитни.

Полученные нами результаты совпадают с выводами исследования М. Kotagal et al. (2015) о том, что рост частоты осложнений связан с более высоким уровнем стресса и, соответственно, гипергликемией у пациентов без сахарного диабета. Значительный объем литературы демонстрирует тесную взаимосвязь между периоперационной гипергликемией и неблагоприятными клиническими исходами. Так, А.М. Shanks et al. (2018) и E.W. Duggan et al. (2017) показывают, что в большинстве своем неблагоприятные исходы – это инфекционные осложнения и лишь единичные исследования оценивают взаимосвязь глюкозы с развитием послеоперационного повреждения легких.

А. Frisch et al. (2010) исследовали взаимосвязь между периоперационной гипергликемией и развитием осложнений у пациентов, перенесших внесердечные хирургические вмешательства. Авторы пришли к выводу, что периоперационная гипергликемия в случае внесердечных вмешательств сопряжена с более высоким

риском развития осложнений, в том числе со стороны респираторной системы. Ряд исследователей полагают, что пациенты без сахарного диабета более подвержены риску развития послеоперационных осложнений в связи со стрессовой гипергликемией, чем пациенты с диабетом [133]. В нашем случае пациенты с сахарным диабетом были исключены из исследования.

В литературе представлено недостаточно информации о больных, которые подвергаются расширенным торакальным операциям, отсутствуют убедительные данные, определяющие оптимальный уровень гликемии во время или после таких операций. Авторы большинства научных работ, оценивающих гипергликемию при внесердечных хирургических вмешательствах, акцентировали внимание на пред- и послеоперационных измерениях уровня глюкозы, но не отслеживали его в интраоперационном периоде из-за трудностей с фиксированием интраоперационных измерений [175, 201, 337].

Два рандомизированных контролируемых исследования, сфокусированных на пациентах, подвергшихся оперативным вмешательствам по шунтированию периферических сосудов либо по поводу аневризмы брюшного отдела аорты, дали противоречивые результаты – в одном наблюдалось снижение заболеваемости и летальности, связанных с жестким контролем уровня глюкозы, в то время как в другом исследовании не было обнаружено статистической зависимости между периоперационным уровнем гликемии и риском возникновения осложнений и летальности [42, 320].

Таким образом, стрессовая гипергликемия приводит к развитию послеоперационной острой дыхательной недостаточности у пациентов после торакальных операций.

#### **5.4. Корреляционная связь между уровнями сывороточного альбумина, гликемии, лейкоцитов и индексом оксигенации**

Установлена сильная обратная корреляция ( $r = -0,902232816$ ) между степенью снижения послеоперационного уровня альбумина и индексом оксигенации, что дает возможность рассматривать динамику снижения

послеоперационного уровня альбумина как маркера развития ОДН в раннем послеоперационном периоде.

Степень снижения уровня сывороточного альбумина у пациентов после операции и его взаимосвязь с индексом оксигенации представлена на Рисунке 12.

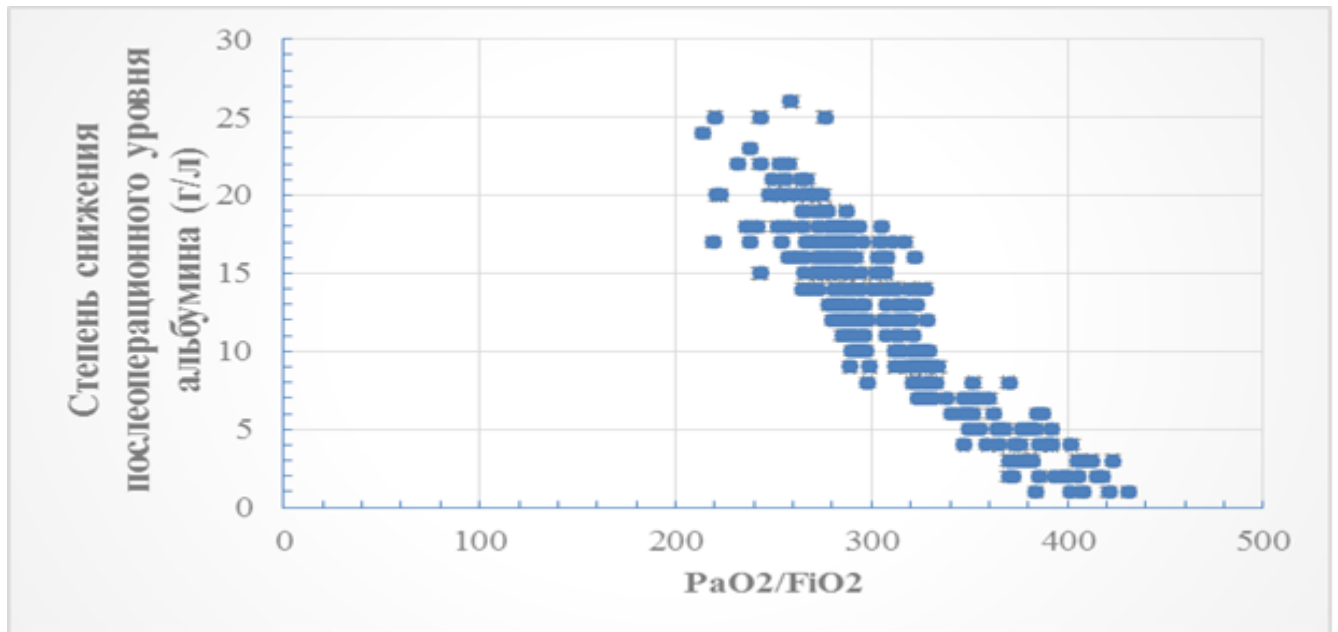


Рисунок 12 – Взаимосвязь индекса оксигенации со степенью снижения послеоперационного уровня сывороточного альбумина (n=300).

У пациентов с послеоперационной ОДН гипергликемия оказалась более выраженной как в операционном периоде, так и в течение последующих суток. У больных с более высоким уровнем гликемии в интра- и раннем послеоперационном периодах степень снижения альбумина была больше ( $p < 0,05$  по критерию Манна – Уитни). Взаимосвязь гликемии с индексом оксигенации и степенью снижения послеоперационного альбумина представлены на Рисунках 13 и 14.

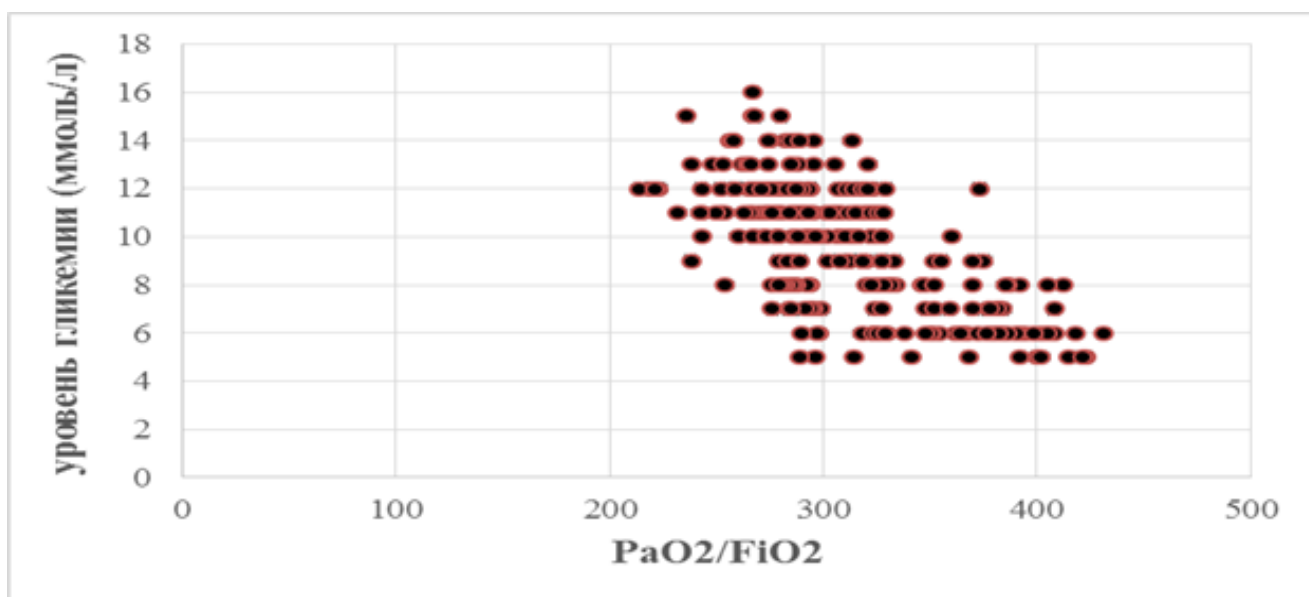


Рисунок 13 – Взаимосвязь уровня гликемии с индексом оксигенации.

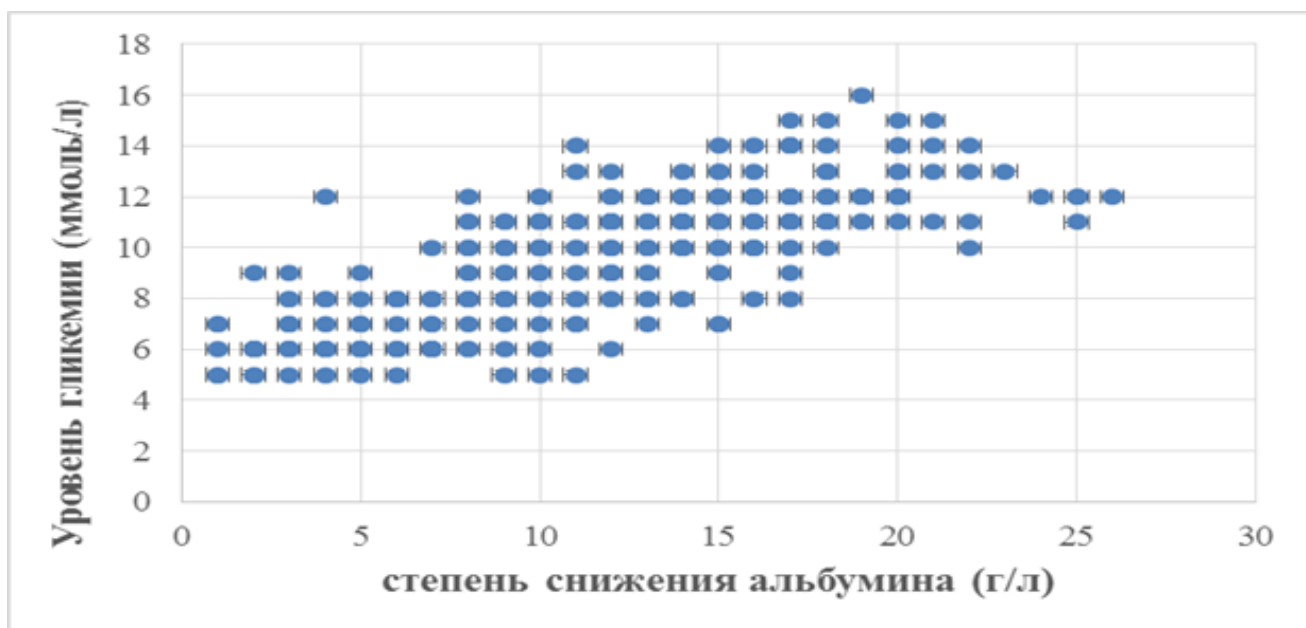


Рисунок 14 – Взаимосвязь интра- и послеоперационного уровня гликемии со степенью снижения послеоперационного альбумина крови у пациентов с острой дыхательной недостаточностью и без нее.

Из представленных данных следует, что корреляция между уровнем гликемии и индексом оксигенации – средняя обратная ( $r = -0,68228$ ), а корреляция между степенью снижения уровня альбумина в раннем послеоперационном периоде и гликемией в первые сутки после операции –

средняя прямая ( $r = 0,668553132$ ). Различия по уровню и составу лейкоцитоза представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Качественные и количественные лейкоцитарные различия у пациентов с острой дыхательной недостаточностью и без нее, исходно и через 24 ч. после операции ( $M \pm \sigma$ )

Значения		1-я группа с послеоперационной ОДН (n = 150)	2 группа без послеоперационной ОДН (n = 150)	p по критерию Манна– Уитни
Исходные	лейкоциты	$5,4 \pm 1,37$	$5,6 \pm 1,42$	$> 0,05$
	нейтрофилы	$59,6 \pm 4,12$	$57,4 \pm 3,81$	$> 0,05$
через 24 ч после операции	лейкоциты	$15,6 \pm 2,11$	$10,1 \pm 2,16$	$< 0,05$
	нейтрофилы	$87,1 \pm 2,17$	$75,1 \pm 1,66$	$< 0,05$

Из Таблицы 16 видно, что в обеих группах отмечалось увеличение числа лейкоцитов и нейтрофилов в первые сутки после операции: в 1-й группе уровень лейкоцитов увеличился на 65,4%, во 2-й группе – на 44,6%; нейтрофилы увеличились на 31,6 и 23,6% соответственно.

Установлена высокая обратная корреляция ( $r = -0,71105191$ ) между числом лейкоцитов и индексом оксигенации.

Основным результатом этого фрагмента исследования являются доказательства того, что у пациентов после анатомической резекции легких в первые сутки после вмешательства высокий уровень периоперационной гликемии и лейкоцитоза, а также более выраженная степень снижения послеоперационного альбумина являются значимыми факторами развития ПОДН.

В нашем исследовании изменение количества лейкоцитов было прямо пропорционально изменению количества нейтрофилов, что полностью согласуется с работами С.Н. Wortel et al. (1993) и L. Burke (2010), где доказано, что уровень провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкина-6) в

раннем послеоперационном периоде прямо пропорционален частоте возникновения послеоперационных осложнений.

Нами представлена гипотеза о том, что у пациентов, перенесших расширенную торакальную операцию и имеющих более высокий уровень гликемии в интра- и раннем послеоперационном периодах, частота развития послеоперационного повреждения легких, определяющаяся снижением индекса оксигенации, будет выше.

Более высокий уровень лейкоцитов в раннем послеоперационном периоде, как проявление послеоперационного системного воспалительного ответа, в значительной степени связан с особенностью торакальных операций, где легкие пациента подвергаются агрессии и со стороны как анестезиолога, так и хирурга. Корреляционная связь между индексом оксигенации и уровнем лейкоцитоза – сильная обратная ( $r = -0,71105191$ ).

В работах B.F. Becker et al. (2010) и C.S. Alphonsus, R.N. Rodseth (2014) показано, что повреждение гликокаликса может быть связано с выраженностью системного воспалительного ответа, гиперволемией и гипергликемией. Представленные авторами данные полностью соотносятся с полученными нами результатами, где более высокий уровень лейкоцитов крови в первые сутки после операции тесно связан с повышением уровня гликемии крови, что в совокупности способствует большему снижению индекса оксигенации и развитию дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде.

Хотя подсчет лейкоцитов не является предельно достоверным биомаркером, наше исследование показывает, что его можно использовать для определения риска повреждения легких, возникающего после торакальной хирургии, а его взаимосвязь с более высоким уровнем гликемии и более значимым снижением альбумина в крови может быть полезна в прогнозировании и предотвращении развития послеоперационной дыхательной недостаточности.

Единственное исследование о взаимосвязи гипергликемии, гипоальбуминемии и лейкоцитоза в развитии послеоперационной дыхательной недостаточности проведено M. Nieuwdorp et al. (2006). Авторами описана



периоперационная гипергликемия как маркер выраженности операционного стресса и показана ее роль в оценке влияния на разрушение эндотелиального гликокаликса и увеличение сосудистой проницаемости вследствие гликозилирования белков эндотелия [255].

Настоящее исследование впервые установило значимость величины лейкоцитоза, как одного из важных критериев системного воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде у торакальных пациентов, и определило взаимосвязь этого показателя с другими маркерами операционного стресса, сопряженными с развитием послеоперационной дыхательной недостаточности.

Таким образом, у онкоторакальных пациентов выявлены сильная обратная корреляционная связь ( $r = -0,902232816$ ) между снижением индекса оксигенации и снижением уровня альбумина в раннем послеоперационном периоде, сильная обратная корреляционная связь ( $r = -0,71105191$ ) между снижением индекса оксигенации с более высоким уровнем лейкоцитов, средняя обратная корреляционная связь ( $r = -0,68228$ ) между снижением индекса оксигенации и более высоким уровнем гликемии у пациентов в интра- и раннем послеоперационном периодах.

## ГЛАВА 6

### ОЦЕНКА ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЛЕГКИХ

Обследовано 183 пациента с целью выявления факторов развития ПОФП после резекции по поводу рака легких. Демографические данные больных, включенных в исследование, представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Антропометрические данные пациентов

Характеристика пациента	с ПОФП (n = 40)	без ПОФП (n = 143)	p
Возраст в годах	67 ± 4,5	58 ± 6,8	< 0,05**
Пол (м/ж)	18(45%)/22(55%)	80(55,9%)/63(44,1%)	> 0,05*
Масса тела	78,8 ± 12,53	76,4 ± 13,57	> 0,05**
Рост	174,2 ± 11,61	172,3 ± 10,51	> 0,05**
ASA(II/III)	28/12	108/35	> 0,05*

ПОФП – послеоперационная фибрилляция предсердий.

\* – по критерию  $\chi^2$  Пирсона, \*\* – по критерию Манна – Уитни.

У 40 (21,3%) из 183 пациентов в раннем послеоперационном периоде возникли пароксизмы ФП. Эпизоды ФП наблюдались в среднем через  $1,2 \pm 0,84$  дня.

Пациенты, у которых развилась ПОФП, были значительно старше, чем те, у которых в послеоперационном периоде сохранялся синусовый ритм –  $67 \pm 4,5$  лет и  $58 \pm 6,8$  лет соответственно ( $p < 0,05$ ).

Сопутствующая соматическая патология (ХОБЛ, гипертоническая болезнь (ГБ), злоупотребление алкоголем и прием  $\beta$ -блокаторов) не оказывала влияния на развитие ПОФП (Таблица 18).

Таблица 18 – Частота сопутствующей соматической патологии

Сопутствующая патология	с ПОФП (n = 40)	без ПОФП (n = 143)	p по критерию Пирсона $\chi^2$
Гипертоническая болезнь	32 (80%)	107 (74,8%)	>0,05
ХОБЛ	18 (45%)	68 (47,5%)	>0,05
Злоупотребление алкоголем	2 (5%)	7 (4,9%)	>0,05
Предоперационный прием $\beta$ -блокаторов	8 (20%)	26 (18%)	>0,05

ПОФП – послеоперационная фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Распределение пациентов по объему оперативного вмешательства представлено в Таблице 19.

Таблица 19 – Распределение пациентов по объему оперативного вмешательства

Вид операции (ВАТС/торако­то­мия)	Группы				р по критерию Пирсона $\chi^2$
	с ПОФП (n = 40)		без ПОФП (n = 143)		
	n	%	n	%	
Верхняя/лобэктомия справа	2/3	5,0/7,5	15/13	10,5/9,1	> 0,05
Средняя лобэктомия	5/2	12,5/5,0	15/14	10,5/9,8	> 0,05
Нижняя/лобэктомия справа	6/3	15,0/7,5	10/14	7/9,8	> 0,05
Верхняя/лобэктомия слева	2/2	5,0/5,0	11/12	7,7/8,4	> 0,05
Нижняя/лобэктомия слева	4/3	10,0/7,5	12/10	8,4/6,9	> 0,05
Билобэктомия	–	0	0/2	0/1,4	> 0,05
Пневмонэктомия слева	0/4	0/10,0	0/9	0/6,3	> 0,05
Пневмонэктомия справа	0/4	0/10,0	0/6	0/4,2	> 0,05
Всего	19/21	47,5/52, 5	63/80	44,1/55, 9	

Особенности периоперационного периода у пациентов представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Особенности периоперационного периода пациентов с ПОФП и без нее

Показатели	С ПОФП	Без ПОФП	р по критерию Манна – Уитни
Время операции (мин.)	$112 \pm 21,6$	$108 \pm 19,7$	$> 0,05$
Скорость интраоперационной инфузии (мл/кг/ч)	$4,9 \pm 0,77$	$3,7 \pm 0,77$	$< 0,05$
Кровопотеря (мл)	$180,1 \pm 25,5$	$195 \pm 24,7$	$> 0,05$
Интраоперационный диурез (мл/кг/ч)	$0,6 \pm 0,05$	$0,4 \pm 0,07$	$> 0,05$
Водный баланс (первые сутки), мл	$458 \pm 118,3$	$360 \pm 72,7$	$< 0,05$
Выраженность болевого синдрома по ВАШ (баллы) (ВАТС/торакотомия)	$3 \pm 1,2/3 \pm 1,4$	$3 \pm 1,4/3 \pm 1,6$	$> 0,05$
Койко/день в ОРИТ (сут.) (ВАТС/торакотомия)	$4 \pm 1,3/6 \pm 1,1$	$1 \pm 1,2/2 \pm 1,5$	$< 0,05$

Торакотомия из заднебокового доступа по сравнению с ВАТС не продемонстрировала статистически значимого увеличения частоты случаев возникновения ПОФП ( $p > 0,05$ ). Аналогичные результаты были получены при анализе типа операции: пневмонэктомия и билобэктомия не сопровождались статистически значимыми различиями в отношении развития ПОФП по сравнению с лобэктомиями ( $p > 0,05$ ).

Скорость интраоперационной инфузии была достоверно выше у пациентов с ПОФП, чем у больных с синусовым ритмом ( $4,9 \pm 0,77$  и  $3,7 \pm 0,77$  мл/мин соответственно,  $p < 0,01$ ). Статистически значимую разницу имел и водный баланс в первые сутки ( $458 \pm 118,3$  против  $360 \pm 72,7$  мл соответственно,  $p < 0,01$ ).

Не было разницы по величине кровопотери, темпа интраоперационного диуреза и выраженности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде. У всех пациентов в течение всего периоперационного периода уровень электролитов и глюкозы крови не выходил за пределы референсных значений.

Длительность нахождения в ОРИТ составляла у пациентов с ПОФП  $4,0 \pm 11$  сут., без развития данного осложнения –  $2,0 \pm 1,5$  ( $p < 0,001$ ).

Для выявления значимых предикторов развития ПОФП нами был проведен многофакторный регрессионный анализ всех исследуемых показателей, результаты которого представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Результаты многофакторного регрессионного анализа

Переменная	Коэффициент	Std. Err.	p	LCI	UCI
Возраст	0,02	0,003	0,000	0,01	0,02
Мужской пол	–0,003	0,04	0,67	–0,10	0,14
Гипертоническая болезнь	–0,004	0,06	0,95	–0,11	0,10
ХОБЛ	–0,045	0,04	0,32	–0,13	0,04
Алкоголизм	0,12	0,11	0,26	–0,09	0,32
Прием $\beta$ -блокаторов	–0,007	0,06	0,91	–0,13	0,11
Торакотомия	0,016	0,05	0,76	–0,08	0,12
Время операции	–0,004	0,002	0,06	–0,008	0,01
Кровопотеря	–0,0002	0,0003	0,95	–0,0006	0,0006
Болевой синдром по ВАШ	–0,015	0,005	0,35	–0,023	0,008
Пневмонэктомия	–0,04	0,07	0,55	–0,18	0,09
Скорость интраоперационной инфузии	0,18	0,02	0,000	0,13	0,23
Водный баланс в 1-е сутки	0,0011	0,0002	0,000	0,0006	0,0016
$R^2 = 0,49$ , $F = 15,4$ , $p = 0,000$					

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Для проведения ранжирования показателей по степени статистической значимости, полученные коэффициенты были стандартизированы (Таблица 22).

Таблица 22 – Стандартизированные коэффициенты регрессии и их экспоненты

Переменная	Коэффициент	Exp(b)	95% CI for Exp(b)	
			Lower	Upper
Возраст	0,327	1,39	1,20	1,46
Мужской пол	–0,003	0,99	0,91	1,15
Гипертоническая болезнь	–0,004	0,99	0,90	1,11
ХОБЛ	–0,052	0,95	0,88	1,04
Алкоголизм	0,058	1,06	0,91	1,12
Прием $\beta$ -блокаторов	–0,007	0,99	0,88	1,11
Торакотомия	0,019	1,02	0,94	1,10
Время операции	–0,098	0,91	0,87	1,08
Кровопотеря	–0,039	0,96	0,89	1,07
Болевой синдром по ВАШ	–0,024	0,98	0,90	1,05
Пневмонэктомия	–0,032	0,97	0,85	1,09
Скорость интраоперационной инфузии	0,397	1,49	1,24	1,61
Водный баланс в первые сутки	0,249	1,28	1,20	1,35

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Анализ полученных результатов показал, что из всех оцениваемых показателей к значимым предикторам развития послеоперационной фибрилляции

предсердий относятся только возраст (oddsratio (OR) = 1,39 [1,20–1,46]), скорость интраоперационной инфузии (OR = 1,49 [1,24–1,61]) и положительный водный баланс в первые сутки послеоперационного периода (OR = 1,28 [1,20–1,35]).

При выполнении торакальных операций осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы являются вторыми по частоте возникновения после респираторных. Из них наиболее распространены нарушения ритма сердца [117].

Нарушения ритма в послеоперационном периоде после операции на легких впервые были описаны в 1943 г. С.С. Bailey и R.H. Betts, которые установили, что у всех 78 пациентов, которым была выполнена пневмонэктомия, развились нарушения ритма сердца. Этот показатель достигает 30% в торакальной хирургии и 40% – у кардиохирургических пациентов [74].

В целом, по литературным данным, частота возникновения ФП в раннем послеоперационном периоде у пациентов, подвергшихся крупным торакальным операциям, колеблется от 4 до 37%. Так, A. Gomez-Caro et al. (2006) проводили исследование 149 пациентов, которым выполнялась резекция легких. Послеоперационная ФП была зарегистрирована у 17 больных, что составило 11,4%. D.D. Hollings et al. (2010) в своей работе рассмотрели истории болезни 360 пациентов, перенесших лобэктомию. Частота возникновения ПОФП у данной категории пациентов составила 18%. В работе не рассматривались пациенты, которым выполнена расширенная пневмонэктомия.

Результаты нашего исследования в отношении частоты возникновения ПОФП, которая составила 21,8%, укладываются в пределы диапазона достаточно крупного ретроспективного исследования, проведенного R. Bagheri et al. (2019), которое включало анализ 263 пациентов. В исследовании R. Bagheri et al. пациенты подвергались анатомической или неанатомической резекции легких по разным патологиям, включая рак легких, метастатическое поражение легких или доброкачественные образования. ПОФП имела место в 34,2% случаев после выполнения пневмонэктомии по поводу злокачественного образования и в 4,5% случаев после выполнения лобэктомии (60% – мужчины). У пациентов с сегментэктомией и лобэктомией, выполненными по поводу доброкачественной

патологии, аритмий не наблюдалось. Причину частоты возникновения ФП авторы связывают с большим количеством манипуляций на структурах средостения, в том числе при выполнении средостенной лимфодиссекции при легочных злокачественных патологиях.

Пытаясь объяснить такой достаточно широкий диапазон частоты развития ПОФП (от 4 до 40%), Т. Iwata et al. (2016) исследовали дооперационные факторы риска развития нарушений сердечного ритма у торакальных пациентов и обнаружили, что указанные в работах прогностические факторы и частота возникновения ПОФП были достаточно переменными, а прогностическое значение каждого отдельного параметра не было высоким.

Таким образом, частота возникновения ПОФП в нашей работе аналогична результатам, полученным исследователями в Европе и США. Итоги проведенной нами работы подтверждают мнение о том, что ПОФП является достаточно частым осложнением послеоперационного периода у торакальных пациентов.

Согласно литературным данным, ПОФП чаще всего возникает на 2–4-й день после операции. Так, Т. Omae и Y. Kanmura (2012) отмечали развитие ПОФП на второй послеоперационный день. По словам авторов, несмотря на непродолжительность эпизодов ФП, в 40% случаев они рецидивируют. По нашим данным, возникновение ПОФП отмечалось в среднем через  $1,2 \pm 0,84$  дня. К сходным выводам пришли К.К. Joshi et al. (2015), в исследовании которых мерцательная аритмия развивалась между первым и четвертым днем после операции.

Наиболее распространенное время возникновения ПОФП, по данным А.Д. Ritchie et al. (1990), – первые сутки после торакальной операции. Примерно у одной четверти наших пациентов (21,3%) ПОФП развилась в первые 24 часа после хирургического вмешательства, у 66,6% пациентов – на второй послеоперационный день, у 12,1% – на третьи послеоперационные сутки, что говорит о необходимости проведения мониторинга ЭКГ даже в профильном отделении для предотвращения дополнительных осложнений.



Исследование M. Garner et al. (2017), направленное на выявление периоперационных факторов, коррелирующих с развитием ПОФП, и оценку стратегий лечения, определило, что среднее время развития ФП у пациентов после выполнения анатомической резекции легких составляло  $3,55 \pm 5,22$  дня. В обзоре, проведенном D. Dobrev et al. (2019), при суммировании эпидемиологических и клинических особенностей развития ПОФП отмечено, что среднее время развития ФП составляло от 2 до 4 суток после операции. По данным авторов, даже несмотря на кратковременные эпизоды ПОФП, могут возникнуть такие неблагоприятные последствия, как гемодинамическая нестабильность, повышенный риск развития инсульта, увеличение продолжительности пребывания в стационаре и отделении интенсивной терапии и, соответственно, рост затрат на лечение.

Полученные нами данные о сроках возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий совпадают с результатами исследований отечественных авторов. В своей работе В.В. Ломиворотов с соавт. (2017) определили, что послеоперационная фибрилляция предсердий наиболее часто регистрируется в течение первых пяти суток после операции с пиком выявляемости на второй день.

Неудивительно, что связь между возрастом и развитием ФП не ограничивается послеоперационным периодом. Достаточно тесная взаимосвязь между возрастом и риском развития ФП наблюдается в общей популяции. Так, показатель заболеваемости среди пожилого населения составляет 2–4%, тогда как для молодежи он равен 0,4%. Такая сильная взаимосвязь обусловлена возрастными изменениями анатомии сердца, что делает пожилых пациентов более склонными к развитию ПОФП [81, 90, 117, 208].

Выявленная нами тенденция увеличения риска развития ПОФП с возрастом тесно коррелирует с результатами исследований D. Ni et al. Еще в 2002 г. авторы, основываясь на 10-летнем опыте лечения больных после резекции легких, показали увеличение количества ПОФП с 4 (до 50 лет) до 25% (старше 70 лет). Столь высокая частота ПОФП обусловлена структурными изменениями миокарда, развивающимися по мере старения организма.

Упомянутые ранее авторы D.D. Hollings et al. (2010) определили, что возраст пациента является значимым фактором развития ФП после выполнения лобэктомии по результатам как одномерного, так и многомерного анализа. По предположению авторов, пожилые пациенты подвергаются повышенному риску развития ФП, следовательно, в течение всего периоперационного периода должны находиться под тщательным наблюдением и, возможно, подвергаться превентивной профилактической терапии.

В работе D. Amar et al. (2006) установлено, что пациенты, у которых развилась ФП после расширенной торакальной хирургии, продемонстрировали значимо больший уровень лейкоцитов в ответ на хирургический стресс по сравнению с теми, у кого не развилась ФП (глава 5). Данные авторов подтверждают результаты нашего исследования – важную роль опосредованных стрессом вегетативных механизмов в патогенезе осложнений после расширенной торакальной операции.

В большинстве исследований более старший возраст пациентов упоминается в качестве значимого предиктора возникновения ПОФП. Наши данные показывают, что пациенты, у которых развилась ПОФП, значительно старше пациентов, у которых в послеоперационном периоде сохранялся синусовый ритм. Их возраст в нашем исследовании составлял  $67 \pm 4,5$  и  $58 \pm 6,8$  года соответственно. Изложенное согласуется с данными работы O.Kavutmasi et al. (2018), участниками которой выступили 887 пациентов, которым выполнена резекция легкого по поводу рака. Авторами обнаружено, что значимыми предикторами развития ПОФП являются возраст старше 60 лет и ХОБЛ.

Мужской пол в литературных источниках также встречается в качестве предиктора развития ПОФП. Так, при проведении однофакторного дисперсионного анализа Z. Mansour et al. (2009) выявили, что у пациентов мужского пола, перенесших пневмонэктомию, ФП развивалась достоверно чаще.

Однако полученные нами данные полностью согласуются с результатами работы J. Ngu et al. (2018): авторы не выявили значимого влияния пола на частоту

возникновения ПОФП у 1413 пациентов, перенесших кардиохирургические операции.

Считается, что в некоторых случаях развитие ПОФП вызвано сочетанием множества механизмов и факторов. Прежде всего, активация симпатической нервной системы из-за хирургического стресса увеличивает частоту сердечных сокращений и выброс катехоламинов. Кроме того, клинические обстоятельства, такие как гиповолемия, интраоперационная гипотония, анемия и боль, также могут повлиять на симпатическую активность. Другими механизмами, которые могут вызвать аритмию, являются электрофизиологические нарушения и метаболические дисбалансы (например, гипогликемия или нарушения баланса электролитов) [119]. В проведенном нами исследовании у пациентов обеих групп в течение всего периоперационного периода показатели электролитов и глюкозы крови не выходили за пределы референсных значений. Уровень болевых ощущений, измеренный по ВАШ, в обеих группах был сопоставим.

Сопутствующая патология у больных может увеличить частоту возникновения ПОФП. В исследовании, проведенном D.D. Hollings et al. (2010), существование в анамнезе нарушений ритма сердца, коронарной патологии и использование антиаритмических препаратов указано в качестве наиболее значимых предпосылок развития послеоперационной фибрилляции предсердий.

В исследовании O. Kavurmaci et al. (2018) наличие ХОБЛ приводило к увеличению частоты развития ПОФП у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на легких.

Исследование S.H. Lee et al. (2016) направлено на выявление потенциально модифицируемых факторов риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий после торакальных операций. Авторы пришли к выводу, что потенциально модифицируемыми факторами риска развития ПОФП были чрезмерное потребление алкоголя (OR = 1,48, 95% CI 1,08–2,02,  $p = 0,0140$ ), переливание препаратов крови (2,70 [2,13–3,43],  $p < 0,0001$ ), применение вазопрессоров (1,81 [1,42–2,31],  $p < 0,0001$ ) и торакотомный (против торакоскопического) разрез (1,59 [1,23–2,05],  $p < 0,0001$ ).

Тем не менее результаты нашего исследования не выявили достоверной взаимосвязи между развитием ПОФП и такими факторами риска, как злоупотребление алкоголем, мужской пол, ишемическая болезнь сердца, степень анатомической резекции легких и хирургический доступ.

По нашим данным, значимый предиктор развития ПОФП – скорость интраоперационной инфузии. Она составляла  $4,9 \pm 0,77$  мл/мин у пациентов с ПОФП и была достоверно выше у пациентов с сохраненным синусовым ритмом –  $3,7 \pm 0,77$  мл/мин. Необоснованно высокая скорость интраоперационной инфузии может вызвать перегрузку жидкостью у пациента, подвергающегося расширенной торакальной операции. Механизм развития ФП в связи с увеличением объема правого предсердия, достаточно хорошо отражен в исследовании F. Yang et al. (2017), где описано, что механическое растяжение в предсердиях и легочных венах вместе с операционным стрессом способствует более частому возникновению нарушений сердечного ритма.

Увеличение частоты сердечных сокращений с более высоким риском развития нарушений сердечного ритма, обусловленной увеличением преднагрузки, впервые продемонстрировано Ф. Бейнбриджем в 1915 г. Ученым показано, что рецепторы растяжения, присутствующие в предсердиях, реагируют на повышение центрального венозного давления в результате внутривенного введения жидкости, что увеличивает частоту сердечных сокращений посредством взаимодействия интра- и экстракардиальных нервных регуляторных механизмов. Аfferентная часть рефлекса в этом сигнале при активации передает сенсорную информацию от блуждающего нерва к продолговатому мозгу, а эfferентная часть посылает тормозные сигналы, снижая тонус блуждающего нерва и усиливая симпатический импульс [115].

J.S. Kalus et al. (2004) также показали, что пациенты после кардиоторакальных операций с развившейся ПОФП получали на литр жидкости больше, чем больные в контрольной группе.

Результаты нашей работы согласуются с данными исследования R. Weerasooriya et al. (2011), где показано, что увеличение объема предсердий

относительно перикардиальных рефлексов и точек напряжения вокруг левого предсердия, создаваемое необоснованно большой инфузией, является клинически значимым механизмом развития ФП.

Более поздние исследования развития ПОФП у торакальных пациентов подтверждают, что повышенный тонус блуждающего нерва, легочная гипертензия и дилатация правых отделов сердца, которая усугубляется чрезмерной волемической нагрузкой, могут способствовать развитию данного вида осложнений [289].

Полученные нами данные соответствуют результатам работ и отечественных авторов, указывающих на то, что положительный гидробаланс у больных в ОРИТ сопровождается осложненным течением послеоперационного периода, в частности увеличением частоты ФП. В своей работе К.В. Паромов и М.Ю. Киров (2017) указали, что повышение гидробаланса в отделении реанимации и интенсивной терапии после выполнения аортокоронарного шунтирования на работающем сердце сопровождается осложненным течением послеоперационного периода, а также увеличением риска развития ФП.

Кроме того, имеются данные о корреляции между частотой развития ПОФП и уровнем натрий-уретического пептида В – косвенного показателя перегрузки организма жидкостью. Наше исследование согласуется с работой Z. Pu et al. (2019), где авторы приводят возможные механизмы развития ПОФП у пациентов с высоким водным балансом. По мнению авторов, избыточное введение жидкости связано с ПОФП посредством механической стимуляции правого предсердия: «механически-электрическая обратная связь». Это объясняется повышением тонуса стенки предсердия и нейрогуморальными изменениями, которые часто сопровождают периоды перегрузки объемом.

Избыточное введение жидкости как фактор, повышающий риск развития ФП, представлен и в работах J. Xu et al. (2016) и R. Jhanjee et al. (2009), которые также определяли механизм возникновения ФП повышением тонуса стенки предсердия и нейрогуморальными изменениями, которые возникают в условиях операционного стресса и усугубляются повышенной водной нагрузкой.

Большой объем введенной во время периоперационного периода жидкости, особенно в торакальной хирургии, где достаточно часто происходят манипуляции с органами средостения, может увеличить диастолический объем предсердий и обратимо уменьшить его соответствие полученному объему, изменяя электрические свойства клеток предсердий. Последовательное повышение возбудимости способно спровоцировать ПОФП [103].

Несмотря на более высокую частоту ПОФП, связанную с торакотомией, чем с ВАТС (52,5 против 47,5%), эта величина не достигала статистической значимости в нашей работе.

Наши данные разнятся с результатами исследования S.H. Lee et al. (2016), в котором на основании многофакторного ретроспективного анализа 4731 пациента определена значимая роль малоинвазивной видеоассистированной торакальной хирургии в снижении частоты развития ПОФП. Авторы пришли к выводу, что злоупотребление алкоголем, интраоперационное переливание компонентов крови, использование инотропных препаратов и открытая торакальная операция являются потенциально модифицируемыми факторами риска ПОФП. Возможно, объяснением этому служит более низкий уровень интраоперационного стресса, интенсивности послеоперационной боли, более ранняя мобилизация пациентов при ВАТС-вмешательствах по сравнению с торакотомией. В проведенной нами работе между пациентами обеих групп не выявлено разницы по величине кровопотери, темпу интраоперационного диуреза и выраженности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде. Именно поэтому необходимости определения роли этих факторов в частоте возникновения ПОФП не было.

В абсолютных числах наши данные о превалирующей частоте развития ПОФП при открытой хирургии согласуются с выводами работы V.J. Park et al. (2007), целью которой стало определение значения снижения частоты возникновения ПОФП при ВАТС-операциях. Авторы сопоставили равное количество пациентов, подвергшихся ВАТС и открытым операциям. Достоверной статистически значимой связи между обоими подходами при выполнении лобэктомии и развитием ПОФП обнаружено не было.

Недавнее исследование, проведенное P.E. Falcoz et al. (2016) и сравнивающее VATS и открытую лобэктомию, показало, что, несмотря на значительно меньшее количество послеоперационных осложнений, таких как сердечно-легочные, пневмония, ателектаз, требующий проведения санационной бронхоскопии, и острый респираторный дистресс-синдром, значительной разницы между пациентами, оперированными двумя разными способами, не выявлено. Это исследование согласуется с полученными нами данными.

Тем не менее факторы риска и интраоперационные способы снижения частоты развития ПОФП после VATS-лобэктомии должны быть исследованы дополнительно.

В 2010 г. M. Onaitis et al. было проведено исследование, в котором приняли участие более 13тыс. пациентов, перенесших операцию по поводу рака легких. Многофакторная логистическая регрессия продемонстрировала, что предикторами ПОФП были возраст, объем операции, мужской пол, II и более поздняя стадии рака легкого.

Также полагаем, что объем резекции легкого может значительно повлиять на развитие ПОФП из-за изменений сердечного выброса и большей нагрузки на сердце в раннем послеоперационном периоде, поскольку пациенты с пневмонэктомией подвергаются большему риску, чем те, которым проводят билобарные, лобарные или сегментарные резекции. Анализ данного фактора описан в работе Z. Mansour et al. (2009). Авторы полагали, более частое развитие ПОФП у этой категории пациентов обусловлено значимой редукцией легочного кровотока, повышением давления в правом предсердии и желудочке, а также преходящей легочной гипертензией. Однако в обеих группах статистической значимости в отношении развития ПОФП выявлено не было, что, вероятно, с одной стороны, связано с относительно небольшим числом пациентов, перенесших пневмонэктомию и билобэктомию, с другой – с отсутствием контроля за ЭКГ в профильном отделении. Результаты нашего исследования сопоставимы с итогами работы J. Ivanovic et al. (2014), в которой пневмонэктомия не являлась весомым предиктором развития ПОФП. Но следует отметить, что, как

и в нашем исследовании, пациенты, перенесшие пневмонэктомию, составляли небольшую часть от общей популяции больных, что ограничивало сравнение.

В нашей работе пациенты с ПОФП в среднем дольше находились в условиях ОРИТ ( $> 4$  дней) по сравнению с пациентами, у которых сохранялся синусовый ритм и чей перевод в профильное отделение в среднем осуществлялся на вторые сутки. Возможно, это было связано с необходимостью стабилизации гемодинамического статуса, коррекции гипоксемии. Y.T. Tsai et al. (2015) обнаружили аналогичную связь. В своей работе авторы также обратили внимание на увеличение стоимости госпитализации, что вызывает необходимость разработки стратегий по предотвращению возникновения ФП, их эффективному лечению и инициированию профилактических антикоагулянтных протоколов для предотвращения еще более серьезных осложнений. ПОФП увеличила средний срок послеоперационного пребывания в стационаре с 7 дней у пациентов с синусовым ритмом до  $>7$  дней у тех, у кого развилась ПОФП. Несмотря на то, что мы не анализировали фактические расходы больницы на пациента, ясно, что увеличение срока пребывания в ОРИТ значительно повышает стоимость госпитализации.

В исследовании, проведенном после резекции легких торакотомным доступом, E.E. Roselli et al. (2005) сообщили о более длительной средней продолжительности госпитализации у пациентов с ПОФП (8 дней), чем у пациентов без ПОФП (5 дней). В нашем исследовании продолжительность пребывания пациентов в ОРИТ составляла у пациентов с ПОФП  $4,0 \pm 1,1$  суток, без данного осложнения –  $2,0 \pm 1,5$  суток, что полностью согласуется с показателями вышеуказанных авторов.

Таким образом, нами выявлены три предиктора развития ПОФП: возраст, темп периоперационной инфузионной терапии и положительный водный баланс в первые сутки после операции. Если возраст является немодифицируемым фактором, то на два вторых возможно оказывать влияние. Изменяемые факторы риска являются наиболее важными с точки зрения профилактики развития ПОФП. Чрезмерное внутривенное введение жидкости может способствовать ее задержке



в организме и развитию послеоперационной сердечной дисфункции в виде нарушений ритма сердца, в связи с чем целесообразно использовать рестриктивную стратегию периоперационной инфузионной терапии во избежание положительного водного баланса в первые сутки после операции.

## ГЛАВА 7

# ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ДЕЛИРИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ЛОБЭКТОМИИ

### 7.1. Определение предикторов развития послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста после лобэктомии

В исследование включены 243 пациента после плановых лобэктомий по поводу онкоторакальных заболеваний. Послеоперационный делирий был диагностирован у 34 (14%) пациентов.

Для проведения анализа сопряженности делирия с качественными показателями, выявленными в периоперационном периоде, проведен их сравнительный анализ у двух групп больных в виде среднего значения. В таблице 23 представлены результаты сравнительного анализа двух групп пациентов с делирием (1-я группа – 34 пациента) и без делирия (2-я группа – 209 пациентов).

Анализ данных в Таблице 23 показал, что соматический статус больных с послеоперационным делирием отягощен большим количеством сопутствующих заболеваний. При этом к статистически значимым из них относились: ОНМК в анамнезе (V-критерий Крамера = 0,4), ХСН (V-критерий Крамера = 0,24), алкоголизм (V-критерий Крамера = 0,15), а также тяжесть соматического статуса по ASA (V-критерий Крамера = 0,15).

К интраоперационным факторам риска развития послеоперационного делирия с высокой долей вероятности относились: артериальная гипотония (V-критерий Крамера = 0,3) и гипоксемия (V-критерий Крамера = 0,17). У 44% пациентов с делирием на этапе манипуляций хирурга в области сосудистых структур корня легкого и давления на сердце была зарегистрирована интраоперационная артериальная гипотония, потребовавшая применения вазопрессорной поддержки норадреналином (0,1–0,4 мкг/кг×мин).

Таблица 23 – Результаты анализа сопряженности делирия с другими качественными показателями

Показатель	Критерий $\chi^2$	p	V-критерий Крамера
ASA	5,621	0,017	0,152
Курение	0,003	0,955	–0,003
ХОБЛ	0,925	0,336	0,061
ОНМК	39,931	<0,001	0,405
ХСН	14,317	0,002	0,242
СД	3,872	0,049	0,126
Алкоголизм	5,825	0,015	0,154
Сочетанная анестезия	1,997	0,157	0,091
Гипоксемия интраоперационная	6,892	0,008	0,168
Гипотония интраоперационная	21,988	<0,001	0,301
Гемотрансфузии после операции	0,075	0,784	0,017
Боль по ВАШ (через час после операции)	83,271	<0,001	0,585
Использование опиоидов	5,685	0,017	0,153
Вазопрессоры после операции	1,267	0,260	0,072

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет.

Наиболее частым осложнением во время торакальных операций с одноклеточной вентиляцией была развившаяся гипоксемия, которая характеризовалась снижением  $SpO_2 < 90\%$  или  $PaO_2 < 60$  мм рт. ст. Следует отметить, что эпизоды гипоксемии длительностью не более двух минут были купированы изменением параметров легочной вентиляции и положения двухпросветной трубки. У пациентов с послеоперационным делирием эпизоды

гипоксемии были зарегистрированы достоверно чаще на 12% ( $p < 0,001$ ), чем у пациентов без делирия.

В послеоперационном периоде болевой синдром является самым важным предиктором делирия (V-критерий Крамера = 0,58). К менее существенным, но статистически значимым предикторам развития делирия в послеоперационном периоде также относилось использование опиоидов (V-критерий Крамера = 0,15).

Результаты анализа связи групп делирия с количественными показателями операционного периода и послеоперационными лабораторными данными представлены в Таблицах 24 и 25 соответственно.

Таблица 24 – Результаты анализа связи групп делирия с количественными показателями операционного периода

Показатели	Послеоперационный делирий		Р-критерий	
			Краскела–Уоллиса	Ван дер Вардена
	Есть	Нет		
Время операции, мин	155,88	124,77	<0,001	<0,001
Время однократной вентиляции, мин.	112,79	98,51	<0,001	<0,001
Объем интраоперационной инфузии, мл/кг	9,45	6,31	<0,001	<0,001
Скорость инфузии, мл/кг/ч	4,13	3,74	0,05	0,08
Кровопотеря, мл	272,63	243,84	0,22	0,11
Диурез, мл/кг	0,58	0,56	0,57	0,57
Глюкоза операционная, ммоль/л	7,38	7,07	0,11	0,03
Время экстубации, мин.	15,24	16,69	0,09	0,20
Скорость п/о инфузии, мл/кг/ч	0,14	0,10	0,24	0,11
Водный баланс в первые 24 ч., мл/кг	0,77	2,24	<0,001	<0,001

Как видно из Таблицы 24, статистически значимые межгрупповые различия зафиксированы в длительности как самого оперативного вмешательства, так и

времени однологочной вентиляции. Также большое значение имели объем интраоперационной инфузии и водный баланс в первые 24 часа, показатели которых были выше у пациентов 1-й группы. Скорость инфузии в интра- и послеоперационном периодах, кровопотеря во время операции, а также объем интраоперационного диуреза, интраоперационный уровень гликемии и время экстубации трахеи статистически значимой разницы не достигали.

Таблица 25 – Результаты анализа связи групп делирия с количественными лабораторными показателями послеоперационного периода

Показатель	Послеоперационный делирий		Ркритерий	
			Краскела–Уоллиса	Ван дер Вардена
	Есть	Нет		
Гемоглобин, г/л	114,41	120,86	0,005	0,003
Гематокрит, %	27,53	27,42	0,946	0,979
Лейкоциты, $10^9$ /л	16,15	12,35	<0,001	<0,001
Общий белок, г/л	53,02	54,76	0,031	0,011
Альбумин, г/л	25,09	33,36	<0,001	<0,001
Мочевина, ммоль/л	7,23	6,71	0,065	0,034
Креатинин, мкмоль/л	70,76	65,30	0,119	0,024
Лактат, ммоль/л	1,28	1,26	0,981	0,827
Глюкоза, ммоль/л	11,36	8,34	<0,001	<0,001
$PaO_2$ , мм рт.ст.	91,62	93,91	<0,001	<0,001
$PaCO_2$ , мм рт.ст.	49,21	48,38	0,679	0,369
$ScvO_2$ , мм рт.ст.	69	71,46	0,004	0,001
$SaO_2$ , %	95,91	95,03	0,091	0,083
$K^+$ , ммоль/л	3,66	3,62	0,532	0,721
$Na^+$ , ммоль/л	139,65	139,04	0,498	0,327

$PaO_2$  – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови,  $PaCO_2$  – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови,  $ScvO_2$  – центральная венозная сатурация,  $SaO_2$  – насыщение гемоглобина крови кислородом.

При анализе результатов лабораторных исследований через сутки после операции (Таблица 25) статистически значимые межгрупповые различия зафиксированы в уровнях лейкоцитов, альбумина, общего белка, глюкозы – показателях, отражающих степень тяжести операционного стресса. У пациентов с развившимся послеоперационным делирием уровень лейкоцитов и гликемии в раннем послеоперационном периоде был выше. Снижение уровней общего белка и альбумина крови в раннем послеоперационном периоде у пациентов 1-й группы выражено в большей степени. Установлены значимые различия по уровню гемоглобина,  $ScvO_2$  и  $PaO_2$ , что указывало на снижение кислородотранспортной функции крови у больных с делирием.

Результатом нашего исследования явилось выявление наиболее значимых предикторов развития послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста после торакальных операций и, соответственно, возможность их раннего прогнозирования, профилактики и лечения.

Способы ранней идентификации пациентов с риском развития послеоперационного делирия описаны в работах J.W. Raats et al. (2015) и C. Wang et al. (2018), где методом одномерного и многомерного логистического анализа определены частота и факторы риска развития послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста. Авторами установлено, что у пожилых пациентов факторами риска развития делирия являются сахарный диабет, класс ASA – II и более.

Во многих литературных данных доказана роль предшествующих когнитивных нарушений, микроструктурных изменений в лимбической системе, наличия сопутствующих заболеваний в развитии послеоперационного делирия. Результаты нашего исследования сходны с итогами работы L. Dawn и L. Glenda (2017), где выявлена взаимосвязь развития послеоперационного делирия с предоперационными факторами риска у пациентов пожилого и старческого возраста после больших ортопедических операций. Авторы обратили внимание на необходимость включения оценки риска развития делирия в предоперационное

тестирование, с тем чтобы иметь возможность профилактировать его развитие до операции.

Итоги нашего исследования совпадают с выводами I. Norkiene et al. (2007), которые провели анализ большой популяции пациентов после аортокоронарного шунтирования и определили значительную роль в развитии послеоперационного делирия таких предоперационных факторов риска, как ХСН и заболевания периферических сосудов. Кроме того, во многих научных трудах подчеркивается необходимость раннего определения предикторов возникновения этого осложнения. Так, в работах M. Cavallari et al. (2016) и K.F. Rengel et al. (2018), а также в рекомендациях Европейского общества анестезиологов (European Society of Anaesthesiology) [45] описаны данные о влиянии сопутствующей патологии пациентов и их физического состояния на увеличение риска развития делирия. Раннее выявление всех факторов на дооперационном этапе необходимо для грамотного планирования периоперационного ведения и снижения риска развития делирия в послеоперационном периоде.

В нашем исследовании пациенты с делирием также имели сопутствующие заболевания и отягощенный соматический статус. Наибольшее влияние на его развитие оказывают ОНМК, ХСН и алкоголизм в анамнезе. Значимость сопутствующей патологии представлена в исследовании K. Murakawa et al. (2015), где на основе многофакторного регрессионного анализа определены факторы риска предоперационного делирия у 59 пациентов с раком легкого или пищевода.

Большое значение в развитии делирия придают интраоперационным инцидентам, приводящим к снижению доставки кислорода к головному мозгу. Так, работа W. Karzai и K. Schwarzkopf (2009) показывает, что эпизоды гипоксемии в торакальной анестезиологии – достаточно частое явление, встречающееся в 5–10% случаев. При этом даже кратковременный эпизод гипоксемии может явиться предиктором развития делирия в послеоперационном периоде, что нашло отражение в нашем исследовании. На это указывают и результаты обзора R. Tomasi и V. Dossow-Hanfstingl (2014), посвященного патофизиологии развития послеоперационного делирия у пациентов во время

однолегочной вентиляции. Авторами продемонстрирована активация воспалительных процессов, обусловленная артериовенозным шунтированием и снижением содержания кислорода в артериальной крови при вентиляции одного легкого, а также описана их роль в развитии послеоперационного делирия у торакальных пациентов. Рассмотрены ключевые стратегии для улучшения нейрокогнитивного результата у пациентов после торакальных операций, которые включают в себя стратификацию риска, анестезиологическое ведение и подходы к послеоперационной интенсивной терапии. В нашем исследовании длительность однолегочной вентиляции, приводившая к кратковременным эпизодам гипоксемии, являлась независимым фактором риска развития делирия.

Низкий уровень гемоглобина и, соответственно, слабая доставка кислорода также играют определенное значение в развитии послеоперационного делирия. Полученные нами данные о такой взаимозависимости подтверждены в работе K. Phyo et al. (2018), в которой на основании исследования 653 пожилых пациентов обнаружены статистически значимые связи развития делирия у пациентов с анемией и без нее. Более ранняя работа E. Joosten et al. (2006) также показала, что анемия является независимым фактором риска возникновения делирия, где низкий уровень гемоглобина тесно связан с наиболее высоким уровнем риска развития послеоперационного делирия. Этот факт добавляет ценную информацию к ранее подтвержденным прогностическим моделям у мужчин (не женщин).

Однако в результат оценки влияния различных целевых показателей уровня артериального давления во время операции на развитие послеоперационного делирия у некардиохирургических пациентов получены противоречивые данные. Так, в исследовании T. Langer et al. (2019), в котором проанализирован 101 пациент, интраоперационная гипотония не коррелировала с послеоперационной когнитивной дисфункцией или возникновением делирия у пожилых пациентов, перенесших общую анестезию при несердечной хирургии. В работах отечественных авторов также отмечена роль интраоперационной гипотонии в увеличении послеоперационных когнитивных расстройств. М.Е. Политов с соавт. (2015) при анализе 123 пожилых пациентов после операций по поводу



эндопротезирования тазобедренного и коленных суставов не выявили достоверной разницы в частоте возникновения послеоперационного делирия и уровне интраоперационного артериального давления.

Информация о взаимосвязи интраоперационной артериальной гипотонии и когнитивной дисфункции у пациента пожилого или старческого возраста торакального профиля в литературе практически не встречается. Так, в близком торакальной хирургии анализе Y. Wang et al. (2019) приведен ряд факторов риска послеоперационного делирия у пациентов, которым выполнялась ларингэктомия по поводу рака гортани. Авторы определили интраоперационную артериальную гипотонию продолжительностью более 30 мин. как значимый предиктор развития послеоперационного делирия. В нашем исследовании пациенты с делирием также значительно чаще требовали вазопрессорной поддержки в интраоперационном периоде.

Представляет интерес работа J. Hirsch et al. (2015), где были изучены изменения гемодинамики у 594 пациентов некардиохирургического профиля и установлено, что колебания артериального давления были значимыми предикторами возникновения послеоперационного делирия.

Анализ интраоперационной гипотонии и послеоперационного делирия в нашем исследовании позволил сделать вывод о достаточно высокой взаимосвязи этих показателей. Наши данные согласуются с рекомендациями Европейского общества анестезиологов о необходимости избегать периоперационной гипотонии для профилактики развития послеоперационного делирия [45].

В проведенном нами исследовании не было выявлено статистически значимых различий относительно наличия или отсутствия эпидурального блока у пациентов пожилого и старческого возраста торакального профиля, хотя, по данным многих авторов, именно эпидуральная блокада снижает частоту развития когнитивной дисфункции [36].

Основное значение использования эпидуральной методики заключается в снижении выраженности болевого синдрома и потребности в опиоидах. Интенсивность болевого синдрома в нашей работе имела самую высокую

прогностическую значимость из качественных признаков с V-критерием Крамера = 0,585, а использование опиоидов для купирования боли –0,153 с  $p = 0,017$ .

Болевой синдром может быть одним из инициирующих факторов развития делирия, что подтверждает доказательная база полученных нами результатов. Так, в работе F.E. Sieber (2009) приведено заключение, что одним из модифицируемых факторов снижения риска развития послеоперационного делирия является адекватное послеоперационное обезболивание.

Согласуется с нашими исследованиями более поздняя работа F.E. Sieber et al. (2011), в которой дозы и частота назначения опиоидных анальгетиков не являлись предикторами развития послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста. Авторы обращают внимание на то, что беспокойство о развитии послеоперационного делирия не должно препятствовать применению опиоидной анальгетической терапии, достаточной для достижения удовлетворенности лиц с ранее существовавшими когнитивными нарушениями или без них.

Результаты работы C.G. Hughes et al. (2013) подтверждают полученные нами данные о том, что послеоперационный делирий является результатом сложного взаимодействия между стрессом и повышенным послеоперационным уровнем глюкозы крови. Гипергликемия предрасполагает некоторых пациентов к когнитивной дисфункции. В нашем исследовании рассмотрен уровень периперационной гликемии, которая была достоверно выше у пациентов с делирием.

Одним из возможных механизмов, с помощью которого повышенный уровень глюкозы крови способствует развитию делирия, является его влияние на гематоэнцефалический барьер. Кроме того, наше исследование согласуется с работами S. Deiner et al. (2014) и R. El-Gabalawy et al. (2017), в которых показано, что именно ранние послеоперационные, а не интраоперационные маркеры стресса, такие как уровень лейкоцитов крови и гликемии, определяют частоту развития послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста.

Таким образом, такие биохимические показатели, как гипергликемия, лейкоцитоз, гипоальбуминемия и гипопротеинемия, несмотря на относительно высокую степень корреляции с развитием делирия, вероятно, не являются самостоятельными факторами, вызывающими его, а скорее отражают степень выраженности операционного стресса.

Большое значение в развитии когнитивной дисфункции придается объему интраоперационной инфузии и водному балансу в первые 24 ч., показатели которых в нашем исследовании были выше у пациентов с делирием. Положительный водный баланс, предположительно, связан со степенью выраженности операционного стресса, что обусловлено дисфункцией не только эндотелия, но и гликокаликса альвеолокапиллярной мембраны. Дисфункция гликокаликса приводит к синдрому капиллярной утечки, описанной в главах 3 и 5, что способствует полученному в нашей работе снижению  $ScvO_2$  и  $PaO_2$ , и косвенно указывает на снижение кислородотранспортной функции крови у пациентов с делирием.

Таким образом, предрасполагающими факторами развития послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста после выполнения лобэктомии являются: возраст, ОНМК в анамнезе, алкоголизм, ХСН, более высокий класс и тяжелый соматический статус по ASA. Иницирующими факторами развития послеоперационного делирия являются: длительность одноклеточной вентиляции, эпизоды периоперационной гипотонии и гипоксемии, использование опиоидов, интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде.

## **7.2. Способ прогнозирования послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста после лобэктомии**

На следующем этапе проведен анализ логистической регрессии, главным результатом которого явилось определение статистического коэффициента  $\beta$  и

составление математической формулы по прогнозированию послеоперационного делирия с процентом конкордантности 99,9% и Somers' D = 0,998 (Таблица 26).

Таблица 26 – Статистические показатели итоговых параметров, используемых в прогнозировании делирия

Параметры	DF	Коэффициент $\beta$	Стандартная ошибка	$\chi^2$	p	Стандартизи- рованный коэффициент
FR23	1	-3,5367	2,0198	3,0660	0,0799	-1,9013
FR30	1	2,2037	0,9988	4,8674	0,0274	5,2922
FR34	1	-4,8151	2,1805	4,8766	0,0272	-4,3499

$$\text{Прогностический коэффициент} = (-3,5367) \times \text{FR23} + 2,2037 \times \text{FR30} + (-4,8151) \times \text{FR34},$$

где FR23 – уровень боли по 10-бальной аналоговой шкале через час после операции,

R30 – уровень альбумина на следующее утро после операции,

FR34 – уровень глюкозы на следующее утро после операции.

В основе составленной формулы лежит концепция статистической программы SAS 9.4 (Statistical Analysis System), основанная на том, что все рассчитанные показатели наличия делирия имеют значения менее 0, а рассчитанные показатели отсутствия делирия более 0. Сопоставив истинные и рассчитанные показатели наличия и отсутствия делирия, получили:

при значении  $<0$  – ПОД разовьется с вероятностью 100%,

при значении  $>0$  – ПОД не разовьется с вероятностью 99,5%.

Таким образом, предсказать развитие послеоперационного делирия возможно, используя формулу:

$$\text{Вероятность ПОД} = (-3,5367) \times \text{ИБ} + 2,2037 \times \text{Альб.} + (-4,8151) \times \text{Gl},$$

Где: ИБ – интенсивность боли по ВАШ, Альб. – уровень альбумина на следующее утро после операции, Gl – уровень глюкозы в крови на следующее утро

после операции.

Ниже приведена схема сопряженности параметров (Рисунок 15), в которой один признак есть фактическое наличие (1) или отсутствие (0) делирия, а второй признак содержит предсказанные значения подгрупп по полученному уравнению. Для этой таблицы сопряженности критерий  $\chi^2 = 234,7298$ ,  $p < 0,0001$ ; Cramer's V=0,9828.

Частота фактическая			
Частота ожидаемая			
Вклад в показатель $\chi^2$			
Процент			
Процент по строке			
Процент по колонке			
	Предсказанный делирий		Итого
	=0	=1	
<hr/>			
Фактический делирий=0	209	0	209
	180.62	28.383	
	4.4601	28.383	
	86.01	0.00	86.01
	100.00	0.00	
	99.52	0.00	
<hr/>			
Фактический Делирий=1	1	33	34
	29.383	4.6173	
	27.417	174.47	
	0.41	13.58	13.99
	2.94	97.06	
	0.48	100.00	
<hr/>			
Итого	210	33	243
	86.42	13.58	100.00

Рисунок 15 – Фактические и предсказанные случаи послеоперационного делирия.

Для примера эффективности полученной формулы приводим два клинических наблюдения.

Клинический пример 1. Пациент В., 68 лет. В анамнезе – перенесенный ОНМК, ХСН II, сахарный диабет II типа. Операция – торакотомия, лобэктомия длительностью 110 мин. Во время операции наблюдали кратковременный эпизод гипоксемии, который был устранен коррекцией положения трубки. После операции экстубация проведена через 14 мин. Боль по ВАШ через 1 ч. после

операции – 4 балла. Уровень альбумина крови на следующее утро – 27 г/л, глюкоза крови – 10,2 ммоль/л.

$$\text{Прогностический коэффициент} = (-3,5367) \times 4 + 2,2037 \times 27 + (-4,8151) \times 10,2 = -3,77$$

На вторые послеоперационные сутки выявлен гипоактивный делирий по САМ–ICU.

Клинический пример 2. Пациент Т., 69 лет. По результатам осмотра терапевта – ХСН II. Длительность лобэктомии составила 105 мин. Интраоперационный период протекал гладко, без особенностей. Экстубация через 10 мин. после окончания операции. Боль по ВАШ через 1 ч. после операции – 3 балла. Уровень альбумина крови на следующее утро – 39 г/л, глюкоза крови – 8,6 ммоль/л.

$$\text{Прогностический коэффициент} = (-3,5367) \times 3 + 2,2037 \times 39 + (-4,8151) \times 8,6 = 33,9$$

Послеоперационный период протекал гладко, без когнитивной дисфункции. Троекратное ежедневное исследование по САМ–ICU не выявило нарушений.

Полученное уравнение достаточно точно предсказывает наличие или отсутствие послеоперационного делирия, в частности, спрогнозировано 33 случая развития делирия из 34, а его отсутствие – в 209, т. е. в 100% случаев.

Ниже приводим ROC-кривую для формулы по прогнозированию делирия, согласно которой AUC = 0,9992 (Рисунок 16).

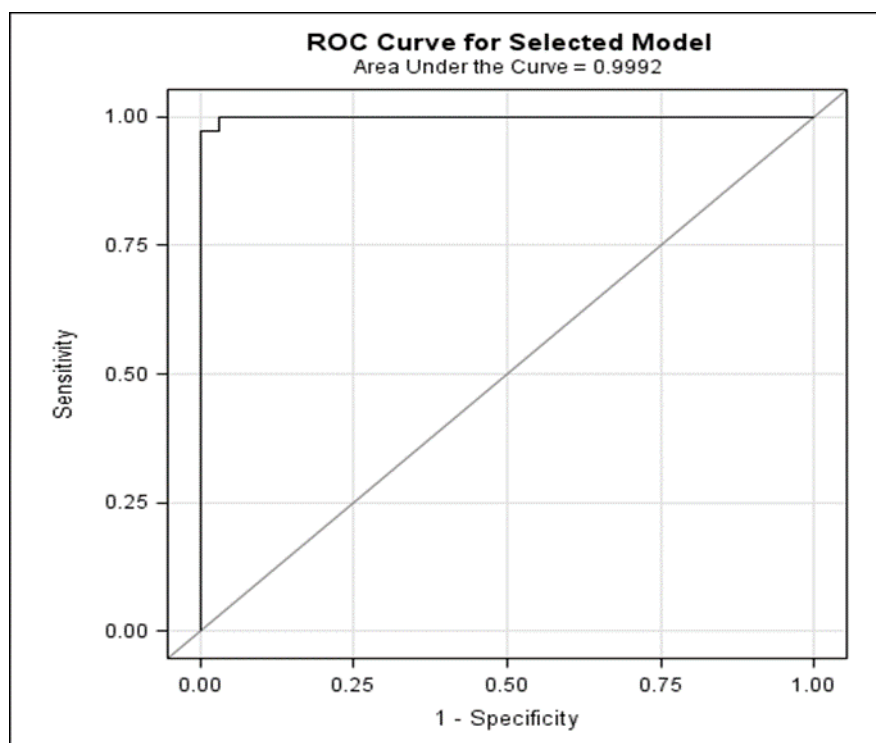


Рисунок 16 – ROC-кривая для формулы по прогнозированию делирия.  
AUC=0,9992.

Модели прогнозирования послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста демонстрируют переменные и, как правило, не вполне адекватные возможности. В данном фрагменте проведенного исследования подчеркивается необходимость разработки надежной модели для прогнозирования делирия у пациентов пожилого и старческого возраста после выполнения лобэктомии.

Целью работы G.M. Carrasco et al. (2014) была разработка и проверка клинической прогностической модели выявления пациентов с высоким риском развития делирия. Проведено исследование 542 пациентов пожилого и старческого возраста. Модель прогнозирования делирия построена с помощью многомерного анализа переменных. По данным авторов, делирий развился у 192 больных и независимо ассоциировался с возрастом и функциональным статусом пациента, измеренным по индексу Бартела ( $p < 0,005$ ). С помощью этих двух переменных была построена модель, способная оценить риск развития делирия в период госпитализации. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,80.

Многофакторный анализ показал, что переменными, независимо ассоциированными с делирием, были только пожилой возраст и функциональное ухудшение, измеренное по индексу Бартела ( $p < 0,005$ ). Эти данные позволили построить модель, способную оценить риск развития делирия в период госпитализации.

Недостатком проведенного G.M. Carrasco et al. (2014) исследования явилось то, что не учитывались некоторые возможные факторы риска развития делирия, связанные со спецификой торакальной хирургии, – например, необходимость проведения одноклеточной вентиляции. Кроме того, авторы не определяли интенсивность болевого синдрома и не измеряли ранние маркеры хирургического стресса – уровень гликемии и альбумина крови. В отличие от метода G.M. Carrasco, предложенный нами способ представляет простую и практичную модель, которая позволяет стратифицировать пациентов пожилого и старческого возраста после торакальных операций в соответствии с риском развития делирия в послеоперационном периоде.

Польза клинического применения модели прогнозирования развития делирия может оцениваться с помощью нескольких различных статистических показателей, включая отношение шансов (OR), ROC-анализ, чувствительность и специфичность, а также статистические данные клинической полезности представленной модели. Так, D.J. Campbell (2016) предлагает использовать в прогнозировании развития делирия кривую клинической полезности, которая является производной от ROC-кривой. На основании кривой клинической полезности абсолютный риск для каждого пациента рассчитывали путем выполнения логистической регрессии каждой многовариантной модели с использованием пакетов статистических программ.

ROC-кривая может указывать на тест с высокой дискриминацией, но не будет показывать, насколько хорошо тест способен работать у разных популяций пациентов. В проведенном нами исследовании модель многопараметрического прогнозирования создана с учетом множества факторов, специфичных для



пациентов после торакальных вмешательств, а ее использование позволило предсказать отсутствие делирия в 100% случаев.

В 2017г. Европейским обществом анестезиологов опубликованы рекомендации по профилактике и лечению пациентов с послеоперационным делирием, где подробно описаны факторы риска, имеющие первостепенное значение у пациентов пожилого и старческого возраста [45]. При этом представленные рекомендации носят преимущественно описательный характер и не предлагают четко структурированного алгоритма прогнозирования.

В исследовании С.Г. Рудометкина с соавт. (2012) определены факторы риска развития послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста, которые подверглись обширным хирургическим операциям. На основе определенных критериев (концентрация АСТ, общего белка и др.) учеными создана балльная шкала прогнозирования риска развития послеоперационного делирия с чувствительностью 80,6%, специфичностью 98,5%, AUC 0,95.

Какие-либо данные по моделям прогнозирования риска развития послеоперационного делирия у пациентов торакального профиля не обнаружены ни в одной из поисковых систем.

Таким образом, итогами этого фрагмента исследования явились разработка и апробирование способа прогнозирования послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших лобэктомию.

Определение факторов риска развития и частоты послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших расширенную торакальную операцию, может улучшить профилактику, раннюю диагностику и лечение. Риск возникновения послеоперационного делирия может быть уменьшен посредством идентификации предрасполагающих факторов, к которым относятся пожилой и старческий возраст, ОНМК в анамнезе, хронический алкоголизм, хроническая сердечная недостаточность, более тяжелый физический статус по ASA, а также ряд инициирующих факторов: длительность однолегочной вентиляции, эпизоды периоперационной артериальной гипотонии и гипоксемии, использование опиоидов, интенсивность болевого синдрома в

послеоперационном периоде. Создан и апробирован простой и надежный способ стратификации риска развития послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста, характеризующийся высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (99,5%), использование которого значительно повышает качество течения послеоперационного периода.

## ГЛАВА 8

### ОСОБЕННОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ТРАХЕИ

#### 8.1.Эффективность периоперационной внутривенной инфузии лидокаина при выполнении резекции трахеи

Для оценки эффективности и безопасности внутривенной инфузии лидокаина в трахеальной хирургии было обследовано 19 пациентов, прооперированных по поводу неопухолевых стенозов трахеи. В зависимости от вида периоперационного обезболивания пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе (n = 9) для анальгезии использовалась внутривенная инфузия лидокаина; во 2-й группе (n = 10) – наркотические анальгетики.

Распределение по полу, возрасту, массе тела и отношению к функциональному классу представлено в Таблице 27.

Таблица 27 – Характеристики обследованных пациентов (Me)

Параметры	1-я группа (n = 9)	2-я группа (n = 10)	p
Возраст, г.	44,5 [32–52]	44 [33,25–46]	0,842*
Пол, м/ж	5/4	6/4	0,819 **
Масса тела, кг	72 [56–75]	66,5 [54,5–73]	0,604*
ASA, II/III	7/2	8/2	0,892 *

\* – U-критерий Манна – Уитни.

\*\* –  $\chi^2$  по критерию Пирсона.

Время операции у пациентов 1-й группы составляло 152[121–164] мин, 2-й группы – 149[122–165] мин (p = 0,72 по критерию Манна–Уитни). Уровень среднего артериального давления, частота сердечных сокращений, газовый состав крови и уровень гликемии на разных этапах оперативного вмешательства представлены в Таблице 28.

Таблица 28 – Показатели пациентов на разных этапах исследования Ме [p25–p75]

Показатели	Группы	Этапы исследования			
		После индукции в анестезию	Через 15 мин после разреза	После формирования анастомоза	При экстубации
САД, мм рт.ст.	1	70 [65–75]	62[58–64]	62[62–64]	68 [63–73]*
	2	72,5 [69,25–74]	64,5[63,25–66,5]	63,5[62–64,75]	75,5 [74,25–77,25]*
ЧСС, уд/мин.	1	84[82–92]	68[65–74]	65[64–70]	70[68–74]*
	2	77[76–83]	69[65,75–70]	67,5[64,25–68]	89[84,25–94,25]*
Глюкоза крови, ммоль/л	1	5,7[4,8–7,0]	6,6[4,9–8,7]	6,2[5,6–8,3]	6,1[5,3–7,9]
	2	5,8[4,7–6,7]	6,1[5,4–8,2]	6,5[5,9–8,9]	6,4[5,6–8,1]
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	1	37,7[36,8–42,6]	37,8[36,5–43,3]	39,1[36,9–44,7]	38,8[36,5–42,8]
	2	37,8[36,6–42]	38,1[37–44,1]	38,9[36,9–43,9]	38,5[36,9–41,9]
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	1	260[250–320]	178[158–215]	195[165–228]	164[156–182]
	2	265[258–330]	191[162–220]	200[172–230]	161[154–181]

\* p < 0,05 межгрупповые различия по критерию Манна–Уитни.

В течение операции уровни САД и гликемии у пациентов обеих групп достоверной разницы не имели. Результаты анализов газового состава крови не выходили за пределы референсных значений. Во время операции перфузия внутренних органов не нарушалась, о чем свидетельствовал внешний вид пациентов (кожные покровы сухие, розовые, теплые), достаточный темп диуреза.

Средняя концентрация лидокаина в крови у пациентов 1-й группы через 15 мин. после болюсного введения составляла  $3,6 \pm 0,38$  мкг/мл, через 24 ч. после операции –  $2,2 \pm 0,32$  мкг/мл. Клинических проявлений системной токсичности местных анестетиков не зарегистрировано. Ни один пациент не сообщал о таких жалобах, как металлический привкус во рту, онемение вокруг рта, нарушение зрения.

Во 2-й группе при пробуждении пациентов отмечался выраженный прирост ЧСС – на 31,9% ( $p < 0,001$ ) и САД – на 19,1% ( $p = 0,02$ ), что было обусловлено реакцией пациентов на введение эндотрахеальной трубки. У пациентов 1-й группы прессорная реакция на экстубацию была выражена в меньшей степени. По уровню САД прирост у пациентов 1-й группы по сравнению с интраоперационным уровнем составил 9,7%, по уровню ЧСС – 7,7%.

Экстубация трахеи была выполнена у пациентов 1-й группы – через 15,3[11,8–18,3] мин., 2-й группы – через 11,6[9,2–15,3] мин. после окончания операции в условиях ОРИТ ( $p = 0,842$ ).

Выраженность болевого синдрома у пациентов в послеоперационном периоде представлена на Рисунке 17.

Статистически значимых межгрупповых различий по критерию Манна–Уитни не обнаружено ни на одном из этапов исследования болевого синдрома.

Пациентам 1-й группы не требовалось назначение промедола и трамадола, а медиана и перцентили промедола и трамадола у пациентов 2-й группы составляли 60[30–60] и 400[200–400] мг ( $p < 0,001$ ) соответственно. Послеоперационная тошнота и рвота наблюдались у 4 (21,1%) пациентов с этим осложнением и все они входили во 2 группу ( $p = 0,017$ ), где для интраоперационного обезболивания использовались опиоидные анальгетики.

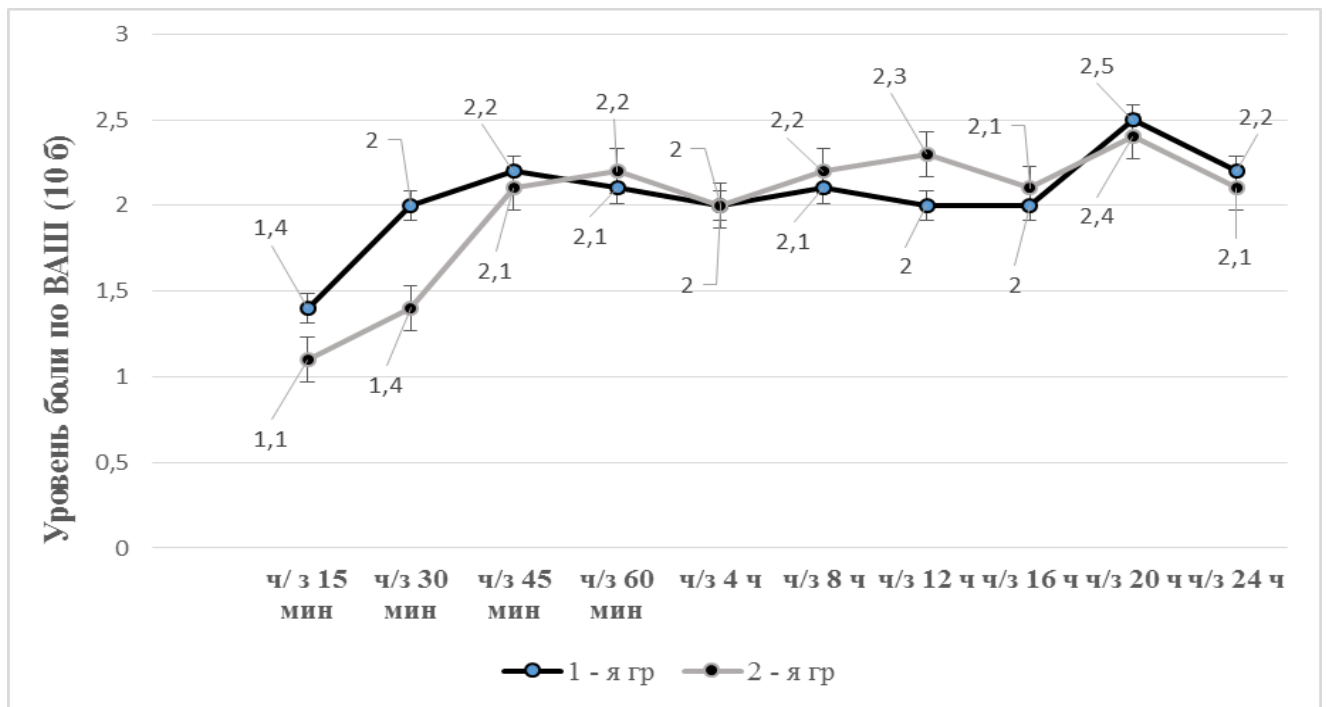


Рисунок 17 – Выраженность болевого синдрома по ВАШ в послеоперационном периоде (Me).

В литературе опубликовано мало сведений о дозировке и целевой концентрации лидокаина в крови при его системном использовании. Так, E. Greenwood et al. (2019) определяли концентрацию лидокаина в крови у 32 пациентов, которым выполнялись расширенные колоректальные операции. Исследуемые пациенты получали болюс 1,5 мг/кг/мин лидокаина в индукцию анестезии с последующим непрерывным введением в дозе 60 мг/ч у пациентов до 70 кг и 120 мг/ч – у пациентов более 70 кг. В исследовании авторов средняя концентрация лидокаина, которую определяли через 30 мин., 6 и 12 ч. после начала внутривенной инфузии у пациентов до 70 кг составляла 3,2 мкг/мл, в группе пациентов весом более 70 кг – 4,6 мкг/мл. Общая средняя концентрация лидокаина в проведенном исследовании составила 4 мкг/мл (0,6–12,3 мкг/мл). Не было отмечено никаких побочных эффектов, тем не менее, учитывая большой диапазон концентрации лидокаина, в последующем авторы изменили протокол дозирования на использование идеальной, а не фактической массы тела.

По нашим данным, средняя концентрация лидокаина в крови через 15 мин. после болюсного введения составляла  $3,6 \pm 0,38$  мкг/мл, через 24 ч. после операции –  $2,2 \pm 0,32$  мкг/мл, что было ниже токсического предела. Ни у одного пациента из 1-й группы признаков проявления токсичности лидокаина не было.

Периоперационная внутривенная инфузия лидокаина способствует более гладкому периоду пробуждения и уменьшению выраженности реакции пациента на эндотрахеальную трубку. Полученные нами данные о снижении выраженности прессорной реакции гемодинамики у пациентов 1-й группы на эндотрахеальную трубку при пробуждении согласуются с результатами работы Т. Taniguchi (2000), где в экспериментах на животных показано, что лидокаин снижает симпатические ответы на экстубацию трахеи. Вероятной причиной снижения реакции пациентов на интубационную трубку в послеоперационном периоде является влияние лидокаина на периферические рецепторы в трахее и гипотаринксе. При этом за счет депримирующего, обезболивающего и снижающего стресс-эффектов лидокаина показатели АД и ЧСС остаются стабильными, а пациенты чувствуют себя достаточно комфортно [44, 335].

Работ, оценивающих внутривенную инфузию лидокаина с анальгетической целью у пациентов с резекцией трахеи, на сегодняшний день нет.

Систематический обзор D. Qi et al. (2013), включающий метаанализ 1429 пациентов, показал, что внутривенное введение лидокаина приводит к меньшим колебаниям САД и ЧСС. Кроме того, авторами доказано, что лидокаин ослаблял реакцию сердечно-сосудистой системы на ларингоскопию и интубацию трахеи, а также способствовал гемодинамической стабильности.

В работе L. Weinberg et al. (2017) исследовано влияние внутривенного введения лидокаина на интраоперационный уровень САД, ЧСС, частоту применения вазоактивных препаратов, а также объем внутривенной инфузии и возможность снижения потребности в анестетиках у пациентов, перенесших расширенные абдоминальные операции. Кроме того, показано, что при использовании лидокаина отмечались более низкие уровни САД и ЧСС,

снижалась концентрация ингаляционных анестетиков, менее часто использовались вазоактивные препараты.

В проведенном нами исследовании уровни САД и ЧСС в интраоперационном периоде у пациентов 1-й группы были сопоставимы с пациентами 2-й группы, у которых использовались опиоиды, что указывало на достаточную глубину анестезии при использовании внутривенной инфузии лидокаина.

Помимо снижения выраженности реакции пациента на эндотрахеальную трубку, что имеет большое значение у пациентов с трахеальным анастомозом, инфузия лидокаина обладает опиатсберегающим эффектом (60[30–60] мг промедола и 400[200–400] мг трамадола соответственно), снижает частоту развития синдрома ПОТР.

Анальгетическая сопоставимость внутривенной инфузии лидокаина с использованием опиоидов в интраоперационном периоде показана в работе Т.Н. Kim et al. (2013). На основании исследования 34 пациентов, перенесших расширенную лапароскопическую гастрэктомию, авторами показано снижение потребления фентанила в группе пациентов с системным использованием лидокаина, уменьшение потребности в назначении наркотических анальгетиков и более благоприятное течение послеоперационного периода. Результаты, сопоставимые с полученными нами данными, продемонстрированы в работе R. Sakata et al. (2020). Авторами на основании исследования 58 пациентов, которым была проведена бариатрическая операция, показано снижение потребления севофлурана и наркотических анальгетиков в течение 24 ч. периоперационного периода у пациентов с периоперационным внутривенным использованием лидокаина.

Полученные нами данные о снижении потребления наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде у пациентов 1-й группы являются показателем эффективности анальгезии и подтверждают тезис о том, что лидокаин обладает опиатсберегающим эффектом. В отношении уровня боли по



ВАШ статистически значимых межгрупповых различий получено не было ( $p > 0,05$ ).

Нейроэндокринный ответ на стресс характеризуется увеличенным глюконеогенезом, гликогенолизом и резистентностью к инсулину, что повышает уровень глюкозы в крови и может привести к худшим клиническим исходам [133]. В нашем исследовании уровень гликемии в периоперационном периоде у пациентов обеих групп не выходил за пределы нормальных значений, что указывало на снижение стресс-реакции на операционную травму при системном обезболивании лидокаином.

Тошнота и рвота, помимо снижения удовлетворенности пациента качеством анестезии, являются потенциально катастрофическими событиями в раннем послеоперационном периоде у больного с трахеальным анастомозом, учитывая связь с внезапной гиперэкстензией шеи, несостоятельностью анастомоза и более высоким риском аспирации желудочным содержимым. По результатам нашего исследования у пациентов 1-й группы не развивался синдром ПОТР, тогда как во 2-й группе у 4 пациентов из 10 фиксировались послеоперационная тошнота и рвота. Наши данные подтверждают результаты Кокрановского обзора, включающего 45 исследований, где оценивался эффект периоперационной инфузии лидокаина и показано, что у пациентов, получающих лидокаин, наблюдалось снижение частоты возникновения ПОТР [211].

Таким образом, внутривенная инфузия лидокаина в периоперационном периоде у пациентов, подвергшихся резекции трахеи, по своей эффективности сопоставима с использованием наркотических анальгетиков (промедола, трамала), не вызывает токсических реакций, снижает выраженность прессорных гемодинамических реакций на эндотрахеальную трубку при пробуждении пациента, обладает опиатсберегающим эффектом и уменьшает частоту развития ПОТР.

## **8.2.Профилактика осложнений у пациентов после резекции трахеи**

Осложнения после выполнения резекции трахеи и ларинготрахеальной резекции можно классифицировать как осложнения со стороны анастомоза, возникающие вне зоны соединения. Любое из них связано с увеличением риска развития тяжелой дыхательной недостаточности и летального исхода в 13 раз [61]. В связи с этим грамотное периоперационное ведение играет огромную роль при операциях порезекции трахеи.

### **8.2.1. Особенности применения высокопоточной оксигенотерапии у пациентов при повреждении возвратных гортанных нервов в послеоперационном периоде**

Высокопоточная оксигенотерапия, относительно новый метод респираторной поддержки, используется для профилактики развития тяжелой дыхательной недостаточности и представляющий собой одну из ступеней эскалации лечения пациентов с тяжелой гипоксией. Мы полагаем, что высокопоточную оксигенотерапию можно использовать не только в виде монометода, но и в сочетании с ИВЛ, когда традиционная инвазивная респираторная поддержка не достигает желаемых результатов. Под нашим наблюдением находились два пациента, которым адекватная респираторная поддержка осуществлялась сочетанием высокопоточной оксигенотерапии и инвазивной ИВЛ.

С целью демонстрации эффективности метода высокопоточной оксигенотерапии, используемого для профилактики развития тяжелой дыхательной недостаточности, представляем клинический случай послеоперационного ведения пациента после ларинго-трахеальной резекции, осложнившейся двухсторонним параличом гортани.

Пациент С., 59 лет, медицинская карта № 33556, 26.04.2019 г. госпитализирован в клинику с диагнозом «субкомпенсированный ларинго-трахеальный стеноз. Состояние после проведения трех бужирований трахеи с

помощью ригидного бронхоскопа с интервалом в 14 дней, эндоскопической реканализации просвета».

Данные фибробронхоскопии: просвет трахеи неравномерно циркулярно сужен от уровня верхнего края перстневидного хряща, с полным вовлечением последнего, до диаметра 0,7 см за счет плотных рубцов. Протяженность стеноза – 3,5–4,0 см.

На дооперационном этапе пациент прошел общеклиническое обследование (общий и биохимический анализ крови, группа крови и резус фактор, коагулограмма, общий анализ мочи), тредмил – тест (для исключения скрытой ишемии миокарда), эхокардиоскопию (ЭХО–КС) и УЗИ вен нижних конечностей.

Премедикация: феназепам 0,1 мг внутрь на ночь перед операцией. В предоперационной комнате катетеризировали внутреннюю яремную вену двухпросветным катетером, лучевую артерию с целью непрерывного мониторинга артериального давления и определения газового состава крови. Антибиотикопрофилактика – цефоперазон в комбинации с ингибитором бета-лактамазы за 60 мин до разреза. В это же время с целью упреждающей анальгезии ввели 100 мг кетонала. Во избежание стрессорной гипергликемии за 2 ч. до операции пациенту проводили инфузию 250 мл 20%-го раствора глюкозы со скоростью 5 мл/кг×ч. После адекватной преоксигенации (достижение  $EtO_2 > 80\%$ ) для введения в анестезию использовали пропофол 2 мг/кг и фентанил 2 мкг/кг и на фоне миоплегии, вызванной рокурония бромидом 1 мг/кг, без технических трудностей интубировали трахею трубкой диаметром 7,5 мм. Под контролем ФБС эндотрахеальная трубка заведена ниже зоны стеноза с установкой дистального ее конца в 1 см над уровнем бифуркации трахеи. ИВЛ до вскрытия просвета трахеи и после наложения анастомоза осуществлялась в режиме PCV согласно концепции протективной вентиляции, а непосредственно на этапе резекции и создания трахеального анастомоза – с применением струйной ВЧ-вентиляции (HFJV). Параметры газового состава крови пациента при проведении струйной ВЧ-вентиляции представлен на Рисунке 18а. Хирургическое вмешательство выполняли в условиях ингаляционной анестезии севофлураном, а после вскрытия

просвета трахеи использовали пропофол в дозе 6 мг/кг×ч. Миоплегия обеспечивалась рокурония бромидом 0,3 мг/кг×ч. Применяли умеренно ограниченную стратегию компенсации периоперационных потерь жидкости – объем не более 5 мл/кг×ч.

Интраоперационно была отмечена выраженная рубцовая деформация трахеи и близлежащих тканей в проекции перенесенной ранее трахеостомии. Диастаз трахеи после резекции составил 6,5 см (Рисунок 18б). Пациенту была выполнена ларинго-трахеальная резекция из шейного доступа, наложен ларинго-трахеальный анастомоз «конец в конец». Водяная проба – герметично. Выполнена диагностическая ФБС: сопоставление краев трахеи – удовлетворительное, анастомоз без видимых дефектов, проходим, не деформирует просвет трахеи, правильной формы. Голова пациента приведена к груди, фиксирована двумя кожными швами «подбородок – грудная стенка».

ИД пациента	33556	Шприц - S 195uL	10:33
Фамилия пациента	Савченко	Проба #	
Отделение			
Т	37,0 °C		
Тип пробы	Артериальная		
<b>рН/газы крови</b>			
рН	7,389		[ 7,350 -
? pCO <sub>2</sub>	42,4	mmHg	[ 35,0 -
↑ pO <sub>2</sub>	168	mmHg	[ 75,0 -
<b>Оксиметрия</b>			
↓ ctHb	112	g/L	[ 120 -
↑ sO <sub>2</sub>	99,1	%	[ 92,0 -
↑ FO <sub>2</sub> Hb	97,3	%	[ 94,0 -
FCO <sub>2</sub> Hb	1,1	%	[ 0,5 -
FNHb	0,9	%	[ 0,0 -
FMetHb	0,7	%	[ 0,0 -
<b>Электролиты</b>			
cK <sup>+</sup>	4,4	mmol/L	[ 3,5 -
cNa <sup>+</sup>	138	mmol/L	[ 135 -
cCa <sup>2+</sup>	1,14	mmol/L	[ 1,13 -
cCa <sup>2+</sup> (7.4).c	1,13	mmol/L	
↑ cCl <sup>-</sup>	108	mmol/L	[ 98 -
<b>Метаболиты</b>			
↑ cGlu	7,8	mmol/L	[ 3,9 -
cLac	1,3	mmol/L	[ 0,5 -
<b>Параметры с температурной поправкой</b>			
рН(T)	7,389		
? pCO <sub>2</sub> (T)	42,4	mmHg	
pO <sub>2</sub> (T)	168	mmHg	
<b>Ислюродный статус</b>			
ctO <sub>2</sub> .c	15,7	mL/dL	
? p50.e	26,66	mmHg	
<b>Ислотно-щелочной статус</b>			
? cBase(Ecf).c	0,7	mmol/L	
? cHCO <sub>3</sub> -(P.st).c	24,9	mmol/L	



Рисунок 18а – Газовый состав крови на этапе проведения струйной высокочастотной вентиляции.

Рисунок 18б – Операционная рана с резецированным участком трахеи.



Экстубация трахеи проведена сразу после операции. Ранний послеоперационный период осложнился стридорозным дыханием и отсутствием голоса, в связи с чем была выполнена ФБС: гортань симметричная, голосовые складки расположены парамедианно, ограничены в подвижности. Размер голосовой щели – до 0,6 см. Анастомоз – широкий, свободно проходим, линия шва герметична, сопоставление краев – удовлетворительное, остальные отделы трахеи не изменены.

В условиях ОРИТ проводилась гормональная (системная, ингаляционная), бронхолитическая, противоотечная терапия. Через 8 ч. после операции ввиду отсутствия положительной динамики в виде сохранения стридорозного дыхания и участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания было принято решение о переводе пациента на ИВЛ. После орошения слизистой гортаноглотки 2,5%-м раствором лидокаина, преоксигенации с  $\text{FiO}_2$  – 100%, под контролем ФБС выполнена оротрахеальная интубация трахеи эндотрахеальной трубкой 7,5 мм без технических сложностей. Начата седация пациента пропофолом 4 мг/кг×ч.

ФБС-картина перед переводом на ИВЛ: гортань симметричная, голосовые складки расположены парамедианно, ограничены в подвижности. Размер голосовой щели – максимально до 0,2 см (Рисунок 19). Анастомоз широкий, свободно проходим, линия шва герметична, сопоставление краев удовлетворительное, остальные отделы трахеи не изменены.

На следующий день в связи с невозможностью назотрахеальной интубации (выраженное искривление носовых перегородок), но необходимостью активизации пациента, было принято решение о выполнении дилатационной трахеостомии ниже уровня анастомоза на 1,5 см под контролем ФБС. Дистальный конец трахеостомической трубки диаметром 7,0 мм установлен выше бифуркации трахеи. Расстояние от трахеостомического отверстия до бифуркации трахеи составило 3 см. Через два часа после трахеостомии произошла миграция трахеостомической трубки в паратрахеальное пространство, в связи с чем была повторно выполнена оротрахеальная интубация трахеи эндотрахеальной трубкой 7,5 мм. Продолжена вспомогательная вентиляция легких в режиме PSV с

поддержкой давлением 4–7 см вод. ст.,  $\text{FiO}_2$  – 80%. Под контролем ФБС выполнена ретрахеостомия. Устойчиво позиционировать трахеостомическую трубку над бифуркацией трахеи не представлялось возможным ввиду малого расстояния от трахеостомического отверстия до бифуркации трахеи. Армированная трахеостомическая трубка 8,0 мм установлена в левый главный бронх (ЛГБ), начата однологочная вентиляция (Рисунок 20).

	
<p>Рисунок 19 – Вид гортани и голосовых складок перед переводом больного на искусственную вентиляцию легких.</p>	<p>Рисунок 20 – Эндоскопическая картина с установленной трахеостомической трубкой в левый главный бронх.</p>

Для проведения мероприятий по активизации и снижению риска развития инфекционных осложнений пациент был пробужден. Отмечалась гипоксемия ввиду отсутствия вентиляции правого легкого, эффективности однологочной вентиляции не наблюдалось. Принято решение о дополнительной высокопоточной оксигенотерапии (ВПО) через носовую канюлю. ВПО осуществлялась с параметрами: скорость потока – 55 л/мин.,  $\text{FiO}_2$ –50%, температура газовой смеси – 37 °С. Параметры газового состава крови до и после подключения ВПО представлены на Рисунке 21.

<p>Фамилия SAVCHENKO L. A.</p> <p>КИСЛОТНО/ОСНОВНОЙ 37.0</p> <p>pH 7.439</p> <p>pCO<sub>2</sub> 33.4 mmHg</p> <p>pO<sub>2</sub> 68.9 mmHg</p> <p>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>std 23.2 mmol/L</p> <p>BE(ecf) -2.0 mmol/L</p> <p>CO-OXIMETRY</p> <p>tHb 116↓ g/L</p> <p>sO<sub>2</sub> 93.9 %</p> <p>FO<sub>2</sub>Hb 93.3 %</p> <p>FCOHb 1.0 %</p> <p>FMetHb 0.9 %</p> <p>FHHb 33.0↑ %</p> <p>ЭЛЕКТРОЛИТЫ</p> <p>Na<sup>+</sup> 139.4 mmol/L</p> <p>K<sup>+</sup> 2.60↓ mmol/L</p> <p>Ca<sup>++</sup> 0.58↓ mmol/L</p> <p>Cl<sup>-</sup> 88↓ mmol/L</p> <p>МЕТАБОЛИТЫ</p> <p>Glu 7.0↑ mmol/L</p> <p>pAtm 757 mmHg</p>	<p>Идентификация 33556</p> <p>ИД пациента САВЧЕНКО Л.А. АРО1</p> <p>Фамилия пациента</p> <p>Отделение 37.0 °C</p> <p>Т</p> <p>Тип пробы Артериальная</p> <hr/> <p>рН/газы крови</p> <p>pH 7.417</p> <p>pCO<sub>2</sub> 38.0 mmHg</p> <p>?↑ pO<sub>2</sub> 128 mmHg</p> <p>Оксиметрия</p> <p>? ctHb 123 g/L</p> <p>?↑ sO<sub>2</sub> 99.4 %</p> <p>? FO<sub>2</sub>Hb 95.3 %</p> <p>?↑ FCOHb 1.9 %</p> <p>? FHHb 0.6 %</p> <p>?↑ FMetHb 2.2 %</p> <p>Электролиты</p> <p>cK<sup>+</sup> 4.0 mmol/L</p> <p>? cNa<sup>+</sup> 140 mmol/L</p> <p>? cCa<sup>2+</sup> 1.13 mmol/L</p> <p>? cCa<sup>2+</sup>(7.4),c 1.14 mmol/L</p> <p>? cCl<sup>-</sup> 104 mmol/L</p> <p>Метаболиты</p> <p>?↑ cGlu 10.2 mmol/L</p> <p>↑ cLac 2.1 mmol/L</p> <p>Параметры с температурной поправкой</p> <p>pH(T) 7.417</p> <p>pCO<sub>2</sub>(T) 38.0 mmHg</p> <p>? pO<sub>2</sub>(T) 128 mmHg</p> <p>Кислородный</p>
а	б

Рисунок 21 – Параметры газового состава артериальной крови при проведении вентиляции легких: через трахеостомическую трубку, установленную в левый главный бронх (а), с подачей кислорода через трахеостомическую трубку в левый главный бронх в сочетании с высокопоточной оксигенотерапией через носовые канюли (б).

На 5-е сутки после операции у пациента сохранялся паралич голосовых складок, что было расценено как истинное повреждение возвратных гортанных нервов. Выполнена латерофиксация истинных голосовых складок с двух сторон. Просвет голосовой щели – 1,0 см, но ввиду выраженного послеоперационного отека гортани (Рисунок 22), спонтанное дыхание больного осуществлялось через трахеостомическую трубку с одновременной подачей ВПО через носовые канюли (Рисунок 23).



	
<p>Рисунок 22 – Эндоскопический вид выраженного отека гортани после латерофиксация истинных голосовых складок.</p>	<p>Рисунок 23 – Активизация пациента со спонтанным дыханием через трахеостомическую трубку с одновременным проведением высокопоточной оксигенотерапии через носовые канюли.</p>

На 9-е сутки после операции (4-е после хондропексии), на фоне проводимой комбинированной высокопоточной оксигенотерапии через носовые канюли сподачей кислорода через трахеостомическую трубку в левый главный бронх со скоростью 6 л/мин в состоянии пациента наблюдалась положительная динамика – отек регрессировал (Рисунок 24а). Выполнена деканюляция трахеи.

Таким образом, применение высокопоточной оксигенотерапии через носовые канюли совместно с оксигенотерапией через трахеостомическую трубку в левом главном бронхе позволило избежать развития ателектаза легких и пневмонии с возможным развитием тяжелой дыхательной недостаточности и необходимостью продленной ИВЛ (Рисунок 24б).



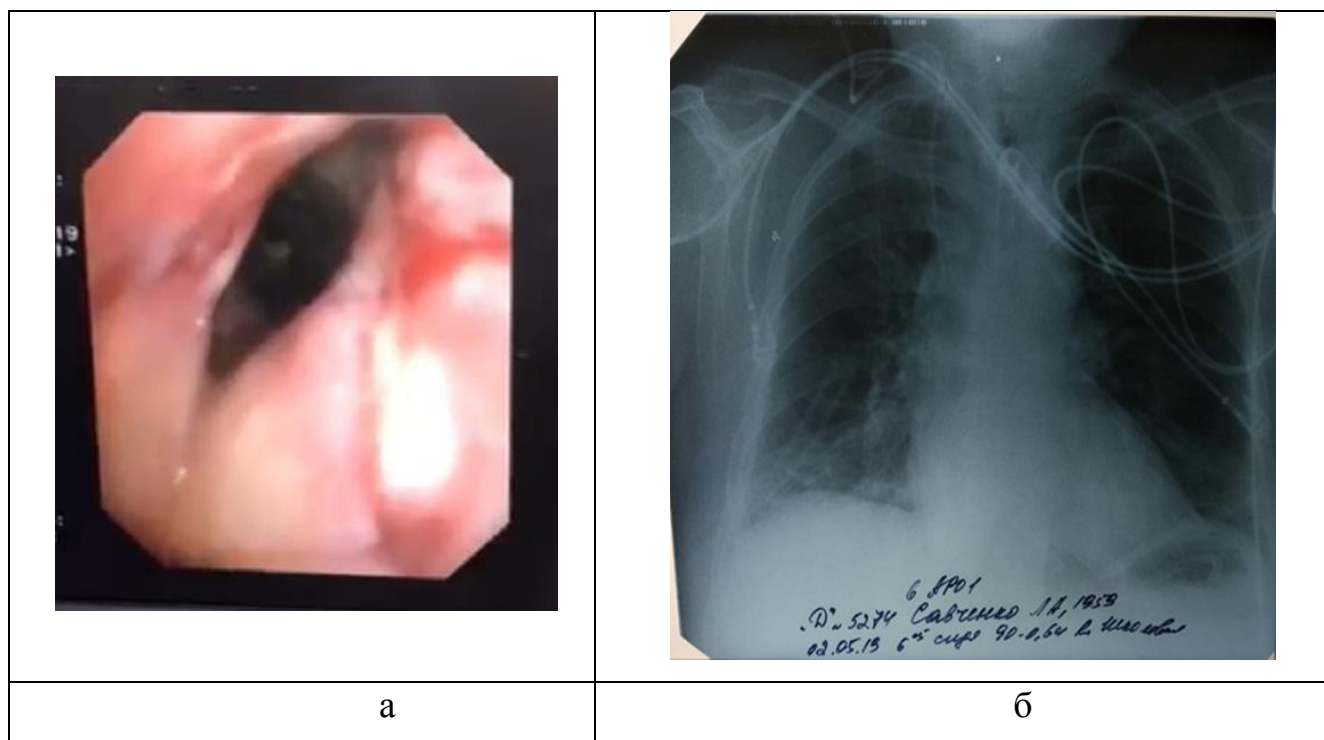


Рисунок 24 – а) Эндоскопический вид гортани и просвета голосовой щели;  
б) рентгенограмма пациента на 9-е сутки после операции.

Представленный клинический случай демонстрирует способ профилактики развития тяжелой дыхательной недостаточности путем раннего выявления и лечения одного из осложнений, возникшего в раннем послеоперационном периоде у пациента после ларинго-трахеальной резекции.

Ларинго-трахеальная резекция является более сложной операцией с менее предсказуемыми результатами по сравнению с трахеальной резекцией, что связано с анатомическими проблемами в области гортани, вызванными узким просветом трахеи в этой области, прикреплением голосовых складок к черпаловидным и щитовидным хрящам, а также ветвями возвратного гортанного нерва, которые прикреплены к боковым сторонам перстневидного хряща [79]. Частота паралича голосовых складок увеличивается по мере приближения анастомоза к голосовым складкам. Истинное повреждение возвратного гортанного нерва встречается редко. В исследовании C.D. Wright et al. (2004), на основании ретроспективного анализа 901 пациента, перенесшего резекцию трахеи, только 14 пациентам потребовалась трахеостомия ввиду повреждения

возвратного гортанного нерва. В приведенном клиническом случае выраженная рубцовая деформация трахеи и близлежащих тканей в проекции перенесенной ранее трахеостомии привело к повреждению возвратного гортанного нерва с развитием двухстороннего паралича гортани.

В литературных источниках отсутствуют сведения о допустимой длине резекции. Еще R. Belsey (1950) утверждал, что можно удалить не более 2 см (примерно 4 кольца трахеи) и наложить анастомоз «конец в конец». На сегодняшний день возможно резецировать в среднем до половины трахеи, что составляет 5–7 см. При этом необходимо учитывать, как конституционально-анатомические особенности конкретного пациента, так и технические возможности, опыт хирурга, а также предшествующие вмешательства на трахее [24].

В представленном случае длины оставшейся трахеи не хватило, чтобы правильно позиционировать трахеостомическую трубку над уровнем бифуркации трахеи и избежать ее повторной дислокации. Соответственно дистальный конец трахеостомической трубки был установлен в ЛГБ с исключением из вентиляции правого легкого. По нашему мнению, при возникновении необходимости проведения однологочной вентиляции предпочтительна интубация правого главного бронха, что технически проще, связано с большим объемом легочной ткани с правой стороны и, соответственно, меньшим риском развития значимой гипоксемии.

В представленном клиническом случае нами осознанно проведена интубация именно левого главного бронха, поскольку левый главный бронх значительно длиннее правого. Важно помнить, что проведение селективной вентиляции увеличивает внутрилегочное шунтирование, что отрицательно влияет на газообмен и требует принятия мер для устранения гипоксемии.

Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) используется у этих пациентов с целью улучшения оксигенации, облегчения вентиляции, уменьшения работы дыхания, предотвращения интубации трахеи и уменьшения осложнений, связанных с инвазивной искусственной вентиляцией [292]. Но способность НИВЛ

достигать оптимального давления для надежного снижения работы дыхания при острой гипоксемической дыхательной недостаточности является сложной задачей, так как достаточно часто приходится увеличивать давление для компенсации утечки воздуха, что повышает риски желудочной аспирации и непереносимость самой процедуры пациентом. Кроме того, применение НИВЛ часто ограничено временными интервалами, что подразумевает сохранение гипоксемии и повышенной работы дыхания у пациента в промежутках между сеансами НИВЛ [221].

В представленном клиническом случае отказались от использования НИВЛ, учитывая то, что просвет между голосовыми складками составлял 0,2 см, и проведение НИВЛ потребовало бы применения высокого давления на вдохе, что повышает риск желудочной аспирации. Кроме того, приведение головы к груди могло создать определенный дискомфорт для пациента при проведении НИВЛ и затруднило бы проведение мероприятий по активизации больного.

Недавние исследования показали, что возникновение приведенных выше осложнений может быть нивелировано путем использования высокопоточной кислородной терапии (ВПО) через назальную канюлю. Данная методика используется с применением специализированной назальной канюли для подачи нагретого и увлажненного насыщенного кислородом газа с точной установкой фракции кислорода, при расходах от 30 до 60 л/мин во время перерывов или с использованием более длительных сеансов НИВЛ [3,7, 256].

Принципиальным моментом в основе клинической эффективности ВПО является создание высокой скорости потока газа (до 60 л/мин), что способствовало его прохождению через малый просвет голосовой щели и предотвратило ателектазирование правого легкого. Высокая скорость потока газа напрямую коррелирует с потоком газа при проведении вспомогательной вентиляции легких у пациентов с ОДН, в результате чего уменьшается частота дыхания, увеличивается дыхательный объем, что приводит к уменьшению гиперкапнии, снижению работы дыхания, увеличению оксигенации, как в описанном выше случае из практики.

Несмотря на относительную новизну метода, ВПО показала свою эффективность при использовании у разного контингента пациентов при манифестации ДН различного генеза с возможностью использования этого метода не только как альтернативного пути традиционной оксигенотерапии, но и в дополнение к ней.

Особенность данного клинического случая связана с применением высокопоточной оксигенотерапии в дополнение к традиционной вентиляции легких через трахеостомическую трубку, что позволило в более ранние сроки активизировать пациента, избежать ателектазирования правого легкого, развития гипоксемии и пневмонии.

Таким образом, наш опыт проведения высокопоточной оксигенотерапии через носовые канюли в дополнение к селективной вентиляции одного легкого через трахеостомическую трубку у пациента с развитием двухстороннего паралича гортани после протяженной ларинго-трахеальной резекции позволил улучшить оксигенацию, предупредить развитие тяжелой дыхательной недостаточности и в ранние сроки выполнить латерофиксацию истинных голосовых складок с деканюляцией трахеи и восстановлением пациента.

### **8.3. Способ предупреждения несостоятельности трахео-трахеального анастомоза при протяженной резекции трахеи**

Проведен анализ выполненных резекций трахеи у 19 пациентов в период с 2016 по 2020 гг. У семи (36,8%) пациентов длина поражения трахеи составляла 50 мм и более.

Из 7-ми операций, до 2019 г. было выполнено 4 операции по традиционной методике - резекция и реконструкция трахеи с формированием анастомоза конец в конец. В 2-х случаях результат проведенных оперативных вмешательств был благоприятным, однако в 2-х (28,6%) случаях зафиксированы летальные исходы, связанные с негерметичностью анастомоза, развитием септических осложнений и полиорганной недостаточности.

В качестве иллюстрации приводим клинические примеры.

#### Клинический пример №1

У пациента Х., 45 лет, медицинская карта № 68954, длина резецируемого участка трахеи составляла 58 мм. После экстубации трахеи отмечалась дисфункция глотания и фонации. На 4-е сутки после операции появилось кровохарканье. При выполнении диагностической ФБС выявлена несостоятельность трахео-трахеального анастомоза по передней стенки, размером  $0,2 \times 0,8$  см. На фоне проводимой антибактериальной и гемостатической терапии, проведении сеансов гипербарической оксигенации – состояние пациента с положительной динамикой. На 10-е сутки после операции – зона ранее выявленной несостоятельности покрыта фибрином, водяная проба – отрицательна. На рентгенограмме органов грудной клетки – без патологических изменений. Фиксирующие швы «подбородок – грудная стенка» сняты на 20-е сутки после операции. Продолжена антибактериальная терапия, сеансы гипербарической оксигенации. На контрольной ФБС – зона ранее выявленного дефекта трахеального анастомоза покрыта плотным фибрином, признаков несостоятельности нет. На 26-е сутки после операции, пациент в удовлетворительном состоянии выписан из стационара.

#### Клинический пример №2

У пациента С, 59 лет, медицинская карта №72558, длина резецируемого участка трахеи составляла 60 мм. На 7-е сутки после операции в области послеоперационной раны возникла подкожная эмфизема. При контрольной ФБС выявлен дефект по передне – боковой стенки анастомоза размером  $0,2 \times 0,6$  см. Пациенту назначена антибактериальная терапия, противорвотные средства, сеансы гипербарической оксигенации. На 9-е сутки после операции – отрицательная динамика в виде нарастания дыхательной недостаточности, что потребовало эндоскопической интубации трахеи с установкой эндотрахеальной трубки ниже зоны анастомоза в 0,5 см над уровнем бифуркации трахеи. При ФБС отмечалась полная несостоятельность трахео-трахеального анастомоза. На рентгенограмме органов грудной клетки – двухсторонняя полисегментарная

пневмония. В последующем на фоне прогрессирования полиорганной недостаточности на 23-и сутки наступил летальный исход.

На Рисунке 25 представлен вид несостоятельности трахео-трахеального анастомоза у данного пациента.

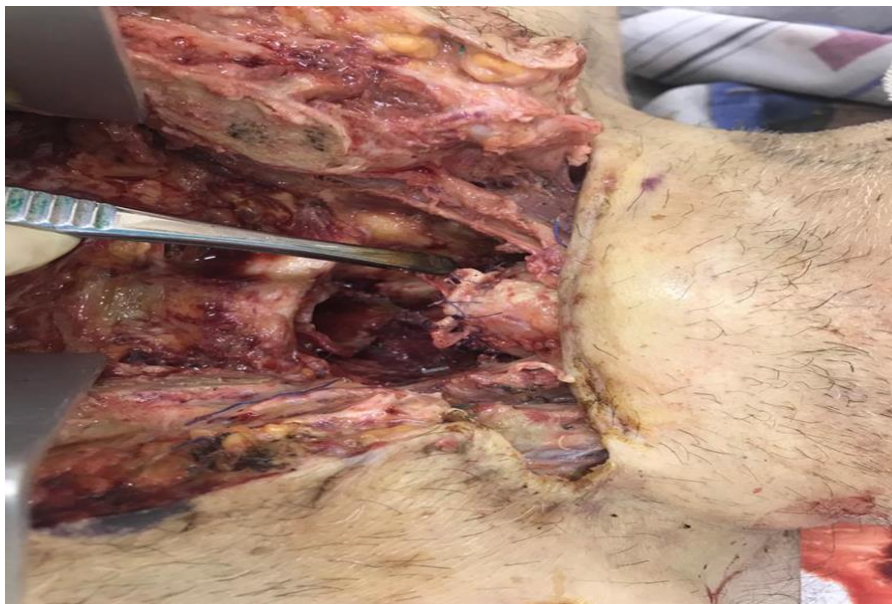


Рисунок 25 – Вид несостоятельности трахео-трахеального анастомоза.

В 2019 г. нами был предложен новый способ наложения трахео-трахеального анастомоза, характеризующийся тем, что при его использовании происходит снижение силы натяжения по линии шва, тем самым уменьшается риск развития несостоятельности трахео трахео-трахеального анастомоза. Методика состояла в фиксации дистальной части трахеи ниже предполагаемой зоны анастомоза, после мобилизации трахеи к инфраклавикулярной связке двумя швами. Для доказательства снижения натяжения в зоне анастомоза выполнены динамометрические измерения при помощи прибора МЕГЕОН 03020. При полном сопоставлении дистального и проксимального краев трахеи до фиксации нижней части трахеи сила натяжения составила 1217 г (рисунок 26а). После фиксации дистальной части трахеи натяжение в анастомозе уменьшилось до 307 г (Рисунок 26б).

При фиксации трахеи к межключичной связке одним швом использовался шовный материал Пролен 3,0, сила натяжения между связкой и передней стенкой дистальной части трахеи составила 620 г, при фиксации двумя швами сила натяжения распределялась на левый шов – 303 г, на правый – 317 г.

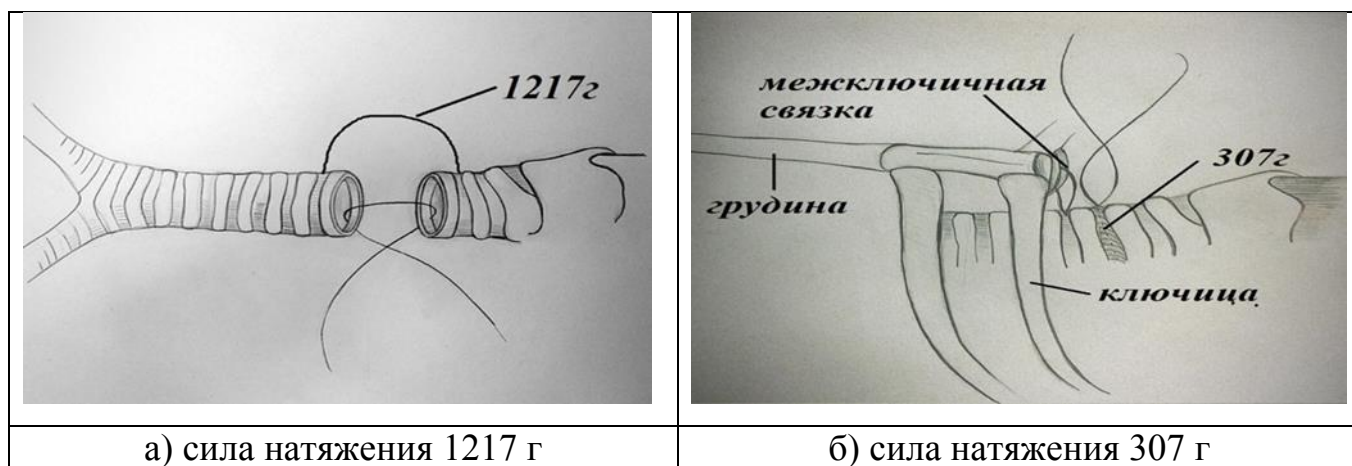


Рисунок 26 – Сила натяжения в зоне анастомоза до и после фиксации.

Описанную технику использовали у трех пациентов и во всех случаях отмечен благоприятный исход. Расчетная длина резецируемого сегмента варьировала от 48 до 56 мм (эндоскопически) и в среднем составляла 49,64 мм. У одного пациента, прооперированных по предложенной методике отмечалась переходящая дисфункция глотания и фонации, которые были купированы в раннем послеоперационном периоде. Все пациенты выписаны из стационара без осложнений со стороны анастомоза.

В качестве иллюстрации эффективности предложенного метода представляем описание клинического случая несостоятельности трахеального анастомоза, заключающегося в одностадийном радикальном хирургическом лечении пациента с рубцовым трахеальным стенозом после трахеостомии, осложненной трахеомалацией на уровне средней и частично нижней части.

Пациент И., 54 года, медицинская карта № 62940, 29.07.2017 г. поступил в отделение торакальной хирургии с диагнозом «посттрахеостомический субкомпенсированный стеноз верхней и средней трети трахеи».

Анамнез заболевания: в феврале 2017 г. находилась на стационарном лечении в ККБ № 2 г. Краснодара с диагнозом «двухсторонняя внебольничная пневмония, тяжелое течение, сепсис». В течение семи суток больному проводилась искусственная вентиляция легких через интубационную трубку (оротрахеальная интубация), на 8-е сутки выполнено хирургическое вмешательство – дилатационная трахеостомия. В течение последующих 20 суток продолжена ИВЛ через трахеостому. Общая продолжительность ИВЛ составила 27 суток. Лечение – с положительной динамикой, после стабилизации состояния пациент деканюлирован. Выписан из отделения на 38-е сутки от начала заболевания.

В мае 2017 г. больного стала беспокоить нарастающая одышка, возникло общее недомогание. При обследовании диагностирован стеноз верхней и средней третей трахеи. Дважды проходил лечение в условиях стационара: 08.06.2017 г. и 23.06.2017 г. выполнялись бронхоскопии и бужирование трахеи (от циркулярной резекции трахеи пациент оба раза отказался). 12.07.2017 г. выписан из торакального хирургического отделения (ТХО) № 1 с полностью восстановленным дыханием и компенсированным стенозом трахеи. 29.07.2017 г. очередное обращение связано с развитием дыхательной недостаточности, обусловленной стридором на фоне декомпенсации стеноза трахеи. При последнем обращении в экстренном порядке выполнено бужирование трахеи. Пациент согласился на радикальное лечение – циркулярную резекцию средней и частично нижней трети трахеи. Исходные рентгенологические и эндоскопические данные пациента представлены на Рисунке 27.




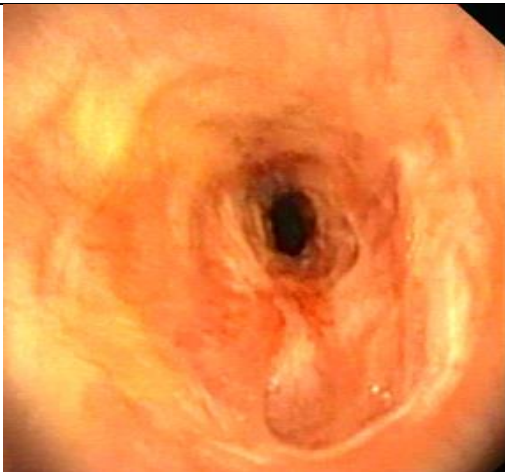


	
Обзорный снимок органов грудной клетки	Эндоскопическая картина черпаловидных хрящей гортани и стенотического сужения просвета трахеи
	
Сагитальная проекция	Коронарная проекция
Компьютерная томография органов грудной клетки	

Рисунок 27 – Данные лучевых и эндоскопических методов обследования пациента И., 54 лет.

По данным рентгенологических методов исследования, расстояние от нижнего края перстневидного хряща до уровня бифуркации трахеи составило 95 мм, от нижнего края окклюзии до бифуркации трахеи – 53 мм. Протяженность стеноза – 42 мм.

При ФБС: гортань без особенностей. По передней и боковым стенкам трахеи в 0,5 см от перстневидного хряща – рубцы, не влияющие на просвет трахеи. На расстоянии 1,0 см от перстневидного хряща просвет трахеи

циркулярно сужен за счет рубцов на протяжении 5,5 см, максимально – до 0,7 см. Остальные отделы трахеи без особенностей.

Принимая во внимание протяженность стеноза и наличие признаков трахеомалации, предполагаемый объем резекции составил 65 мм, т.е. 68,42% от общей длины трахеи. Учитывая необходимость выполнения резекции протяженного участка трахеи, было принято решение перед выполнением операции по планируемой методике смоделировать вмешательство на нефиксированном трупe (с разрешения локального этического комитета), с замерами натяжения в зоне анастомоза без и с использованием фиксации дистальной части трахеи к межключичной связке.

Полученные удовлетворительные результаты моделирования операции на нефиксированном трупe позволили провести пациенту операцию по вышеописанной методике.

Интраоперационно длина поражения трахеи составляла 70 мм – 73,68% от длины трахеи (расстояние от нижнего края перстневидного хряща до бифуркации трахеи). Увеличение предполагаемой зоны резекции было связано с наличием трахеомалации и рубцово-измененных стенок трахеи, не позволяющими выполнить надежный анастомоз. Хирургами сформирован трахео-трахеальный анастомоз после полной мобилизации трахеи из шейно-медиастинального доступа. После фиксации дистальной части трахеи к межключичной связке был сформирован шов нитью Биосин4,0 между мембранозными частями трахеи. Кроме значительного уменьшения натяжения, фиксация трахеи вышеуказанным способом создает более благоприятные условия для работы хирурга (трахея закреплена, не требуется тракция, к минимуму сведена погрешность при накладывании швов). Интраоперационные данные представлены на Рисунке 28.

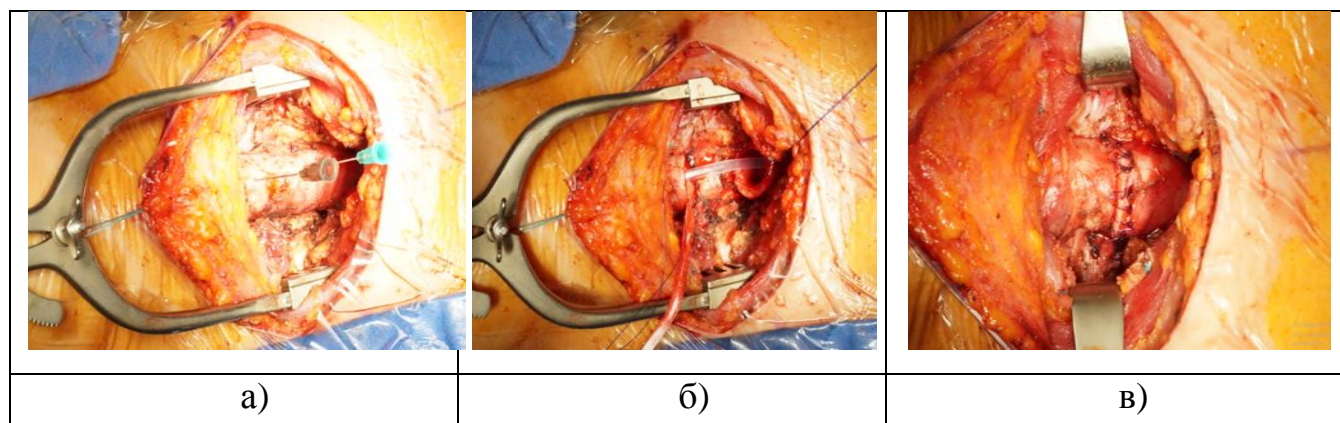


Рисунок 28 – Интраоперационные фото зоны резекции и формирования анастомоза: а) намеченная зона резекции анастомоза; б) диастаз трахеи; в) вид сформированного анастомоза.

Хрящевые части трахеи были ушиты единичными узловыми швами нитью Биосин 3,0. После формирования анастомоза выполнена диагностическая фибробронхоскопия: сопоставление краев трахеи – удовлетворительное, анастомоз без видимых дефектов правильной формы, проходим, не деформирует просвет трахеи. Проведена водяная проба – отмечаются единичные пузырьки воздуха. Зона анастомоза пассивно дренирована дренажом 11Fr.

Голова пациента приведена к груди, фиксирована двумя кожными швами «подбородок – грудная стенка». Дренаж удален на 5-е сутки. Швы, фиксирующие голову, удалены после диагностической фибробронхоскопии на 12-е сутки после операции, без осложнений. Вид пациента и данные ФБС после операции представлены на рисунке 29.



Рисунок 29 – Эндоскопическая картина трахеи (а) и внешний вид области шеи пациента после снятия фиксирующих швов (б).

В литературе предложено много способов профилактики риска развития несостоятельности трахео-трахеального анастомоза. Так, с технической точки зрения представляется интересной работа Y.O. Bicer et al. (2015). Авторы провели исследование на крысах с выполнением резекции трахеи и наложением трахео-трахеального анастомоза, а также укреплением линии шва различными клеевыми композициями. Однако результат эксперимента оказался неудачным, так как в последующем у грызунов развился стеноз трахеи, усилилось воспаление и замедлилась эпителизация зоны анастомоза.

Существуют работы, в которых описаны способы профилактики несостоятельности анастомоза с использованием различных тканевых лоскутов с сохраненным осевым кровотоком. K. Kalkwarf et al. (2014) представили клинический случай применения межреберного мышечного лоскута для хирургического лечения большого посттравматического дефекта трахеи у 24-летнего пациента. J. Lo Cicero и L.L. Michaelis (1990) при выполнении резекции трахеи 6 пациентам для укрепления линии шва использовали мобилизованную вилочковую железу. У пациентов не было признаков несостоятельности трахео-трахеального анастомоза, однако у одного больного развились некротические изменения стенки трахеи из-за нарушения кровоснабжения вилочковой железы.

T. Harenberg et al. (2010) для профилактики несостоятельности швов трахеи использовали различные сетчатые материалы, покрытые фибриновым клеем. Авторы применили предложенную методику у 4 пациентов и достигли удовлетворительных результатов.

И.А. Хорошилов и А.Г. Соколов (2006) разработали и запатентовали способ наложения межтрахеального анастомоза, позволяющий уменьшить натяжение тканей в этой зоне. Задача по уменьшению натяжения линии анастомоза решалась за счет того, что во время операции по стандартной методике двумя отдельными швами из нерассасывающегося шовного материала фиксировали дистальный конец трахеи к надкостнице внутренней поверхности грудины. Способ использован у 11 пациентов и лишь у одного из них (9,1%) развилась частичная несостоятельность анастомоза, которая была консервативно

устранена в течение двух недель. Однако этот способ требует обязательного выполнения стернотомии, что достаточно травматично, чревато возникновением дополнительных осложнений и может значительно удлинить период реабилитации.

Е.О. Иноземцев с соавт. (2018) провели обзор различных методик, предупреждающих развитие несостоятельности трахео-трахеального анастомоза. Авторами показаны преимущества и недостатки применения сетчатых конструкций, клеевых композиций, различных мышечных лоскутов для укрепления линии анастомоза. Так, использование сетчатых конструкций сопровождается повышенным риском инфицирования из-за присутствия большого количества инородного материала; клеевые композиции не всегда гарантируют хороший результат; применение дополнительных мышечных лоскутов приводит к дополнительной операционной травме.

В представленном клиническом случае пациент еще на предоперационном этапе прошел курс противовоспалительной, антибактериальной терапии и коррекционную бронхоскопию. Мобилизацию трахеи до бифуркации удалось выполнить из шейного доступа с ее подтягиванием в краниальном направлении с помощью плотных лигатур. Диастаз составил 7 см. Для создания более прочной и герметичной задней стенки анастомоза использовались непрерывные узловые швы Биосин 4,0 на задней, передней и боковой стенках. Передняя стенка ушита отдельными узловыми швами.

Необходимо учитывать, что основной причиной несостоятельности трахео-трахеального анастомоза является натяжение, возникающее вследствие резекции протяженного патологически измененного участка трахеи и последующего ее укорочения. Разработанный и примененный в нашем исследовании способ предупреждения несостоятельности трахео-трахеального анастомоза в виде фиксации трахеи к межключичной связке одним швом в несколько раз снижает силу натяжения на линию шва, что уменьшает риск развития несостоятельности анастомоза при протяженной резекции трахеи в раннем послеоперационном

периоде, допускает возможность выполнения операции из шейного доступа, снижает время и травматичность операции.

Таким образом, внутривенная инфузия лидокаина является предпочтительным методом периоперационной анальгезии, так как при выполнении резекции трахеи она доказала свою эффективность и безопасность за счет снижения выраженности прессорной реакции гемодинамики при экстубации, обладает опиатсберегающим эффектом и снижает частоту развития синдрома послеоперационной тошноты и рвоты. Использование высокопоточной оксигенотерапии в дополнение к традиционной для профилактики развития тяжелой дыхательной недостаточности при осложненном течении послеоперационного периода у пациентов с резекцией трахеи улучшает параметры вентиляции, способствует предотвращению ателектазирования легочной ткани, достаточно комфортно переносится пациентом и не затрудняет мероприятия по его активизации. Фиксация дистальной части трахеи ниже предполагаемой зоны анастомоза к межключичной связке дополнительным швом в несколько раз уменьшает силу натяжения на анастомоз, способствует снижению риска развития несостоятельности трахео-трахеального анастомоза, технически проста в исполнении и предотвращает необходимость в расширении объема операции, снижая ее травматичность.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время анестезиологическое обеспечение с респираторной поддержкой остается актуальной проблемой в торакальной хирургии и хирургии трахеи. Частота осложнений в этой области медицины варьирует от 19 до 60%, вместе с тем отсутствует единая анестезиологическая тактика ведения периоперационного периода у этой категории пациентов. Необходимо всегда оценивать риски применения новых методов периоперационного ведения пациентов после торакальных операций, исходя из выявленной при предоперационном обследовании сопутствующей патологии, технических особенностей оперативного вмешательства, длительности операции, индивидуальных предпочтений оперирующего хирурга и анестезиолога, а также оснащенности медицинского учреждения и доступности того или иного оборудования для осуществления современных методов терапии и респираторной поддержки.

Учитывая вышесказанное, оценка эффективности различных методов обезболивания и респираторной поддержки у такой категории пациентов представляется актуальной и практически значимой. Не менее важно определение тактики ведения пациентов для снижения риска развития осложнений в послеоперационном периоде и улучшения результатов восстановления.

Целью нашего исследования являлось улучшение результатов хирургического лечения торакальных пациентов, путем разработки и реализации концепции осуществления анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии при операциях на органах грудной клетки и резекции трахеи.

Работа получила одобрение Этических комитетов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства

здравоохранения Краснодарского края. Объектом клинического исследования стал 1361 пациент, из которых 1342 больным выполнена анатомическая резекция легкого по поводу первичного рака легкого и 19 пациентам – резекция трахеи. Все исследуемые проходили лечение в торакальном отделении и отделении анестезиологии и реанимации ГБУЗ «НИИ–ККБ № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края в период с 2016 по 2020 гг. Сопутствующую соматическую патологию диагностировали и оценивали в соответствии с классификациями, принятыми в Российской Федерации и ВОЗ. Подробное описание материалов и методов исследования представлено во второй главе.

Причинами возникновения артериальной гипотонии у торакальных пациентов без кровопотери могут быть введение препаратов при индукции анестезии, использование летучих анестетиков для поддержания наркоза, искусственная вентиляция легких, особенно с положительным давлением в конце выдоха, и манипуляции хирурга на структурах средостения. Нами проведен сравнительный анализ коррекции артериальной гипотонии методом титрования дозы вазопрессоров (основная группа) и сочетания вазопрессоров с инфузионной нагрузкой (контрольная группа). Оба метода коррекции основывались на принципах поддержания баланса перфузионного давления и нормализации доставки кислорода к жизненно важным органам. При проведении оценки уровня гемоглобина, креатинина, лактата и глюкозы крови у пациентов обеих групп достоверных межгрупповых различий выявлено не было. Также не обнаружено достоверной разницы между группами по кислотно-основному состоянию крови. Несмотря на отсутствие внутривенной инфузии у пациентов основной группы, суточный диурез в первые 24 ч. после операции у пациентов основной группы оказался в 1,5 раза выше, чем у больных контрольной группы ( $p = 0,04$ ), а длительность применения вазопрессоров в обеих группах была сопоставима. Таким образом, артериальная гипотония при выполнении расширенных торакальных операций является вторичной по отношению к гиповолемии, а ее коррекция инфузионной нагрузкой приводит к более частому развитию



послеоперационной острой дыхательной недостаточности, которая была оценена на основании индекса оксигенации в послеоперационном периоде. Полученные нами результаты исследования показали, что при выполнении плановой торакальной операции без кровопотери внутривенная инфузия не должна превышать 4 мл/кг×ч в интраоперационном периоде и использоваться в послеоперационном периоде, а коррекция артериального давления должна осуществляться титрованием дозы норадреналина.

Периоперационное использование высоких концентраций летучих анестетиков, высоких доз опиоидов часто связано с развитием неблагоприятных побочных эффектов, а послеоперационная боль, тошнота и рвота являются основными причинами дискомфорта и неудовлетворенности пациента общей анестезией. Все это приводит к удлинению сроков восстановления. Вместе с тем не всем пациентам может быть выполнена эпидуральная анальгезия, используемая для улучшения послеоперационного восстановления.

При сравнительном анализе эффективности различных методик периоперационного обезболивания по результатам исследования степени выраженности болевого синдрома установлено, что внутривенная инфузия лидокаина представляется хорошей альтернативой для пациентов, которые отказываются от нейроаксиальных блокад или имеют противопоказания к их применению. Результаты проведенного исследования показали, что внутривенная инфузия лидокаина является безопасной и эффективной, увеличивает длительность безболевого периода на 41,4%, снижает потребность в наркотических анальгетиках на 36,4%, уменьшает частоту развития синдрома ПОТР на 85,8% и выполнения санационной ФБС на 59,9%.

Средняя концентрация лидокаина в крови через 15 мин. после болюсного введения составляла  $3,9 \pm 0,41$  мкг/мл, через 24 ч. после операции –  $1,9 \pm 0,62$  мкг/мл. Клинических проявлений системной токсичности местных анестетиков при данном способе введения в нашем исследовании не зарегистрировано. Таким образом, можно утверждать, что использование внутривенного введения лидокаина как компонента мультимодальной анальгезии при торакальных

операциях позволяет значительно улучшить качество обезболивания после операции и отказаться от использования наркотических анальгетиков.

Во время торакальной операции возникает стресс-ответ на хирургическое вмешательство, в результате которого изменяются в том числе реактивные показатели крови, такие как уровень лейкоцитов, альбумина и глюкозы крови.

Настоящее исследование включало измерение величины системного воспалительного ответа в виде определения уровня послеоперационного лейкоцитоза, его взаимосвязи с другими маркерами операционного стресса и развитием послеоперационной дыхательной недостаточности (снижение индекса оксигенации). Установлено, что более высокий уровень лейкоцитов крови на следующие сутки после операции коррелировал с более частым развитием послеоперационной острой дыхательной недостаточности. Между числом лейкоцитов и индексом оксигенации обнаружена сильная обратная корреляционная связь ( $r = -0,71105191$ ). В основной группе пациентов послеоперационный лейкоцитоз имел бóльшую выраженность, преимущественно за счет нейтрофильного сдвига.

Нами также проведена оценка уровней альбуминемии и гликемии в интра- и раннем послеоперационном периодах и прослежена взаимосвязь их значений в патогенезе развития ОДН после торакальных операций. На основании полученных значений выявлена сильная обратная корреляционная связь ( $r = -0,902232816$ ) между степенью снижения послеоперационного уровня альбумина и индексом оксигенации.

У пациентов с послеоперационной ОДН гипергликемия оказалась более выраженной как в операционном периоде, так и в течение следующих суток. Корреляционная связь между уровнем гликемии и индексом оксигенации в нашем исследовании средняя обратная ( $r = -0,68228$ ). У пациентов с более высоким уровнем периоперационной гликемии степень снижения альбумина была больше, а корреляционная связь между степенью снижения послеоперационного уровня альбумина и уровнем гликемии определена как средняя прямая ( $r = 0,668553132$ ).

Таким образом, более высокие уровни периоперационной гликемии и лейкоцитоза в первые послеоперационные сутки и более высокая степень снижения послеоперационного альбумина, в зависимости от исходного значения, показали большую выраженность стресс-реакции на операционную травму и явились значимыми маркерами развития послеоперационной ОДН у пациентов после торакальных операций. По нашему мнению, определение представленных показателей крови и их оценка в зависимости от исходных значений могут быть использованы в научной работе анестезиологов и реаниматологов для объективизации критериев развития послеоперационной острой дыхательной недостаточности.

Согласно полученным результатам, у 21,3% торакальных пациентов в раннем послеоперационном периоде возник пароксизм фибрилляции предсердий. Эпизоды ФП развивались в среднем через  $1,2 \pm 0,84$  дня. Для оценки причин развития ПОФП все исследуемые факторы риска были разделены на модифицируемые и немодифицируемые. Немодифицируемым фактором развития ПОФП являлся только возраст, стандартизированный коэффициент регрессии которого составил 0,327 с  $p < 0,01$ . Пациенты, у которых развилась ПОФП, были значительно старше, чем пациенты, у которых в послеоперационном периоде сохранялся синусовый ритм, –  $67 \pm 4,5$  и  $58 \pm 6,8$  года соответственно. Однако наиболее важными с точки зрения особенностей периоперационного ведения являются модифицируемые факторы, т. е. те, на которые возможно повлиять для предотвращения развития осложнений. На основании проведенного нами регрессионного анализа установлено, что к данному типу факторов риска относится прежде всего больший положительный водный баланс в первые 24 часа послеоперационного периода (стандартизированный коэффициент регрессии 0,249 с  $p < 0,01$ ). Водный баланс в первые сутки у пациентов с развившейся ПОФП составлял  $458 \pm 118,3$  против  $360 \pm 72,7$  мл у пациентов с сохраненным синусовым ритмом. При сравнительном анализе скорость интраоперационной инфузии у пациентов с ПОФП была достоверно выше, чем у пациентов с синусовым ритмом ( $4,9 \pm 0,77$  и  $3,7 \pm 0,77$  мл/мин соответственно,  $p < 0,01$ ).

Стандартизированный коэффициент регрессии составил 0,397 с  $p < 0,01$ . С учетом травматичности открытой операции, которая сопровождается увеличением частоты развития ПОФП, нами был проведен анализ данного доступа с минимально инвазивной ВАТС-технологией. Согласно полученным данным определено, что торакотомия из заднебокового доступа демонстрирует статистически значимого увеличения частоты случаев возникновения ПОФП по сравнению с ВАТС-технологией ( $p > 0,05$ ). Аналогичные результаты получены при анализе типа операции: пневмонэктомия и билобэктомия не сопровождалась статистически значимыми различиями в отношении развития ПОФП по сравнению с лобэктомиями ( $p > 0,05$ ). Дополнительно проведено ранжирование показателей по степени их статистической значимости, а полученные коэффициенты стандартизированы. Анализ полученных результатов показал, что из всех оцениваемых показателей к значимым предикторам развития ПОФП относятся только возраст ( $OR = 1,39 [1,20-1,46]$ ), скорость интраоперационной инфузии ( $OR = 1,49 [1,24-1,61]$ ) и положительный водный баланс в первые сутки послеоперационного периода ( $OR = 1,28 [1,20-1,35]$ ).

Определение факторов риска, связанных с развитием послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших расширенную торакальную операцию, и их частоты может улучшить профилактику, раннюю диагностику и лечение. Риск возникновения послеоперационного делирия может быть уменьшен на основе идентификации предрасполагающих факторов, к которым относятся пожилой и старческий возраст пациента, ОНМК, хронический алкоголизм, ХСН, более тяжелый физический статус по ASA, а также ряд инициирующих факторов: длительность одноклеточной вентиляции, эпизоды периоперационной артериальной гипотонии и гипоксемии, использование опиоидов, интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде.

Для определения лабораторных маркеров развития делирия в послеоперационном периоде нами были проанализированы такие биохимические показатели, как гипергликемия, лейкоцитоз, гипоальбуминемия и гипопропротеинемия. Статистическая обработка показателей позволила определить,

что, несмотря на относительно высокую степень корреляции с развитием делирия, данные биохимические показатели не являются самостоятельными факторами, вызывающими его, а скорее отражают степень выраженности операционного стресса.

Также особое место отведено анализу объема интраоперационной инфузии и водного баланса в первые 24 часа, показатели которых в нашем исследовании были выше у пациентов с развившимся впоследствии делирием. Это связано со степенью выраженности операционного стресса, что обусловлено дисфункцией эндотелия не только гематоэнцефалического барьера, но и гликокаликса альвеолокапиллярной мембраны, что приводило к синдрому капиллярной утечки, развитие которого способствует снижению  $ScvO_2$  и  $PaO_2$  и указывает на снижение кислородотранспортной функции крови у пациентов с делирием.

При проведении исследования был создан и апробирован простой и надежный способ стратификации риска развития послеоперационного делирия у пожилых пациентов, характеризующийся высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (99,5%), использование которого значительно повышает качество течения послеоперационного периода.

По данным изученной литературы и проведенных исследований нам удалось установить преимущества внутривенной инфузии лидокаина для периоперационной анальгезии при выполнении резекции трахеи. При сравнении полученных данных с литературными выявлено, что данный способ обезболивания является эффективным и безопасным, снижает выраженность прессорной реакции гемодинамики при экстубации трахеи, обладает опиатсберегающим эффектом и уменьшает частоту развития синдрома послеоперационной тошноты и рвоты.

Хирургия трахеи непрерывно развивается в течение последних 50 лет и стала неотъемлемой частью клинической практики современных торакальных хирургов. К сожалению, осложнения могут возникать и при строгом соблюдении основных принципов хирургии трахеи. В связи с этим подчеркнем важность нашего опыта раннего выявления и лечения наиболее распространенных и

грозных осложнений. В нашей работе показаны клинические случаи ведения пациентов при выполнении резекции трахеи, на основе которых осуществлена попытка накопления собственных знаний, опыта и их краткого изложения с целью предотвращения осложнений после резекции трахеи.

Обширный опыт ведения пациентов с патологиями трахеи позволил продемонстрировать преимущество использования высокопоточной оксигенотерапии для профилактики развития тяжелой дыхательной недостаточности при осложненном течении послеоперационного периода. У пациентов с резекцией трахеи использование высокопоточной оксигенотерапии в сочетании с традиционной оксигенотерапией улучшило параметры вентиляции, способствовало предотвращению ателектазирования легочной ткани, а также достаточно комфортно переносилось больным и не затрудняло мероприятий по его активизации.

Фиксация дистальной части трахеи ниже предполагаемой зоны анастомоза к межключичной связке дополнительным швом в несколько раз снизила силу натяжения на анастомоз, что способствовало снижению риска развития несостоятельности трахео-трахеального анастомоза, явилось технически простым в исполнении и предотвратило необходимость в расширении объема операции, снижая ее травматичность.

Таким образом, в результате выполненного исследования разработана новая концепция осуществления анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии при торакальных операциях, которая включает следующие принципы периоперационного ведения пациентов:

1. При выполнении расширенных анатомических резекций легкого ограничительная стратегия инфузионной терапии в сочетании с вазопрессорной поддержкой норадреналином является предпочтительным вариантом коррекции интраоперационной гипотонии.

2. Альтернативным, безопасным и эффективным методом анальгезии у торакальных пациентов является внутривенная периоперационная инфузия лидокаина.

3. Определение уровней альбумина крови, выраженности лейкоцитоза и гликемии в раннем послеоперационном периоде является высокоинформативным тестом, отражающим выраженность системного воспалительного ответа, что позволяет достаточно точно прогнозировать вероятность развития послеоперационной дыхательной недостаточности и начать ее своевременную профилактику и лечение.

4. Выявление предикторов послеоперационной фибрилляции предсердий позволит профилировать развитие этого осложнения и значительно сократить сроки пребывания пациента в отделении реанимации.

5. Определение частоты и факторов риска, связанных с развитием послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших расширенную торакальную операцию, может улучшить профилактику, раннюю диагностику и лечение.

6. Использование высокопоточной оксигенотерапии, в дополнение к традиционной, для профилактики развития тяжелой дыхательной недостаточности при осложненном течении послеоперационного периода у пациентов с резекцией трахеи улучшает параметры вентиляции, способствует предотвращению ателектазирования легочной ткани, достаточно комфортно переносится пациентом и не затрудняет мероприятия по его активизации.

7. Создание нового метода снижения натяжения на линию трахеального анастомоза уменьшает риск возникновения несостоятельности трахео-трахеального анастомоза и улучшает исходы оперативных вмешательств данной категории пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Разработана новая концепция осуществления анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии у пациентов при оперативных вмешательствах на органах грудной клетки и при выполнении резекции трахеи, позволяющая улучшить результаты хирургического лечения.

2. При оперативных вмешательствах на легком ограничительная стратегия инфузионной терапии в сочетании с вазопрессорной поддержкой норадреналином снижает частоту и тяжесть послеоперационных респираторных осложнений у пациентов.

3. Использование кристаллоидных растворов для поддержания артериального давления при оперативных вмешательствах на легком не влияет на длительность вазопрессорной поддержки и частоту острого почечного повреждения. Факторами риска развития послеоперационной острой дыхательной недостаточности являются интраоперационная скорость инфузионной терапии, положительный водный баланс, снижение сатурации смешанной венозной крови кислородом и индекса оксигенации.

4. Внутривенная инфузия лидокаина при мини-инвазивных VATS-операциях является безопасной и эффективной, увеличивает длительность безболевого периода, обладает опиатсберегающим эффектом, снижает частоту развития синдрома послеоперационной тошноты и рвоты, а также уменьшает частоту выполнения санационных фибробронхоскопий по сравнению с опиоидной анальгезией и эпидуральной блокадой.

5. У торакальных пациентов повышение уровня гликемии и лейкоцитов крови и снижение уровня альбумина крови в раннем послеоперационном периоде являются значимыми прогностическими факторами снижения индекса оксигенации и развития послеоперационной острой дыхательной недостаточности.

6. Факторами риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, подвергающихся оперативным вмешательствам на



легком по поводу рака, являются возраст, темп периоперационной инфузионной терапии и положительный водный баланс в первые сутки после операции.

7. Предрасполагающими факторами развития послеоперационного делирия у людей пожилого и старческого возраста, перенесших лобэктомию, являются возраст, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, алкоголизм, хроническая сердечная недостаточность, более высокий физический класс по ASA. Иницирующие факторы включают в себя длительность однолегочной вентиляции, эпизоды интраоперационной артериальной гипотонии и гипоксемии, использование опиоидов, интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде.

8. Внутривенная инфузия лидокаина в хирургии трахеи по своей эффективности сопоставима с использованием наркотических анальгетиков, обладает опиатсберегающим эффектом, снижает вероятность развития послеоперационной тошноты и рвоты. Высокопоточная оксигенотерапия при проведении респираторной поддержки пациентам после резекции трахеи позволяет снизить риск возникновения тяжелой дыхательной недостаточности.

9. Фиксация дистальной части трахеи ниже предполагаемой зоны анастомоза к межключичной связке дополнительным швом способствует снижению риска развития несостоятельности трахео-трахеального анастомоза при резекции протяженного участка трахеи.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для компенсации интраоперационных потерь жидкости целесообразно проводить инфузионную терапию в объеме 3–4 мл/кг×ч. Для коррекции артериальной гипотонии при оперативных вмешательствах на легком без кровопотери целесообразно использовать инфузию норадреналина в дозе от 0,1 до 0,5 мкг/кг×мин.

2. Для достижения опиатсберегающего эффекта, снижения частоты развития синдрома послеоперационной тошноты и рвоты, уменьшения частоты выполнения санационной фибробронхоскопии при мини-инвазивной видеоассистированной торакоскопической операции рекомендуем использовать внутривенную инфузию лидокаина: болюсное введение 1,5 мг/кг с последующей инфузией со скоростью 1,5 мг/кг×ч в течение суток.

3. С целью предупреждения развития послеоперационной острой дыхательной недостаточности при выполнении торакальных операций в интра- и раннем послеоперационном периодах важен строгий контроль уровней гликемии, альбумина и лейкоцитоза.

4. С целью снижения риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, оперированных по поводу рака легкого, целесообразно использовать рестриктивную стратегию периоперационной инфузионной терапии и избегать положительного водного баланса в первые сутки после операции.

5. Для прогнозирования периода развития послеоперационного делирия целесообразно использовать формулу:

$$\text{Вероятность ПОД} = (-3,5367) \times \text{ИБ} + 2,2037 \times \text{Alb} + (-4,8151) \times \text{Gl},$$

где: ИБ – интенсивность боли по ВАШ через час после операции,

Alb – уровень альбумина,

Gl – уровень глюкозы в крови на следующее утро после операции.

При значении  $<0$  – ПОД разовьется с вероятностью 100%;

при значении  $>0$  – ПОД не разовьется с вероятностью 99,5%.

6. При выполнении резекции трахеи из шейного доступа для анальгезии, снижения потребления опиоидов, частоты развития послеоперационной тошноты и рвоты, а также уменьшения выраженности прессорных гемодинамических реакций пациентов на интубационную трубку целесообразно использовать внутривенную инфузию лидокаина: болюсное введение 1,5 мг/кг с последующей инфузией со скоростью 1,5 мг/кг×ч в течение суток.

7. После проведения резекции трахеи, осложненной парезом гортани, для снижения риска развития тяжелой дыхательной недостаточности необходимо использовать высокопоточную оксигенотерапию (60 л/мин).

8. Для уменьшения частоты послеоперационных осложнений при резекции протяженного участка трахеи целесообразно фиксировать дистальную часть трахеи ниже предполагаемой зоны анастомоза к межключичной связке.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Представляются перспективными дальнейшие исследования по установлению значимости стратегии ограничения объема инфузионной терапии и использования диуретиков для снижения частоты развития осложнений после операции у пациентов с раком легкого. Целесообразно определение противовоспалительных свойств периоперационной внутривенной инфузии лидокаина, а также его влияния на снижение частоты возникновения постторакального болевого синдрома. Необходимо продолжать вести научную и экспериментальную работу для составления шкал быстрой оценки когнитивных функций в анализе послеоперационных когнитивных расстройств у пациентов пожилого и старческого возраста после торакальных операций. Рационально и продуктивно изучение эффективности проведения высокопоточной оксигенотерапии в качестве стартового метода респираторной поддержки торакальных пациентов. Важны дальнейшие изыскания, направленные на разработку новых методов и приемов наложения трахео-трахеального анастомоза.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АЦХ – ацетилхолин;

ВАТС – видеоассистированная торакоскопическая операция;

ВАШ – 10-балльная визуальная аналоговая шкала;

ВПО – высокопоточная оксигенотерапия;

ВЧ – высокочастотная вентиляция;

ДН – дыхательная недостаточность;

ИВЛ – искусственная вентиляция легких;

ИЛ – интерлейкин;

ИМТ – индекс массы тела;

КТ – компьютерная томография;

ЛГБ – левый главный бронх;

НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких;

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты;

ОДН – острая дыхательная недостаточность;

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;

ОПЛ – острое повреждение легких;

ОПН – острая почечная недостаточность;

ОПП – острое почечное повреждение;

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром;

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;

ПВБ – паравертебральный блок;

ПДКВ – положительное давление в конце выдоха;

ПОД – послеоперационный делирий;

ПОФП – послеоперационная фибрилляция предсердий;

ПОТР – послеоперационная тошнота и рвота;

ПТБС – постторакотомный болевой синдром;

САД – среднее артериальное давление;

СД – сахарный диабет;

СЗП – свежезамороженная плазма;  
ССВО – синдром системного воспалительного ответа;  
СКУ – синдрома капиллярной утечки;  
ССВО – синдром системного воспалительного ответа;  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии;  
УЗИ – ультразвуковое исследование;  
ФП – фибрилляция предсердий;  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность;  
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость;  
ЧСС – частота сердечных сокращений;  
ЭА – эпидуральная анальгезия;  
ЭКГ – электрокардиограмма;  
ЭХО–КС – эхокардиоскопия;  
Alb – уровень альбумина;  
ASA – классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов;  
EtO<sub>2</sub> – концентрация кислорода на выдохе;  
FiO<sub>2</sub> – фракция кислорода;  
Gl – уровень глюкозы в крови;  
HFJV – высокочастотная струйная вентиляция;  
KDIGO – заболевания почек: улучшение глобальных результатов;  
LMA – ларингеальная маска;  
MAC – минимальная альвеолярная концентрация;  
PaO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в артериальной крови;  
PaCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови;  
PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода;  
PCV – контроль вентиляции по давлению;  
pH – водородность крови;

ppoFEV1 – прогнозируемый послеоперационный объем форсированного выдоха за первую секунду;

PvCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа в венозной крови;

ΔPvCO<sub>2</sub>-PaCO<sub>2</sub> – веноартериальная разница парциального напряжения углекислого газа;

SaO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина крови кислородом;

SvO<sub>2</sub> – центральная венозная сатурация;

ScvO<sub>2</sub> – насыщение смешанной венозной крови кислородом в легочной артерии.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алексин, А.А. Послеоперационная фибрилляция предсердий при хирургических вмешательствах на легких / А.А. Алексин, В.Э. Хороненко // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т. 11, №2. – С. 71–78.
2. Бобовник, С.В. Принципы периоперационной инфузионной терапии взрослых пациентов. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] / С.В. Бобовник, Е.С. Горобец, И.Б. Заболотских, М.Ю. Киров, В.Н. Кохно, К.М. Лебединский, В.В. Ломиворотов, А.Ю. Лубнин, Г.Б. Мороз, Т.С. Мусаева, М.И. Неймарк, А.В. Щеголев. – 2018. – URL: [www.far.org.ru](http://www.far.org.ru) (дата обращения: 06.07.2020).
3. Власенко, А.В. Высокопоточная оксигенотерапия при лечении острой дыхательной недостаточности различного генеза: возможности и перспективы / А.В. Власенко, А.Г. Корякин, Е.А. Евдокимов // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, №29 (326). – С. 16–26.
4. Волков, А.О. Влияет ли метод анестезии при операции кесарево сечение на уровни про- и противовоспалительных цитокинов? / А.О. Волков, Е.Н. Клигуненко // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, №2. – С. 21–26.
5. Выжигина, М.А. Современные особенности респираторного обеспечения в торакальной хирургии. Традиционные проблемы и инновационные решения (опыт более 2 тыс. анестезий) / М.А. Выжигина, В.М. Мизиков, В.А. Сандриков, М.В. Лукьянов, В.А. Титов, С.Г. Жукова, В.Д. Паршин, О.С. Рябова, О.А. Курилова, А.В. Алексеев, А.А. Бунятян // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – №2. – С. 34–40.
6. Горобец, Е.С. Проблемы и специфика анестезии и интенсивной терапии в онкохирургии [Электронный ресурс] / Е.С. Горобец, С.П. Свиридова // Материалы VI Российской онкологической конференции, Москва, 26–28 ноября 2002 г. – URL: <https://rosoncoweb.ru/library/congress/ru/06/95.php> (дата обращения: 06.07.2020).



7. Грачев, И.Н. Сравнительная оценка методов респираторной терапии при тяжелой внебольничной пневмонии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» / Грачев Иван Николаевич; Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации. – Санкт-Петербург, 2019. – 24 с.

8. Ежевская, А.А. Влияние эпидуральной анестезии на стрессиндуцированную иммуносупрессию при больших корригирующих операциях на позвоночнике / А.А. Ежевская, Ж.Б. Прусакова, Л.П. Максимова, М.Н. Шолкина, Е.А. Балмусова, А.М. Овечкин // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – №6. – С. 4–9.

9. Ибрагимов, Н.Ю. Послеоперационный делирий: критерии и факторы риска / Н.Ю. Ибрагимов, Б.Е. Микиртумов, К.М. Лебединский // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2008. – Т. 167, №4. – С. 124–127.

10. Иноземцев, Е.О. Возможности предупреждения несостоятельности швов трахеи. / Е.О. Иноземцев, И.С. Курганский, С.А. Лепехова, Е.Г. Григорьев // Вестник оториноларингологии. – 2018. – Т. 83, №3. – С. 94–97.

11. Иноземцев, Е.О. Способ формирования трахео-трахеального анастомоза непрерывным однорядным швом в эксперименте / Е.О. Иноземцев, И.С. Курганский, С.А. Лепехова, О.А. Гольдберг, Е.Г. Григорьев. // Actabiomedicascientifica. – 2018. – Т. 3, №6. – С. 144–149.

12. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: Медицина, 2015. – 250 с.

13. Кассиль, В.Л. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких / В.Л. Кассиль, М.А. Выжигина, Г.С. Лескин. – Москва: Медицина, 2004. – 480 с.

14. Киров, М.Ю. Принципы периоперационной инфузионной терапии взрослых пациентов / М.Ю. Киров, Е.С. Горобец, С.В. Бобовник, И.Б. Заболотских, В.Н. Кохно, К.М. Лебединский, В.В. Ломиворотов, А.Ю. Лубнин, Г.Б. Мороз, Т.С. Мусаева, М.И. Неймарк, А.В. Щеголев. // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – №6. – С. 82–103.

15. Клыпа, Т.В. Гипергликемия критических состояний / Т.В. Клыпа, М.С. Орехова, Л.И. Забросева. // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, №1. – С. 33–41.
16. Ковалев, М.Г. Анестезиологическое обеспечение циркулярной резекции трахеи без ее интубации / М.Г. Ковалев, А.Л. Акопов, Ю.С. Полушин, А.Н. Героева, В.О. Кривов, А.В. Герасин, Н.В. Казаков, А.А. Ильин. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, №1. – С. 37–45.
17. Корячкин, В.А. Послеоперационный делирий: факторы риска и профилактика в ортопедотравматологической практике (обзор литературы) / В.А. Корячкин. // Травматология и ортопедия России. – 2013. – №2 (68). – С. 128–135.
18. Кравец, О.В. Оптимальный режим периоперационной инфузии: за и против / О.В. Кравец, Е.Н. Клигуненко. // Медицина неотложных состояний. – 2019. – №3(98). – С. 14–20.
19. Левченко, Е.В. Скрининг рака легкого / Е.В. Левченко // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, №2. – С. 88–95.
20. Ломиворотов, В.В. Фибрилляция предсердий после кардиохирургических операций: патофизиология и методы профилактики / В.В. Ломиворотов, С.М. Ефремов, Е.А. Покушалов, В.А. Бобошко. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, №1. – С. 58–66.
21. Любошевский, П.А. Ограничение метаболических и воспалительных изменений в послеоперационном периоде: роль регионарной анестезии и анальгезии / П.А. Любошевский, А.В. Забусов, А.Л. Тимошенко, Д.В. Коровкин // Российский медицинский журнал. – 2013. – №5. – С. 15–19.
22. Овечкин, А.М. Внутривенная инфузия лидокаина как перспективный компонент мультимодальной анальгезии, влияющий на течение раннего послеоперационного периода / А.М. Овечкин, А.А. Беккер // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2017. – Т. 11, №2. – С. 73–83.
23. Паромов, К.В. Оценка предикторов осложнений при переводе из реанимационного отделения после кардиохирургических вмешательств / К.В.

Паромов, М.Ю. Киров. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, №3. – С. 65–75.

24. Паршин, В.Д. Трахеогортанная резекция при рубцовом стенозе / В.Д. Паршин, М.А. Русаков, В.В. Паршин, В.А. Титов, А.В. Паршин, А.В. Старостин. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – №6. – С. 41–48.

25. Пасечник, И.Н. Оптимизация инфузионной терапии при обширных абдоминальных операциях / И.Н. Пасечник, И.А. Смешной, Р.Р. Губайдуллин, П.С. Сальников. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – №2. – С. 25–29.

26. Патент № 2 278 616 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ хирургического лечения рубцовых стенозов трахеи: № 2005102291/14: заявл. 31.01.2005: опубл. 27.06.2006. Бюл. № 18 / Хорошилов И.А., Соколов А.Г., Деринг Е.В.; заявитель КрасГМА. – 6 с.

27. Политов, М.Е. Влияние анестезиологической тактики на развитие когнитивных расстройств после операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов / М.Е. Политов, С.Ю. Бастрикин, Е.Л. Буланова, А.М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2015. – Т. 9, №4. – С. 21–27.

28. Порханов, В.А. Развитие торакальной хирургии в Российской Федерации за последние 20 лет / В.А. Порханов. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, №3S. – С. 69–78.

29. Прелоус, И.Н. Стрессовая гипергликемия при критических состояниях – клиническое значение и новый способ коррекции / И.Н. Прелоус, И.Н. Лейдерман, А.В. Николенко // Инфекции в хирургии. – 2011. – Т. 9, №4. – С. 43–46.

30. Рабинович, С.А. Системная токсичность местных анестетиков / С.А. Рабинович, Л.А. Заводиленко. // Стоматология. – 2017. – Т. 96, №2. – С. 36–42.

31. Рогова, Н.В. Количественное определение метаболита лидокаина – моноэтилглицинксилидида в плазме методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием диодно-матричного детектора / Н.В. Рогова,

К.А. Кузнецов, Л.А. Смирнова, А.А. Озеров // Вестник ВолГМУ. – 2007. – №3 (23). – С. 43–47.

32. Рудометкин, С.Г. Предоперационные и интраоперационные факторы риска развития делирия у пожилых пациентов после обширных абдоминальных операций / С.Г. Рудометкин, Н.В. Трембач, И.Б. Заболотских, В.И. Оноприев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – №3 (132). – С. 121–128.

33. Рыбалкина, Д.Х. Обзор современных эпидемиологических аспектов по онкопатологии / Д.Х. Рыбалкина, Н.К. Дюсембаева, А.Е. Шпаков, Б.М. Салимбаева, Е.А. Дробченко, М.М. Иманбеков // Гигиена труда и медицинская экология. – 2015. – №4 (49). – С. 31–48.

34. Сметкин, А.А. Мониторинг венозной сатурации в анестезиологии и интенсивной терапии / А.А. Сметкин, М.Ю. Киров. // Общая реаниматология. – 2008. – Т. IV, №4. – С. 86–90.

35. Соколов, А.Г. Несостоятельность анастомоза после циркулярной резекции трахеи и ее профилактика / А.Г. Соколов, Е.В. Деринг, И.А. Хорошилов // Сибирское медицинское обозрение. – 2006. – №3 (40). – С. 17–20.

36. Страшнов, В.И. Предупреждение интраоперационного стресса и его последствий / В.И. Страшнов, О.Н. Забродин, А.Д. Мамедов, А.В. Страшнов. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2015. – 160 с.

37. Тимербаев, В.Х. Проблема обезболивания в торакальной хирургии и пути решения / В.Х. Тимербаев, П.Г. Генов, В.Ю. Лесник. // Общая реаниматология. – 2011. – Т. VII, №5. – С. 46–56.

38. Шевырев, А.Б. Особенности кровообращения у онкологических больных во время анестезии / А.Б. Шевырев, В.В. Четвериков // Язвенная болезнь желудка: материалы научной конференции, Анапа, 1–3 октября 1996 г. – Краснодар, 1996. – С. 210–211.

39. Шестаков, А.Л. Хронический постторакотомический болевой синдром у пациентов после хирургических вмешательств на пищеводе / А.Л. Шестаков, И.А. Тарасова, А.Т. Цховребов, В.В. Никода // Российский журнал боли. – 2018. – №1 (55). – С. 36–42.

40. Шестопалов, А.Е. Метаболический ответ организма на агрессивное воздействие / А.Е. Шестопалов // Руководство по клиническому питанию / под ред. В.М. Луфта, С.Ф. Багненко, Ю.А. Щербука. – Санкт-Петербург: СПбНИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2010. – С. 83–102.

41. Шиганова, А.М. Оценка адекватности анестезии и стрессорного ответа при резекциях печени / А.М. Шиганова, М.А. Выжигина, К.А. Бунятян, Л.И. Винницкий, Л.О. Самохина, А.С. Головкин, О.В. Балаян, Л.А. Юрьева // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – №5. – С. 15–19.

42. Abdelmalak, B.B. Dexamethasone, light anaesthesia, and tight glucose control (DeLiT) randomized controlled trial / B.B. Abdelmalak, A. Bonilla, E.J. Mascha, A. Maheshwari, W.H. Wilson Tang, J. You, M. Ramachandran, Y. Kirkova, D. Clair, R.M. Walsh, A. Kurz, D.I. Sessler // British Journal of Anaesthesia. – 2013. – Vol. 111, nr 2. – P. 209–221.

43. Abou-Arab, O. The ratios of central venous to arterial carbon dioxide content and tension to arteriovenous oxygen content are not associated with overall anaerobic metabolism in postoperative cardiac surgery patients / O. Abou-Arab, R. Braik, P. Huette, B. Bouhemad, E. Lorne, P.-G. Guinot // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, nr 10. – P. 1–11.

44. Ahn, E. Intravenous lidocaine for effective pain relief after a laparoscopic colectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study / E. Ahn, H. Kang, G.J. Choi, Yo.H. Park, S.Yo. Yang, B.G. Kim, S.W. Choi // International Surgery. – 2015. – Vol. 100, nr 3. – P. 394–401.

45. Aldecoa, C. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium / C. Aldecoa, G. Bettelli, F. Bilotta, R.D. Sanders, R. Audisio, A. Borozdina, A. Cherubini, C. Jones, H. Kehlet, A. MacLulich, F. Radtke, F. Riese, A.J. Slooter, F. Veyckemans, S. Kramer, B. Neuner, B. Weiss, C.D. Spies. – DOI 10.1097/EJA.0000000000000594 // European Journal of Anaesthesiology. – 2017. – Vol. 34, nr 4. – P. 192–214.

46. Aldrete, J.A. A postanesthetic recovery score / J.A. Aldrete, D. Kroulik // Anesthesia and Analgesia. – 1970 (Nov-Dec). – Vol. 49, nr 6. – P. 924–934.

47. Al-Ghamdi, A.A. Intraoperative fluid management: past and future, where is the evidence? / A.A. Al-Ghamdi // *Saudi J Anaesth.* – 2018. – Vol. 12, nr 2. – P. 311–317.
48. Alphonsus, C.S. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier / C.S. Alphonsus, R.N. Rodseth // *Anaesthesia.* – 2014. – Vol. 69, nr 7. – P. 777–784.
49. Amador, L.F. Postoperative delirium in the older patient / L.F. Amador, J.S. Goodwin // *Journal of the American College of Surgeons.* – 2005. – Vol. 200, nr 5. – P. 767–773.
50. Amar, D. Brain natriuretic peptide and risk of atrial fibrillation after thoracic surgery / D. Amar, H. Zhang, W. Shi, R.J. Downey, M.S. Bains, B.J. Park, R. Flores, N. Rizk, H.T. Thaler, V.W. Rusch // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2012. – Vol. 144, nr 5. – P. 1249–1253.
51. Amar, D. Leukocytosis and increased risk of atrial fibrillation after general thoracic surgery / D. Amar, A. Goenka, H. Zhang, B. Park, H.T. Thaler // *The Annals of Thoracic Surgery.* – 2006. – Vol. 82, nr 3. – P. 1057–1062.
52. Amar, D. Perioperative atrial tachyarrhythmias / D. Amar // *Anesthesiology.* – 2012. – Vol. 97, nr 6. – P. 1618–1623.
53. Ansaloni, L. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery / L. Ansaloni, F. Catena, R. Chattat, D. Fortuna, C. Franceschi, P. Mascitti, R.M. Melotti // *British Journal of Surgery.* – 2010. – Vol. 97. – P. 273–280.
54. Apfel, C.C. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers / C.C. Apfel, E. Läärä, M. Koivuranta, C.-A. Greim, N. Roewer // *Anesthesiology.* – 1999. – Vol. 91. – P. 693–700.
55. Arslantas, M.K. Effect of the amount of intraoperative fluid administration on postoperative pulmonary complications following anatomic lung resections / M.K. Arslantas, H.V. Kara, B.B. Tuncer, B. Yildizeli, M. Yuksel, K. Bostanci, N. Bekiroglu,

A. Kararmaz, I. Cinel, H.F. Batirel // *The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*. – 2015. – Vol. 149, nr 1. – P. 314–321.

56. Assaad, Sh. Extravascular lung water and tissue perfusion biomarkers after lung resection surgery under a normovolemic fluid protocol / Sh. Assaad, T. Kyriakides, G. Tellides, A.W. Kim, M. Perkal, A. Perrino // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2015. – Vol. 29, nr 4. – P. 977–983.

57. Assaad, Sh. Fluid management in thoracic surgery / Sh. Assaad, W. Popescu, A. Perrino // *Current Opinion in Anesthesiology*. – 2013. – Vol. 26, nr 1. – P. 31–39.

58. Ata, A. Postoperative hyperglycemia and surgical site infection in general surgery patients / A. Ata, J. Lee, Sh.L. Bestle, J. Desemone, S.C. Stain. // *Archives of Surgery*. – 2010. – Vol. 145, nr 9. – P. 858–864.

59. Atkinson, J.P. Systemic capillary leak syndrome and monoclonal IgG gammopathy; studies in a sixth patient and a review of the literature / J.P. Atkinson, T.A. Waldmann, S.F. Stein, J.A. Gelfand, W.J. MacDonald, L.W. Heck, E.L. Cohen, A.P. Kaplan, M.M. Frank // *Medicine (Baltimore)*. – 1977. – Vol. 56, nr 3. – P. 225–240.

60. Attaallah, A.F. Perioperative risk factors for postoperative respiratory failure / A.F. Attaallah, M.C. Vallejo, O.M. Elzamzamy, M.G. Mueller, W.S. Eller// *Journal Perioper Pract*. – 2019. – Vol. 29, nr 3. – P. 49–53.

61. Auchincloss, H.G. Complications after tracheal resection and reconstruction: prevention and treatment / H.G. Auchincloss, C.D. Wright// *Journal of Thoracic Disease*. – 2016. – Vol. 8, nr 2. – P. 160–167.

62. Aya, H.D. Hemodynamic effect of different doses of fluids for a fluid challenge: a quasi-randomized controlled study / H.D. Aya, A. Rhodes, S.I. Chis, N. Fletcher, R.M. Grounds, M. Cecconi // *Critical Care Medicine*. – 2017. – Vol. 45, nr 2. – P. 161–168.

63. Bagheri, R. Atrial fibrillation after lung surgery: incidence, underlying factors, and predictors / R. Bagheri, Yo. Yousefi., R. Rezai, V. Azemonfar, F.G. Keshtan // *Polish Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2019. – Vol. 16, nr 2. – P. 53–56.

64. Bailey, C.C. Cardiac arrhythmias following pneumonectomy / C.C. Bailey, R.H. Betts // *New England Journal of Medicine*. – 1943. – Vol. 229, nr 9. – P. 356–359.
65. Bakker, J. Lactate levels and hemodynamic coherence in acute circulatory failure / J. Bakker // *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. – 2016. – Vol. 30, nr 4. – P. 523–530.
66. Baral, B.K. Perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative pain relief in patients undergoing upper abdominal surgery / B.K. Baral, B.K. Bhattarai, T.R. Rahman, S.N. Singh, R. Regmi // *Nepal Medical College Journal*. – 2010. – Vol. 12, nr 4. – P. 215–220.
67. Becker, B.F. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential / B.F. Becker, D. Chappell, D. Bruegger, T. Annecke, M. Jacob // *Cardiovascular Research*. – 2010. – Vol. 87, nr 2. – P. 300–310.
68. Becker, D.E. Local anesthetics: review of pharmacological considerations / D.E. Becker, K.L. Reed // *Anesthesia Progress*. – 2012. – Vol. 59, nr 2. – P. 90–102.
69. Bellamy, M.C. Wet, dry or something else? / M.C. Bellamy // *British Journal of Anaesthesia*. – 2006. – Vol. 97, nr 6. – P. 755–757.
70. Belsey, R. Resection and reconstruction of the intrathoracic trachea / R. Belsey // *British Journal of Surgery*. – 1950. – Vol. 38, nr 150. – P. 200–205.
71. Bennett, V.A. Perioperative fluid management: from physiology to improving clinical outcomes / V.A. Bennett, M. Cecconi // *Indian Journal of Anaesthesia*. – 2017. – Vol. 61, nr 8. – P. 614–621.
72. Bentley, G.N. Vascular effects of propofol: smooth muscle relaxation in isolated veins and arteries / G.N. Bentley, J.P. Gent, C.S. Goodchild // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 1989. – Vol. 41, nr 11. – P. 797–798.
73. Bernard, G.R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination / G.R. Bernard, A. Artigas, K.L. Brigham, J. Carlet, K. Falke, L. Hudson, M. Lamy, J.R. Legall, A. Morris, R. Spragg // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1994. – Vol. 149, nr 3. – P. 818–824.



74. Bessissow, A. Postoperative atrial fibrillation in non-cardiac and cardiac surgery: an overview / A. Bessissow, J. Khan, P.J. Devereaux, J. Alvarez-Garcia, P. Alonso-Coello // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Vol. 13, nr 1. – P. 304–312.
75. Bhagat, R. National analysis of unplanned readmissions after thoracoscopic versus open lung cancer resection / R. Bhagat, M.R. Bronsert, A.N. Ward, J. Martin, E. Juarez-Colunga, N.O. Glebova, W.G. Henderson, D. Fullerton, M.J. Weyant, J.D. Mitchell, R.A. Meguid // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 104, nr 6. – P. 1782–1790.
76. Bhagat, R. Postoperative complications drive unplanned readmissions after esophagectomy for cancer / R. Bhagat, M.R. Bronsert, E. Juarez-Colunga, M.J. Weyant, J.D. Mitchell, N.O. Glebova, W.G. Henderson, D. Fullerton, R.A. Meguid // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2018. – Vol. 105, nr 5. – P. 1476–1482.
77. Bhave, P.D. Incidence, predictors, and outcomes associated with postoperative atrial fibrillation after major noncardiac surgery / P.D. Bhave, L.E. Goldman, E. Vittinghoff, J. Maselli, A. Auerbach // *American Heart Journal*. – 2012. – Vol. 164, nr 6. – P. 918–924.
78. Bialka, S. Comparison of different methods of postoperative analgesia after thoracotomy – a randomized controlled trial / S. Bialka, M. Copik, A. Daszkiewicz, E. Rivas, K. Ruetzler, L. Szarpak, H. Misiolek // *Journal of Thoracic Disease*. – 2018. – Vol. 10, nr 8. – P. 4874–4882.
79. Bibas, B.J. Predictors for postoperative complications after tracheal resection / B.J. Bibas, R.M. Terra, A.L.Jr. Oliveira, M.F.L. Tamagno, H. Minamoto, P.F.G. Cardoso, P.M. Pêgo-Fernandes // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 98, nr 1. – P. 277–282.
80. Bicer, Yu.O. Outcomes from cyanoacrylate use in tracheal anastomosis in a rat model / Yu.O. Bicer, S. Koybasi, S. Seyhan, T. Firat, H. Kazaz // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2015. – Vol. 153, nr 5. – P. 815–821.
81. Biernacka, A. Aging and cardiac fibrosis / A. Biernacka, N.G. Frangogiannis // *Aging and Disease*. – 2011. – Vol. 2, nr 2. – P. 158–173.

82. Blanc, K. Early acute respiratory distress syndrome after pneumonectomy: presentation, management, and short- and long-term outcomes / K. Blanc, R. Zaimi, A. Dechartres, A. Lefebvre, A. Janet-Vendroux, E. Hamelin-Canny, N. Roche, M. Alifano, M. Alifano, A. Rabbat // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2018. – Vol. 156, nr 4. – P. 1706–1714.

83. Blichfeldt-Eckhardt, M.R. From acute to chronic pain after thoracic surgery: the significance of different components of the acute pain response / M.R. Blichfeldt-Eckhardt, C. Andersen, H. Ørding, P.B. Licht, P. Toft // *Journal of Pain Research*. – 2018. – Vol. 11. – P. 1541–1548.

84. Bromage, Ph.R. Concentrations of lignocaine in the blood after intravenous, intramuscular, epidural and endotracheal administration / Ph.R. Bromage, J.G. Robson // *Anaesthesia*. – 1961. – Vol. 16, nr 4. – P. 461–478.

85. Brunelli, A. European risk models for morbidity (EuroLung1) and mortality (EuroLung2) to predict outcome following anatomic lung resections: an analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database / A. Brunelli, M. Salati, G. Rocco, G. Varela, D. Van Raemdonck, H. Decaluwe, P.E. Falcoz // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 51, nr 3. – P. 490–497.

86. Bundgaard-Nielsen, M. ‘Liberal’ vs. ‘restrictive’ perioperative fluid therapy – a critical assessment of the evidence / M. Bundgaard-Nielsen, N.H. Secher, H. Kehlet // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2009. – Vol. 53, nr 7. – P. 843–851.

87. Burke, L. Postoperative fever: a normal inflammatory response or cause for concern / L. Burke // *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. – 2010. – Vol. 22, nr 4. – P. 192–197.

88. Calkins, H. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society

(ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society / H. Calkins, K.H. Kuck, R. Cappato, J. Brugada, A.J. Camm, Sh.-A. Chen, H.J.G. Crijns, R.J. Damiano, D.W. Davies, J. DiMarco, J. Edgerton, K. Ellenbogen, M.D. Ezekowitz, D.E. Haines, M. Haissaguerre, G. Hindricks, Yo. Iesaka, W. Jackman, J. Jalife, P. Jais, J. Kalman, D. Keane, Yo.-H. Kim, P. Kirchhof, G. Klein, H. Kottkamp, K. Kumagai, B.D. Lindsay, M. Mansour, F.E. Marchlinski, P.M. McCarthy, J.L. Mont, F. Morady, K. Nademanee, H. Nakagawa, A. Natale, S. Nattel, D.L. Packer, C. Pappone, E. Prystowsky, A. Raviele, V. Reddy, J.N. Ruskin, R.J. Shemin, H.-M. Tsao, D. Wilber // *Heart Rhythm*. – 2012. – Vol. 9, nr 4. – P. 632–696.

89. Camilleri, M. Opioids in gastroenterology: treating adverse effects and creating therapeutic benefits / M. Camilleri, A. Lembo, D.A. Katzka// *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2017. – Vol. 15, nr 9. – P. 1338–1349.

90. Camm, A.J. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip, U. Schotten, I. Savelieva, S. Ernst, I.C. Van Gelder, N. Al-Attar, G. Hindricks, B. Prendergast, H. Heidbuchel, O. Alfieri, A. Angelini, D. Atar, P. Colonna, R. De Caterina, J. De Sutter, A. Goette, B. Gorenek, M. Heldal, S.H. Hohloser, Ph. Kolh, J.-Y. Le Heuzey, P. Ponikowski, F.H. Rutten // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31, nr 19. – P. 2369–2429.

91. Campbell, D.J. The clinical utility curve: a proposal to improve the translation of information provided by prediction models to clinicians / D.J. Campbell// *BMC Research Notes*. – 2016. – Vol. 9, nr 219.

92. Canet, J. Postoperative respiratory failure: pathogenesis, prediction, and prevention / J. Canet, L. Gallart // *Current Opinion in Critical Care*. – 2014. – Vol. 20, nr 1. – P. 56–62.

93. Cantele, P.M. Balanced resuscitation in trauma management / P.M. Cantele, B.A. Cotton // *Surgical Clinics of North America*. – 2017. – Vol. 97, nr 5. – P. 999–1014.
94. Cardinale, D. Prevention of atrial fibrillation in high-risk patients undergoing lung cancer surgery: the presage trial / D. Cardinale, M.T. Sandri, A. Colombo, M. Salvatici, I. Tedeschi, G. Bacchiani, M. Beggiato, C.A. Meroni, M. Civelli, G. Lamantia, N. Colombo, F. Veglia, M. Casiraghi, L. Spaggiari, M. Venturino, C.M. Cipolla // *Annals of Surgery*. – 2016. – Vol. 264, nr 2. – P. 244–251.
95. Carrasco, G.M. Development and validation of a clinical predictive model for delirium in hospitalized older people / G.M. Carrasco, D.L. Villarroel, P.J. Calderón, F.G. Martínez, A.M. Andrade, T.M. González // *Revista médica de Chile*. – 2014. – Vol. 142, nr 7. – P. 826–832.
96. Cavallari, M. Neural substrates of vulnerability to postsurgical delirium as revealed by presurgical diffusion MRI / M. Cavallari, W. Dai, Ch.R. Guttmann, D.S. Meier, L.H. Ngo, T.T. Hsieh, A.E. Callahan, T.G. Fong, E. Schmitt, B.C. Dickerson, D.Z. Press, E.R. Marcantonio, R.N. Jones, S.K. Ino, nr 4. – P. 1282–1894.
97. Cerejeira, J. The immunology of delirium / J. Cerejeira., L. Lagarto, E.B. Mukaetova-Ladinska // *Neuroimmunomodulation*. – 2014. – Vol. 21, nr 2–3. – P. 72–78.
98. Cerejeira, J. The stress response to surgery and postoperative delirium: evidence of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperresponsiveness and decreased suppression of the GH/IGF-1 axis / J. Cerejeira, P. Batista, V. Nogueira, A. Vaz-Serra, E.B. Mukaetova-Ladinska // *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. – 2013. – Vol. 26, nr 3. – P. 185–194.
99. Chamaraux-Tran, T.N. The amide local anesthetic lidocaine in cancer surgery – potential antimetastatic effects and preservation of immune cell function? A narrative review / T.N. Chamaraux-Tran, T. Piegeler // *Frontiers in Medicine*. – 2017. – Vol. 4, nr 235.
100. Champion, S. Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting after cardiac surgery in high-risk patients: a randomized controlled study / S. Champion, L.

Zieger, C. Hemery // *Annals in Cardiac Anaesthesiology*. – 2018. – Vol. 21, nr 1. – P. 8–14.

101. Chappell, D. A rational approach to perioperative fluid management / D. Chappell, M. Jacob, K. Hofmann-Kiefer, P. Conzen, M. Rehm. // *Anesthesiology*. – 2008. – Vol. 109, nr 4. – P. 723–740.

102. Chau, E.H.L. Perioperative fluid management for pulmonary resection surgery and esophagectomy / E.H.L. Chau, P. Slinger // *Seminars in Cardiothoracic Vascular Anesthesia*. – 2014. – Vol. 18, nr 1. – P. 36–44.

103. Chelazzi, C. Postoperative atrial fibrillation / C. Chelazzi, G. Villa, A.R. De Gaudio // *International Scholarly Research Network. ISRN Cardiology*. – 2011. – Article ID 203179.

104. Choi, G.J. Clinical efficacy of intravenous lidocaine for thyroidectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / G.J. Choi, H. Kang, E.J. Ahn, J.I. Oh, C.W. Baek, Yo.H. Jung, J.Yu. Kim // *World Journal of Surgery*. – 2016. – Vol. 40, nr 12. – P. 2941–2947.

105. Choi, H. Early corticosteroid treatment for postoperative acute lung injury after lung cancer surgery / H. Choi, B. Shin, H. Yoo, G.Yo. Suh, J.H. Cho, H.K. Kim, Yo.S. Choi, J. Kim, J.I. Zo, Yo.M. Shim, K. Jeon // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. – 2019. – Vol. 13.

106. Choi, H. Prevalence and clinical course of postoperative acute lung injury after esophagectomy for esophageal cancer / H. Choi, J.H. Cho, H.K. Kim, Yo.S. Choi, J. Kim, J.I. Zo, Yo.M. Shim, K. Jeon // *Journal of Thoracic Disease*. – 2019. – Vol. 11, nr 1. – P. 200–205.

107. Chowdhury, A.H. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and Plasma-Lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers / A.H. Chowdhury, E.F. Cox, S.T. Francis, D.N. Lobo // *Annals of Surgery*. – 2012. – Vol. 256, nr 1. – P. 18–24.

108. Ciriaco, P. Supraventricular arrhythmia following lung resection for non-small cell lung cancer and its treatment with amiodarone / P. Ciriaco, P. Mazzone, B.

Canneto, P. Zannini // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2000. – Vol. 18, nr 1. – P. 12–16.

109. Clavien, P.A. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy / P.A. Clavien, J.R. Sanabria, S.M. Strasberg // *Surgery*. – 1992. – Vol. 111, nr 5. – P. 518–526.

110. Clive-Lowe, S.G. de. Succinylcholine and lignocaine by continuous intravenous drip, report of 1000 administrations / S.G. de Clive-Lowe, P.W.S. Gray, J. North // *Anaesthesia*. – 1954. – Vol. 9, nr 2. – P. 96–104.

111. Colilla, S. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population / S. Colilla, A. Crow, W. Petkun, D.E. Singer, T. Simon, X. Liu // *The American Journal of Cardiology*. – 2013. Vol. 112, nr 8. – P. 1142–1147.

112. Connelly, C.R. Endpoints in resuscitation / C.R. Connelly, M.A. Schreiber // *Current Opinion in Critical Care*. – 2015. – Vol. 21, nr 6. – P. 512–519.

113. Corcoran, T. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis / T. Corcoran, E.J. Rhodes, S. Clarke, P.S. Myles, K.M. Ho // *Anesthesia and Analgesia*. – 2012. – Vol. 114, nr 3. – P. 640–651.

114. Coumel, Ph. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias / Ph. Coumel // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 1996. – Vol. 7, nr 10. – P. 999–1007.

115. Crystal, G.J. The Bainbridge and the “reverse” Bainbridge reflexes: history, physiology, and clinical relevance / G.J. Crystal, M.R. Salem // *Anesthesia and Analgesia*. – 2012. – Vol. 114, nr 3. – P. 520–532.

116. Cui, W. Systemic administration of lidocaine reduces morphine requirements and postoperative pain of patients undergoing thoracic surgery after propofol-remifentanyl-based anaesthesia / W. Cui, Ya. Li, Sh. Li, R. Wang, J. Li // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2010. – Vol. 27, nr 1. – P. 41–46.

117. Dalia, A.A. Anesthesiologists Guide to the 2019 AHA/ACC/HRS. Focused Update for the Management of Patients With Atrial Fibrillation / A.A. Dalia, A. Kuo, M. Vanneman, J. Crowley, A. Elhassan, Yu. Lai // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2019. – Vol. 34, nr 7. – P. 1925–1932.

118. D'Andrilli, A. Long-term results of laryngotracheal resection for benign stenosis from a series of 109 consecutive patients / A. D'Andrilli, G. Maurizi, C. Andreetti, A.M. Ciccone, M. Ibrahim, C. Poggi, F. Venuta, E.A. Rendina // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2016. – Vol. 50, nr 1. – P. 105–109.

119. Danelich, I.M. Practical management of postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery / I.M. Danelich, J.M. Lose, S.S. Wright, S.J. Asirvatham, B.A. Ballinger, D.W. Larson, J.K. Lovely // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2014. – Vol. 219, nr 4. – P. 831–841.

120. Davies, A.N. Analgesia for thoracic surgery / A.N. Davies, C.J. Rozario // *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. – 2014. – Vol. 15, nr 11. – P. 514–516.

121. Dawn, L.D. Preoperative risk factors for subsyndromal delirium in older adults who undergo joint replacement surgery / L.D. Dawn, G. Lindseth. // *Orthopaedic Nursing*. – 2017. – Vol. 36, nr 6. – P. 402–411.

122. Daykin, H. The efficacy and safety of intravenous lidocaine for analgesia in the older adult: a literature review / H. Daykin // *British Journal of Pain*. – 2017. – Vol. 11, nr 1. – P. 23–31.

123. Deiner, S. Do stress markers and anesthetic technique predict delirium in the elderly? / S. Deiner, H. Lin, D. Bodansky, J.H. Silverstein, M. Sano // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 2014. – Vol. 38, nr. 5–6. – P. 366–374.

124. De Jong, A.M. Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation / A.M. De Jong, A.H. Maass, S.U. Oberdorf-Maass, D.J. Van Veldhuisen, W.H. Van Gilst, I.C. Van Gelder // *Cardiovascular Research*. – 2011. – Vol. 89, nr 4. – P. 754–763.

125. Desborough, J.P. The stress response to trauma and surgery / J.P. Desborough // *British Journal of Anaesthesia*. – 2000. – Vol. 85, nr 1. – P. 109–117.

126. Dieleman, J.M. Long-term outcomes and cost effectiveness of high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomised trial / J.M. Dieleman, G.A. de Wit, A.P. Nierich, P.M. Rosseel, J.M. van der Maaten, J. Hofland, J.C. Diephuis, F. de Lange, C. Boer, R.E. Neslo, K.G. Moons, L.A. van Herwerden, J.G. Tijssen, C.J. Kalkman, D. van Dijk // *Anaesthesia*. – 2017. – Vol. 72, nr 6. – P. 704–713.

127. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P.-A. Clavien // *Annals of Surgery*. – 2004. – Vol. 240. – P. 205–213. –
128. Dobrev, D. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management / D. Dobrev, M. Aguilar, J. Heijman, J.-B. Guichard, S. Nattel // *Nature Reviews Cardiology*. – 2019. – Vol. 16, nr 7. – P. 417–436.
129. Donati, A. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients / A. Donati, S. Loggi, J.-Ch. Preiser, G. Orsetti, C. Münch, V. Gabbanelli, P. Pelaia, P. Pietropaoli // *Chest*. – 2007. – Vol. 132, nr 6. – P. 1817–1824.
130. Druey, K.M. Narrative review: the systemic capillary leak syndrome / K.M. Druey, Ph.R. Greipp // *Annals of Internal Medicine*. – 2010. – Vol. 153, nr 2. – P. 90–98.
131. Duggan, E.W. Perioperative hyperglycemia management: an update / E.W. Duggan, K. Carlson, G.E. Umpierrez // *Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 126, nr 3. – P. 547–560.
132. Duncan, A.E. Hyperglycemia and perioperative glucose management / A.E. Duncan // *Current Pharmaceutical Design*. – 2012. – Vol. 18, nr 38. – P. 6195–6203.
133. Dungan, K.M. Stress hyperglycaemia / K.M. Dungan, S.S. Braithwaite, J.-Ch. Preiser // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373, nr 9677. – P. 1798–1807.
134. Dunn, L.K. Perioperative use of intravenous lidocaine / L.K. Dunn, M.E. Durieux // *Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 126, nr 4. – P. 729–737.
135. Ebert, T.J. Desflurane-mediated sympathetic activation occurs in humans despite preventing hypotension and baroreceptor unloading / T.J. Ebert, F. Perez, T.D. Uhrich, M.A. Deshur // *Anesthesiology*. – 1998. – Vol. 88, nr 5. – P. 1227–1232.
136. Ehrlich, J.R. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence / J.R. Ehrlich, S.H. Hohnloser, S. Nattel // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27, nr 5. – P. 512–518.



137. Eipe, N. Intravenous lidocaine for acute pain: an evidence-based clinical update / N. Eipe, S. Gupta, J. Penning // *BJA Education*. – 2016. – Vol. 16, nr 9. – P. 292–298.

138. Ekbal, N.J. Monitoring tissue perfusion, oxygenation, and metabolism in critically ill patients / N.J. Ekbal, A. Dyson, C. Black, M. Singer // *Chest*. – 2013. – Vol. 143, nr 6. – P. 1799–1808.

139. El-Chami, M.F. Management of new-onset postoperative atrial fibrillation utilizing insertable cardiac monitor technology to observe recurrence of AF (Monitor-AF) / M.F. El-Chami, F.M. Merchant, P. Smith, M. Levy, A.G. Nelms, J. Merlino, J. Puskas, A.R. Leon // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2016. – Vol. 39, nr 10. – P. 1083–1089.

140. El-Gabalawy, R. A novel stress-diathesis model to predict risk of post-operative delirium: implications for intra-operative management / R. El-Gabalawy, R. Patel, K. Kilborn, C. Blaney, C. Hoban, L. Ryner, D. Funk, R. Legaspi, J.A. Fisher, J. Duffin, D.J. Mikulis, W.A.C. Mutch // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2017. – Vol. 18, nr 9. – Article nr 274.

141. Elmore, B. Pain management following thoracic surgery / B. Elmore, V. Nguyen, R. Blank, K. Yount, C. Lau // *Thoracic Surgery Clinics*. – 2015. – Vol. 25, nr 4. – P. 393–409.

142. Ely, E.W. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAMICU) / E.W. Ely, R. Margolin, J. Francis, L. May, B. Truman, R. Dittus, T. Speroff, Sh. Gautam, G.R. Bernard, Sh.K. Inouye // *Critical Care Medicine*. – 2001. – Vol. 29, nr 7. – P. 1370–1379.

143. Evans, Ch.H. Optimal glucose management in the perioperative period / Ch.H. Evans, J. Lee, M.K. Ruhlman // *Surgical Clinics of North America*. – 2015. – Vol. 95, nr 2. – P. 337–354.

144. Falcoz, P.-E. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database / P.-E. Falcoz, M. Puyraveau, P.-A.

Thomas, H. Decaluwe, M. Hürtgen, R.H. Petersen, H. Hansen, A. Brunelli // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2016. – Vol. 49, nr 2. – P. 602–609.

145. Finnerty, C.C. The surgically induced stress response / C.C. Finnerty, N.T. Mabvuure, A. Ali, R.A. Kozar, D.N. Herndon // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2013. – Vol. 37, nr 5s. – P. 21–29.

146. Fischer, L. Local anesthetics attenuate lysophosphatidic acid-induced priming in human neutrophils / L. Fischer, M. Bremer, E. Coleman, B. Conrad, B. Krumm, A. Gross, M.W. Hollmann, G. Mandell, M.E. Durieux // *Anesthesia & Analgesia*. – 2001. – Vol. 92, nr 4. – P. 1041–1047.

147. Fleck, A. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury / A. Fleck, F. Hawker, P.I. Wallace, G. Raines, J. Trotter, I.M. Ledingham, K.C. Calman // *Lancet*. – 1985. – Vol. 325, nr 8432. – P. 781–784.

148. Foldes, F.F. Comparison of toxicity of intravenously given local anaesthetic agents in man / F.F. Foldes, R. Malloy, P.G. McNall, L.R. Koukal // *JAMA*. – 1960. – Vol. 172, nr 14. – P. 1493–1498.

149. Frendl, G. AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. Executive summary / G. Frendl, A.C. Sodickson, M.K. Chung, A.L. Waldo, B.J. Gersh, J.E. Tisdale, H. Calkins, S. Aranki, T. Kaneko, S. Cassivi, S.C. Smith Jr., D. Darbar, J.O. Wee, T.K. Waddell, D. Amar, D. Adler // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2014. – Vol. 148, nr 3. – P. 772–791.

150. Frisch, A. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery / A. Frisch, P. Chandra, D. Smiley, L. Peng, M. Rizzo, C. Gatcliffe, M. Hudson, J. Mendoza, R. Johnson, E. Lin, G.E. Umpierrez // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33, nr 8. – P. 1783–1788.

151. Fuller, B.M. Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill / B.M. Fuller, R.Ph. Dellinger // *Current Opinion in Critical Care*. – 2012. – Vol. 18, nr 3. – P. 267–272.

152. Fung, Yo.L. The systemic inflammatory response syndrome induces functional changes and relative hyporesponsiveness in neutrophils / Yo.L. Fung, J.F. Fraser, P. Wood, R.M. Minchinton, C.C. Silliman // *Journal of Critical Care*. – 2008. – Vol. 23, nr 4. – P. 542–549.

153. Futier, E. Central venous O<sub>2</sub> saturation and venous-to-arterial CO<sub>2</sub> difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery / E. Futier, E. Robin, M. Jabaudon, R. Guerin, A. Petit, J.-E. Bazin, J.-M. Constantin, B. Vallet. // *Critical Care*. – 2010. – Vol. 14, nr 5. – Article nr 193.

154. Gan, T.J. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention / T.J. Gan // *Journal of Pain Research*. – 2017. – Vol. 10. – P. 2287–2298.

155. Garner, M. New-onset atrial fibrillation after anatomic lung resection: predictive factors, treatment and follow-up in a UK thoracic centre / M. Garner, T. Routledge, J.E. King, J.E. Pilling, L. Veres, K. Harrison-Phipps, A. Bille, L. Harling // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 24, nr 2. – P. 260–264.

156. Gendron, L. Molecular pharmacology of  $\delta$ -opioid receptors / L. Gendron, C.M. Cahill, M. von Zastrow, P.W. Schiller, G. Pineyro // *Pharmacological Reviews*. – 2016. – Vol. 68, nr 3. – P. 631–700.

157. Gerbershagen, H.J. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures / H.J. Gerbershagen, S. Aduckathil, A.J. van Wijck, L.M. Peelen, C.J. Kalkman, W. Meissner // *Anesthesiology*. – 2013. – Vol. 118, nr 4. – P. 934–944.

158. Glatz, T. Postoperative fluid overload is a risk factor for adverse surgical outcome in patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer: a retrospective study in 335 patients / T. Glatz, B. Kulemann, G. Marjanovic, S. Bregenzer, F. Makowiec, J. Hoepfner // *BMC Surgery*. – 2017. – Vol. 17, nr 1.

159. Goldstraw, P. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer / P. Goldstraw, K. Chansky, J. Crowley, R. Rami-Porta,

H. Asamura, W.E.E. Eberhardt, A.G. Nicholson, P. Groome, A. Mitchell, V. Bolejack // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2016. – Vol. 11, nr 1. – P. 39–51.

160. Gómez-Caro, A. Risk factors for atrial fibrillation after thoracic surgery / A. Gómez-Caro, F.J. Moradiellos, P. Ausin, V. Diaz-Hellin, E. Larru, J.A. Perez-Anton, J.L. Martín de Nicolás // *Arch Bronconeumol*. – 2006. – Vol. 42. – P. 9–13.

161. Grady, Ph. Effect of intraoperative intravenous lidocaine on postoperative pain and return of bowel function after laparoscopic abdominal gynecologic procedures / Ph. Grady, N. Clark, J. Lenahan, C. Oudekerk, R. Hawkins, G. Nezat, J.E. Pellegrini // *AANA Journal*. – 2012. – Vol. 80, nr 4. – P. 282–288.

162. Greenwood, E. Intravenous lidocaine infusion as a component of multimodal analgesia for colorectal surgery – measurement of plasma levels / E. Greenwood, S. Nimmo, H. Paterson, N. Homer, I. Foo // *Perioperative Medicine*. – 2019. – Vol. 8, nr 1.

163. Grillo, H.C. Postintubation tracheal stenosis. Treatment and results / H.C. Grillo, D.M. Donahue, D.J. Mathisen, J.C. Wain, C.D. Wright // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1995. – Vol. 109, nr 3. – P. 486–493.

164. Guérin, L. Effects of passive leg raising and volume expansion on mean systemic pressure and venous return in shock in humans / L. Guérin, J.-L. Teboul, R. Persichini, M. Dres, C. Richard, X. Monnet // *Critical Care*. – 2015. – Vol. 19. – Article nr 411.

165. Gutierrez, C. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation / C. Gutierrez, D.G. Blanchard // *American Family Physician*. – 2016. – Vol. 94, nr 6. – P. 443–452.

166. Haga, Yo. Systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction following gastrointestinal surgery / Yo. Haga, T. Beppu, K. Doi, F. Nozawa, N. Mugita, S. Ikei, M. Ogawa // *Critical Care Medicine*. – 1997. – Vol. 25, nr 12. – P. 1994–2000.

167. Hall, M.J. National Hospital Discharge Survey: 2007 summary / M.J. Hall, C.J. DeFrances, S.N. Williams, A. Golosinskiy, A. Schwartzman // *National Health Statistics Reports*. – 2010. – Vol. 29. – P. 1–20.

168. Hanada, M. Incidence of orthostatic hypotension and cardiovascular response to postoperative early mobilization in patients undergoing cardiothoracic and abdominal surgery / M. Hanada, Yu. Tawara, T. Miyazaki, S. Sato, Yo. Morimoto, M. Oikawa, H. Niwa, K. Eishi, T. Nagayasu, S. Eguchi, R. Kozu // *BMC Surgery*. – 2017. – Vol. 17, nr 1. – Article nr 111.

169. Hasanin, A. Perfusion indices revisited / A. Hasanin, A. Mukhtar, H. Nassar // *Journal of Intensive Care*. – 2017. – Vol. 5, nr 1. – Article nr 24.

170. Harenberg, T. Distal trachea and bronchial large lesions and suture reinforcement with Polyglycolic Acid (PGA) patch. First clinical experience / T. Harenberg, C. Menenakos, C.A. Jacobi, C. Braumann. – In Italian // *Il Giornale di Chirurgia*. – 2010. Vol. 31 (1–2). – P. 10–15.

171. Heerdt, P.M. Single-lung ventilation and oxidative stress: a different perspective on a common practice / P.M. Heerdt, D.F. Stowe // *Current Opinion in Anaesthesiology*. – 2017. – Vol. 30, nr 1. – P. 42–49.

172. Herminghaus, A. Intravenous administration of lidocaine for perioperative analgesia. Review and recommendations for practical usage / A. Herminghaus., M. Wachowiak, W. Wilhelm, A. Gottschalk, K. Eggert, A. Gottschalk // *Der Anaesthesist*. – 2011. – Vol. 60, nr 2. – P. 152–160.

173. Hetmann, F. Prevalence and predictors of persistent post-surgical pain 12 months after thoracotomy / F. Hetmann, U.E. Kongsgaard, L. Sandvik, I. Schou-Bredal // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2015. – Vol. 59, nr 6. – P. 740–748.

174. Hirsch, J. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery / J. Hirsch, G. DePalma, T.T. Tsai, L.P. Sands, J.M. Leung // *British Journal of Anaesthesia*. – 2015. – Vol. 115, nr 3. – P. 418–426.

175. Ho, V.P. Differing risk factors for incisional and organ/space surgical site infections following abdominal colorectal surgery / V.P. Ho, Sh.L. Stein, K. Trencheva, Ph.S. Barie, J.W. Milsom, S.W. Lee, T. Sonoda // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 2011. – Vol. 54. – P. 818–825.

176. Hobai, I.A. Anesthesia for tracheal resection and reconstruction / I.A. Hobai, S.V. Chhangani, P.H. Alfillle // *Anesthesiology Clinics*. – 2012. – Vol. 30, nr 4. – P. 709–730.

177. Hogue, Ch.W. Jr. Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians Guidelines for the Prevention and Management of Postoperative Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery / Ch.W. Jr. Hogue, L.L. Creswell, D.D. Gutterman, L.A. Fleisher // *Chest*. – 2005. – Vol. 128, nr 2. – P. 9–16.

178. Hollings, D.D. Age is a strong risk factor for atrial fibrillation after pulmonary lobectomy / D.D. Hollings, R.S. Higgins, L.P. Faber, W.H. Warren, M.J. Liptay, S. Basu, A.W. Kim // *The American Journal of Surgery*. – 2010. – Vol. 199, nr 4. – P. 558–561.

179. Hollmann, M.W. Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils / M.W. Hollmann, A. Gross, N. Jelacin, M.E. Durieux // *Anesthesiology*. – 2001. – Vol. 95. – P. 113–122.

180. Holte, K. Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study / K. Holte, N.B. Foss, J. Andersen, L. Valentiner, C. Lund, P. Bie, H. Kehlet // *British Journal of Anaesthesia*. – 2007. – Vol. 99, nr 4. – P. 500–508.

181. Hshieh, T.T. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence / T.T. Hshieh, T.G. Fong, E.R. Marcantonio, Sh.K. Inouye. // *The Journals of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2008. – Vol. 63, nr 7. – P. 764–772.

182. Hug, C.C. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients / C.C. Hug, C.H. McLeskey, M.L. Nahrwold, M.F. Roizen, T.H. Stanley, R.A. Thisted, C.A. Walawander, P.F. White, J.L. Apfelbaum, T.H. Grasela // *Anesthesia and Analgesia*. – 1993. – Vol. 77, nr 4. – P. 21–29.

183. Hughes, C.G. Association between endothelial dysfunction and acute brain dysfunction during critical illness / C.G. Hughes, A. Morandi, T.D. Girard, B. Riedel, J.L. Thompson, A.K. Shintani, B.T. Pun, E.W. Ely, P.P. Pandharipande. // *Anesthesiology*. – 2013. – Vol. 118, nr 3. – P. 631–639.

184. Hughes, C.G. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? / C.G. Hughes, M.B. Patel, P.P. Pandharipande // *Current Opinion in Critical Care*. – 2012. – Vol. 18, nr 5. – P. 518–526.

185. Hübner, M. Postoperative albumin drop is a marker for surgical stress and a predictor for clinical outcome: a pilot study / M. Hübner, S. Mantziari, N. Demartines, F. Pralong, P. Coti-Bertrand, M. Schäfer // *Gastroenterology and Research Practice*. – 2016. – Vol. 2016. – Article ID 8743187.

186. Ibrahim, A. Effect of intravenous lidocaine infusion on long-term postoperative pain after spinal fusion surgery / A. Ibrahim, M. Aly, W. Farrag // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97, nr 13. – P. e0299.

187. Imperatori, A. Atrial fibrillation after pulmonary lobectomy for lung cancer affects long-term survival in a prospective single-center study / A. Imperatori, G. Mariscalco, G. Riganti, N. Rotolo, V. Conti, L. Dominioni // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2012. – Vol. 7, nr 4.

188. Ivanovic, J. Incidence, severity and perioperative risk factors for atrial fibrillation following pulmonary resection / J. Ivanovic, D.E. Maziak, S. Ramzan, A.L. McGuire, P.J. Villeneuve, S. Gilbert, R.S. Sundaresan, F.M. Shamji, A.J.E. Seely. // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 18, nr 3. – P. 340–346.

189. Iwata, T. Risk factors predictive of atrial fibrillation after lung cancer surgery / T. Iwata, K. Nagato, T. Nakajima, H. Suzuki, S. Yoshida, I. Yoshino // *Surgery Today*. – 2016. – Vol. 46, nr 8. – P. 877–886.

190. Jendoubi, A. A comparison between intravenous lidocaine and ketamine on acute and chronic pain after open nephrectomy: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study / A. Jendoubi, I.B. Naceur, A. Bouzouita, M. Trifa, S. Ghedira, M. Chebil, M. Houissa // *Saudi Journal of Anaesthesia*. – 2017. – Vol. 11, nr 2. – P. 177–184.

191. Jenstrup, M. A maximal central venous oxygen saturation (SvO<sub>2</sub>max) for the surgical patient / M. Jenstrup, E. Ejlersen, T. Mogensen, N.H. Secher // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 1995. – Vol. 39, nr s107. – P. 29–32.

192. Jhanjee, R. Relationship of paroxysmal atrial tachyarrhythmias to volume overload. Assessment by implanted transpulmonary impedance monitoring / R. Jhanjee, G.A. Templeton, S. Sattiraju, J. Nguyen, S. Sakaguchi, F. Lu, C. Ermis, S. Milstein, L. Van Heel, K.G. Lurie, D.G. Benditt // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2009. – Vol. 2, nr 5. – P. 488–494.

193. Joosten, E. Is anaemia a risk factor for delirium in an acute geriatric population? / E. Joosten, J. Lemiengre, T. Nelis, G. Verbeke, K. Milisen // *Gerontology*. – 2006. – Vol. 52, nr 6. – P. 382–385.

194. Joshi, K.K. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing non-cardiac non-thoracic surgery: a practical approach for the hospitalist / K.K. Joshi, M. Tiru, T. Chin, M.T. Fox, M.S. Stefan // *Hospital Practice (1995)*. – 2015. – Vol. 43, nr 4. – P. 235–244.

195. Jung, C. Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery / C. Jung, W.J. Inder // *The Medical Journal of Australia*. – 2008. – Vol. 188, nr 7. – P. 409–413.

196. Kalkwarf, K.J. Cervicothoracic airway injury repair using double-wide intercostal muscle flap / K.J. Kalkwarf, R.D. Betzold, Z.S. Larrimer, M.A. Steliga // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 97, nr 6. – P. 2202–2204.

197. Kalus, J.S. Impact of fluid balance on incidence of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery / J.S. Kalus, M.F. Caron, C.M. White, J.F. Mather, R. Gallagher, W.E. Boden, J. Kluger // *The American Journal of Cardiology*. – 2004. – Vol. 94, nr 11. – P. 1423–1425.

198. Kara, A. The response of the microcirculation to cardiac surgery / A. Kara, S. Akin, C. Ince // *Current Opinion in Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 29, nr 1. – P. 85–93.

199. Karadža, V. Postoperative atrial fibrillation prophylaxis and lung resection – our experience with 608 consecutive patients / V. Karadža, D. Stančić-Rokotov, J. Špiček Macan, N. Hodoba, N. Kolarić, S. Sakan // *Acta Clinica Croatia*. – 2017. – Vol. 56, nr 1. – P. 64–72.



200. Karmakar, M.K. Postthoracotomy pain syndrome / M.K. Karmakar, A.M. Ho // *Thoracic Surgery Clinics*. – 2004. – Vol. 14, nr 3. – P. 345–352.
201. Karzai, W. Hypoxemia during one-lung ventilation: prediction, prevention, and treatment / W. Karzai, K. Schwarzkopf // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 110. – P. 1402–1411.
202. Katz, J. Preventive analgesia: quo vadimus? / J. Katz, H. Clarke, Z. Seltzer // *Anesthesia and Analgesia*. – 2011. – Vol. 113, nr 5. – P. 1242–1253.
203. Kavurmaci, O. Is the risk of postoperative atrial fibrillation predictable in patients undergoing surgery due to primary lung cancer? / O. Kavurmaci, T.I. Akcam, A.G. Ergonul, K. Turhan, A. Cakan, U. Cagirici // *Heart, Lung and Circulation*. – 2018. – Vol. 27, nr 7. – P. 835–841.
204. Kelkar, K.V. Post-operative pulmonary complications after non-cardiothoracic surgery / K.V. Kelkar // *Indian Journal of Anaesthesiology*. – 2015. – Vol. 59, nr 9. – P. 599–605.
205. Kidney Disease: Improving Global Outcomes: KDIGO Clinical Practice Guideline for AKI // *Kidney International Supplements*. – 2012. – Vol. 2, nr 1.
206. Kim, T.H. Pre- and intraoperative lidocaine injection for preemptive analgesics in laparoscopic gastrectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study / T.H. Kim, H. Kang, Yo.Sh. Choi, J.M. Park, K.Ch. Chi, H.Yo. Shin, J.H. Hong // *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. – 2013. – Vol. 23, nr 8. – P. 663–668.
207. Kiran, R.P. The clinical significance of an elevated postoperative glucose value in nondiabetic patients after colorectal surgery: evidence for the need for tight glucose control? / R.P. Kiran, M. Turina, J. Hammel, V. Fazio // *Annals of Surgery*. – 2013. – Vol. 258, nr 4. – P. 599–604.
208. Kirchhof, P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H.-C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A.S. Manolis, J. Oldgren, B.A. Popescu, U. Schotten, B. Van Putte, P. Vardas // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37, nr 38. – P. 2893–2962.

209. Kometani, T. Acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection / T. Kometani, T. Okamoto, Sh. Yoshida, I. Yoshino // General Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2013. – Vol. 61, nr 9. – P. 504–512.

210. Kotagal, M. Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes / M. Kotagal, R.G. Symons, I.B. Hirsch, G.E. Umpierrez, E.P. Dellinger, E.T. Farrokhi, D.R. Flum // Annals of Surgery. – 2015. – Vol. 261, nr 1. – P. 97–103.

211. Kranke, P. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery / P. Kranke, J. Jokinen, N.L. Pace, A. Schnabel, M.W. Hollmann, K. Hahnenkamp, L.H.J. Eberhart, D.M. Poepping, S. Weibel // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – Vol. 16, nr 7. – Article nr CD009642.

212. Krijthe, B.P. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 / B.P. Krijthe, A. Kunst, E.J. Benjamin, G.Y.H. Lip, O.H. Franco, A. Hofman, J.C.M. Witteman, B.H. Stricker, J. Heeringa // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34, nr 35. – P. 2746–2751.

213. Kuo, C.P. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery / C.P. Kuo, S.W. Jao, K.M. Chen, C.S. Wong, C.C. Yeh, M.J. Sheen, C.T. Wu // British Journal of Anaesthesia. – 2006. – Vol. 97, nr 5. – P. 640–646.

214. Kurabe, M. Intravenous administration of lidocaine directly acts on spinal dorsal horn and produces analgesic effect: an *in vivo* patch-clamp analysis / M. Kurabe, H. Furue, T. Kohno // Scientific Reports. – 2016. – Vol. 6, nr 1. – Article nr 26253.

215. Kyhl, K. The decrease of cardiac chamber volumes and output during positive-pressure ventilation / K. Kyhl, K.A. Ahtarovski, K. Iversen, C. Thomsen, N. Vejlstrup, T. Engstrøm, P.L. Madsen // American Journal of Physiology-Heart Circulatory Physiology. – 2013. – Vol. 305, nr 7. – P. 1004–1009.

216. Labgaa, I. Is postoperative decrease of serum albumin an early predictor of complications after major abdominal surgery? A prospective cohort study in a European

centre / I. Labgaa, G.-R. Joliat, A. Kefleyesus, S. Mantziari, M. Schäfer, N. Demartines, M. Hübner // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7, nr 4. – P. e013966.

217. Langer, T. Intraoperative hypotension is not associated with postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing general anesthesia for surgery: results of a randomized controlled pilot trial / T. Langer, A. Santini, F. Zadek, M. Chiodi, P. Pugni, V. Cordolcini, B. Bonanomi, F. Rosini, M. Marcucci, F. Valenza, C. Marengi, S. Inglese, A. Pesenti, L. Gattinoni // *Journal of Clinical Anesthesia*. – 2019. – Vol. 52. – P. 111–118.

218. Lederman, D. Anesthetic considerations for lung resection: preoperative assessment, intraoperative challenges and postoperative analgesia / D. Lederman, J. Easwar, J. Feldman, V. Shapiro // *Annals of Translational Medicine*. – 2019. – Vol. 7, nr 15. – Article nr 356.

219. Lee, L.A. Postoperative opioid-induced respiratory depression: a closed claims analysis / L.A. Lee, R.A. Caplan, L.S. Stephens, K.L. Posner, G.W. Terman, T. Voepel-Lewis, K.B. Domino // *Anesthesiology*. – 2015. – Vol. 122, nr 3. – P. 659–665.

220. Lee, S.H. Potentially modifiable risk factors for atrial fibrillation following lung resection surgery: a retrospective cohort study / S.H. Lee, H.J. Ahn, S.M. Yeon, M. Yang, J.A. Kim, D.M. Jung, J.H. Park // *Anaesthesia*. – 2016. – Vol. 71, nr 12. – P. 1424–1430.

221. L'Her, E. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury / E. L'Her, N. Deye, F. Lellouche, S. Taille, A. Demoule, A. Fraticelli, J. Mancebo, L. Brochard // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2005. – Vol. 172, nr 9. – P. 1112–1118.

222. Li, P. Perioperative changes of serum albumin are a predictor of postoperative pulmonary complications in lung cancer patients: a retrospective cohort study / P. Li, J. Li, Yu. Lai, Ya. Wang, X. Wang, J. Su, G. Che // *Journal of Thoracic Disease*. – 2018. – Vol. 10, nr 10. – P. 5755–5763.

223. Licker, M. Acute lung injury and outcomes after thoracic surgery / M. Licker, P. Fauconnet, Ya. Villiger, J.-M. Tschopp // *Current Opinion in Anaesthesiology*. – 2009. – Vol. 22, nr 1. – P. 61–67.

224. Lindner, H.A. An algorithm for systemic inflammatory response syndrome criteria-based prediction of sepsis in a polytrauma cohort / H.A. Lindner, Ü. Balaban, T. Sturm, C. Wei, M. Thiel, V. Schneider-Lindner // *Critical Care Medicine*. – 2016. – Vol. 44, nr 12. – P. 2199–2207.

225. LoCicero, J. Interposition of the thymus as a pedicled flap in tracheal reconstructive surgery / J. LoCicero, L.L. Michaelis // *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. – 1990. – Vol. 30, nr 6. – P. 741–744.

226. Lonjaret, L. Optimal perioperative management of arterial blood pressure / L. Lonjaret, O. Lairez, V. Minville, T. Geeraerts // *Integrated Blood Pressure Control*. – 2014. – Vol. 7. – P. 49–59.

227. Maisel, W.H. Atrial fibrillation after cardiac surgery / W.H. Maisel, J.D. Rawn, W.G. Stevenson // *Annals of Internal Medicine*. – 2001. – Vol. 135, nr 12. – P. 1061–1073.

228. Maldonado, J.R. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways / J.R. Maldonado // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2013. – Vol. 21, nr 12. – P. 1190–1222.

229. Mallat, J. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock: a prospective observational study / J. Mallat, F. Pepy, M. Lemyze, G. Gasan, N. Vangrunderbeeck, L. Tronchon, B. Vallet, D. Thevenin // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2014. – Vol. 31, nr 7. – P. 371–380.

230. Mallat, J. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock / J. Mallat, M. Lemyze, L. Tronchon, B. Vallet, D. Thevenin // *World Journal of Critical Care Medicine*. – 2016. – Vol. 5, nr 1. – P. 47–56.

231. Mansour, Z. Risk factors for early mortality and morbidity after pneumonectomy: a reappraisal / Z. Mansour, E.A. Kochetkova, N. Santelmo, P. Meyer, J.-M. Wihlm, E. Quoix, G. Massard // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2009. – Vol. 88, nr 6. – P. 1737–1743.

232. Martin, J.B. Interpreting laboratory tests in infection: making sense of biomarkers in sepsis and systemic inflammatory response syndrome for intensive care unit patients / J.B. Martin, J.E. Badeaux // *Critical Care Nursing Clinics of North America*. – 2017. – Vol. 29, nr 1. – P. 119–130.

233. Marulli, G. Single-staged laryngotracheal resection and reconstruction for benign strictures in adults / G. Marulli, G. Rizzardi, L. Bortolotti, M. Loy, C. Breda, A.-M. Hamad, F. Sartori, F. Rea // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2008. – Vol. 7, nr 2. – P. 227–230.

234. Masclans, J.R. The role of high-flow oxygen therapy in acute respiratory failure / J.R. Masclans, P. Pérez-Terán, O. Roca // *Medicina Intensiva*. – 2015. – Vol. 39, nr 8. – P. 505–515.

235. Mathew, J.P. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery / J.P. Mathew, M.L. Fontes, I.C. Tudor, J. Ramsay, P. Duke, C.D. Mazer, P.G. Barash, P.H. Hsu, D.T. Mangano // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291, nr 14. – P. 1720–1729.

236. Matot, I. Fluid management during video-assisted thoracoscopic surgery for lung resection: a randomized, controlled trial of effects on urinary output and postoperative renal function / I. Matot, E. Dery, Yu. Bulgov, B. Cohen, J. Paz, N. Neshet // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2013. – Vol. 146, nr 2. – P. 461–466.

237. Meert, A.-P. Intensive care in thoracic oncology / A.-P. Meert, B. Grigoriu, M. Licker, P.E. Van Schil, T. Berghmans // *European Respiratory Journal*. – 2017. – Vol. 49, nr 5. – Article nr 1601734.

238. Mesbah, A. Pain after thoracotomy / A. Mesbah, J. Yeung, F. Gao // *BJA Education*. – 2016. – Vol. 16, nr 1. – P. 1–7.

239. Miller, T.E. Perioperative fluid therapy for major surgery / T.E. Miller, P.S. Myles // *Anesthesiology*. – 2019. – Vol. 130, nr 5. – P. 825–832.

240. Miskovic, A. Postoperative pulmonary complications / A. Miskovic, A.B. Lumb // *BJA: British Journal of Anaesthesia*. – 2017. – Vol. 118, nr 3. – P. 317–334.

241. Moatasem, A. Perioperative intravenous lidocaine is as effective as thoracic epidural analgesia on postoperative pain and lung function following upper abdominal surgery / A. Moatasem // *Surgery: Current Research*. – 2018. – Vol. 8. – P. 74.

242. Mobashir, M. Partial laryngotracheal resection and anastomosis, institutional 10 years' experience / M. Mobashir, A.E.S. Mohamed, A. Anani, A. El-Malt, Ya.A. Fouad, A.I. El-Sayed // *The Egyptian Journal of Otolaryngology*. – 2018. – Vol. 34, nr 2. – P. 132–137.

243. Molnar, Z. Monitoring of tissue oxygenation: an everyday clinical challenge / Z. Molnar, M. Nemeth // *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. – 2017. – Vol. 4, nr 247.

244. Monnet, X. My patient has received fluid. How to assess its efficacy and side effects? / X. Monnet, J.-L. Teboul // *Annals of Intensive Care*. – Vol. 8, nr 1. – Article nr 54.

245. Munger, T.M. Atrial fibrillation / T.M. Munger, L.-Q. Wu, W.K. Shen // *The Journal of Biomedical Research*. – 2014. – Vol. 28, nr 1. – P. 1–17.

246. Murakawa, K. Clinical risk factors associated with postoperative delirium and evaluation of delirium management and assessment team in lung and esophageal cancer patients / K. Murakawa, Yo. Kitamura, S. Watanabe, Sh. Hongo, K. Shinomiya, T. Sendo // *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. – 2015. – Vol. 1, nr 1. – Article nr 4.

247. Mutrie, C.J. Cervical tracheal resection: new lessons learned / C.J. Mutrie, Sh.M. Eldaif, C.W. Rutledge, S.D. Force, W.J. Grist, K.A. Mansour, D.L. Miller // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2011. – Vol. 91, nr 4. – P. 1101–1106.

248. Myburgh, J.A. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care / J.A. Myburgh, S. Finfer, R. Bellomo, L. Billot, A. Cass, D. Gattas, P. Glass, J. Lipman, B. Liu, C. McArthur, Sh. McGuinness, D. Rajbhandari, C.B. Taylor, S.A.R. Webb // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 367, nr 20. – P. 1901–1911.

249. Myint, Ph.K. Is anemia associated with cognitive impairment and delirium among older acute surgical patients? / Ph.K. Myint, S. Owen, K. McCarthy, L. Pearce,

S.J. Moug, M.J. Stechman, J. Hewitt, B. Carter // *Geriatrics and Gerontology International*. – 2018. – Vol. 18, nr 7. – P. 1025–1030.

250. Myles, P.S. Contemporary approaches to perioperative IV fluid therapy / P.S. Myles, S. Andrews, J. Nicholson, D.N. Lobo, M. Mythen // *World Journal of Surgery*. – 2017. – Vol. 41, nr 10. – P. 2457–2463.

251. Nevo, Ye. Risk factors for complications of total/subtotal gastrectomy for gastric cancer: prospectively collected, based on the Clavien–Dindo Classification System / Ye. Nevo, Yu. Goldes, L. Barda, R. Nadler, M. Gutman, A. Nevler // *The Israel Medical Association Journal*. – 2018. – Vol. 20, nr 5. – P. 277–280.

252. Ngu, J. Effect of sex on incidence of post-operative atrial fibrillation in cardiac surgery patients / J. Ngu, D. Tran, F. Rubens // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 34, nr 4. – P. e5.

253. Ni, Yu.-N. Can high-flow nasal cannula reduce the rate of endotracheal intubation in adult patients with acute respiratory failure compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation? A systematic review and meta-analysis / Yu.-N. Ni, J. Luo, H. Yu, D. Liu, Zh. Ni, J. Cheng, B.-M. Liang, Z.-A. Liang // *Chest*. – 2011. – Vol. 151, nr 4. – P. 764–775.

254. Nicholson, J.P. The role of albumin in critical illness / J.P. Nicholson, M.R. Wolmarans, G.R. Park. // *British Journal of Anaesthesia*. – 2000. – Vol. 85, nr 4. – P. 599–610.

255. Nieuwdorp, M. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes / M. Nieuwdorp, H.L. Mooij, J. Kroon, B. Atasever, J.A.E. Spaan, C. Ince, F. Holleman, M. Diamant, R.J. Heine, J.B.L. Hoekstra, J.J.P. Kastelein, E.S.G. Stroes, H. Vink // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55, nr 4. – P. 1127–1132.

256. Nishimura, M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults: physiological benefits, indication, clinical benefits, and adverse effects / M. Nishimura // *Respiratory Care*. – 2016. – Vol. 61, nr 4. – P. 529–541.

257. Norkiene, I. Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting / I. Norkiene, D. Ringaitiene, I. Misiuriene, R. Samalavicius, R.

Bubulis, A. Baublys, G. Uzdavinys // *Scandinavian Cardiovascular Journal*. – 2007. – Vol. 41, nr 3. – P. 180–185.

258. Oliveira, C.M.B. de. Intraoperative intravenous lidocaine / C.M.B. de Oliveira, A.M. Issy, R.K. Sakata // *Revista Brasileira de Anestesiologia*. – 2010. – Vol. 60, nr 3. – P. 325–333.

259. Omae, T. Management of postoperative atrial fibrillation / T. Omae, Yu. Kanmura // *Journal of Anesthesia*. – 2012. – Vol. 26, nr 3. – P. 429–437.

260. Onaitis, M. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database / M. Onaitis, T.D'Amico, Yu. Zhao, S. O'Brien, D. Harpole // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 90, nr 2. – P. 368–374.

261. Özyurtkan, M.O. Postoperative psychiatric disorders in general thoracic surgery: incidence, risk factors and outcomes / M.O. Özyurtkan, B. Yildizeli, K. Kuşçu, N. Bekiroğlu, K. Bostanci, H.F. Batirel, M. Yüksel // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 37, nr 5. – P. 1152–1157.

262. Park, B.J. Video-assisted thoracic surgery does not reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation after pulmonary lobectomy / B.J. Park, H. Zhang, V.W. Rusch, D. Amar // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2007. – Vol. 133, nr 3. – P. 775–779.

263. Parke, R. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure / R. Parke, S. McGuinness, M. Eccleston // *British Journal of Anaesthesia*. – 2009. – Vol. 103, nr 6. – P. 886–890.

264. Pearse, R.M. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review / R.M. Pearse, D.A. Harrison, N. MacDonald, M.A. Gillies, M. Blunt, G. Ackland, M.P.W. Grocott, A. Ahern, K. Griggs, R. Scott, Ch. Hinds, K. Rowan // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311, nr 21. – P. 2181–2190.

265. Perner, A. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in severe sepsis / A. Perner, N. Haase, A.B. Guttormsen, J. Tenhunen, G. Klemenzson, A. Åneman, K.R. Madsen, M.H. Møller, J.M. Elkjær, L.M. Poulsen, A. Bendtsen, R.



Winding, M. Steensen, P. Berezowicz, P. S  e-Jensen, M. Bestle, K. Strand, J. Wiis, J.O. White, K.J. Thornberg, L. Quist, J. Nielsen, L.H. Andersen, L.B. Holst, K. Thormar, A.L. Kj  eldgaard, M.L. Fabritius, F. Mondrup, F.C. Pott, T.P. M  ller, P. Winkel, J. Wetterslev // *The New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 367, nr 2. – P. 124–134.

266. Pezzella, A.T. Global statistics/outcomes / A.T. Pezzella // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2006. – Vol. 132, nr 3. – P. 726.

267. Piazza, C. Complications after tracheal and cricotracheal resection and anastomosis for inflammatory and neoplastic stenosis / C. Piazza, F. Del Bon, A. Paderno, P. Grazioli, S. Mangili, D. Lombardi, P. Nicolai, G. Peretti// *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. – 2014. – Vol. 123, nr 11. – P. 798–804.

268. Pinnock C. Intra-operative management / C. Pinnock, T. Lin, T. Smith, R. Jones // *Fundamentals of Anaesthesia* / ed. by C. Pinnock, T. Lin, T. Smith. – 2<sup>nd</sup> ed. – London : Greenwich Medical Media Ltd., 2003. – P. 43–58.

269. Polanczyk, C.A. Supraventricular arrhythmia in patients having noncardiac surgery: clinical correlates and effect on length of stay / C.A. Polanczyk, L. Goldman, E.R. Marcantonio, E.J. Orav, T.H. Lee // *Annals of Internal Medicine*. – 1998. – Vol. 129, nr 4. – P. 279–285.

270. Polomano, R.C. Multimodal analgesia for acute postoperative and trauma-related pain / R.C. Polomano, M. Fillman, N.A. Giordano, A.H. Vallerand, K.L.W. Nicely, C.R. Jungquist // *AJN: American Journal of Nursing*. – 2017. – Vol. 117, nr 3. – P. S12–S26.

271. Popat, M. Difficult airway society guidelines for the management of tracheal extubation / M. Popat, V. Mitchell, R. Dravid, A. Patel, C. Swampillai, A Higgs // *Anaesthesia*. – 2012. – Vol. 67, nr 3. – P. 318–340.

272. Powell-Tuck, J. Summary of the British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP) – for comment / J. Powell-Tuck, P. Gosling, D.N. Lobo, S.P. Allison, G.L. Carlson, M. Gore, A.J. Lewington, R.M. Pearse, M.G. Mythen // *Journal of the Intensive Care Society*. – 2009. – Vol. 10, nr 1. – P. 13–15.

273. Pöpping, D.M. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / D.M. Pöpping, N. Elia, H.K. Van Aken, E. Marret, S.A. Schug, P. Kranke, M. Wenk, M.R. Tramèr // *Annals of Surgery*. – 2014. – Vol. 259, nr 6. – P. 1056–1067.

274. Pu, Zh. B-type natriuretic peptide and other risk factors for predicting postoperative atrial fibrillation after thoracic surgery / Zh. Pu, X. Qi, T. Xue, Zh. Liu, Ya. Wu // *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. – 2019. – Vol. 67, nr 2. – P. 120–124.

275. Qi, D.Y. Efficacy of intravenous lidocaine versus placebo on attenuating cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation: a systematic review of randomized controlled trials / D.Y. Qi, K. Wang, H. Zhang, B.-X. Du, F.-Y. Xu, L. Wang, Z. Zou, X.-Y. Shi // *Minerva Anesthesiologica*. – 2013. – Vol. 79, nr 12. – P. 1423–1435.

276. Qvist, J. Hemodynamic responses to mechanical ventilation with PEEP: the effect of hypervolemia / J. Qvist, H. Pontoppidan, R.S. Wilson, E. Lowenstein. M.B. Laver // *Anesthesiology*. – 1975. – Vol. 42, nr 1. – P. 45–55.

277. Raats, J.W. Risk factors and outcomes for postoperative delirium after major surgery in elderly patients / J.W. Raats, W.A. van Eijdsen, R.M.P.H. Crolla, E.W. Steyerberg, L. van der Laan // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, nr 8. – P. e0136071.

278. Rahimi, M. Acute lidocaine toxicity; a case series / M. Rahimi, M. Elmi, H. Hassanian-Moghaddam, N. Zamani, K. Soltaninejad, R. Forouzanfar, Sh. Shadnia // *Emergency (Tehran)*. – 2018. – Vol. 6, nr 1. – P. e38.

279. Ranganath, N. Anaesthetic considerations for tracheal resection in oncological thyroid surgeries / N. Ranganath, B.H.R. Arathi, P.V. Ramamani, V.B. Gowda // *Indian Journal of Anaesthesia*. – 2015. – Vol. 59, nr 3. – P. 188–190.

280. Ranieri, V.M. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition / V.M. Ranieri, G.D. Rubenfeld, B.T. Thompson, N.D. Ferguson, E. Caldwell, E. Fan, L. Camporota, A.S. Slutsky // *JAMA*. – 2012. – Vol. 307, nr 23. – P. 2526–2533.

281. Rawal, N. Current issues in postoperative pain management / N. Rawal // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2016. – Vol. 33, iss. 3. – P. 160–171.

282. Rea, F. Benign tracheal and laryngotracheal stenosis: surgical treatment and results / F. Rea, D. Callegaro, M. Loy, A. Zuin, S. Narne, T. Gobbi, M. Grapeggia, F. Sartori // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2002. – Vol. 22, nr 3. – P. 352–335.

283. Reid, M. Central venous oxygen saturation: analysis, clinical use and effects on mortality / M. Reid // *Nursing in Critical Care*. – 2013. – Vol. 18, nr 5. – P. 245–250.

284. Rengel, K.F. Postoperative delirium / K.F. Rengel, P.P. Pandharipande, C.G. Hughes // *Presse Med*. – 2018. – Vol. 47, nr 4. – P. 53–64.

285. Rewari, V. Continuous wound infiltration of local anaesthetics for acute postoperative pain – a revisit / V. Rewari, R. Ramachandran. // *Indian Journal of Anaesthesia*. – 2019. – Vol. 63, nr 6. – P. 425–427.

286. Reynolds, R.A. Postoperative pain management after spinal fusion surgery: an analysis of the efficacy of continuous infusion of local anesthetics / R.A. Reynolds, J.E. Legakis, J. Tweedie, Y. Chung, E.J. Ren, P.A. BeVier, R.L. Thomas, S.T. Thomas // *Global Spine Journal*. – 2013. – Vol. 3, nr 1. – P. 7–14.

287. Riber, L.P. Amiodarone is a cost-neutral way of preventing atrial fibrillation after surgery for lung cancer / L.P. Riber, T.D. Christensen, H.K. Pilegaard // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 45. – P. 120–125.

288. Riber, L.P. Amiodarone significantly decreases atrial fibrillation in patients undergoing surgery for lung cancer / L.P. Riber, T.D. Christensen, H.K. Jensen, A. Hoejsgaard, H.K. Pilegaard // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2012. – Vol. 94, nr 2. – P. 339–346.

289. Riber, L.P. Postoperative atrial fibrillation prophylaxis after lung surgery: systematic review and meta-analysis / L.P. Riber, T.B. Larsen, T.D. Christensen // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 98, nr 6. – P. 1989–1997.

290. Ritchie, A.J. Prophylactic digitalization for thoracotomy: a reassessment / A.J. Ritchie, P. Bowe, J.R.P. Gibbons // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1990. – Vol. 50, nr 1. – P. 86–88.

291. Rocca, D.G. Liberal or restricted fluid administration: are we ready for a proposal of a restricted intraoperative approach? / G.D. Rocca, L. Vetrugno, G. Tripi, C. Deana, F. Barbariol, L. Pompei // *BMC Anesthesiology*. – 2014. – Vol. 14. – P. 62–74.

292. Rochweg, B. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure / B. Rochweg, L. Brochard, M.W. Elliott, D. Hess, N.S. Hill, S. Nava // *European Respiratory Journal*. – 2017. – Vol. 50, nr 2. – Article nr 1602426.

293. Romagnoli, S. Perioperative acute kidney injury: prevention, early recognition, and supportive measures / S. Romagnoli, Z. Ricci, C. Ronco. // *Nephron*. – 2018. – Vol. 140, nr 2. – P. 105–110.

294. Roselli, E.E. Atrial fibrillation complicating lung cancer resection / E.E. Roselli, S.C. Murthy, T.W. Rice, P.L. Houghtaling, C.D. Pierce, D.P. Karchmer, E.H. Blackstone // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2005. – Vol. 130, nr 2. – P. 438.e1–438.e9.

295. Rosero, E.B. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean? / E.B. Rosero, G.P. Joshi // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2014. – Vol. 134, nr 4s-2. – P. 85–93.

296. Ruscic, K.J. Prevention of respiratory complications of the surgical patient: actionable plan for continued process improvement / K.J. Ruscic, S.D. Grabitz, M.I. Rudolph, M. Eikermann. // *Current Opinion in Anaesthesiology*. – 2017. – Vol. 30, nr 3. – P. 399–408.

297. Sachdev, G. Postoperative pulmonary complications: pneumonia and acute respiratory failure / G. Sachdev, L.M. Napolitano // *Surgical Clinics of North America*. – 2012. – Vol. 92, nr 2. – P. 321–344.

298. Sakata, R.K. Randomized, double-blind study of the effect of intraoperative intravenous lidocaine on the opioid consumption and criteria for hospital discharge after bariatric surgery / R.K. Sakata, R.C. de Lima, J.A. Valadão, P.C. Leal, E.C. Moura, V.P. Cruz, C.M. de Oliveira // *Obesity Surgery*. – 2020. – Vol. 30, nr 4. – P. 1189–1193.

299. Salahuddin, N. Fluid overload is an independent risk factor for acute kidney injury in critically ill patients: results of a cohort study / N. Salahuddin, M. Sammani, A. Hamdan, M. Joseph, Y. Al-Nemary, R. Alquaiz, R. Dahli, K. Maghrabi // *BMC Nephrology*. – 2017. – Vol. 18. – P. 45.

300. Salmasi, V. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis / V. Salmasi, K. Maheshwari, D. Yang, E.J. Mascha, A. Singh, D.I. Sessler, A. Kurz. // *Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 126, nr 1. – P. 47–65.

301. Sanoski, C.A. Clinical, economic, and quality of life impact of atrial fibrillation / C.A. Sanoski // *Journal of Managed Care Pharmacy*. – 2009. – Vol. 15, nr 6B. – P. 4–9.

302. Scarfe, A.J. Continuous paravertebral block for post-cardiothoracic surgery analgesia: a systematic review and meta-analysis / A.J. Scarfe, S. Schuhmann-Hingel, J.K. Duncan, N. Ma, Ya.N. Atukorale, A.L. Cameron // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2016. – Vol. 50, nr 6. – P. 1010–1018.

303. Schol, P.B. Liberal or restrictive fluid management during elective surgery: a systematic review and meta-analysis / P.B. Schol, I.M. Terink, M.D. Lancé, H.C. Scheepers. // *Journal of Clinical Anesthesia*. – 2016. – Vol. 35. – P. 26–39.

304. Secher, N.H. Normovolaemia defined by central blood volume and venous oxygen saturation / N.H. Secher, Van J.J. Lieshout // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2005. – Vol. 32, nr 11. – P. 901–910.

305. Segat, M. Use of intravenous lidocaine infusion in thoracic surgery as analgesic adjuvant: a pilot case-control study / M. Segat, A. Waheed, M. Umari, S. Addesa, M. Comuzzi, M. Crisman, E. Lena, M. Zuliani, U. Lucangelo // *Signa Vitae: Journal of Anaesthesia, Intensive Care and Emergency Medicine*. – 2016. – Vol. 11, nr 1.

306. Sekimoto, K. Local anesthetic toxicity: acute and chronic management / K. Sekimoto, M. Tobe, Sh. Saito // *Acute Medicine and Surgery*. – 2017. – Vol. 4, nr 2. – P. 152–160.

307. Selzer, M.L. The Michigan Alcoholism Screening Test: the quest for a new diagnostic instrument / M.L. Selzer // *The American Journal of Psychiatry*. – 1971. – Vol. 127, nr 12. – P. 1653–1658.

308. Sessler, C.N. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients / C.N. Sessler, M.S. Gosnell, M.J. Grap, G.M. Brophy, P.V. O’Neal, K.A. Keane, E.P. Tesoro, R.K. Elswick // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2002. – Vol. 166, nr 10. – P. 1338–1344. –

309. Shanks, A.M. Intraoperative hyperglycemia is independently associated with infectious complications after non-cardiac surgery / A.M. Shanks, D.T. Woodrum, S.S. Kumar, D.A. Campbell, S. Kheterpal // *BMC Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 18, nr 1. – Article nr 90.

310. Shepherd, S.J. Role of central and mixed venous oxygen saturation measurement in perioperative care / S.J. Shepherd, R.M. Pearse // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 111, nr 3. – P. 649–656.

311. Siddall, E. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management / E. Siddall, M. Khatri, J. Radhakrishnan // *Kidney International*. – 2017. – Vol. 92, nr 1. – P. 37–46.

312. Sieber, F.E. Postoperative delirium in the elderly surgical patient / F.E. Sieber // *Anesthesiology Clinics*. – 2009. – Vol. 27, nr 3. – P. 451–464.

313. Sieber, F.E. Postoperative opioid consumption and its relationship to cognitive function in older adults with hip fracture / F.E. Sieber, S. Mears, H. Lee, A. Gottschalk // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2011. – Vol. 59, nr 12. – P. 2256–2262.

314. Slinger, P.D. Acute lung injury after pulmonary resection: more pieces of the puzzle / P.D. Slinger // *Anesthesia and Analgesia*. – 2003. – Vol. 97, nr 6. – P. 1555–1557.

315. Smajic, J. Systemic inflammatory response syndrome in surgical patients / J. Smajic, L.R. Tupkovic, S. Husic, S.S. Avdagic, S. Hodzic, S. Imamovic // *Medical Archives*. – 2018. – Vol. 72, nr 2. – P. 116–119.

316. Smeets, H.J. Analysis of post-operative hypalbuminaemia: a clinical study / H.J. Smeets, J. Kievit, F.T. Dulfer, J. Hermans, A.J. Moolenaar // *International Surgery*. – 1994. – Vol. 79, nr 2. – P. 152–157.

317. Sohn, G.H. The incidence and predictors of postoperative atrial fibrillation after noncardiothoracic surgery / G.H. Sohn, D.-H. Shin, K.M. Byun, H.J. Han, S.J. Cho, Yo.B. Song, J.H. Kim, Yo.K. On, J.S. Kim // *Korean Circulation Journal*. – 2009. – Vol. 39, nr 3. – P. 100–104.

318. Steinberg, J.S. Value of the P-wave signal-averaged ECG for predicting atrial fibrillation after cardiac surgery / J.S. Steinberg, S. Zelenkofske, Sh.-Ch. Wong, M. Gelernt, R. Sciacca, E. Menchavez // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88, nr 6. – P. 2618–2622.

319. Stokes, S.M. Optimizing health before elective thoracic surgery: systematic review of modifiable risk factors and opportunities for health services research / S.M. Stokes, E. Wakeam, M.B. Antonoff, L.M. Backhus, R.A. Meguid, D. Odell, T.K. Varghese Jr // *Journal of Thoracic Disease*. – 2019. – Vol. 11, nr S4. – P. S537–S554.

320. Subramanian, B. Continuous perioperative insulin infusion decreases major cardiovascular events in patients undergoing vascular surgery: a prospective, randomized trial / B. Subramaniam, P.J. Panzica, V. Novack, F. Mahmood, R. Matyal, J.D. Mitchell, E. Sundar, R. Bose, F. Pomposelli, J.R. Kersten, D.S. Talmor // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 110, nr 5. – P. 970–977.

321. Sweeney, R.M. Perioperative intravenous fluid therapy for adults / R.M. Sweeney, R.A. McKendry, A. Bedi // *The Ulster Medical Journal*. – 2013. – Vol. 82, nr 3. – P. 171–178.

322. Swenson, B.R. Intravenous lidocaine is as effective as epidural bupivacaine in reducing ileus duration, hospital stay, and pain after open colon resection / B.R. Swenson, A. Gottschalk, L.T. Wells, J.C. Rowlingson, P.W. Thompson, M. Barclay, R.G. Sawyer, Ch.M. Friel, E. Foley, M.E. Durieux // *Regional Anaesthesia and Pain Medicine*. – 2010. – Vol. 35, nr 4. – P. 370–376.

323. Şimşek, T. Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism / T. Şimşek, H.U. Şimşek, N.Z. Cantürk // Turkish Journal of Surgery. – 2014. – Vol. 30, nr 3. – P. 153–159.

324. Takenaka, K. Systemic inflammatory response syndrome and surgical stress in thoracic surgery / K. Takenaka, E. Ogawa, H. Wada, T. Hirata // Journal of Critical Care. – 2006. – Vol. 21, nr 1. – P. 48–53.

325. Taniguchi, T. Effects of lidocaine administration on hemodynamics and cytokine responses to endotoxemia in rabbits / T. Taniguchi, K. Shibata, K. Yamamoto, Yu. Mizukoshi, Ts. Kobayashi // Critical Care Medicine. – 2000. – Vol. 28, nr 3. – P. 755–759.

326. Tapias, L.F. Prevention and management of complications following tracheal resections – lessons learned at the Massachusetts General Hospital / L.F. Tapias, D.J. Mathisen // Annals of Cardiothoracic Surgery. – 2018. – Vol. 7, nr 2. – P. 237–243.

327. Tarbell, J.M. Shear stress and the endothelial transport barrier / J.M. Tarbell // Cardiovascular Research. – 2010. – Vol. 87, nr 2. – P. 320–330.

328. Tarkkila, P.J. Complications during spinal anesthesia: a prospective study / P.J. Tarkkila, S. Kaukinen // Regional Anesthesia. – 1991. – Vol. 16, nr 2. – P. 101–106.

329. Tauz-Fin, P. Benefits of intravenous lidocaine on post-operative pain and acute rehabilitation after laparoscopic nephrectomy / P. Tauz-Fin, O. Bernard, M. Sesay, M. Biais, Ph. Richebe, A. Quinart, Ph. Revel, F. Sztark // Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology. – 2014. – Vol. 30, nr 3. – P. 366–372.

330. Terkawi, A.S. A clinical comparison of intravenous and epidural local anesthetic for major abdominal surgery / A.S. Terkawi, S. Tsang, A. Kazemi, S. Morton, R. Luo, D.T. Sanders, L.A. Regali, H. Columbano, N.Y. Kurtzeborn, M.E. Durieux // Regional Anesthesia and Pain Medicine. – 2016. – Vol. 41, nr 1. – P. 28–36.

331. Thijs, V. Postoperative atrial fibrillation: target for stroke prevention? / V. Thijs, R. Lemmens, O. Farouque, G. Donnan, H. Heidbuchel // European Stroke Journal. – 2017. – Vol. 2, nr 3. – P. 222–228.



332. Tomasi, R. Critical care strategies to improve neurocognitive outcome in thoracic surgery / R. Tomasi, V. Dossow-Hanfstringl // *Current Opinion in Anesthesiology*. – 2014. – Vol. 27, nr 1. – P. 44–48.

333. Torrecilla, C. Complications of percutaneous nephrolithotomy in the prone position according with modified Clavien-Dindo grading system / C. Torrecilla, A.J. Vicéns-Morton, I.A. Meza, S. Colom, B. Etcheverry, H. Vila, E. Franco // *Actas Urológicas Españolas*. – 2015. – Vol. 39, nr 3. – P. 169–174.

334. Travis, W.D. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma / W.D. Travis, E. Brambilla, M. Noguchi, A.G. Nicholson, K.R. Geisinger, Ya. Yatabe, D.G. Beer, Ch.A. Powell, G.J. Riely, P.E. Van Schil, K. Garg, J.H.M. Austin, H. Asamura, V.W. Rusch, F.R. Hirsch, G. Scagliotti, T. Mitsudomi, R.M. Huber, Yu. Ishikawa, J. Jett, M. Sanchez-Cespedes, J.-P. Sculier, T. Takahashi, M. Tsuboi, J. Vansteenkiste, I. Wistuba, P.-Ch. Yang, D. Aberle, C. Brambilla, D. Flieder, W. Franklin, A. Gazdar, M. Gould, Ph. Hasleton, D. Henderson, B. Johnson, D. Johnson, K. Kerr, K. Kuriyama, J.S. Lee, V.A. Miller, I. Petersen, V. Roggli, R. Rosell, N. Saijo, E. Thunnissen, M. Tsao, D. Yankelewitz // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2011. – Vol. 6, nr 2. – P. 244–285.

335. Truesdale, K. Nebulized lidocaine in the treatment of intractable cough / K. Truesdale, A. Jurdi // *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. – 2013. – Vol. 30, nr 6. – P. 587–589.

336. Tsai, Yi-T. Assessment of the risk factors and outcomes for postoperative atrial fibrillation patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting / Yi-T. Tsai, Ch.-H. Lai, Sh.-H. Loh, Ch.-Yu. Lin, Yi-Ch. Lin, Ch.-Yi. Lee, H.-Ye. Ke, Ch.-S. Tsai // *Acta Cardiologica Sinica*. – 2015. – Vol. 31, nr 5. – P. 436–443.

337. Turina, M. Short-term hyperglycemia in surgical patients and a study of related cellular mechanisms / M. Turina, F.N. Miller, C.F. Tucker, H.C. Polk // *Annals of Surgery*. – 2006. – Vol. 243, nr 6. – P. 845–853.

338. van Beest, P. Clinical review: use of venous oxygen saturations as a goal – a yet unfinished puzzle / P. van Beest, G. Wietasch, T. Scheeren, P. Spronk, M. Kuiper // *Critical Care*. – 2011. – Vol. 15, nr 5. – Article nr 232.

339. Van Wagoner, D.R. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation. Pacing and clinical electrophysiology / D.R. Van Wagoner // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2003. – Vol. 26, nr 7p2. – P. 1572–1575.

340. Voldby, A.W. Fluid therapy in the perioperative setting – a clinical review / A.W. Voldby, B. Brandstrup // *Journal of Intensive Care*. – 2016. – Vol. 4, nr 1. – Article nr 27.

341. Wahi, R. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy / R. Wahi, M.J. McMurtrey, L.F. DeCaro, C.F. Mountain, M.K. Ali, T.L. Smith, J.A. Roth // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1989. – Vol. 48, nr 1. – P. 33–37.

342. Walsh, S.R. Postoperative arrhythmias in colorectal surgical patients: incidence and clinical correlates / S.R. Walsh, J.E. Oates, J.A. Anderson, S.D. Blair, C.A. Makin, C.J. Walsh // *Colorectal Disease*. – 2006. – Vol. 8, nr 3. – P. 212–216.

343. Walsh, S.R. Postoperative arrhythmias in general surgical patients / S.R. Walsh, T. Tang, Ch. Wijewardena, S.I. Yarham, J.R. Boyle, M.E. Gaunt // *The Annals of the Royal College of Surgeons of England*. – 2007. – Vol. 89, nr 2. – P. 91–95.

344. Walsh, M. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension / M. Walsh, P.J. Devereaux, A.X. Garg, A. Kurz, A. Turan, R.N. Rodseth, J. Cywinski, L. Thabane, D.I. Sessler // *Anesthesiology*. – 2013. – Vol. 119, nr 3. – P. 507–515.

345. Wang, Ch. Incidence and risk factors of postoperative delirium in the elderly patients with hip fracture / Ch. Wang, Ya Qin, X. Wan, L. Song, Zh. Li, H. Li // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. – 2018. – Vol. 13, nr 1. – Article nr 186.

346. Wang, T. Efficacy of intravenous lidocaine in improving post-operative nausea, vomiting and early recovery after laparoscopic gynaecological surgery / T.

Wang, H. Liu, J.H. Sun, L. Wang, J.Yo. Zhang // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2019. – Vol. 17, nr 6. – P. 4723–4729.

347. Wang, Yi. Risk factors and incidence of postoperative delirium in patients undergoing laryngectomy / Yi. Wang, H. Yu, H. Qiao, Ch. Li, K. Chen, X. Shen // *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. – 2019. – Vol. 161, nr 5. – P. 807–813.

348. Ware, L.B. Determining the aetiology of pulmonary oedema by the oedema fluid-to-plasma protein ratio / L.B. Ware, R.D. Fremont, J.A. Bastarache, C.S. Calfee, M.A. Matthay // *European Respiratory Journal*. – 2010. – Vol. 35, nr 2. – P. 331–337.

349. Watanabe, Sh. Recent results of postoperative mortality for surgical resections in lung cancer / Sh. Watanabe, H. Asamura, K. Suzuki, R. Tsuchiya // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2004. – Vol. 78, nr 3. – P. 999–1002.

350. Weerasooriya, R. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? / R. Weerasooriya, P. Khairy, J. Litalien, L. Macle, M. Hocini, F. Sacher, N. Lellouche, S. Knecht, M. Wright, I. Nault, Sh. Miyazaki, C. Scavee, J. Clementy, M. Haissaguerre, P. Jais // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 57, nr 2. – P. 160–166.

351. Weibel, S. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults / S. Weibel, Y. Jelting, N.L. Pace, A. Helf, L.H.J. Eberhart, K. Hahnenkamp, M.W. Hollmann, D.M. Poepping, A. Schnabel, P. Kranke // *Cochrane Database Systematic Review*. – 2018. – Vol. 6. – Article nr CD009642.

352. Weibel, S. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis / S. Weibel, J. Jokinen, N.L. Pace, A. Schnabel, M.W. Hollmann, K. Hahnenkamp, L.H.J. Eberhart, D.M. Poepping, A. Afshari, P. Kranke // *British Journal of Anaesthesia*. – 2016. – Vol. 116, nr 6. – P. 770–783.

353. Weinberg, L. The effects of intravenous lignocaine on depth of anaesthesia and intraoperative haemodynamics during open radical prostatectomy / L. Weinberg, J. Jang, C. Rachbuch, Ch. Tan, R. Hu, L. McNicol // *BMC Research Notes*. – 2017. – Vol. 10, nr 1. – Article nr 248.

354. Whitlock, E.L. Postoperative delirium / E.L. Whitlock, A. Vannucci, M.S. Avidan // *Minerva Anesthesiologica*. – 2011. – Vol. 77, nr 4. – P. 448–456.

355. Whyte, R.I. Preoperative patient education in thoracic surgery / R.I. Whyte, P.D. Grant // *Thoracic Surgery Clinics*. – 2005. – Vol. 15, nr 2. – P. 195–201.

356. Wiedemann, H.P. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury / H.P. Wiedemann, A.P. Wheeler, G.R. Bernard, B.T. Thompson, D. Hayden, B. de Boisblanc, A.F. Jr. Connors, R.D. Hite, A.L. Harabin // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 354, nr 24. – P. 2564–2575.

357. Wierdak, M. Changes in plasma albumin levels in early detection of infectious complications after laparoscopic colorectal cancer surgery with ERAS protocol / M. Wierdak, M. Pisarska, B. Kuśnierz-Cabala, J. Witowski, J. Dworak, P. Major, P. Małczak, P. Ceranowicz, A. Budzyński, M. Pędziwiatr // *Surgical Endoscopy*. – 2018. – Vol. 32, nr 7. – P. 3225–3233.

358. Wilke, T. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients / T. Wilke, A. Groth, S. Mueller, M. Pfannkuche, F. Verheyen, R. Linder, U. Maywald, R. Bauersachs, G. Breithardt // *Europace*. – 2013. – Vol. 15, nr 4. – P. 486–493.

359. Wolf, M. Laryngotracheal anastomosis: primary and revised procedures / M. Wolf, Yi. Schapira, Yo.P. Taimi, I. Novikov, J. Kronenberg, A. Yellin // *Laryngoscope*. – 2001. – Vol. 111, nr 4. – P. 622–627.

360. World Health Organization. *Traitement de la douleur cancéreuse*. Geneva, Switz: World Health Organization; 1987; World Health Organization. *Traitement de la douleur cancéreuse*. Geneva, Switz: World Health Organization; 1997.

361. Wortel, C.H. Interleukin-6 mediates host defense responses induced by abdominal surgery / C.H. Wortel, S.J. van Deventer, L.A. Aarden, N.J. Lygidakis, H.R. Büller, F.J. Hoek, J. Horikx, J.W. ten Cate // *Surgery*. – 1993. – Vol. 114, nr 3. – P. 564–570.

362. Wright, C.D. Anastomotic complications after tracheal resection: prognostic factors and management / C.D. Wright, H.C. Grillo, J.C. Wain, D.R. Wong,

D.M. Donahue, H.A. Gaissert, D.J. Mathisen // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2004. – Vol. 128, nr 5. – P. 731–739.

363. Wuethrich, P.Y. Restrictive deferred hydration combined with preemptive norepinephrine infusion during radical cystectomy reduces postoperative complications and hospitalization time: a randomized clinical trial / P.Y. Wuethrich, F.C. Burkhard, G.N. Thalmann, F. Stueber, U.E. Studer // *Anesthesiology*. – 2014. – Vol. 120, nr 2. – P. 365–377.

364. Xu, J. Atrial fibrillation: review of current treatment strategies / J. Xu, J.G.Y. Luc, K. Phan // *Journal of Thoracic Disease*. – 2016. – Vol. 8, nr 9. – P. E886–E900.

365. Yadava, M. Postoperative atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and clinical correlates / M. Yadava, A.B. Hughey, T.C. Crawford // *Heart Failure Clinics*. – 2016. – Vol. 12, nr 2. – P. 299–308.

366. Yang, F. Towards a mechanistic understanding and treatment of a progressive disease: atrial fibrillation / F. Yang, J. Tiano, S. Mittal, M. Turakhia, I. Jacobowitz, Yi. Greenberg // *Journal of Atrial Fibrillation*. – 2017. – Vol. 10, nr 3.

367. Yao, Sh. Incidence and risk factors for acute lung injury after open thoracotomy for thoracic diseases / Sh. Yao, T. Mao, W. Fang, M. Xu, W. Chen. // *Journal of Thoracic Disease*. – 2013. – Vol. 5, nr 4. – P. 455–460.

368. Yeung, J.H. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy / J.H. Yeung, S. Gates, B.V. Naidu, M.J.A. Wilson, F.G. Smith // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Vol. 21, nr 2. – Article nr 2:CD009121.

369. Yirmiya, R. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis / R. Yirmiya, I. Goshen // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2011. – Vol. 25, nr 2. – P. 181–213.

370. Yunos, N.M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults / N.M. Yunos, R. Bellomo, C. Hegarty, D. Story, L. Ho, M. Bailey // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308, nr 15. – P. 1566–1572.

371. Zaman, A.G. The role of signal averaged P wave duration and serum magnesium as a combined predictor of atrial fibrillation after elective coronary artery bypass surgery / A.G. Zaman, F. Alamgir, T. Richens, R. Williams, M.T. Rothman, P.G. Mills // *Heart*. – 1997. – Vol. 77, nr 6. – P. 527–531.

372. Zeldin, R.A. Postpneumonectomy pulmonary edema / R.A. Zeldin, D. Normandin, D. Landtwing, R.M. Peters // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1984. – Vol. 87, nr 3. – P. 359–365.

373. Zhou, J. Evaluation of Clavien-Dindo classification in patients undergoing total gastrectomy for gastric cancer / J. Zhou, P. Yu, Ya. Shi, B. Tang, Yi. Hao, Yo. Zhao, F. Qian // *Medical Oncology*. – 2015. – Vol. 32, nr 4. – Article nr. 120.

374. Zhu, J.-H. Ventilation strategy and anesthesia management in patients with severe tracheal stenosis undergoing urgent tracheal stenting / J.-H. Zhu, M. Lei, E.-G. Chen, Q. Qiao, T.-D. Zhong // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2018. – Vol. 62, nr 5. – P. 600–607.

**ПРИЛОЖЕНИЕ А**

**БАЗОВЫЙ АЛГОРИТМ ЭКСТУБАЦИИ ТРАХЕИ [271]**

<b>Шаг 1</b>	<b>Планирование</b>	<b>Дыхательные пути</b>	<b>Общие факторы риска</b>
Планирование экстубации	Оценка дыхательных путей и общих факторов риска	Известные трудные дыхательные пути Повреждение дыхательных путей Ограниченный доступ к дыхательным путям Ожирение/обструктивное сонное апноэ Риск аспирации	Кардиоваскулярные Респираторные Неврологические Метаболические Особенности хирургического вмешательства и состояния пациента
<b>Шаг 2</b>	<b>Подготовка</b>	<b>Оптимизация состояния пациента</b>	<b>Оптимизация прочих факторов</b>
Подготовка к экстубации	Оптимизация общего состояния и прочих факторов	Гемодинамика Дыхание Метаболизм/температура Неврологический статус	Оптимизация прочих факторов Место проведения экстубации Обученный помощник, ассистент Мониторинг Оборудование
<b>Стратификация риска</b>			
<b>Низкий риск</b>		<b>Высокий риск</b>	
Пустой желудок Неосложненные дыхательные пути Отсутствие общих факторов риска		Возможность адекватной оксигенации сомнительна. Потенциально трудная реинтубация и/или наличие общих факторов риска	

<b>Шаг 3</b> Выполнение экстубации	<b>Алгоритм низкого риска</b>	<b>Алгоритм высокого риска</b>	
---------------------------------------	-------------------------------	--------------------------------	--

Шаг 4 Ведение после экстубации	Палата пробуждения или ОРИТ	Безопасная транспортировка Передача пациента и информации Подача O <sub>2</sub> и ведение дыхательных путей Наблюдение и мониторинг	Анальгезия Персонал Оборудование Документация
		Необходимое хирургическое и консервативное лечение	
Экстубация: алгоритм высокого риска			
Шаг 1	Планирование	Дыхательные пути	Общие факторы риска
Планирование экстубации	Оценка дыхательных путей и общих факторов риска	Известные трудные дыхательные пути Повреждение дыхательных путей Ограниченный доступ к дыхательным путям Ожирение/обструктивное сонное апноэ Риск аспирации	Кардиоваскулярные Респираторные Неврологические Метаболические Особенности хирургического вмешательства и состояния пациента
Шаг 2	Подготовка	Оптимизация состояния пациента	Оптимизация прочих факторов
Подготовка к экстубации	Оптимизация общего состояния пациента и прочих факторов	Гемодинамика Дыхание Метаболизм/температура Неврологический статус	Место проведения экстубации Обученный помошник/ассистент Мониторинг Оборудование

<b>Ключевой вопрос: безопасно ли удалять трубку?</b>				
<b>Шаг 3</b>	<b>ДА</b>		<b>НЕТ</b>	
	Экстубация в сознании	Усовершенствованные методики 1. Замена трубки на ларингеальную маску 2. Методика с ремифентанилом 3. Катетер для переинтубации	Отсроченная экстубация	Трахеостомия



<b>Шаг 4</b>  Ведение после экстубации	<b>Палата пробуждения или ОРИТ</b>		
	Для применения усовершенствованных методик требуется специальное обучение и опыт	Безопасная транспортировка Передача пациента и информации Подача O <sub>2</sub> и ведение дыхательных путей Наблюдение и мониторинг Необходимое хирургическое и консервативное лечение	Анальгезия Персонал Оборудование Документация
<b>Экстубация: алгоритм низкого риска</b>			
<b>Шаг 1</b> Планирование экстубации	<b>Планирование</b>	<b>Низкий риск</b>	
	Оценка дыхательных путей	Пустой желудок Неосложненные дыхательные пути Отсутствие общих факторов риска	
<b>Шаг 2</b>  Подготовка к экстубации	<b>Подготовка</b>	<b>Оптимизация состояния пациента</b>	<b>Оптимизация прочих факторов</b>
	Оптимизация общего состояния пациента и прочих факторов	Гемодинамика Дыхание Метаболизм/температура Неврологический статус	Место проведения экстубации Обученный помощник/ассистент Мониторинг Оборудование
<b>Экстубация в наркозе или после пробуждения?</b>			
	<b>Экстубация в наркозе</b> (Предпочтительная методика)	<b>Экстубация в сознании</b>	<b>Выполнение экстубации в сознании</b>
<b>Шаг 3</b>  Выполнение экстубации	Необходим опыт Бдительность до полного пробуждения		Преоксигенация 100% O <sub>2</sub> Санация при необходимости Подготовить кляп из свернутой марли Уложить пациента должным образом Ввести антагонисты миорелаксантов Дождаться ритмичного дыхания Убедиться в адекватности

<b>Шаг 4</b> Ведение после экстубации		<b>Наблюдение в палате пробуждения</b> Безопасная транспортировка Передача пациента и информации Подача O <sub>2</sub> и ведение дыхательных путей Наблюдение и мониторинг Необходимое хирургическое и консервативное лечение	самостоятельного дыхания Минимизировать движение головы и шеи Дождитесь полного пробуждения и выполнения команд Создать положительное давление в контуре, сдуть манжетку, удалить трубку Подать 100% O <sub>2</sub> Проверить проходимость дыхательных путей и адекватность спонтанного дыхания Продолжить подачу кислорода
--	--	--	---

**ПРИЛОЖЕНИЕ Б**

**КЛАССИФИКАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

**CLAVIEN – DINDO**

Степень	Определение
I	Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции
II	Лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания
III	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство
IIIa	Вмешательство без общего обезболивания
IIIb	Вмешательство под общим обезболиванием
IV	Жизнеугрожающие осложнения (+ со стороны ЦНС) *, требующие интенсивной терапии и наблюдения в отделении реанимации, резекции органа
IVa	Недостаточность одного органа
IVb	Полиорганная недостаточность
V	Смерть больного

\* Геморрагический инсульт, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоотечение, за исключением транзиторной ишемической атаки

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ**[205]

Острое почечное повреждение определяется как: (нет степени)

- повышение креатинина сыворотки крови (SCr) на  $\geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) в течение 48 ч.; или
- повышение SCr до  $\geq 1,5$  раз по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или
- объем мочи  $< 0,5$  мл/кг/ч за 6 ч.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

## ШКАЛА ПРОБУЖДЕНИЯ ALDRETE[46]

Оцениваемый параметр	Балл
Активность (способность двигаться самостоятельно или по команде)	
4 конечности	2
2 конечности	1
0 конечностей	0
Дыхательная функция	
Способность дышать глубоко и свободно, откашляться	2
Одышка, поверхностное дыхание	1
Апноэ	0
Гемодинамика (систолическое АД, САД)	
САД $\pm$ 20 мм рт. ст. от исходного уровня до анестезии	2
САД $\pm$ 20–50 мм рт. ст. от исходного уровня до анестезии	1
САД $\pm$ > 50 мм рт. ст. от исходного уровня до анестезии	0
Уровень сознания	
Сознание ясное	2
Спит, но просыпается в ответ на команду	1
Без сознания	0
Окраска кожных покровов	
Нормальная	2
Бледная, желтушная, пятнистая	1
Цианотичная	0

Градация пробуждения:

Полное пробуждение – все показатели оцениваются в 2 балла. Если один или два показателя оцениваются в 1 балл, то пациент еще полностью не проснулся. При 9 баллах возможен перевод пациента в профильное отделение.