

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

ПШЕНИЧНЫЙ

Тимофей Андреевич

**ВЫБОР РЕЖИМА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЁГКИХ
У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРУЕМЫХ
В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Специальность 14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Борис Альбертович Аксельрод

Москва

2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМЫ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЁГКИХ ПРИ ОБЕСПЕЧЕНИИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ	15
1.1 Кардио-респираторные взаимодействия во время самостоятельного дыхания и при искусственной вентиляции лёгких. Влияние положительного давления в конце выдоха на гемодинамику	15
1.2 Периоперационное повреждение лёгких в кардиохирургии	20
1.3 Вентилятор-индуцированное повреждение лёгких	24
1.4 Биомаркеры повреждения лёгких	27
1.5 Режимы искусственной вентиляции легких и выбор уровня положительного давления в конце выдоха у кардиохирургических пациентов	29
1.6 Способы оптимизации защитной искусственной вентиляции лёгких во время кардиохирургических вмешательств	32
1.7 Резюме	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	36
2.1 Ретроспективная фаза исследования	36
2.2 Проспективная фаза исследования	39
2.2.1 Исследования проспективной фазы	39
2.2.2 Характеристика исследуемых режимов искусственной вентиляции лёгких	40
2.2.3 Предоперационное исследование объёмов стандартного и глубокого вдохов и вентилируемости легких при смене положения тела	44
2.2.4 Сравнение режимов искусственной вентиляции лёгких	45
2.2.5 Оптимизация защитной искусственной вентиляции лёгких у кардиохирургических больных	48
2.2.6 Влияние традиционного и защитного режимов искусственной вентиляции лёгких на локальный и системный воспалительный ответ	53

2.3 Анестезиологическое обеспечение, мониторинг и особенности операций коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения	54
2.4 Методы статистического анализа.....	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
3.1 Результаты ретроспективной фазы	58
3.2 Результаты проспективных исследований.....	62
3.2.1 Результат изучения дыхательных объёмов и распределения вентилируемости лёгких в зависимости от положения тела.....	62
3.2.2 Результат сравнения режимов искусственной вентиляции лёгких	63
3.2.3 Результат оптимизации защитной вентиляции легких у кардиохирургических пациентов.....	77
Клинические примеры использования электроимпедансной томографии	82
3.2.4 Результат изучения влияния режимов искусственной вентиляции легких на воспалительный ответ	86
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	108
СПИСОК ТЕРМИНОВ	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Современные достижения в кардиохирургии и анестезиологии позволяют проводить большое разнообразие кардиохирургических (КХ) операций в условиях искусственного кровообращения (ИК) широкому кругу пациентов. Тем не менее, одной из актуальных проблем кардиоанестезиологии на сегодняшний день остается профилактика периоперационного повреждения лёгких и лечение его последствий: интраоперационного нарушения оксигенирующей функции лёгких (НОФЛ) и послеоперационных лёгочных осложнений (ПЛО). Острота проблемы заключается в том, что ПЛО нередко являются одной из основных причин ухудшения состояния пациента, увеличивают продолжительность госпитализации и приводят к повышению летальности как после не кардиоторакальных [1,2], так и после КХ [3] операций. К наиболее тяжелым лёгочным осложнениям принято относить синдром острого повреждения лёгких/острый респираторный дистресс-синдром взрослых (ОПЛ/РДСВ), вентилятор-индуцированное повреждение лёгких (ВИПЛ), вентилятор-ассоциированную пневмонию (ВАП) и другие инфекции органов дыхания, тяжелую форму ателектазирования легких и дисфункцию диафрагмы. В практической работе бытует мнение, что одним из самых ранних проявлений послеоперационной дыхательной недостаточности (ДН) может быть НОФЛ [4], частота которого во время операций с ИК может достигать 20% [5].

В настоящее время активно развивается концепция ускоренного восстановления после КХ операций, в основу которой, по мнению профессора И.А. Козлова, положена «анестезиолого-реаниматологическая тактика, обеспечивающая максимально быстрое прекращение искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) и раннюю экстубацию трахеи» [6]. Тем не менее, до 22,7 % пациентов по разным причинам могут нуждаться в продлённой ИВЛ [7], что сопряжено с рисками неблагоприятных исходов лечения. К понятию «послеоперационные легочные осложнения» некоторые исследователи относят послеоперационную пневмонию и острую ДН [8]. По сообщению ряда авторов,

ранняя послеоперационная ДН различной этиологии обнаруживается у 8,1–15% КХ пациентов [9,10], а ВАП, как одна из причин, – чуть более чем в 6% случаев [11]. Госпитальная летальность при возникновении ПЛО может достигать 18,5% [10].

В арсенале анестезиолога существует достаточно много мер интраоперационной профилактики и лечения НОФЛ и ПЛО, но эффективность и патофизиологическая обоснованность их применения все еще обсуждается. В качестве одного из средств защиты лёгких предлагается использовать защитную вентиляцию лёгких (ЗВЛ) при проведении анестезиологического обеспечения КХ операций. До настоящего времени метод ЗВЛ не вошел в рутинную анестезиологическую практику. Это главным образом определило актуальность и послужило стимулом для проведения исследований по сравнению традиционной и защитной ИВЛ у КХ больных во время операций с ИК.

Степень разработанности темы исследования

Принято понимать, что в основе возникновения НОФЛ и ПЛО лежит периоперационное повреждение клеток, тканей и структур трахеобронхиального дерева и лёгких. Известно, что повреждение лёгких носит комплексный характер и обусловлено сочетанием факторов анестезиологического обеспечения, хирургической травмы, традиционно выполняемой срединной стернотомией и негативным влиянием ИК. Современная концепция периоперационного повреждения лёгких во время КХ операций основана на гипотезе двойного “удара”, первым из которых является ИК-ассоциированный синдром системной воспалительной реакции, а вторым – ВИПЛ [12].

Защита лёгких – это мультидисциплинарная задача, которая включает в себя тщательную предоперационную подготовку, стратификацию риска развития ПЛО и комплекс интраоперационных мероприятий. На сегодняшний день активно разрабатывается концепция ЗВЛ (синонимы: протективной, щадящей) (В.В.Кузьков и соавт. [13], S.Corròla et al.[14]), как метода профилактики НОФЛ и ПЛО. Этиология и патогенез интраоперационного НОФЛ и ПЛО до конца не изучены, и в тоже время отсутствует общепризнанная система стратификации

риска развития этих осложнений у КХ пациентов. Все еще обсуждается роль общей анестезии (ОА) и ИВЛ в развитии повреждения лёгких и ПЛО [15].

Исследования факторов риска (предикторов), которые значительно увеличивают вероятность ПЛО, не потеряли своей актуальности до настоящего времени. Эксперты объединяют их в две группы - дооперационные и интраоперационные. Согласно отечественным рекомендациям¹ и данным семилетнего ретроспективного исследования Qiang Ji и соавт. [16] в группу повышенного риска лёгочных осложнений можно отнести пациентов со следующими факторами: ожирением, возрастом старше 65 лет, табакокурением, повышением внутрибрюшного давления, сопутствующей обструктивной или рестриктивной патологией легких и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью. Известно, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) утяжеляет исходное состояние пациента и увеличивает вероятность неблагоприятных исходов, а как сопутствующее заболевание может диагностироваться у 10,9 – 18,6 % пациентов КХ профиля [17,18]. В 2017 году Е.Д. Баздырев и соавт. опубликовали результаты работы, в которой изучали связь между исходным состоянием легких и частотой кардио-респираторных осложнений после плановых операций коронарного шунтирования (ОКШ) [19]. Авторы сообщили о высокой распространенности (44,7%) сочетания ишемической болезни сердца и ХОБЛ, и чаще всего диагноз не был верифицирован на догоспитальном этапе.

Общим патофизиологическим звеном ряда хронических заболеваний лёгких, в том числе ХОБЛ и бронхиальной астмы, является нарушение мукоцилиарного транспорта (МЦТ) [20], которое может присутствовать у КХ пациентов исходно и усугубляться под воздействием ИВЛ и общей анестезии. Исследование 70-х годов прошлого века указало на взаимосвязь между нарушением МЦТ и возникновением ателектазов в лёгких после сосудистых абдоминальных вмешательств [21]. Авторы того исследования обратили

¹ Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Клинические рекомендации. Периоперационное ведение больных с сопутствующей дыхательной недостаточностью. Заболотских И. Б., Грицан А. И., Киров М. Ю., Лебединский К. М., Мазурок В. А., Трембач Н. В. Сентябрь 2012 г.

внимание на то, что у большинства пациентов с абдоминальными сосудистыми операциями обнаруживалось нарушение МЦТ, тогда как ни у одного из пациентов, перенесших ортопедическую операцию, его не диагностировали. Существуют и другие факторы риска, которые тоже повышают риск возникновения НОФЛ и ПЛО. К ним относятся: длительность ИК более 120 минут, предшествующая лёгочная гипертензия и повреждение диафрагмального нерва во время операции [22] (A.Naveed et al., 2017). Исследования по поиску пред- и интраоперационных факторов риска ведутся по настоящее время.

Существует традиционные «стереотипы», которые препятствует внедрению ЗВЛ в практику кардиоанестезиологов. Поэтому проведение сравнительных исследований между традиционным и защитным режимами в нашей стране тяжело организовать и запустить. «Стереотип» заключается в том, что многие анестезиологи предпочитают выбирать управление по объёму, увеличивать дыхательный объём (ДО), устанавливать малые уровни положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) или вовсе его не применять. Выставляя такие параметры ИВЛ, многие анестезиологи полагают, что тем самым они уменьшают выраженность ателектазирования и предотвращают гиповентиляцию. На современном этапе развития медицинской науки выбор режима ИВЛ должен основываться не только на индивидуальном предпочтении анестезиолога, но и на данных доказательной медицины. Появление новых данных невозможно без поиска и изучения высокоинформативных и точных средств мониторинга биомеханики дыхания, способов биохимической и молекулярной диагностики повреждения лёгких. Технологический прогресс привел к появлению нового средства мониторинга вентиляции легких, - электроимпедансной томографии лёгких (ЭИТЛ). В основном, ЭИТЛ применяется в интенсивной терапии для оптимизации респираторной поддержки пациентов с ДН, в том числе и при РДСВ.

В качестве средства диагностики повреждения легких целесообразно изучение биомаркеров воспаления лёгких, которое имеет место при ВИПЛ и усугубляется под воздействием ИК и других факторов. Существует опыт

применения профилактической интраоперационной фибротрехеобронхоскопии (ФТБС) как дополнительного метода защиты лёгких у пациентов с высоким риском развития НОФЛ и ПЛО [23], однако в практике интраоперационного ведения КХ больных метод ФТБС широко не применяется.

Цель исследования

Изучить влияние традиционного и защитного режима искусственной вентиляции на функцию легких во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде у плановых кардиохирургических больных, оперируемых в условиях искусственного кровообращения.

В соответствии с указанной целью были поставлены следующие **задачи**:

1. Создать систему предоперационной стратификации риска интраоперационного нарушения оксигенирующей функции лёгких и послеоперационных лёгочных осложнений.
2. Разработать протокол защитной ИВЛ и тактику выбора режима ИВЛ
3. Оценить эффективность и безопасность защитной ИВЛ с помощью электроимпедансной томографии лёгких.
4. Определить показания к профилактической интраоперационной фибротрехеобронхоскопии у кардиохирургических больных и оценить ее безопасность и эффективность
5. Сравнить влияние традиционной и защитной ИВЛ на биомаркеры системного и локального воспалительного ответа из лёгких
6. Проанализировать особенности ближайшего послеоперационного периода в ОРИТ в зависимости от режимов интраоперационной ИВЛ.

Научная новизна

1. Проведено комплексное сравнительное исследование защитного режима ИВЛ в интраоперационном периоде у КХ больных.
2. Впервые в условиях операционной использована новое не инвазивное средство мониторинга вентиляции лёгких - электроимпедансная томография лёгких. Изучался ряд факторов влияющих на общую и регионарную вентилируемость лёгких: положение

тела, седация, масочная вентиляция, режимы ИВЛ и уровень ПДКВ, профилактическая интраоперационная ФТБС. Показана возможность оптимизации режима защитной ИВЛ с помощью ЭИТЛ.

3. Показана необходимость профилактической интраоперационной фибробронхоскопии у пациентов с высоким риском развития послеоперационных лёгочных осложнений для пациентов с предшествующим нарушением МЦТ на фоне ХОБЛ.

4. Впервые проведено исследование про- и противовоспалительных интрелейкинов в смывах бронхоальвеолярного лаважа и сыворотке крови для сравнения эффективности и безопасности предложенных режимов интраоперационной ИВЛ.

Практическая значимость

1. Разработана и внедрена система стратификации риска развития НОФЛ и ПЛО и стратегия выбор режима интраоперационной ИВЛ.

2. Создан протокол интраоперационной защитной ИВЛ, который показал свою эффективность у пациентов высокого риска и используется в практической работе отделения анестезиологии и реанимации II ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»

3. В практику обеспечения кардиохирургических операций внедрена электроимпедансная томография лёгких

4. Успешный опыт применения защитной ИВЛ в рамках анестезиологического обеспечения операций реваскуляризации миокарда может быть использован при других сердечнососудистых операциях.

Методология и методы исследования

Выполнено одноцентровое ретроспективно-проспективное сравнительное исследование, в котором использовались клинические, биохимические, лабораторные, инструментальные методы оценки и статистическая обработка полученных данных.

Предметы исследования: интраоперационные режимы ИВЛ, профилактическая интраоперационная фибротрахеобронхоскопия,

электроимпедансная томография лёгких, про- и противовоспалительные интерлейкины в системном кровотоке и в бронхоальвеолярном лаваже (как биомаркеры повреждения лёгких).

Объекты исследования: взрослые пациенты, которым выполнялись плановые операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения; здоровые добровольцы, которым проводили электроимпедансную томографию лёгких и побудительную спирометрию

Положения, выносимые на защиту

1. При выборе режима интраоперационной ИВЛ у кардиохирургических пациентов следует учитывать риск периоперационных лёгочных осложнений.

2. Защитная ИВЛ – это простой, эффективный и безопасный метод профилактики НОФЛ и ПЛО при выполнении плановых операций коронарного шунтирования в условиях ИК

3. Электроимпедансную томографию лёгких нужно использовать в научно-исследовательских целях, для оптимизации режима ИВЛ и ПДКВ у пациентов с высоким риском лёгочных осложнений и для контроля его эффективности в начале и в конце операции.

4. Профилактическая (при необходимости санационная) интраоперационная бронхоскопия уменьшает вероятность появления лёгочных осложнений у пациентов с ХОБЛ, длительным стажем курения и другими негативно влияющими на мукоцилиарный транспорт факторами.

5. При проведении защитной ИВЛ у пациентов с высоким риском НОФЛ и ПЛО выраженность локального воспалительного ответа из лёгких уменьшается по сравнению с традиционной ИВЛ.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ литературы по проблеме выбора режима искусственной вентиляции лёгких у КХ больных, осуществлялось анестезиологическое обеспечение операций у пациентов, включенных в проспективную фазу, выполнен, сбор и анализ ретроспективных клинических данных, обеспечение отбора проб крови и БАЛ для исследования интерлейкинов.

С помощью ЭИТЛ автор проводил оценку факторов, влияющие на изменение вентилируемости лёгких, и оптимизацию защитного режима ИВЛ в условиях операционной. Выполнена статистическая обработка результатов, осуществлено написание и оформление диссертационной работы.

Степень достоверности и апробация результатов

Для получения результатов автор использовал теоретический анализ и обобщение данных специальной литературы, клинические и лабораторно-инструментальные данные, двухэтапную группировку пациентов. Проведена статистическая обработка полученных результатов. Опыт применения защитной искусственной вентиляции позволил внедрить ее практическую работу отделения анестезиологии и реанимации II (Кардиоанестезиологии) ФГБНУ «РНЦХ» имени акад. Б.В. Петровского. Результаты и основные положения работы исследования доложены на региональных, Всероссийских и международных научно-образовательных мероприятиях:

1. Немецком анестезиологическом конгрессе. Германия, г. Дюссельдорф. 7-9 мая 2015 г./ Protective lung ventilation during cardiac surgery/ Пшеничный Т.А., Аксельрод Б.А., Трекова Н.А.

2. V Международном конгрессе «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии». Россия, г. Санкт-Петербург. 25-27 июня 2015 г. /Интраоперационная ИВЛ у кардиохирургических больных / Пшеничный Т.А., Аксельрод Б.А., Титова И.В.

3. III Научно-практической конференции «Современные стандарты в кардиоанестезиологии. От науки к практике». Россия, г. Новосибирск. НИИ Патологии Кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина. 18-20 сентября 2015 г./ Протективная вентиляция легких у кардиохирургических больных / Пшеничный Т.А., Аксельрод Б.А., Титова И.В., Хрусталева М.В. Трекова Н.А.

4. Всероссийской конференции с международным участием «Шестой Беломорский симпозиум». Россия, г. Архангельск. Северный государственный медицинский университет. 25–26 июня 2015 г. / Интраоперационная

электроимпедансная томография легких у кардиохирургических больных /Аксельрод Б.А., Пшеничный Т.А.

5. VI Международной конференции «Проблема безопасности в анестезиологии». Россия, г. Москва. 4-6 октября 2015 г. / Интраоперационная протективная ИВЛ / Аксельрод Б.А., Пшеничный Т.А., Титова И.А.

6. XXI Съезде Сердечно-сосудистых хирургов. Россия, г. Москва. НИИССХ им. Бакулева. 22-25 ноября 2016 года./ Применение превентивной фибробронхоскопии у кардиохирургических больных./ Пшеничный Т.А. Титова И.А., Аксельрод Б.А.

7. XVII Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» и ежегодной конференции молодых ученых «Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии». Россия, г. Москва. 19 ноября 2015 года. / Применение протективной ИВЛ и фибробронхоскопии во время кардиохирургических вмешательств с ИК / Пшеничный Т.А., Аксельрод Б.А., Титова И.В., Хрусталева М.В., Трекова Н.А.

8. XVIII (выездной) сессии Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов. Московская область, г. Голицино. 31 марта 2017 г. /Выбор режима интраоперационной ИВЛ у кардиохирургических больных / Пшеничный Т.А., Титова И.А., Хрусталева М.А., Аксельрод Б.А.

Апробация диссертации с положительным заключением состоялась на совместном заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (далее ПМГМУ) и отдела анестезиологии и реанимации Федерального Государственного Бюджетного Научного Учреждения «Российский Научный Центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (далее РНЦХ) 14 декабря 2018 года.

Внедрение результатов исследования

Результаты научно-исследовательской работы используются в практической работе отделения анестезиологии и реанимации П РНЦХ. Опыт и практические навыки полученные в ходе данного диссертационного исследования послужили стимулом для запуска междисциплинарной научно-исследовательской работы «Разработка и внедрение протективной искусственной вентиляции лёгких у кардиохирургических больных», которая продолжается в настоящий момент.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология и области исследования п.2 – Изучение синдромов критических состояний организма и внедрение в клиническую практику новых методов искусственной вентиляции легких, искусственного кровообращения, экстракорпоральной детоксикации, гипербарической оксигенации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано три оригинальные публикации в журналах рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ и цитируемые в системе SCOPUS:

1. **Т.А. Пшеничный.** Применение протективного режима ИВЛ у кардиохирургических больных. / **Т.А. Пшеничный**, Б.А. Аксельрод, И.В. Титова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 189–195.

2. И.В. Титова. Диагностическая и санационная бронхоскопия у кардиохирургических пациентов в интра- и послеоперационных периодах. / И.В. Титова, М.В. Хрусталева, **Т.А. Пшеничный**, Б.А. Аксельрод [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2016. Т. 61, № 2. – С. 124–127.

3. Б.А. Аксельрод. Электроимпедансная томография в практике анестезиолога. / Б.А. Аксельрод, **Т.А. Пшеничный**, И.В. Титова // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 61, № 3. – С. 43–46.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана и оформлена в виде рукописи в соответствии с национальным государственным стандартом РФ ГОСТ Р 7.0.11— 2012 года и включает введение, три главы, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа изложена на 126 страницах и содержит 13 таблиц, 3 схемы и 23 рисунка. Библиографический указатель включает 133 источника литературы, из них 21 отечественных и 112 зарубежных.

ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМЫ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЁГКИХ ПРИ ОБЕСПЕЧЕНИИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

На современном этапе развития кардиоанестезиологии продолжается научный поиск по вопросам, связанным с выбором режимов ИВЛ: патофизиологии периоперационного повреждения органов бронхо-лёгочной системы; стратификация риска развития НОФЛ и ПЛО. В исследованиях, посвященных периоперационной защите легких, немалую роль в патогенезе ПЛО отводят ВИПЛ - выраженной степени негативного влияния ИВЛ на лёгкие. ВИПЛ - это фактор, степень выраженности которого напрямую зависит от настройки параметров и длительности ИВЛ. Прежде, чем начать описание основных интраоперационных режимов ИВЛ, используемых в кардиоанестезиологии, необходимо остановиться на важном в практическом смысле вопросе – влиянии ИВЛ с положительным давлением и ПДКВ на функционирование сердечно-сосудистой системы.

1.1 Кардио-респираторные взаимодействия во время самостоятельного дыхания и при искусственной вентиляции лёгких. Влияние положительного давления в конце выдоха на гемодинамику

Отдельный часто возникающий вопрос – это влияние ИВЛ и уровня ПДКВ на системную и легочную гемодинамику. Знание теоретических аспектов применения ИВЛ, в частности кардио-респираторных взаимодействий, помогает при выборе того или иного режима. Часть этих знаний находит место в концепции защитной ИВЛ. Кардио-респираторные взаимодействия при самостоятельном дыхании и при ИВЛ сильно отличаются. При самостоятельном дыхании смена фаз дыхания приводит к изменению внутригрудного давления (ВГД), поскольку легкие и сердце, анатомически связанные друг с другом, находятся в закрытой грудной клетке. Во время вдоха расширение легких сдавливает сердце,

находящееся в сердечной ямке, что сказывается на преднагрузке. Во время фазы вдоха преднагрузка правого желудочка (ПЖ) возрастает из-за увеличения венозного возврата, который в основном определяется градиентом давлений между средним системным давлением наполнения (ССДН) и давлением в правом предсердии (ДПП). Отрицательное ВГД и движение диафрагмы вниз с повышением внутрибрюшного давления приводит к повышению ССДН, а градиент между средним системным давлением наполнения и давлением в правом предсердии (градиент ССДН-ДПП) также увеличивается. Преднагрузка ПЖ увеличивается, и он расширяется. Поскольку ПЖ и левый желудочек (ЛЖ) имеют отчётливое взаимодействие и разделены общей межжелудочковой перегородкой, то физиологический вдох влияет на них по-разному. Ударный объём ПЖ увеличивается, а ЛЖ – снижается, что объясняет физиологическое снижение систолического АД, тогда как сердечный выброс (СВ) должен быть эквивалентен венозному возврату.

Влияние искусственного вдоха сказывается на гемодинамике иначе. В 1990 году F.Jardin и соавт. показали ухудшение функционирования ПЖ во время механического вдоха, которое преимущественно возникает из-за повышения постнагрузки ПЖ [24].

Во время механического вдоха наркозно-дыхательный аппарат создает положительное давление в верхних дыхательных путях (ВДП), которое превышает давление в альвеолах, в результате чего инспираторный поток достигает газообменной поверхности легких. Во время выдоха снижение давления в ВДП создает экспираторый поток. Давление, оказываемое на стенки альвеол, известное как транспульмональное давление, определяется как разница между внутриальвеолярным и внеальвеолярным давлением. Внеальвеолярное давление эквивалентно ВГД. Повышение ВГД во время аппаратного вдоха приводит к повышению ДПП, в результате чего снижается градиент ССДН-ДПП, приводя к сокращению венозного возврата. Этому также может способствовать повышение ССДН, возникающее из-за движения диафрагмы вниз и венострикции, опосредованной выбросом катехоламинов.

По результатам ряда работ отечественных и зарубежных авторов, выполненных в 80-х годах прошлого столетия, стало понятно, что механический вдох нарушает синхронную работу правых и левых отделов сердца [25,26]. T.G.Cherpanath и соавт. провели исследование кардио-респираторных взаимодействий во время ИВЛ у пациентов, находящихся в критическом состоянии [27]. Они сообщают, что лёгочное периферическое сосудистое сопротивление (ЛПСС) считается основной детерминантой постнагрузки правого желудочка (ПЖ), а его значения остаются минимальным при поддержании функциональной остаточной ёмкости (ФОЕ) лёгких и имеет двойственную зависимость от объёма легких. A.Vieillard-Baron, Y.Loubieres, J.M.Schmitt и соавт. считают, что транспульмональное давление - это главная определяющая характеристика ЛПСС, а значит и постнагрузки ПЖ [28]. На фоне гетерогенности вентиляции ателектазированные альвеолы пережимают внеальвеолярные сосуды, а перерастянутые - внутриальвеолярные, что приводит к росту ЛПСС. В ателектазированной зоне растёт шунтирование крови и возникает гипоксемия, а в зоне перерастянутых альвеол увеличивается объём мертвого пространства и возникает гиперкапния [27], что приводит к гетерогенным вентиляционно-перфузионным соотношениям. В свою очередь гипоксемия, также как и гиперкапния усугубляют повышение постнагрузки ПЖ [29,30], что, в свою очередь, связано с возникновением дисфункции ПЖ и повышением смертности [31].

Влияние ИВЛ с ПДКВ на функцию сердца исследуется уже давно. В 1997 году H.E. Fessler сообщал, что ПДКВ, как правило, уменьшает сердечный выброс [32]. S.S.Cassidy и соавт. в ходе ряда исследований с участием здоровых животных и людей предположили, что под воздействием ПДКВ нарушается сократительность сердца [33,34]. Также предпринималась попытка перфузии изолированного сердца кровью от собаки-источника [35]. При воздействии ПДКВ на собаку кривая функции изолированного сердца снижалась. Авторы не обнаруживали дисфункции миокарда при повышении плеврального давления в условиях постоянного объёма лёгких собаки-источника. В результате других

исследований обнаружился факт повышения давления на поверхность желудочка под воздействием расширенных лёгких [36], изменения его формы и диастолической податливости [37,38].

Указанные выше точки зрения о влиянии ПДКВ на кардио-респираторные взаимодействия и гемодинамику были выдвинуты более 30 лет назад. А что же изменилось к сегодняшнему дню? Для ответа на этот вопрос кажется целесообразным привести некоторые идеи группы авторов из США, которые в 2013 году опубликовала результаты обзорного исследования по проблеме искусственной вентиляции с ПДКВ у пациентов с кардиогенным шоком [39]. Ссылаясь на работы других исследователей, J. Wiesen и соавт. обращают внимание на то, что более ранние исследования эффектов ИВЛ с положительным давлением, проведенные на животных и с участием пациентов, переносивших РДСВ, преподнесли факты о том, что ПДКВ затрудняет венозный возврат, повышает постнагрузку ЛЖ, уменьшает наполнение ЛЖ, снижает СВ и перфузию всех органов. Кроме этого, J.Wiesen и соавт. сообщают, что эти эффекты не характерны для больных с кардиогенным шоком, и, более того указывают на улучшение гемодинамики, наблюдаемое при ИВЛ с ПДКВ. К механизмам, опосредующим этот процесс, авторы относят: уменьшение постнагрузки ЛЖ за счет уменьшения трансмурального давления в лёгких, снижения преднагрузки ЛЖ, уменьшения работы дыхания и общих метаболических потребностей, восстановления обусловленной гипоксией легочной вазоконстрикцией и улучшения оксигенации крови, что, в свою очередь, оптимизирует доставку кислорода пораженному миокарду. В то же время, J.Wiesen и соавт. утверждают, что при нормальной функции ЛЖ его производительность в основном зависит от преднагрузки. А G.J.Duke сообщил, что уменьшение преднагрузки за счет снижения венозного возврата при ИВЛ с положительным давлением может оказывать более заметный эффект на здоровое сердце, чем сокращение постнагрузки, что обуславливает снижение СВ [40].

Не менее важной определяющей влияния ПДКВ на кардио-респираторные взаимодействия является функциональное состояние сердечно-сосудистой

системы в целом. Это утверждение подтверждается работой И.В. Саушева и соавт., результаты которой опубликованы в 2014 году [41]. Авторы изучали влияние различных уровней ПДКВ (0, 5 и 15 см вод.ст.) на СВ и общее периферическое сопротивление сосудов у пациентов не кардиохирургического профиля с разной стадией и тяжестью течения гипертонической болезни (ГБ). Оказалось, что при наращивании ПДКВ с 0 до 5 см вод. ст. у пациентов с незначительными проявлениями и малыми степенями ГБ СВ несколько увеличивался, а общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) снижалось, тогда как у пациентов с более тяжелым течением ГБ СВ снижался при неизменном ОПСС. При ПДКВ 15 см вод.ст наблюдалась та же тенденция, и оказалось, что во второй группе СВ снизился в среднем на 1,2 л/м по сравнению с этапом ПДКВ 0 см вод.ст., тогда как в первой группе наблюдалось незначительное снижение СВ – в среднем на 0,2 л/м. Авторы сделали вывод, что искусственная вентиляция с ПДКВ в условиях общей анестезии в той или иной степени создают предпосылки для усугубления нарушений контрактильности миокарда со снижением производительности у пациентов с ГБ.

Т.Люеске и Р.Пелоси, систематизировав данные о влиянии ПДКВ на сердечный выброс, сообщают, что его эффект на выброс ПЖ зависит от того, как изменяется объем лёгких по отношению к нормальному ФОЕ, от степени, с которой может уменьшиться гипоксическая лёгочная вазоконстрикция, и от общего изменения давления в легочной артерии (ЛА) [42]. А.А.Солодов и соавт. утверждают, что повышение ПДКВ до 15 см вод.ст. не угнетает системную гемодинамику, не влияя при этом на среднее артериальное давление, частоту сердечных сокращений и церебральное перфузионное давление у пациентов с внутричерепными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии [43].

Обобщая мнения вышеупомянутых исследователей, можно сделать вывод, что влияние ИВЛ с ПДКВ на функцию сердца при прочих равных условиях зависит от функционального состояния левого и правого желудочков, реактивности периферических сосудов системного и лёгочного кругов кровообращения и биомеханических свойств (эластичности и податливости)

грудной стенки и бронхо-лёгочной системы и собственно от уровня ПДКВ. Уровень ПДКВ до 15 см вод.ст., как правило, не вызывает выраженного угнетения сердечной деятельности, а если это происходит, то следует учитывать другие факторы (например, волемический статус и зависимость производительности сердца пациента от преднагрузки). Правильная настройка безопасных параметров ИВЛ не возможна без знания основ патофизиологии периоперационного повреждения лёгких.

1.2 Периоперационное повреждение лёгких в кардиохирургии

Во время КХ операций с ИК на систему органов дыхания влияют множество разнородных повреждающих факторов. Специалисты в области патофизиологии повреждения легких объединяют их в следующие группы: факторы ОА, негативные факторы ИК, влияние факторов операции, температурного режима ИК, ВИПЛ, переливание компонентов крови (посттрансфузионное ОПЛ) и другие.

Факторы общей анестезии и искусственного кровообращения. Известно, что функционирование лёгких после любой большой операции ухудшается. Длительное положение на спине и применение миорелаксантов приводит к смещению диафрагмы в краниальном направлении и нарушению податливости грудной стенки, что вызывает изменение внутригрудного объёма крови, нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений и повышению фракции внутрилегочного шунтирования (ФВШ) [44]. Большая часть препаратов, используемых для проведения ОА, имеет негативное влияние на функциональную целостность легких. К примеру, галогенсодержащие ингаляционные анестетики подавляют гипоксическую легочную вазоконстрикцию, а наркотические анальгетики подавляют ответную реакцию центральной нервной системы на гипоксию и гиперкапнию. Сочетание вышеуказанных факторов приводит к увеличению альвеолярно-артериальной разницы по кислороду, к сокращению жизненной емкости легких и ФОЕ, что способствует появлению ателектазов и

развитию гипоксемии [45]. Помимо этого, во время ОА нарушается МЦТ [46], что в ряде случаев может стать причиной обструктивных ателектазов и способствует развитию послеоперационной пневмонии. В большей степени этим осложнениям подвержены пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и другими состояниями, негативно сказывающимися на МЦТ.

ИК имеет непосредственное отношение к повреждению легких и к нарушению их функции как в интра -, так и в послеоперационном периоде. Одно из негативных влияний - это количественные и качественные изменения перфузии легких. Как известно, кровоснабжение лёгких, в основном, осуществляется по системе ЛА, за питание структур легких отвечает система бронхиальных артерий, перфузия через которые составляет приблизительно 1% от всего объёма перфузии легких [47]. Однако во время длительного полного или частичного отсутствия кровоснабжения по системе ЛА во время ИК объём бронхиального кровотока увеличивается и становится ведущим. При выраженном сокращении кровоснабжения по системам бронхиальных и лёгочных артерий могут возникать ишемически-реперфузионные повреждения легочной ткани.

Другой повреждающий фактор, непосредственно не относящийся к ИК, но возникающий во время основного этапа КХ операции, - это необходимость полного или частичного снижения объёма респираторной поддержки. В случаях, когда после начала ИК врач останавливает ИВЛ, функционирование альвеолярного сурфактанта нарушается, альвеолы коллабируются - все это тоже способствует нарушению МЦТ и формированию ателектазов. Кроме этого, если во время ИК кровообращение по малому кругу останавливается, как уже ранее говорилось, возникает ишемическое повреждение легких, приводящее к нарушению целостности стенок лёгочных капилляров и высвобождению медиаторов воспаления [48]. Это усугубляет нарушение газообмена и ведет к закрытию дистальных отделов воздухоносных путей.

Третье, и не менее важное, повреждающее действие ИК - это биотравма лёгких по средствам ССВО, активации фибринолиза и образования микроагрегатов форменных элементов и микроэмболов, которые нарушают

микроциркуляцию в лёгких и вторично повреждают легкие. С 60-х годов прошлого столетия проблема послеоперационной гипоксии после открытых операций на сердце, проводимых в условиях полного ИК, до настоящего времени является актуальной. В тот период времени в результате ряда исследований был введён понятие «постперфузионный легочный синдром» (“postperfusion lung syndrome”) [49,50]. На сегодняшний день под этим термином понимают вторичное ОПЛ или РДСВ, которое возникает после ИК, а этиология и патогенез этого состояния продолжают быть фокусом современных исследований. В связи с этим фактом прогнозирование и лечение такого состояния остаются достаточно проблематичными.

Помимо описанных выше проблем существует ещё один часто обсуждаемый вопрос – влияние типа ОКШ (с ИК или без него) на частоту ПЛО. Однозначного ответа на этот вопрос нет. Одно из сравнительных исследований ОКШ с ИК и без него показало, что при отсутствии ИК наблюдался менее выраженный воспалительный ответ, концентрация сывороточных нейтрофилов и моноцитов была ниже [51]. Авторы других исследований показали, что после операции без ИК частота ПЛО ниже, продолжительность ИВЛ короче, а частота пневмоний меньше, чем после вмешательств с ИК [52]. Но есть и сторонники мнения, что ОКШ без ИК не обладают столь явными преимуществами перед операциями с ИК [53].

Хирургические факторы. В прежде выполненных работах многие авторы выделяют группу специфических повреждающих факторов, характерных для КХ операций: срединная стернотомия, выделение внутренней грудной артерии. Известно также, что повреждающее действие на лёгкие оказывает искусственная гипотермия, которая по показаниям хирургов выполняется для защиты миокарда, центральной нервной системы и других жизненно важных органов. Взаимосвязь между срединной стернотомией и дисфункцией лёгких после операции до конца не изучена [54]. Несмотря на то, что ранее сообщалось о том, что срединная стернотомия не влияет на механические свойства грудной стенки [55], на

сегодняшний день имеется тенденция к росту числа КХ операций с менее травматичными доступами, такими как министернотомия и торакотомия.

Вопрос о влиянии температурного режима ИК на нарушение газообменной функции лёгких до конца не изучен. R. Badenes и соавт. в обзорной статье сообщают, что значение центральной температуры не влияет на газообмен, хотя при выполнении ОКШ в условиях нормотермии наблюдается более низкое значение ФВШ, альвеолярно-артериальной разницы по кислороду и по углекислому газу [47]. Авторы ссылаются на результаты исследования I. Virđi и соавт., опубликованного в 1996 году, в ходе которого сравнивалось течение ОКШ при трех температурных режимах (28, 32 и 37°C) I. Virđi и соавт. пришли к выводу, что нормотермия более безопасна в отношении сохранения газообменной функции легких [56]. В 2011 году М.Д. Нуждин и соавт. после сравнения нормотермического и гипотермического режимов ИК при операциях по поводу опухолей сердца сообщили, что нормотермия более безопасна в аспекте защиты миокарда и послеоперационных исходов, но не обнаружили отличий по частоте ПЛО [57].

Еще один редко обсуждаемый фактор риска послеоперационной ДН - это дисфункция диафрагмы. Как правило, стойкая дисфункция диафрагмы возникает вследствие паралича, возникающего из-за одно- или двустороннего повреждения диафрагмального нерва. В 2008 году группа авторов из Индии опубликовала работу по этому вопросу [58]. В проспективном исследовании было обследовано 2280 взрослых пациентов и обнаружено, что паралич диафрагмы встречался у 1,31 % пациентов после различных видов КХ операций. Ссылаясь на англоязычные публикации, авторы отметили, что после ОКШ это осложнение может появляться у 10 - 60% пациентов, которое часто носит временный или бессимптомный характер. Причины повреждения диафрагмального нерва до сих пор неизвестны, но среди обсуждаемых причин на первом месте стоит местное холодовое воздействие ледяной крошки применяемой для защиты миокарда [59-60], на втором - воздействие электротока [61], на третьем - выделение внутренней грудной артерии [62].

1.3 Вентилятор-индуцированное повреждение лёгких

Негативное влияние ИВЛ до сих пор до конца не изучено. Большинство современных наркозно-дыхательных аппаратов реализуют механический вдох посредством нагнетания газовой смеси с “положительным” давлением. В отличие от физиологического вдоха, когда воздух поступает в легкие за счет создания относительно отрицательного давления в грудной клетке без всякого сопротивления, во время механического вдоха создается положительное давление, чтобы преодолеть общее сопротивление дыхательного контура и дыхательных путей. Указанный механизм - это отправная точка теории повреждающего влияния ИВЛ. Таким образом, повреждение лёгких может начинаться уже во время вводной анестезии (ВА), когда начинается масочная вентиляция и создается положительное давление на вдохе. Традиционно используемая преоксигенация с высокой F_iO_2 приводит к абсорбционным ателектазам и констрикции лёгочных сосудов, а миорелаксация нарушает биомеханику дыхания. Уже в этот момент создаются условия для гетерогенных морфологических изменений легочной ткани.

Традиционно принято считать, что во время ИВЛ все альвеолы можно разделить на три группы: ателектазированные (для раскрытия которых нужно крайне высокое давление в дыхательных путях), нестабильные, которые на вдохе раскрываются, а на выдохе спадаются, и перерастянутые (в которых создается гиперинфляция). Во всех зонах влияние ИВЛ на паренхиму лёгких сказывается по-разному и зависит от ее параметров.

Современная теория ВИПЛ основана на ряде фундаментальных исследований. В 1963 году S.M.Tenney и J.E.Remmers изучали морфологические отличия лёгких разных семейств млекопитающих и установили, что спонтанный ДО у всех млекопитающих составляет в среднем 6 мл/кг [63]. В 1963 году Н.Н.Vendixen и соавт. заявили, что малый ДО предрасполагает к появлению ателектазов, а ДО более 10 мг/кг противодействует этому [64]. Годом позже эти же авторы вместе с другим составом исследователей Н.Н.Vendixen указал на прямую связь между ателектазированием и ФВШ и предположил, что причина

ателектазов - недостаток периодических глубоких вдохов в условиях анестезии, которые существуют во время самостоятельного дыхания [65]. В 1975 г. R. King и G. Laming изобрели клапан, создающий ПДКВ [66]. В 1985 году по результату экспериментального исследования D. Dreyfuss и соавт. объявили, что гипервентиляция с пиковым давлением в дыхательных путях, равным 45 см вод. ст., ведет к транссудации белка в просвет альвеол, повреждению альвеолярного эпителия, образованию гиалиновых мембран и нарушению сосудистой проницаемости, что является возможной причиной отека лёгких [67]. В 1998 г. вместе с G. Saumon по результатам ряда экспериментов этот же исследователь опубликовал работу, в которой сообщил, что процесс повреждения легочной ткани сосредоточен на уровне альвеоло-капиллярной мембраны (АКМ) и стенках респираторных бронхиол [68]., в котором задействованы механические и биологические эффекты ИВЛ. К механическим эффектам относят такие факторы: волюмотравму, циклическое открытие и закрытие нестабильных альвеол и респираторных бронхиол и локальную гиперинфляцию стабильных альвеол. Под воздействием повышенного гидростатического давления, подчиняющегося вертикальному гидростатическому градиенту, часть альвеол полностью коллабирует. А часть нестабильных и стабильных альвеол и бронхиол в условиях нарушения функции и/или количества сурфактанта испытывают на себе указанные выше эффекты ИВЛ.

Под биотравмой понимают возникновение локального воспаления из-за активации альвеолярных макрофагов вследствие влияния механического повреждения стенок альвеол. В результате этого, выброс провоспалительных медиаторов (фактор некроза опухоли-альфа, ИЛ-1) приводит к повышенной проницаемости лёгочных капилляров, мобилизации циркулирующих нейтрофилов и инфильтрации легочной ткани. Активация нейтрофилов ведет к выбросу протеолитических ферментов, пероксидаз и свободных радикалов кислорода, которые вторично повреждают АКМ. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов, протеолитических ферментов, свободных радикалов кислорода в условиях нарушенной проницаемости вызывает

системную воспалительную реакцию. Есть ряд исследователей, которые считают, что самого по себе механического повреждения недостаточно для интенсивного выброса провоспалительных цитокинов, а необходимо действие еще какого либо фактора, например геморрагического шока [69,70]. К таким факторам можно отнести и применение высокой фракции кислорода во вдыхаемом воздухе (F_iO_2) во время анестезии, которая, как известно, усугубляет негативное влияние ИК и вызывает микроателектазирование [71].

Заканчивая краткий обзор интраоперационных факторов повреждения лёгких, хочется привести простую и понятную схему, при воздействии на которые можно уменьшить риск НОФЛ и ПЛО. Так, в 2015 году E. Al Jaaly и соавт. опубликовали обзорную статью, в которой объединили основные факторы в четыре группы (см. схема 1) [72].



Схема 1 – Этиология и патогенез периоперационного повреждения лёгких при операциях с ИК (по E. Al Jaaly и соавт. [72])

Ишемия-реперфузия, факторы ИК, инфузия компонентов крови и хирургическое повреждение вызывают воспаление и оксидативный стресс, которые, в свою очередь, нарушают функционирование лёгких. Последнее обусловлено нарушениями вентиляционно-перфузионных соотношений, уменьшением торакопульмональной податливости и накоплением жидкости в

лёгких. В эту схему справедливо добавить группу анестезиологических факторов, которые, в том числе, включают ВИПЛ, механизмы которого описаны выше.

В 2007 году вышло отечественное руководство по РДСВ под редакцией Гельфанда Б. Р. и Кассиля В. Л., в котором они описывали причины развития ОПЛ/РДСВ в соответствии с современным взглядом на проблему [73]. Интегрируя зарубежные, российские и собственные данные авторы выделяли две формы повреждения: лёгочную (прямое повреждение) и внелёгочную. Среди причин, входящих в эту классификацию, для кардиохирургических больных характерны три: искусственное кровообращение, реперфузионный механизм (он присутствует в случаях, когда требуется кардиopleгия, полная остановка ИВЛ и отсутствует перфузия легких) и массивные гемотрансфузии.

1.4 Биомаркеры повреждения лёгких

До сих пор не разработан золотой стандарт в биохимической диагностике повреждения лёгких и ее осложнений [74]. Сообщалось о множестве физиологических изменений (альвеолярно-артериальной разнице по кислороду, внутрилегочном шунтировании, степени выраженности отека легких, податливости легких, ЛПСС) и измерении концентрации таких биомаркеров воспаления, как нейтрофильная эластаза, миелопероксидаза и интерлейкины [75]. Биомаркеры можно использовать как суррогатные показатели оценки эффективности операций, режимов ИВЛ. Они дают больше знаний о процессе повреждения на клеточном уровне.

В эксперименте на животных показано, что воспалительные реакции в лёгких могут быть генетически детерминированы [76]. Так, гиперкапнический ацидоз участвует в подавлении выраженности ВИПЛ за счет механизма, опосредованного ядерным фактором кВ. Биомаркеры можно определять как в бронхо-альвеолярном лаваже (БАЛ), так и в системном кровотоке. В экспериментальной работе по изучению динамики уровней воспалительных цитокинов в процессе ВИПЛ было показано, что в смыве БАЛ можно обнаружить

фактор некроза опухоли-альфа, ИЛ-1 бета и макрофагальный воспалительный белок 2 (MIP-2), а значительный прирост был выявлен только у последнего показателя [77]. Таким образом, определение MIP-2 в БАЛ может обладать высокой прогностической ценностью при оценке эффективности профилактических и лечебных мероприятий. Ключевой клеткой, участвующей в повреждении легких является нейтрофил. Во время ИК степень проницаемости легочного эндотелия коррелирует с послеоперационной концентрацией миелопероксидазы в плазме. Нейтрофильная эластаза (НЭ) также участвует в повреждении легких. Обнаружена положительная корреляционная связь между концентрацией НЭ в плазме и послеоперационной респираторной функцией после ИК [78]. На активность НЭ влияет гепарин, что снижает ее специфичность.

В одной из экспериментальных работ установлено, что при формировании ВИПЛ существует взаимосвязь между секреторным белком клеток Клара и фосфолипазой-А2(ФЛ-А2). Вследствие высокого давления на вдохе механическая активация ФЛ-А2 может способствовать повреждению легких, а белок клеток Клара подавляет ее провоспалительную активность [79]. Секреторные белки клеток Клара защищают дыхательные пути от оксидативного стресса; их в большом количестве определяют при ОПЛ или РДСВ. Белок клеток Клара считают специфичным маркером повреждения АКМ и используют при оценке таких состояний как ОПЛ/РДСВ, кардиогенный отек легких, ХОБЛ, травма грудной клетки [80-82].

Определение концентрации и спектра интерлейкинов в БАЛ и плазме крови может быть ценным инструментом в прогнозировании, диагностике и лечении ПЛО. В качестве подтверждения этой гипотезы можно привести результаты работы E. Zupancich и соавт., которые предположили, что назначение высокого ДО и малого уровня ПДКВ может усилить воспалительный ответ, связанный с действием ИК [83]. Для проверки гипотезы было отобрано 40 пациентов, которым предстояло выполнить плановую ОКШ в условиях ИК. При сравнении режимов ИВЛ оказалось, что после ИК концентрация интерлейкинов (ИЛ) 6 и 8 значительно повышается, но такой рост продолжался только в группе с

высоким ДО и низким уровнем ПДКВ.

Приведенные выше исследования говорят о том, что повреждение лёгких – это сложный и многофакторный процесс и для его дальнейшего изучения требуются новые исследования, отражающие степень клеточного и тканевого повреждения паренхимы лёгких.

1.5 Режимы искусственной вентиляции легких и выбор уровня положительного давления в конце выдоха у кардиохирургических пациентов

Основные параметры вентиляции, которыми управляет анестезиолог во время операции, - это ДО, частота дыхания (ЧД), соотношение вдоха к выдоху (I/E), ПДКВ и состав газовой смеси. Избыточная или недостаточная величина любого из этих параметров создает предпосылки для формирования ВИПЛ.

На сегодняшний день существует две основных концепции (далее режим) проведения ИВЛ во время операций на открытом сердце - традиционная и защитная. Известно, что защитная концепция ИВЛ в ряде клинических ситуаций имеет преимущества над традиционной. В обществе экспертов и практикующих анестезиологов активно обсуждаются вопросы отличий и выбора той или иной концепции применительно к периоперационной практике в кардиохирургии. Под традиционной ИВЛ в кардиоанестезиологии понимается применение объемной вентиляции, при этом в целях профилактики ателектазов обычно назначается большой ДО (более 9 мл/кг идеальной массы тела (ИдМТ)). Кроме того, для поддержания оксигенирующей функции легких обычно назначают относительно высокую F_iO_2 (более 60%) и минимальное значение ПДКВ (0-5 см вод.ст.). F. Lellouche и соавт. сформулировали принципы ЗВЛ у КХ пациентов [84]. К основным компонентам защитной стратегии ИВЛ исследователи относят малый дыхательный объем (6-8 мл/кг ИдМТ) в сочетании с повышенным ПДКВ,

ограничение фракции вдыхаемого кислорода, проведение вентиляции во время ИВЛ и маневры мобилизации альвеол (ММА).

ЗВЛ направлена на предотвращение перерастяжения альвеол, циклического открытия и закрытия периферических дыхательных путей, открытия и закрытия альвеол, локального и системного выброса медиаторов воспаления. Консервативное, а подчас и скептическое отношение анестезиологов к ЗВЛ замедляет ее внедрение в интраоперационную практику. Свидетельством этому служат несколько зарубежных работ. Во Франции было проведено крупное многоцентровое исследование с участием 2900 пациентов; все операции выполнялись в условиях ОА [85]. Оказалось, что во время анестезии у 18% пациентов ДО назначали из расчета более 10 мл/кг, у 81% - не назначали ПДКВ и лишь у 7% врачи выполняли ММА. Похожее по дизайну пятилетнее наблюдательное исследование, в котором участвовали 45575 пациентов, показало, что, несмотря на тенденцию к более частому назначению защитных параметров ИВЛ, у 16% до 18% пациентов ДО составил более 10 мл/кг и без ПДКВ [86].

S.M. Yuan опубликовал клинический случай постперфузионного лёгочного синдрома, возникшего после операции по поводу липомы сердца [87]. Автор сделал заключение, что для снижения выраженности негативного влияния ИВЛ на производительность сердца во время ведения пациентов с РДСВ в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) нужно устанавливать дыхательный объём (ДО) из расчета 6 мл/кг, положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) - на уровне 5-10 см вод.ст.

Е.В. Фот в кандидатской работе «Оптимизация респираторной поддержки после кардиохирургических вмешательств и при остром респираторном дистресс-синдроме» обращает внимание на то, что проведение ММА методом повышения ПДКВ до 15 см вод.ст. в течение пяти минут положительным образом сказывается на продолжительности ИВЛ и при этом поддерживается стабильность гемодинамики [88].

Еще одна проблема внедрения защитной ИВЛ - это отсутствие общепризнанного протокола ее проведения [89]. Это происходит вследствие

недостатка рандомизированных исследований, в которых были бы определены оптимальный ДО, метод подбора и величина ПДКВ и способ ММА во время операции [90]. Так как лёгкие находятся под воздействием системного и локального воспаления, поиск специфических биомаркеров повреждения легких является одним из актуальных направлений научного поиска в теории ВИПЛ.

Существует мнение, что ПДКВ возмещает ФОЕ и приводит к улучшению артериальной оксигенации, но даже при его умеренных значениях может усугубляться накопление внесосудистой воды в лёгких (ВСВЛ). А. Michalopoulos и соавт. объясняют это тем, что накопление ВСВЛ происходит за счет повышения давления в лёгочных капиллярах (ДЛК) и роста сопротивления в системе лёгочных вен, и продемонстрировали, что ПДКВ может влиять на функцию ПЖ, если повышается конечно-эспираторный объём лёгких [91]. В недавнем исследовании Y. Koganov и соавт. показали, что у пациентов после ОКШ в соответствии с ростом ПДКВ растёт ДЛК [92]. Считается, что ПДКВ на уровне 10 см вод.ст. значительно не влияет на функцию сердца. В то же время М. Pinsky и соавт. не обнаружили значительной разницы в СВ, ЧСС, конечно-диастолическом, конечно-систолическом объёме и фракции изгнания ПЖ у пациентов с КХ патологией при назначении ПДКВ на уровне 0, 5 и 10 см вод.ст. [93]. J. Boldt и соавт. обнаружили незначительные гемодинамические эффекты ПДКВ у пациентов с интактным ПЖ [94], а D. Schulman и соавт. получили незначительное снижение СВ при увеличении ПДКВ до 20 см вод.ст. [95].

Выбирая уровень ПДКВ, нужно учитывать как его эффективность, так и влияние на гемодинамику и помнить, что низкий уровень (до 5 см вод.ст.) не имеет преимуществ по сравнению с нулевым в поддержании газообмена. Это заключение подтверждено в исследовании А. Michalopoulos и соавт., которые изучали влияние разных уровней ПДКВ (0, 5 и 10 см вод.ст.) на показатели газообмена (соотношение PaO_2/FiO_2 , SvO_2 , PvO_2) и сердечный индекс у КХ пациентов в ближайшем послеоперационном периоде [91]. Накоплен достаточно большой опыт и известны разные мнения об эффективности и безопасности

ПДКВ в кардиохирургии, но однозначного ответа на то, как настраивать ПДКВ и другие параметры вентиляции нет.

1.6 Способы оптимизации защитной искусственной вентиляции лёгких во время кардиохирургических вмешательств

Электроимпедансная томография легких. Электроимпедансная томография – современная методика визуализации биологических объектов, основанная на измерении удельного сопротивления и электропроводности тканей [96]. С помощью специального программного обеспечения и технологии обработки сигналов строится двухмерная модель изучаемого объекта, что позволяет в динамике оценивать биоэлектрические свойства органов и тканей. Методику можно применять для изучения гемодинамики, диагностики рака молочной железы, оценки функции легких и др. [97,98].

В основу работы метода ЭИТЛ заложен тот факт, что существует значительное изменение электрического сопротивления (импеданса) легких при смене актов дыхания: на вдохе - 2360 Ом x см, на выдохе - 720 Ом x см [99]. Технология позволяет оценивать вентилируемость легких - относительную величину изменения объёма легочной ткани, которая сопровождается изменениями электропроводности грудной клетки в процессе дыхательного цикла. М. Akbarzadeh и соавт. изучали синдром сонного апноэ и одни из первых показали, что ЭИТЛ чувствительна к изменению импеданса грудной клетки во время акта дыхания [100]. Методика ЭИТЛ позволяет в динамике оценить глобальную и региональную вентилируемость, а в ряде случаев и перфузию легких. Интерес клиницистов к ЭИТЛ обусловлен тем, что до настоящего времени имеются значительные трудности в визуализации вентиляции легких. Наиболее часто ЭИТЛ применяется в интенсивной терапии для оптимизации ИВЛ у пациентов с ДН, в т.ч. и при РДСВ. Одним из исследований, которое способствовало внедрению ЭИТЛ в клиническую практику, была работа I. Chatziioannidis с соавт., который показал, что методику можно успешно применять в диагностике и

лечении новорожденных детей с ДН [101]. R. Pikkemaat и соавт. сообщили, что ЭИТЛ становится важным инструментом в диагностике функции легких и может предоставить информацию, сопоставимую с классической спирометрией и бодиплетизмографией [102].

Несмотря на то, что интерес к проведению ИВЛ, ориентированной на данные ЭИТЛ возрастает [103-105], публикаций по применению данной методики в анестезиологической практике крайне мало. Одной из таких работ является исследование O. Radke и соавт., в котором проводилась оценка вентилируемости легких у пациентов во время общей анестезии при сохранении самостоятельного дыхания [106]. Авторы показали, что при самостоятельном дыхании вентилируемость распределяется лучше, чем во время вспомогательной вентиляции лёгких.

Профилактическая интраоперационная фибротрехеобронхоскопия. Учитывая, что во время операции происходит нарушение МЦТ, в послеоперационном периоде для профилактики и лечения ВАП и обструктивных ателектазов применяют ФТБС [107]. Особенное значение этот метод приобрел у пациентов с ХОБЛ и явным нарушением бронхиальной проходимости. Замедление МЦТ, вызванное общей анестезией, вносит свой вклад в патогенез ПЛО [108]. Пациенты с нарушением МЦТ (курение, ХОБЛ, муковисцидоз) часто адаптируются к своему неэффективному кашлю и одышке, что может клинически никак не проявляться. Однако, исходные нарушения МЦТ могут усугубляться в процессе общей анестезии и операции. Санация ДП рутинным способом не всегда приводит к желаемому эффекту. Методика превентивной интраоперационной ФТБС нашла свое отражение в работах, посвященных применению метода у пациентов общехирургического профиля [23]. ФТБС обладает наибольшей эффективностью при удалении вязкого секрета, однако менее эффективно для профилактики и лечения ателектазов, не связанных с центральной закупоркой бронхов и возникающих после КХ операции [109].

Высокая частота ПЛО и трудность в курации тяжелых форм ОПЛ/РДСВ у КХ больных диктует необходимость поиска дополнительных методов защиты

лёгких, которые мог бы использовать анестезиолог. По результатам диссертационного исследования М.М. Рыбки было предложено выполнять щадящие методы ММА у КХ пациентов с синдромом ОПЛ и использовать экзогенный сурфактант, а также рекомендовано применение оксида азота [110]. Одно из важных положений этой работы заключалось в том, что эти терапевтические мероприятия нужно выполнять в комплексе с “рекрутирующей” ИВЛ, которая также имеет отношение к стратегии защитной ИВЛ. В 2008 году А.А. Романов защитил кандидатскую диссертацию, посвященную коррекции биомеханики дыхания и оксигенирующей функции крови во время операций с ИК [111]. В ходе работы были определены предикторы оксигенирующей функции легких. К ним относятся: соотношение PaO_2/FiO_2 , измеренное после начала ИВЛ, статическая торакопульмональная податливость и пиковое инспираторное давление (ПИД), а также индекс массы тела (ИМТ). Также автор показал, что выполнение ММА в ранние сроки после окончания ИК улучшает параметры газообмена у большинства пациентов с НОФЛ, а на высоте ММА наблюдал умеренное снижение сердечного индекса (с $2,8 \pm 0,1$ л/м² до $2,3 \pm 0,1$ л/м²). Выявленное изменение гемодинамики было кратковременным и полностью прекращались после ММА.

Для профилактики РДСВ у КХ пациентов И.А. Козлов и соавт. также предлагают применять комплекс методов, включающий предоперационную побудительную спирометрию и ММА по показаниям [112].

1.7 Резюме

Приведенные в обзоре литературы исследования позволяют сформулировать несколько важных для данной работы выводов. Процесс периоперационного повреждения лёгких и ассоциированные с ним осложнения до конца не изучены, а их своевременная диагностика и профилактика остаются актуальными задачами научного поиска. Прогнозирование риска НОФЛ и послеоперационных легочных осложнений у пациентов кардиохирургического профиля должно быть отправной точкой для планирования интраоперационной

защиты лёгких. В своей практической работе анестезиологи ограничены числом эффективных и безопасных мер по защите лёгких, поскольку может уменьшить выраженность повреждающих факторов анестезиологического обеспечения и принудительной вентиляции лёгких с положительным давлением на вдохе. Одной из таких мер может быть защитный режим ИВЛ в сочетании с другими методами респираторной терапии, такими как побудительная спирометрия, ММА и применение экзогенного сурфактанта.

При проведении ЗВЛ у КХ больных в условиях операционной возникает ряд нерешенных вопросов, которые тормозят вхождение метода в повседневную практику кардиоанестезиологов. Что входит в понятие «защитная ИВЛ»? Только малый дыхательный объем и настройка ПДКВ? Как влияет защитная ИВЛ на течение анестезии, ход операции и хирургический комфорт? Какими методами оценить эффективность и безопасность предлагаемой эффективности? И какими способами можно увеличить ее эффективность и повысить безопасность?

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Ретроспективная фаза исследования

Для создания системы предоперационной стратификации риска послеоперационных лёгочных осложнений было решено провести ретроспективное исследование. Для этого было отобрано 80 архивных историй болезней пациентов, перенесших плановые ОКШ на работающем сердце в условиях ИК. Отбор историй болезней осуществлялся с условием сопоставимости пациентов по возрасту, тяжести клинического состояния, длительности операции, анестезии и ИК и объёма интраоперационной кровопотери. Для того, чтобы уменьшить вклад хирургических факторов в периоперационное повреждение лёгких были внесены три дополнительных критерия исключения пациентов из исследования: длительность операции более 4 часов, длительность ИК более 90 минут, вскрытие и дренирование плевральной полости. После формирования выборки пациентов приступили к поиску, регистрации и оценке степени выраженности каждого из восьми следующих факторов риска НОФЛ и ПЛО:

- Ожирение;
- Курение;
- Хроническое обструктивное (БА, ХОБЛ) или рестриктивное заболевание лёгких;
- $ОФВ_1 < 80\%$;
- Хроническое затруднение носового дыхания;
- Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС);
- Рентгенологические признаки застоя жидкости в малом круге кровообращения или пневмосклероза на фоне эмфиземы, или бронхоэктазов, или хронического бронхита;
- SpO_2 при дыхании атмосферным воздухом менее 94%.

Степень выраженности шести из восьми предложенных для анализа факторов риска определяли по принятым и распространённым в лечебных

учреждениях России шкалам и рекомендациям. Исключение составили затруднения носового дыхания и рентгенологические признаки эмфиземы, бронхоэктазии или пневмосклероза.

Степень ожирения определяли по ИМТ рассчитываемого по формуле: $I=m/h^2$, где m - масса тела, измеряемая в килограммах, h – рост, измеряемый в метрах. При значении I от 30 до 35 кг/м² выставялась 1 степень (умеренного) ожирения, при 35 – 40 кг/м² – 2 степень (тяжелого) ожирения, при более 40 кг/м² – очень резкие и морбидные степени ожирения.

Тяжесть и стаж курения определяли по индексу курящего человека (ИКЧ), рассчитываемого по формуле: ИКЧ (пачек/лет) = количество выкуриваемых сигарет в день \times стаж курения (годы) / 20. При ИКЧ более 10 пачка-лет пациент имел высокий риск развития ХОБЛ.

Согласно рекомендации Глобальной Инициативы по ХОБЛ (GOLD) 2014 года тяжесть течения заболевания определяли по постбронходилатационному тесту с форсированным выдохом [113]. При отсутствии противопоказаний спирография входит в план обследования всех пациентов, поступающих в кардиохирургические отделения РНЦХ. Эксперты GOLD предлагают определять степень ХОБЛ по постбронходилатационному объёму форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) при условии, что индекс Генслара ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,7. При ОФВ₁ \geq 80% от должного определяли лёгкую степень ХОБЛ (GOLD1), при 50 \leq ОФВ₁ < 80 от должного – среднюю степень (GOLD2), при 30 \leq ОФВ₁ < 50 от должного – тяжёлую степень (GOLD3), при ОФВ₁ < 30 от должного – крайне тяжёлую степень (GOLD4).

Степень тяжести хронических рестриктивных заболеваний лёгких определяли по ОФВ₁ (так же как и для ХОБЛ), рентгенологической картине (объем распространения диффузных изменений, инфильтраты, пневмосклероз) и соответствующей стадии дыхательной недостаточности.

Тяжесть СОАГС определяли по индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ), определяемому как количество эпизодов апноэ/гипопноэ за один час. При ИАГ от 5 до 15 пациенту определяли лёгкую степень проявления СОАГС, от 15 до 30 –

среднюю (умеренную) степень, более 30 – тяжёлую степень.

Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения по пульсоксиметрии от 2009 года при SpO₂ менее 94% при дыхании атмосферным воздухом пациенту определяли тяжёлую степень выраженности фактора риска.

Большинством экспертов и практических врачей рассматривают ОФВ₁ в качестве одного из определяющих показателей степени ДН. ОФВ₁ имеет три интервала значений, характеризующих степень ДН: 80 - 70 % - I (лёгкая) степень, 69 – 50% – II (умеренная) степень, менее 50% – III (выраженная) степень.

Степень выраженности затруднения носового дыхания определяли по двум позициям: длительности и характеру нарушения (через одну или обе половины носа, полная или частичная обструкция). Поскольку широко рекомендованных критериев тяжести нарушения носового дыхания у взрослых пациентов не было найдено, руководствовались данными актуальных отечественных исследований. Если пациент жаловался на полное, двустороннее затруднение носового дыхания на протяжении последних 12 месяцев, то тогда этот фактор риска считали ярко выраженным. Такой критерий длительности был основан на том факте, что обнаружена прямая взаимосвязь между нарушением ауторегуляции мозгового кровотока и сдвигом КЩС с затруднением носового дыхания более 1 года вне зависимости от этиологии процесса [114].

Рентгенологические признаки застоя жидкости в малом круге кровообращения или пневмосклероза на фоне эмфиземы, или бронхоэктазов, или хронического бронхита – это объективные данные, которые свидетельствуют об органических, структурных, тканевых и органных изменениях на фоне уже запущенного патологического процесса. Потому при их наличии предполагалось, что у пациента высокий риск лёгочных осложнений.

После регистрации и оценки выраженности факторов риска была проанализирована частота, структура и комбинации факторов риска (в случаях, если у пациентов было более одного фактора). В послеоперационном периоде анализировали продолжительность ИВЛ в ОРИТ, продолжительность пребывания в ОРИТ и частоту ПЛО: НОФЛ, ателектазов, пневмоний, обострений ХОБЛ,

спонтанного пневмоторакса. На основании результатов этих аналитических действий создавалась система распределения пациента в группы риска развития ПЛО.

2.2 Проспективная фаза исследования

2.2.1 Исследования проспективной фазы

Проспективная фаза проводилась в период с сентября 2014 по май 2017 года и включила в себя четыре отдельных последовательно идущих исследования. Схематичный план проспективной фазы исследования и количество обследованных участников изображено на схеме 2. Одно исследование выполнялась до операции и три – во время нее.



Схема 2 – Исследования проспективной фазы и количество обследованных участников

2.2.2 Характеристика исследуемых режимов искусственной вентиляции лёгких

Понятие «режим ИВЛ» включает в себя не только вид управления (по объёму/по давлению) и параметры ИВЛ (ДО, ЧД, соотношение вдох/выдох, пиковое инспираторное давление, ПДКВ, состав газовой смеси), но и три характеристики, которые также оказывают влияние на функционирование лёгких во время операции, - способ преоксигенации, способ поддержания функции лёгких во время ИК и выполнение ММА. Характеристики режимов ТВЛ и ЗВЛ представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика сравниваемых режимов искусственной вентиляции лёгких

Параметр	Традиционная ИВЛ	Защитная ИВЛ
Управление	По объёму	По давлению
Дыхательный объем, мл/кг	9 – 10	6 – 8
Частота вдохов	По достижению EtCO ₂ – 35 - 42 мм рт. ст.	
Соотношение вдох/выдох	1:2; не меняется во время анестезии	1:1,5-1:1; меняется во время анестезии
Пиковое инспираторное давление	Зависит от объёма Нет ограничения	Регулируется, но не более 20 см вод.ст
ПДКВ, см вод.ст.	0 – 4	5 – 10
F _i O ₂ при ИВЛ, %	70 – 80	45 – 60
Преоксигенация		
- способ	Пассивная	Пассивная
- F _i O ₂ , %	100%	70%
- поток	10 л/мин	10 л/мин
ИВЛ во время ИК	Создается постоянное давление 5 см вод.ст.	ДО 4 мл/кг, ПДКВ 5
Манёвр мобилизации альвеол	Не выполняли	Выполняли

«Традиционный» режим вентиляции лёгких. При формировании «традиционного» режима (ТВЛ) учитывали наиболее часто применяемые параметры и характеристики ИВЛ при обеспечении КХ операций. Перед ВА проводилась преоксигенация с F_iO_2 100% и потоком свежего газа до 10 л/мин. Перед настройкой параметров ИВЛ устанавливали управление по объему. ДО устанавливали из расчета 9 - 10 мл на 1 кг ИдМТ рассчитывалось по следующей формуле [115]:

для мужчин = (рост (см) - 100) x 0,94,

для женщин = (рост (см) - 100) x 0,88.

При настройке ЧД ориентировались на нормовентиляцию по конечно-экспираторной концентрации CO_2 ($EtCO_2$) равной 35 - 42 мм рт.ст. и по парциальному давлению углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$). Соотношение длительности вдоха к выдоху не менялось и равнялось 1:2. Ограничений по ПИД специально не проводили, а уровень ПДКВ устанавливали в пределах от 1 до 4 см вод.ст. F_iO_2 равнялась 70 - 80%, поток свежего газа составлял 2 - 3 л/м. Перед выполнением стернотомии аппаратную вентиляцию всегда переводили на ручную, APL-клапан выставляли на 0 см вод.ст., и легкие пассивно коллабировались. Во время ИК ИВЛ прекращали, включали ручную вентиляцию и в лёгкие нагнетали постоянный поток воздуха со скоростью 0,5 л/мин и F_iO_2 21 - 25%, а APL - клапан устанавливали на 5 см вод.ст. Аппаратный ММА не выполнялся, а после основного этапа проводили раздувание лёгких мешком вручную.

Защитный режим ИВЛ. Данный вариант ЗВЛ был создан по инициативе автора на основании анализа данных литературы и также научно-практических наработок отделения анестезиологии и реанимации II РНЦХ. Перед описанием характеристик ЗВЛ хочется отметить одно важное отличие – каждый из параметров ИВЛ динамично изменялся в пределах указанных значений в зависимости от условий вентиляции (закрытая грудная клетка – после стернотомии – выделение внутренней грудной артерии (ВГА) – основной этап – после сведения грудины), анатомических особенностей пациента (ожирение,

близкое к ложу ВГА залегание плевральных листков, лёгкие закрывают хирургическое поле и т.д.) и состояния легочного газообмена. При настройке параметров автор руководствовался следующими принципами. Во-первых, необходимо уменьшить ДО и пиковое давление для профилактики волюмо- и баротравмы. Во-вторых, вентиляционное давление (ВД), определяемое как разница между давлением плато и ПДКВ, должно поддерживаться на таких значениях, которые не создают условий для ателектазирования нестабильных альвеол и гиперинфляции нормально вентилируемых альвеол при сохранении целевого ДО. В-третьих, нужно стремиться избегать ингаляции газовой смеси с высоким содержанием кислорода и поддерживать нормовентиляцию. При возникновении допустимой гиперкапнии $PaCO_2$ не должно превышать 55 мм рт.ст. (кроме пациентов с хронической гиперкапнией). С целью уменьшения выраженности негативных эффектов газовой смеси с высоким содержанием кислорода, в т.ч. микроателектазирования, преоксигенация проводилась с F_iO_2 70% и газотоком 10 л/мин, а ИВЛ – с F_iO_2 45 – 60%. После интубации трахеи сразу включали управление по давлению для настройки ВД и оптимизации формы графика потока, предполагая, что косонисходящая форма (характерная для этого вида управления) способствует более равномерному распределению воздуха, чем прямоугольная или косовосходящая. Сначала устанавливали пиковое инспираторное давление на таком уровне, чтобы ДО составил 6 - 8 мл/кг ИдМТ. Потом устанавливали начальный уровень ПДКВ (не менее 5 см вод.ст.), соотношение вдоха к выдоху 1:1,5 и необходимую ЧД. После оценки изначальной динамической торакопультмональной податливости, аэродинамического сопротивления, среднего давления в ДП, SpO_2 , соотношения PaO_2/F_iO_2 , $EtCO_2$, формы, площади и угла отклонения респираторной петли «давление-объем» при необходимости проводили коррекцию стартовых параметров режима с учетом дальнейшей смены этапов операции, состояния пациента и гемодинамики (систолическое артериальное давление (АД), среднее АД., частота сердечных сокращений (ЧСС), центральное венозное давление (ЦВД). Во время ИК продолжали ИВЛ с ДО 4 мл/кг и ПДКВ 5 см вод.ст. После выполнения гемостаза,

остеосинтеза грудины и ушивания апоневроза сначала проводили аспирационную санацию ТБД, а потом ММА.

ММА осуществляли методом медленного пошагового увеличения ВД и ПДКВ. Здесь важно понимать, что технические особенности наркозного аппарата Dräger Primus в режиме управления по давлению не позволяют увеличивать ПДКВ без увеличения пикового давления. Для профилактики гипервентиляции из-за увеличения ДО и создания более продолжительной инспираторной фазы перед маневром устанавливали ЧД 10 – 11 в 1 мин и соотношение вдоха к выдоху 1:1. В целях профилактики баротравмы лёгких и минимизации негативного влияния манёвра на внутрисердечную и системную гемодинамику было установлено ограничение по увеличению давлений: ПИД не более 30 см вод.ст., ВД не более 20 см вод.ст. и ПДКВ не более 15 см вод.ст. За каждый шаг, на 10 – 12 дыхательных циклов, ВД и ПДКВ одновременно увеличивали на 1 см вод. ст., начиная с установленных до маневра уровней давления; в результате ПИД увеличивалось на 2 см вод. ст. При этом оценивали ДО, динамическую торакопульмональную податливость, форму, угол наклона и ширину динамической петли «давление-объём». Переход к следующему шагу осуществлялся до тех пор, пока не происходило прироста ДО в 2 – 2,5 раза по сравнению с расчетным вместе с явным увеличением податливости лёгких и/или улучшением характеристик петли «давление-объём». Нарастивание давлений останавливали при прекращении роста/уменьшении торакопульмональной податливости и/или ухудшении формы, увеличении площади и угла наклона петли «давление-объём», а также при существенном снижении EtCO₂ на фоне стабильной гемодинамики (из-за сдавления легочных капилляров в области гиперинфляции), систолического и среднего АД, тахикардии и повышении ЦВД. Далее ПДКВ сохраняли на уровне, полученном на эффективном шаге, а ПИД снижали до уровня поддержания ДО 7 – 8 мл/кг. При сохранении негативных эффектов ММА ПДКВ снижали на 1-2 см вод.ст.

2.2.3 Предоперационное исследование объёмов стандартного и глубокого вдохов и вентилируемости легких при смене положения тела

В этом не рандомизированном исследовании приняли участие 25 пациентов и 10 здоровых добровольцев. У всех пациентов был ВР НОФЛ и ПЛО. Все добровольцы были мужчинами в возрасте от 25 до 35 лет и не имели вредных привычек и серьезных проблем со здоровьем, им не требовалось хирургическое лечение. Испытуемым после максимального выдоха предлагалось выполнить спокойный максимально глубокий вдох, объём которого определяет жизненную емкость лёгких. Дыхательные усилия производились в двух положениях: стоя/сидя (стоя - здоровые; сидя - пациенты) и лёжа на спине. После предварительной тренировки и обучения испытуемых объёмы их вдохов

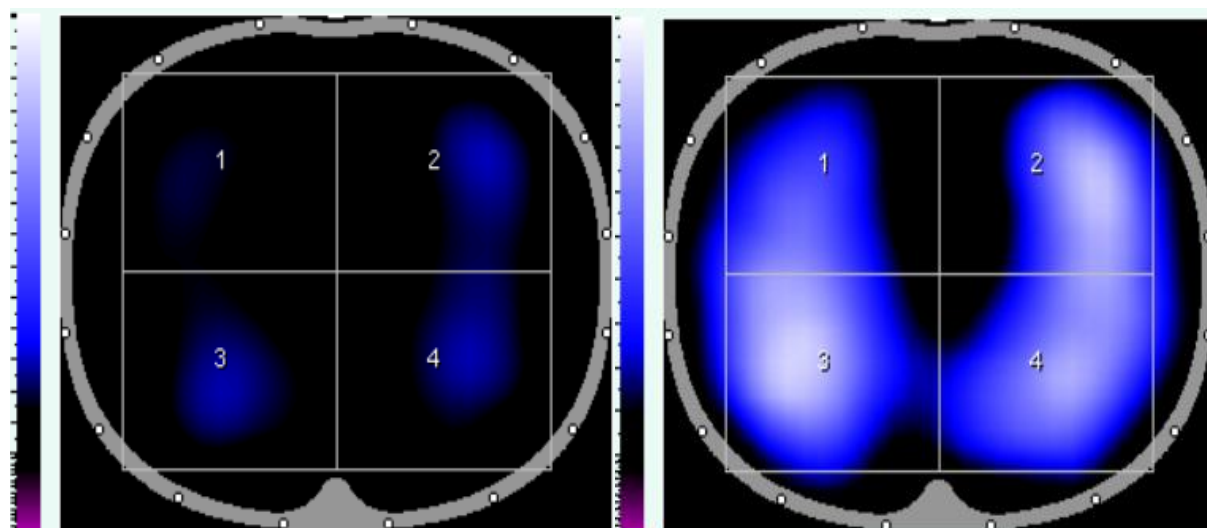


измеряли побудительным спирометром Coach 2 (США) (см. рисунок 1).

Рисунок 1 – Побудительный спирометр Coach© 2 для измерения объёма стандартных и глубоких вдохов

Одноходовой клапан, маркированный поршень и значки индикации скорости инспираторного потока позволяют пациентам самостоятельно контролировать дыхательные маневры. Объём стандартного спокойного вдоха

определялся при потоке воздуха в пределах среднего интервала, обозначенного лицом с улыбкой, а объём глубокого – при максимально допустимом для пациента потоке. Пробы вдоха выполнялись по три раза, после чего рассчитывали среднеарифметическое значение. Стандартные и глубокие вдохи, выполненные в положении лежа, регистрировались через 15 минут после изменения положения. Одновременно с выполнением дыхательных проб регистрировались тренды и графические изображения вентилируемости лёгких с помощью ЭИТЛ. Впоследствии проводилось сравнение объёмов стандартных и глубоких вдохов и их графические изображения, воспроизводимые на экране элеткроимпедансного томографа. В качестве примеров на рисунке 2А изображен момент пика стандартного вдоха, а на рисунке 2Б – пик глубокого вдоха в положении стоя.



А

Б

Рисунок 2 – Графическое изображение стандартного и глубокого спонтанных вдохов у здорового добровольца Л.

2.2.4 Сравнение режимов искусственной вентиляции лёгких

В этом исследовании с помощью рутинных показателей, используемых в повседневной практике, сравнивались представленные выше режимы ИВЛ при учете прогнозируемого риска НОФЛ и ПЛО. На основании полученных в ретроспективной фазе данных была разработана система распределения

пациентов в группы высокого (ВР) и низкого риска (НР) развития НОФЛ и ПЛО. Сто семьдесят пациентов, которым предстояла плановая ОКШ, были распределены сначала в группы риска НОФЛ и ПЛО, а потом им случайным образом (методом конвертов) назначалась защитная (ЗВЛ) или традиционная (ТВЛ) ИВЛ. В результате этого было сформировано 4 группы (см. схема 3). В группу 1 были включены пациенты с ВР НОФЛ и ПЛО и с проведением им ЗВЛ (ВР-ЗВЛ), в группу 2 – пациенты с ВР и ТВЛ (ВР-ТВЛ), в группу 3 – пациенты с НР и ЗВЛ (НР-ЗВЛ) и в группу 4 – пациенты с НР и ТВЛ (НР-ТВЛ). Сравнение интраоперационных показателей функции лёгких, частоты ПЛО, а также рутинных показателей системной гемодинамики происходило между группами 1 и 2 и между группами 3 и 4.

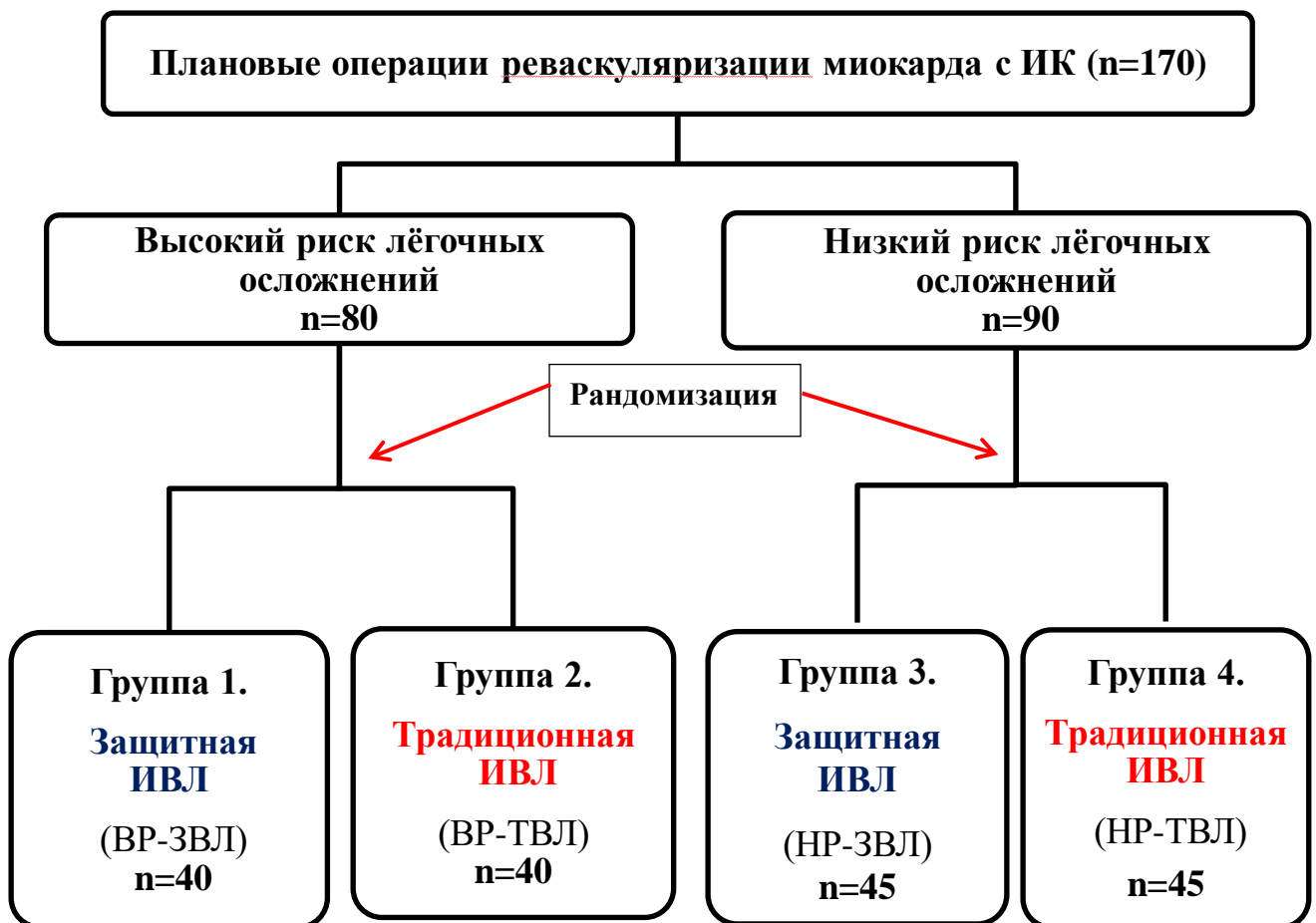


Схема 3 – Схема распределения пациентов в группы сравнения

Группы не отличались по полу, возрасту и ИМТ, а также по длительности операции, анестезии, ИК и по объёму интраоперационной кровопотери. Величина

этих показателей и значение достоверности указаны в таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика групп ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группы высокого риска			Группы низкого риска		
	Группа ВР-ЗВЛ	Группа ВР-ТВЛ	Р	Группа НР-ЗВЛ	Группа НР-ТВЛ	Р
Пол, м/ж	18/22	16/24	-	17/28	19/26	-
Возраст, лет	62 \pm 8,5	59,6 \pm 7,7	>0,1	62,5 \pm 8,3	62,6 \pm 8,9	1
ИМТ, кг/м ²	31,8 \pm 1,9	31,5 \pm 3,6	0,7	26,9 \pm 2,0	26,7 \pm 5,3	0,9
Длительность операции, мин	257,1 \pm 83,6	231,6 \pm 78,3	0,19	247,4 \pm 52,8	255,6 \pm 41,4	0,41
Длительность анестезии, мин	353,8 \pm 46,5	341,0 \pm 47,8	0,27	335,8 \pm 58,7	333,3 \pm 64,6	0,84
Длительность ИК, мин	79,6 \pm 25,8	80,8 \pm 22,9	0,82	76,7 \pm 27,6	80,6 \pm 21,7	>0,1
Кровопотеря, мл	798,2 \pm 102,2	823,1 \pm 148,7	0,44	811,3 \pm 111,4	800 \pm 115,6	0,63
Примечание	Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение Р – уровень статистической достоверности					

Сравнение показателей оксигенирующей функции лёгких, биомеханики дыхания и центральной гемодинамики проводилось на трех этапах: в исходе анестезии и вентиляции (15 минут после ВА и интубации трахеи), перед началом основного этапа (после гепаринизации) и после окончания основного этапа операции (через 15 минут после нейтрализации геприна). Регистрировали

следующие показатели: ПИД, ПДКВ, динамическую торакопульмональную податливость, соотношение PaO_2/FiO_2 и ФВШ, ЧСС, систолическое и среднее АД, ЦВД. Соотношение PaO_2/FiO_2 анализировали количественно (путем сравнения средних значений) и качественно (подсчетом доли пациентов с $PaO_2/FiO_2 < 300$ в %). ФВШ – это расчетный показатель, определяемый газоанализатором на основе анализа пары проб артериальной и центральной венозной крови. Переменные, которые вносит врач/исследователь для расчета ФВШ, – это FiO_2 и температура тела. В данной работе под этим термином понимается венозное примешивание. При анализе течения послеоперационного периода оценивалось и сравнивалось продолжительность ИВЛ и длительность пребывания в ОРИТ и частота ПЛО: НОФЛ (соотношение $PaO_2/FiO_2 < 250$), ателектазов, пневмоний и пневмотораксов, обострений ХОБЛ.

2.2.5 Оптимизация защитной искусственной вентиляции лёгких у кардиохирургических больных

В этом простом одиночном слепом не рандомизированном исследовании для оптимизации ЗВЛ 26 пациентам с ВР лёгочных осложнений. Факторами ВР были: ХОБЛ с непродуктивным кашлем, многолетним стажем курения или наличие признаков бронхо-обструктивного синдрома и неэффективной эвакуации мокроты. Всем пациентам проводилась ЗВЛ, а накануне операции, при поступлении в операционную, во время ВА, до начала и после окончания операции была проведена ЭИТЛ. ПДКВ устанавливали сразу после начала ИВЛ. Оценивалась необходимость выполнения этого средства профилактики и лечения обтурационных ателектазов и других лёгочных осложнений при том, что всем пациентам проводилась ЗВЛ.

У 15 пациентов (группа ЭИТЛ + ФТБС) подбор параметров ИВЛ во время операции осуществлялся по данным ЭИТЛ и дважды (после интубации трахеи и после основного этапа) выполнялась профилактическая интраоперационная ФТБС. В группе сравнения (n=11) подбор параметров ИВЛ происходил по

усмотрению анестезиолога и ФТБС не выполнялась. Посредством ЭИТЛ оценивалась глобальная, регионарная вентилируемость и их изменение в зависимости от положения тела, седации и масочной вентиляции, режимов ИВЛ и уровней ПДКВ.

С помощью ФТБС определялось количество и характер отделяемого в дыхательных путях, состояние слизистой трахео-бронхиального дерева. Также оценивалось влияние ФТБС на биомеханику дыхания, газообмен в лёгких и на частоту НОФЛ и ателектазов в послеоперационном периоде.

Подбор уровня пикового давления на вдохе и ПДКВ в группе ЭИТЛ+ФТБС осуществлялся так, чтобы поддержать общую и регионарную вентилируемость во время ИВЛ на сопоставимом со спонтанным дыханием пациента уровне (лежа на спине) либо не создавать условий для избыточного и/или недостаточного поступления воздуха в вентральные и дорзальные отделы лёгких. У пациентов из группы ЭИТЛ+ФТБС определялись целевое ПДКВ и ДО, оценивалась эффективность и безопасность ЗВЛ. По извлеченным из тренда вентилируемости томограммам лёгких каждому пациенту на этапах сравнения проводили экспертную оценку изменения общей и регионарной вентилируемости (уменьшилась, осталась неизменной или увеличилась). Для проведения ЭИТЛ использовали аппарат PulmoVista 500 (Dräger, Германия). Вокруг грудной клетки пациента, в области V межреберья, накладывали пояс с 16



электродами (см. рисунок 3).

Рисунок 3 – Способ наложения пояса с 16 электродами, которые регистрируют

изменения импеданса в грудной клетке

Общая вентилируемость графически отображается на мониторе электроимпедансного томографа и демонстрирует динамические изменения электрического сопротивления (импеданса) лёгких в одном поперечном срезе. Аппарат позволяет мониторировать регионарную вентилируемость, которая выражается в процентах от общей. Для графического анализа вентилируемости легких поперечная томограмма грудной клетки. Воспроизведение томограммы на мониторе происходит за счет при обработки сигналов полученных от датчиков расположенных на уровне V межреберья. При анализе томограммы область исследования разделялась на 4 квадранта (региона): правый и левый передние (вентральные) – 1, 2, и правый и левый задние (дорсальные) – 3, 4, как предложил Victorino J.A. и соавт. [116]. Второй и четвертый квадранты отражают изменение импеданса на правой стороне грудной клетки, первый и третий – на левой стороне.

Методика анализа получаемой информации с экрана томографа приводится ниже. Аппарат позволяет выполнять запись изменений глобальной и локальной вентилируемости во времени и сохранять их на внутренний и внешний носитель. На рисунке 7А и 7Б представлена одна из таких записей, полученная во время интраоперационного исследования пациента С., 59 лет, которому был определён ВР лёгочных осложнений.

На данных изображениях можно увидеть два блока информации. Первый блок расположен в левой части снимка и представлен двумя «кадрами»: верхним – динамическое изображение вентилируемости и нижним – актуальное томографическое изображение конкретного дыхательного цикла. Рядом с каждым из кадров расположена цветовая шкала, необходимая для оценки импеданса. Оптимальный цвет томограммы лежит в пределах синего спектра (от темно-синего – до светло-голубого). Цвета, расположенные выше и ниже этого интервала, обозначают чрезмерное или недостаточное поступление воздуха в легкие по сравнению с предыдущей томографической реконструкцией дыхательного цикла (на нижнем кадре) или предустановленным программой

периодом динамической оценки импеданса (на верхнем кадре). Второй блок информации представлен пятью графиками, по осям ординат которых отмеряется импеданс во время дыхательных циклов, а по осям абсцисс – время наблюдения. Самый верхний тренд отображает изменение глобальной вентилируемости, а второй, третий, четвертый и пятый – изменения в конкретных анализируемых регионах грудной клетки (ROI – region of interest). Помимо самого тренда на графиках, в верхней части поля, прописывается числовое значение импеданса дыхательного момента. На самом верхнем графике прописан импеданс общей вентилируемости, принимаемый за 100%, и на последующих – распределение этого импеданса по квадрантам. На данной десятиминутной записи изображены три заметно отличающихся друг от друга по значению импеданса периода: до апноэ - от нуля до конца пятой минуты, апноэ во время ларингоскопии и интубации трахеи – почти вся шестая минута, и механическая вентиляция (сначала ручная - для проверки нахождения эндотрахеальной трубки, потом - аппаратная). Первый период можно охарактеризовать так: амплитуда и частота дыхательных циклов относительно разнородные, но минимальные значения импеданса, соответствующие фазам выдоха, лежат приблизительно в одном диапазоне ОМ. Синяя вертикальная метка указывает на один из первых дыхательных циклов, происходящий во время самостоятельного дыхания седатированного пациента. Оценивая актуальное изображение и числовые значения импеданса, можно сказать, что относительно нормальная общая вентилируемость (синий спектр) распределяется неравномерно - наибольшие значения регионарной вентилируемости приходятся на дорсальные отделы легких: 42% - 3 квадрант, 26% - 4 квадрант. Поскольку воздух во время апноэ в легкие не поступает, значение импеданса в этот период стремится к нулю во всех регионах. Графическое изображение и числовое выражение импеданса во время одного из механических дыхательных циклов представлены на рисунке 4А.

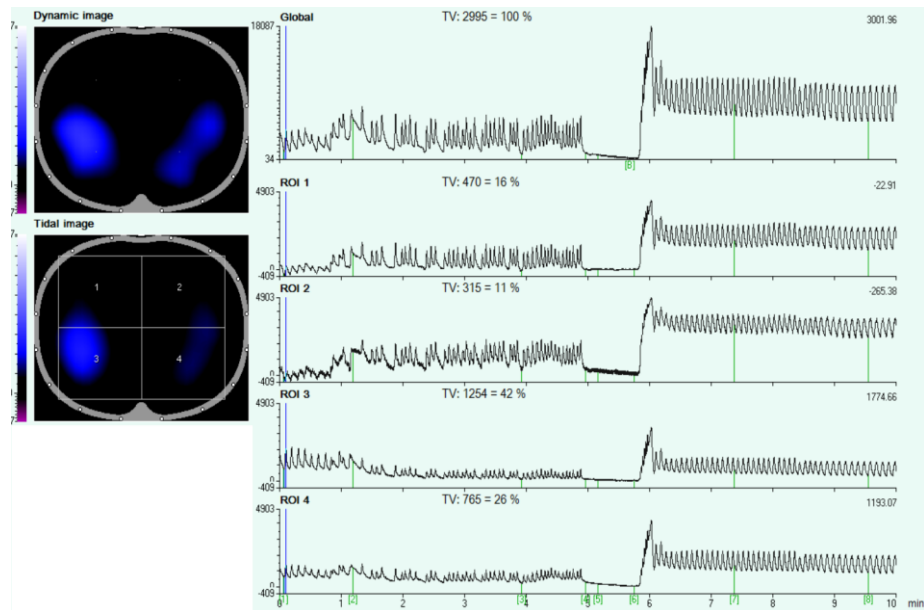


Рисунок 4А – Запись десятиминутного тренда глобальной и регионарной вентиляруемости: Переход с самостоятельного дыхания на ИВЛ. Синяя метка – самостоятельное дыхание.

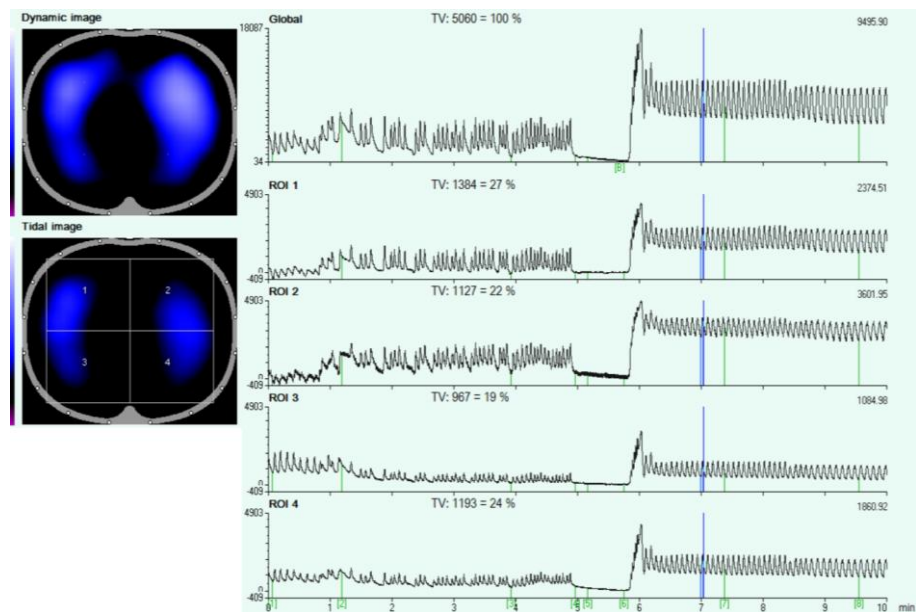


Рисунок 4Б – Запись десятиминутного тренда глобальной и регионарной вентиляруемости: Переход с самостоятельного дыхания на ИВЛ. Синяя метка – механический принудительный вдох

Пациенту был уставлен режим управления по давлению с уровнем ПДКВ 7 см вод.ст. На рисунке 4Б можно отметить три отличительные черты: значимое увеличение импеданса общей вентиляруемости (5060 против 2955 Ом), более

равномерное распределение и заметное увеличение импеданса фаз выдоха во всех квадрантах. Первое явление может быть связано с изменением биоэлектрических свойств легких в ответ на изменение биомеханики дыхания. Третье явление происходит из-за «остаточного» импеданса, соответствующего тому количеству воздуха, который задерживается в грудной полости при создаваемом уровне ПДКВ. Данный пример показывает, что при заданных параметрах ИВЛ не создается избыточная вентилируемость – аналог гиперинфляции; здесь отсутствует белое окрашивание в области какого либо квадранта на актуальном изображении одного из механических вдохов (синяя метка).

2.2.6 Влияние традиционного и защитного режимов искусственной вентиляции лёгких на локальный и системный воспалительный ответ

Для оценки влияния режимов ИВЛ на степень локального легочного и системного воспаления было выбрано 24 пациента. Распределение пациентов по группам традиционной и защитной ИВЛ проводилось с применением простой рандомизации, в каждой из которых оказалось по 12 пациентов. Все пациенты относились к группе высокого риска. В качестве биомаркеров воспаления были выбраны провоспалительные ИЛ-6, ИЛ-8 и противовоспалительный (ИЛ-10) интерлейкины. Исследование интерлейкинов проводилось на трех этапах: 15 минут после ВА и интубации трахеи; перед введением гепарина (10 -15 мин до ИК) и через 30 минут после окончания ИК. Оценка локального воспаления в лёгких и направленности реакции в сторону повреждения или в сторону его ограничения проводилась путем исследования уровней и соотношения ИЛ 6, ИЛ 8 и ИЛ 10, которые определялись в пробах смывов бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ). Для оценки тяжести исходного состояния лёгких пациентов определяли соотношение уровня провоспалительного ИЛ-8 в БАЛ к его уровню в сыворотке. Локальное воспаление в лёгких оценивалось с учетом активности системной воспалительной реакции, которая, в свою очередь, определялась по уровню и соотношению интерлейкинов в пробах центральной венозной крови.

Смыв БАЛ получали при помощи ФТБС из одного и того же участка бронхиального дерева. Исследование концентрации цитокинов в сыворотке и в БАЛ проводили на проточном цитометре BD FACSCanto II с использованием наборов Human Inflammation CBA(IL-6, IL-8, IL-10). Впоследствии был проведен анализ качественного (соотношение про- и противовоспалительных ИЛ) и количественного изменения концентраций упомянутых биомаркеров и межгрупповое сравнение.

2.3 Анестезиологическое обеспечение, мониторинг и особенности операций коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения

Накануне операции проводилась беседа с пациентом и оценка соматического статуса по системе Американского общества анестезиологов (ASA) и Московского научного общества анестезиологов реаниматологов. Анестезиологическое обеспечение осуществлялось по принятой в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» методике. С целью нивелирования влияния методов анестезии на функцию лёгких всем пациентам проводили один и тот же стандартизованный подход. Для премедикации использовали комбинацию диазепама, тримеперидина и хлоропирамина гидрохлорида; препараты вводили внутримышечно за 45 минут до подачи пациента в операционную. После установки периферического венозного катетера в него вводили 8 мг дексаметазона и 40 мг кваматела и начинали преинфузию 200 – 250 мл кристаллоидного раствора. Во время преинфузии выполняли катетеризацию артерии (лучевой/общей бедренной) для инвазивного мониторинга АД и взятия проб артериальной крови. За 5 - 10 мин до ВА проводили преоксигенацию при спонтанном дыхании пациента через лицевую маску. Для проведения ВА внутривенно вводили фентанил (1 - 3 мкг/кг), мидазолам (0,1 - 0,2 мг/кг), кетамин (0,6 - 0,8 мг/кг) или пропофол (1 - 2 мг/кг). С целью тотальной миорелаксации и облегчения оротрахеальной интубации использовали пиперкурония бромид (0,1

мг/кг). Поддержание проходимости дыхательных путей у всех пациентов обеспечивали эндотрахеальной трубкой с внутренним диаметром 7,5 – 8,5 мм и наличием глазка Мерфи. После ВА выполняли катетеризацию внутренней яремной вены трёхходовым центральным венозным катетером для мониторинга ЦВД, взятия проб венозной крови и проведения инфузионной терапии. Для поддержания анестезии проводили ингаляцию севофлурана (1 – 3 %об, газоток 1,0 – 1,5 л/мин) и комбинированное введение фентанила (постоянная инфузия 3 – 3,5 мкг/кг·час + болюсное введение 100 - 200 мкг перед наиболее травматичными этапами операции). Перед включением аппарата ИК дополнительно внутривенно вводили 200 мкг фентанила и 4 мг пиперкурония бромиды. Во время ИК ингаляцию севофлурана заменяли на инфузию пропофола из расчета 4 - 8 мг/кг*час. С целью поддержания диастолической функции сердца налаживали постоянную инфузию нитроглицерина в дозе 100 нг/кг*мин. Инфузионная терапия проводилась преимущественно кристаллоидными растворами (раствор Рингера, Плазма-лит, стерофундин изотонический) в темпе 6 - 10 мл/кг*час. Коллоидные растворы использовали только при отсутствии отягощенного аллергоанамнеза. С целью профилактики непреднамеренной гипотермии пациента укладывали на матрац с воздушным обогревом и проводили инфузию растворами, подогретыми до 37 ° С. За 5 - 10 мин до начала нейтрализации гепарина внутривенно вводили 20 мг кваматела и 8 мг дексаметазона.

Интраоперационный мониторинг включал в себя пятиканальную ЭКГ, пульсоксиметрию, инвазивное измерение АД и ЦВД, капнографию, двухканальную термометрию (носо- или орофарингеальная и температура в мочевом пузыре), анализ газового состава и кислотно-щелочного состояния (КЩС) артериальной и смешанной венозной крови и биомеханику дыхания (ПВД, давление плато, ПДКВ, динамическая торакопульмональная податливость, аэродинамическое сопротивление дыхательных путей). Для контроля диуреза выполняли катетеризацию мочевого пузыря катетером Фолея со встроенным термодатчиком. Мониторинг вентиляции и гемодинамики осуществляли аппаратами Dräger Primus (Германия) и Datex Ohmeda (США). При выполнении

анализа газов и КЩС крови использовался газоанализатор Radiometer ABL 500 (Дания).

Все ОКШ проходили по стандартизованной методике. После кожного разреза и полной продольной срединной стернотомии хирурги приступали к выделению сосудов для шунтирования коронарных артерий. В качестве материала для шунтирования у всех пациентов использовали одну ВГА и одну аутовену. При возникновении выраженного хирургического дискомфорта от ИВЛ на этапе выделения ВГА анестезиологи уменьшали ДО на 15%, ПДКВ - на 1-2 см вод.ст., а ЧД увеличивали для восполнения минутного объёма вентиляции (МОВ). В случаях непреднамеренного вскрытия плевральных полостей на этапе стернотомии или выделения ВГА производилось их дренирование. В конце выделения ВГА, перед ее пережатием, создавали системную гипокоагуляцию посредством внутривенного введения гепарина в дозе 3 мг /кг (активированное время свертывания не менее 420 с). После вскрытия перикарда хирурги приступали к ревизии коронарного русла, мобилизации сердца и аорты, и канюляции аорты и полых вен. С целью сохранения крови пациента и создания гемодилуции для проведения ИК выполняли эксфузию 300 - 500 мл крови из правого предсердия только после предварительного внутривенного введения 500 мл раствора сукцинированного желатина (гелофузина) или любого сбалансированного кристаллоидного раствора и канюляции аорты. Подключение к аппарату ИК проводилось по схеме «аорта – верхняя полая вена – нижняя полая вена». Заправочный объём аппарата ИК состоял из 400 мл раствора гелофузина и 400 мл раствора рингера. Искусственное кровообращение осуществлялось в нормотермическом режиме со 100% производительностью и расчетным перфузионным индексом 2,5 л/мин/м². Целевые значения гематокрита при гемодилуции – 24 – 27%. Для мониторинга контроля качества перфузии анестезиологи и перфузиологи наблюдали за средним АД (стремились поддерживать на уровне не менее 60 мм рт.ст.). Для выполнения шунтирования на работающем сердце хирурги использовали специальные устройства для позиционирования сердца и иммобилизации области миокарда, в которой

пролегает целевая артерия. По окончании всех анастомозов хирургии проводили их ревизию и давали команду к нейтрализации гепарина.

2.4 Методы статистического анализа

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью статистического пакета Statistica for Windows (версия 12.0) и программы статистического анализа BioStat Pro for Windows (версия 5.9.8.5/Core v5.9.33 2015 год). Использовались следующие модули: методы элементарной статистики (для определения основных параметров распределения переменных и проверки их на соответствие нормальному закону распределения), сравнительный анализ. При анализе полученных цифровых данных использовались методы параметрической (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и непараметрической статистики: критерий χ^2 , U-критерий Манна-Уитни для сравнительного анализа несвязанных совокупностей, критерий Вилкоксона для сравнительного анализа связанных совокупностей (при количестве групп более двух - с поправкой Бонферрони), критерии множественного сравнения (Фридмана). Метод ANOVA был выбран исходя из того, что он не требует проверки нормальности распределения и может применяться при анализе как связанных, так и несвязанных переменных. В случаях неправильного распределения и использовалось исключение выскакивающих переменных находящихся за границей 75% перцентиля (3 квартала). При правильном распределении переменных количественные показатели отображены в виде $M \pm \sigma$, где M отображает среднее значение, σ - среднеквадратичное отклонение, а при неправильном распределении - указана медиана, 25-й и 75-й квартили, максимальное и минимальное значения.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты ретроспективной фазы

При анализе архивных историй болезней упомянутые выше факторы риска НОФЛ и ПЛО были обнаружены у 56 из 80 (70%) пациентов. Зарегистрировано 18 пациентов лишь с одним фактором риска, что составило 22,5% от общего объема выборки, у 26 (32,5%) пациентов было два фактора риска, у 12 (15%) пациентов было три фактора риска. Все обнаруженные факторы риска, их степени выраженности и количество пациентов с тем или иным фактором представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Количество пациентов с одним, двумя и тремя факторами риска

Фактор риска/Степень выраженности	Один фактор	Два фактора	Три фактора	Всего
ХОБЛ 1	3	2	1	6
ХОБЛ 2	2	1	1	4
ХОБЛ 3	1	0	0	1
Рестриктивные болезни легких с ДН 1 степени	1	1	0	2
Рестриктивные болезни легких с ДН 2 степени	1	0	0	1
Ожирение 1	2	1	3	6
Ожирение 2	2	1	2	5
ИКЧ < 10 пачка-лет	1	1	1	3
ИКЧ > 10 пачка-лет	0	5	1	6
СОАГС легкой степени	0	1	0	1
СОАГС умеренной степени	0	1	0	1
Незначительное нарушение носового дыхания	1	0	0	1
Выраженное нарушение носового дыхания	0	1	0	1
SpO ₂ < 94%	1	3	1	5
ОФВ ₁ 80 - 70 %	1	4	1	6
ОФВ ₁ 69 - 50%	0	1	0	1
Рентгенологические признаки патологий лёгких	2	3	1	6
Итого	18	26	12	56

В первой колонке перечислены все варианты выраженности факторов риска. Во второй колонке представлено количество пациентов с одним фактором (указанным в первой колонке), в третьей и четвертой колонках – количество пациентов с наличием еще одного или двух факторов (помимо указанного в первой колонке). После анализа этих данные было сформировано 4 категории пациентов (см. рисунок 5):

1- Пациенты без факторов риска – 24 пациента

2- Пациенты с одним фактором незначительной выраженности (ХОБЛ₁, рестриктивные заболевания легких ДН 1 степени, ожирение 1 степени, ИКЧ < 10, СОАГС легкой степени, значительное нарушение носового дыхания, ОФВ₁ 80 - 70 %) – 9 пациентов

3- Пациенты с одним фактором значительной выраженности (ХОБЛ 2, ХОБЛ 3, рестриктивные заболевания легких ДН 2 степени, ожирение 2 степени, ИКЧ > 10, СОАГС умеренной степени, незначительное нарушение носового дыхания, ОФВ₁ 69 – 50, SpO₂ < 94%) – 9 пациентов

4- Пациенты с сочетанием факторов риска – 38 пациентов

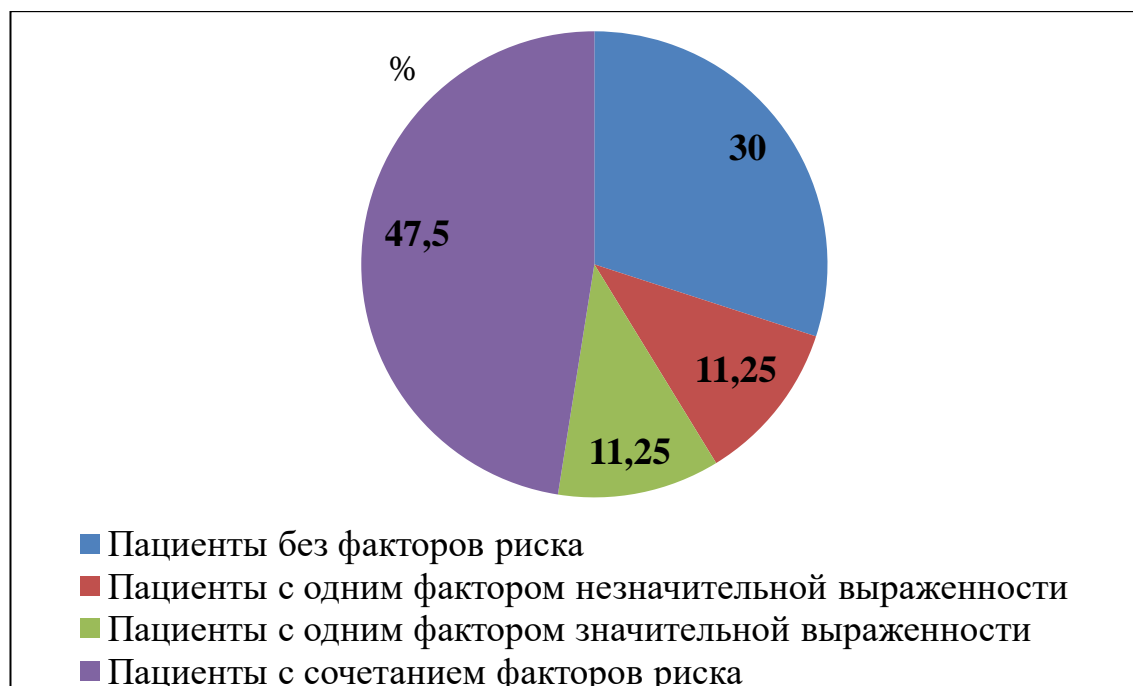


Рисунок 5 – Распределение пациентам по категориям выраженности факторов риска

При создании системы распределения пациентов было создано две группы пациентов: группа высокого риска (ВР) и группа низкого риска (НР) развития НОФЛ и ПЛО. Было предположено, что в группу НР следует отнести пациентов 1 и 2 категории выраженности, а в группу ВР – 3 и 4 категории. Итак, 33 пациента (41,25%) были распределены в группу НР, а 47 (58,75%) – в группу ВР.

Анализ течения послеоперационного периода преподнёс следующие результаты. При сравнении временных послеоперационных показателей между группами высокого и низкого риска оказалось, что отличие в длительности ИВЛ после операции носит характер тенденции – в группе ВР среднее время составило $8,6 \pm 2,1$ ч против $7,8 \pm 3,3$ ч в группе НР, $P=0,07$. Длительность пребывания в ОРИТ достоверно не отличалась. Значения этих показателей указаны в таблице 4.

Таблица 4 – Послеоперационные показатели у пациентов высокого и низкого риска послеоперационных лёгочных осложнений ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа низкого риска лёгочных осложнений N = 33	Группа высокого риска лёгочных осложнений N = 47	P
Длительность ИВЛ, ч	$7,8 \pm 3,3$	$8,6 \pm 2,1$	0,07
Пребывание в ОРИТ, сут	$1,5 \pm 0,28$	$1,16 \pm 0,21$	0,16
Примечание	Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение P – уровень статистической достоверности		

В каждой из обследованных историй болезней обнаружилось только по одному из вариантов ПЛО (см. таблица 5). Общее число осложнений в группе ВР превышало число в группе НР - 29,79% (14 пациентов) в группе ВР против 9,1% (3 пациента) НР; $P=0,0004$.

Таблица 5 – Послеоперационные лёгочные осложнения у пациентов ретроспективного исследования

Осложнение	Группа низкого риска лёгочных осложнений N = 33	Группа высокого риска лёгочных осложнений N = 47	P
Нет осложнений	30 (90,9%)	33 (70,21%)	0,0004
НОФЛ	1 (3,03%)	7 (14,89%)	0,0058
Ателектазы	1 (3,03%)	3 (6,38%)	0,42
Пневмония	0 (0%)	1 (2,12%)	0,42
Обострение ХОБЛ	0 (0%)	3(6,38%)	0,025
Пневмоторакс	1 (3,03%)	0 (0%)	0,2
Примечание	Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение P – уровень статистической достоверности		

Самым частым осложнением в группе ВР было нарушение ОФЛ, которое зарегистрировано у 7 пациентов, что составило 14,89% против 3,03% в группе НР; $p=0,0058$. В группе ВР обнаружено 3 случая послеоперационных ателектазов, что составило 6,38%, тогда как в группе 1 случай - 3,03%, однако отличия были статистически не достоверны – $p=0,42$. В группе ВР, в которую распределены пациенты с умеренным и тяжелым ХОБЛ и с сочетанными факторами риска, обострение ХОБЛ было диагностировано у 3 пациентов, что составило 6,38%, а в группе НР осложнение не обнаружено вообще. Отличия были статистически достоверными – $p=0,025$.

На основании полученных результатов – тенденции к увеличению продолжительности ИВЛ в послеоперационном периоде и достоверно большем числе ПЛО, в том числе НОФЛ и обострений ХОБЛ, в группе ВР – было решено использовать такую систему распределения пациентов в группы риска в проспективной фазе исследования.

3.2 Результаты проспективных исследований

3.2.1 Результат изучения дыхательных объёмов и распределения вентилируемости лёгких в зависимости от положения тела

В положении стоя/сидя объём спокойного вдоха, как у здоровых добровольцев, так и у пациентов не превышал 500 мл. Среднее значение объёма глубокого вдоха у здоровых в положении стоя составило 3890 мл, тогда как у пациентов в положении сидя – 3322 мл; $p=0,035$ (см. рисунок 6). Среднее значение объёма у здоровых добровольцев в положении лёжа на спине составило 3680 мл, тогда как у пациентов – 2889 мл; $p=0,029$.

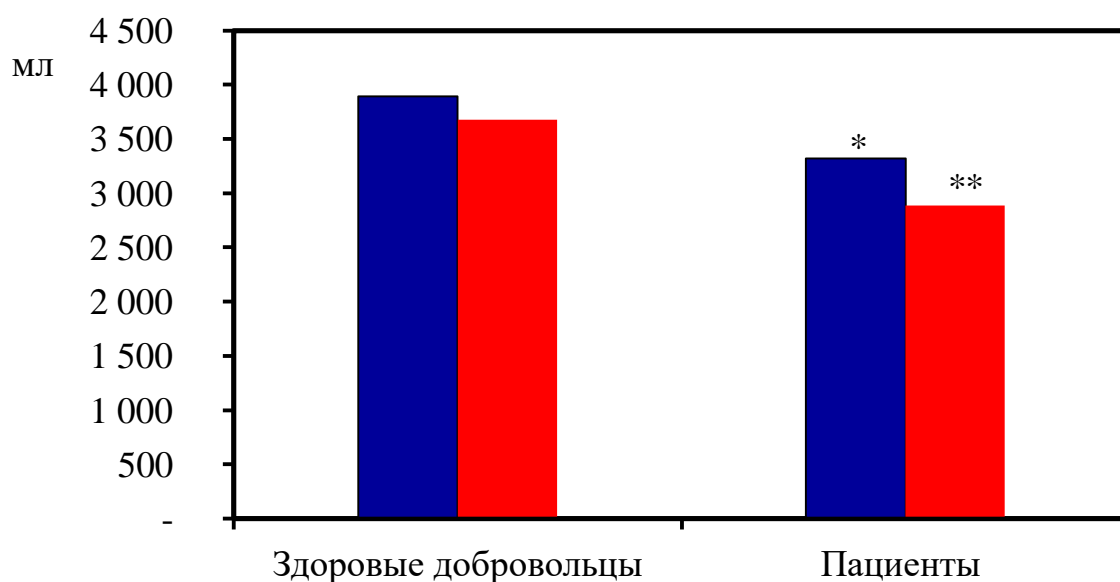


Рисунок 6 – Объём максимального глубокого вдоха в положении стоя/сидя и лёжа на спине: синим цветом обозначено положение стоя/сидя; красным цветом – положение лёжа на спине; * – $p<0,05$, сравнение со здоровыми; ** – $p<0,05$, сравнение со здоровыми

Под данным ЭИТЛ общая вентилируемость лёгких достоверно снижалась у 2 из 10 добровольцев (20%) и у 8 из 25 пациентов (32%); $P<0,05$ в обеих группах. Пример снижения вентилируемости у пациента Г-н с ВР (ожирение 2 ст., курение) показан на рисунках 7А и 7Б. Вентилируемость в обоих положениях

тела перераспределена в дорзальные отделы лёгких (3 и 4 квадранты), а в положении лёжа на спине становится меньше.

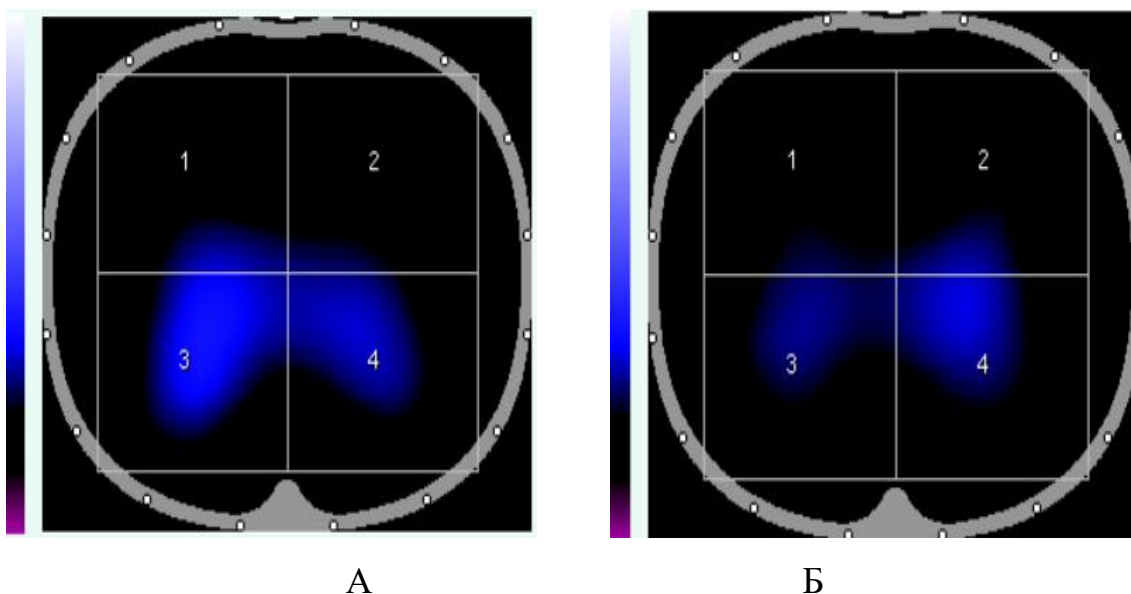


Рисунок 7 - Общая и регионарная вентилируемость при изменении положения тела: А – положение сидя; Б – положение лежа на спине.

3.2.2 Результат сравнения режимов искусственной вентиляции лёгких

При анализе показателей биомеханики дыхания при ИВЛ между группами ВР на всех этапах наблюдения обнаружены отличия по ПИД, ПДКВ и динамической торакопульмональной податливости. После ВА ПИД в группе ВР-ЗВЛ было меньше, чем в группе ВР-ТВЛ и в среднем составило $14,2 \pm 3,9$ см вод.ст. и $18,4 \pm 3,4$ см вод.ст., соответственно; достоверность отличий $P < 0,002$ (см. рисунок 8). Перед началом основного этапа динамики роста или снижения ПИД не отмечалось, средние показатели и стандартные отклонения составили $14,3 \pm 3,8$ см вод.ст. и $18,6 \pm 3,8$ см вод.ст.; достоверность межгрупповых отличий также сохранялась ($P < 0,002$). На третьем этапе наблюдения выявлен рост давления в группе ТВЛ по сравнению с группой ЗВЛ, $19,4 \pm 3,4$ см вод.ст. против $14,4 \pm 3,9$ см вод.ст.; $p < 0,002$.

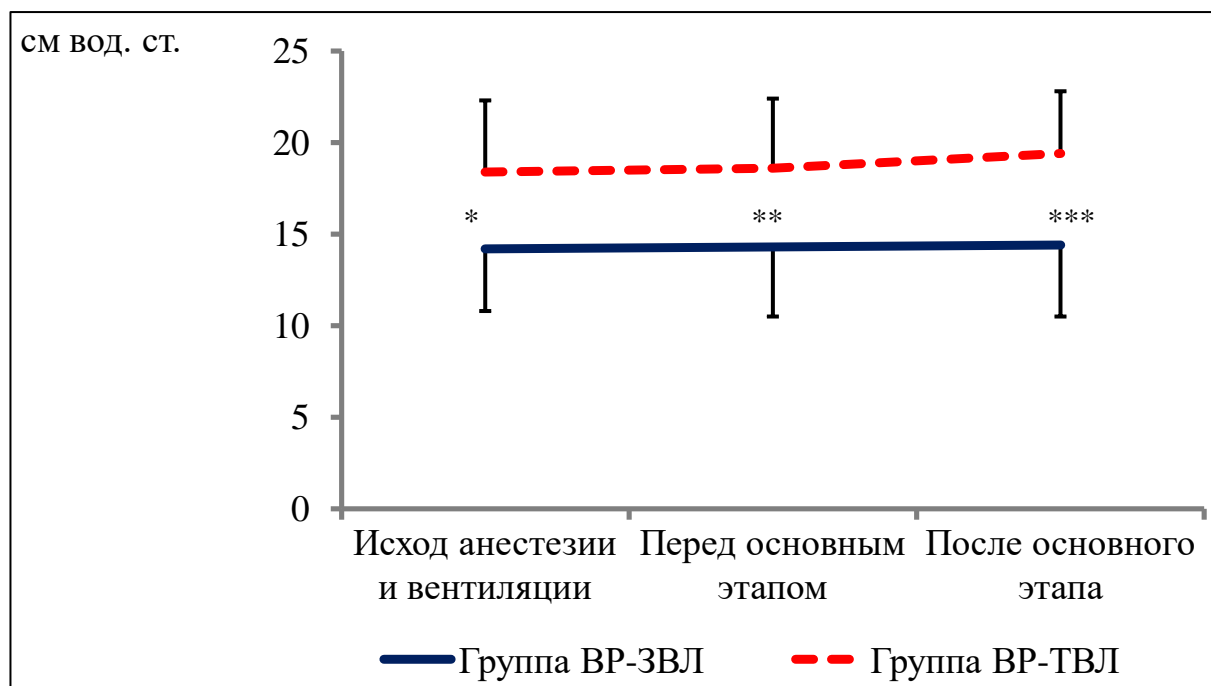


Рисунок 8 – Динамика пикового инспираторного давления в дыхательных путях в группах высокого риска лёгочных осложнений: * – межгрупповые отличия на 1 этапе, $P < 0,002$; ** – межгрупповые отличия на 2 этапе, $P < 0,002$; *** – межгрупповые отличия на 3 этапе, $P < 0,002$; усами обозначены границы стандартного отклонения в плюс или минус (во избежание наложения)

У пациентов с ВР среднее значение ПДКВ в группе VR-ЗВЛ в исходе составило $6,4 \pm 1,6$ см вод. ст., перед переходом на ИК – $6,2 \pm 1,5$ см вод. ст. и после окончания ИК – $6,7 \pm 1,5$ см вод. ст., тогда как в группе VR-ТВЛ – $3,8 \pm 1,9$ см вод. ст., $4,5 \pm 0,4$ см вод. ст., и $4,7 \pm 0,3$ см вод. ст., соответственно. Динамика ПДКВ и достоверность отличий показаны на рисунке 9. На всех этапах наблюдения ПДКВ было достоверно выше в группе VR-ЗВЛ.

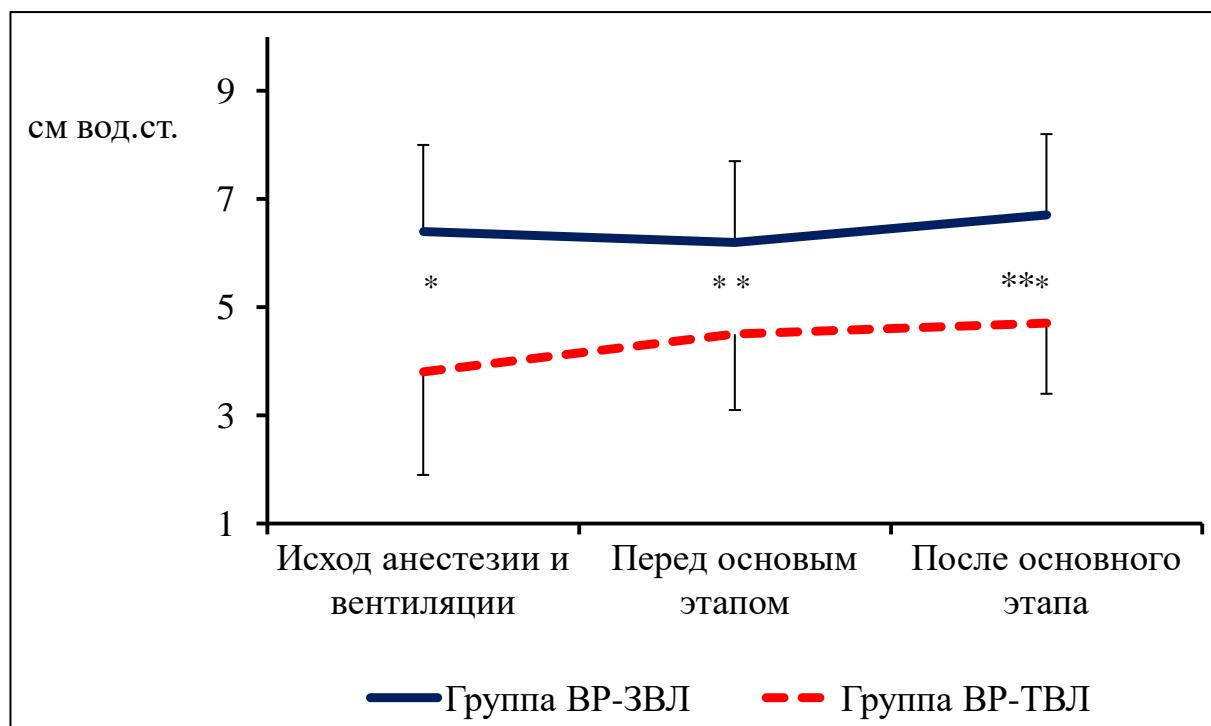


Рисунок 9 – Уровень ПДКВ в группах высокого риска лёгочных осложнений: * – межгрупповые отличия на первом этапе, $p < 0,05$; ** – на втором этапе, $p < 0,05$; *** – на третьем этапе, $p < 0,05$; усами обозначены границы стандартного отклонения в плюс или минус (во избежание наложения)

На фоне таких уровней ПИД, ПДКВ и соответствующего им вентиляционного давления и других установленных параметров вентиляции (ЧД, соотношение вдох : выдох) торакопульмональная податливость в группах ВР на всех этапах наблюдения была выше при проведении ЗВЛ, чем при ТВЛ (см. рисунок 10). В исходе была достоверно выше в группе ВР-ЗВЛ и составила $66 \pm 6,2$ мл/см вод. ст., тогда как в группе ВР-ТВЛ - $55,3 \pm 9,1$ мл/см вод. ст.; $P=0,0004$. На втором этапе виден незначительный рост податливости в группе ТВЛ при незначительном снижении показателя в группе ЗВЛ. Тем не менее, при использовании защитного режима податливость была достоверно более высокой - $63,4 \pm 5,92$ мл/см вод.ст в группе ВР-ЗВЛ против $56,7 \pm 7,1$ мл/см вод. ст. в группе ВР-ТВЛ; $p=0,0038$. После окончания основного этапа наблюдалось увеличение податливости в группе ВР-ЗВЛ до $67 \pm 4,6$ мл/см вод. ст. при незначительном

увеличении показателя до $57,4 \pm 5,2$ мл/см вод. ст. в группе ВР-ТВЛ; отличия также были статистически достоверны - $p < 0,0001$.

При выполнении ММА ПИД не превышало 25 см вод.ст., а ПДКВ 12 см вод. ст. ни у одного пациента.

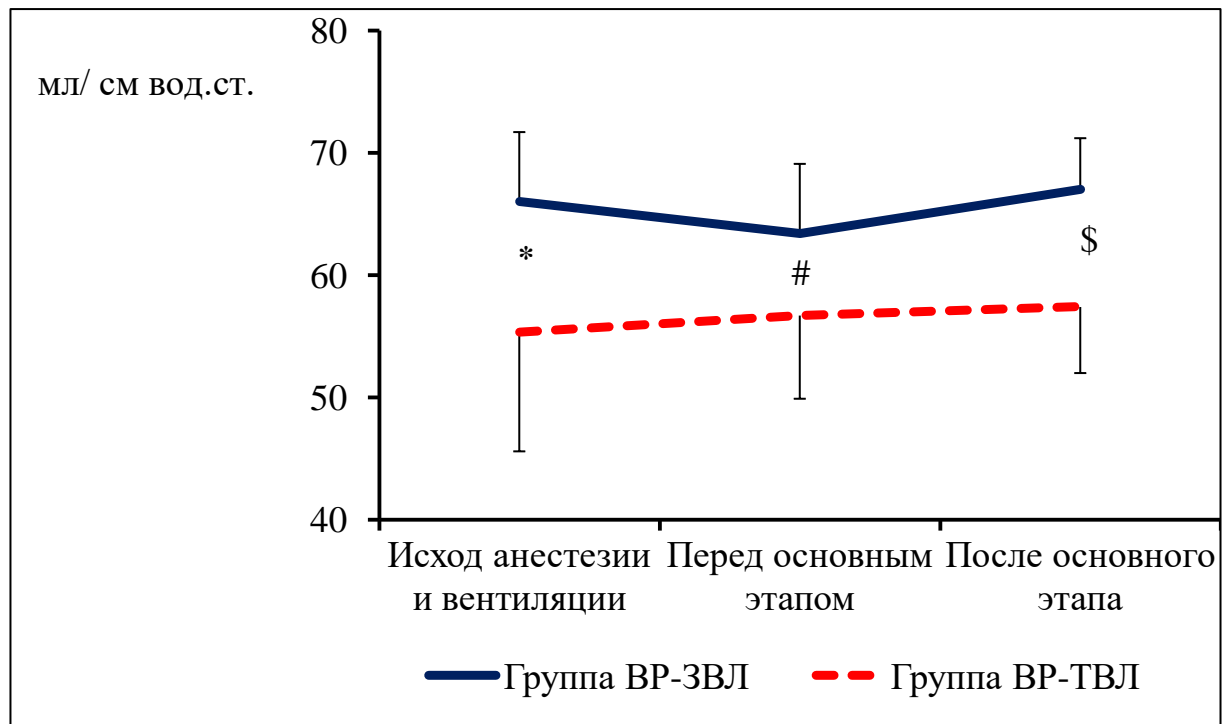


Рисунок 10 – Динамическая торакопульмональная податливость в группах высокого риска лёгочных осложнений: * - межгрупповые отличия на первом этапе, $p < 0,05$; # - на втором этапе, $p < 0,005$; \$ - на третьем этапе, $p < 0,0001$; усами обозначены границы стандартного отклонения в плюс или минус (во избежание наложения)

Между группами НР были обнаружены отличия по ПИД только после окончания основного этапа (см. рисунок 11). В группе ВР-ЗВЛ перед основным этапом ПИД незначительно увеличилось до $14,7 \pm 3,6$ см вод. ст. и не отличалось от давления в группе ВР-ТВЛ ($17,1 \pm 3,4$ см вод. ст.); $p = 0,061$. После окончания основного этапа ПИД в группе ВР-ЗВЛ было на уровне $14,4 \pm 3,3$ см вод. ст., что на 4,1 см вод. ст. меньше чем, в группе ВР-ТВЛ; при значении достоверности $p = 0,042$.

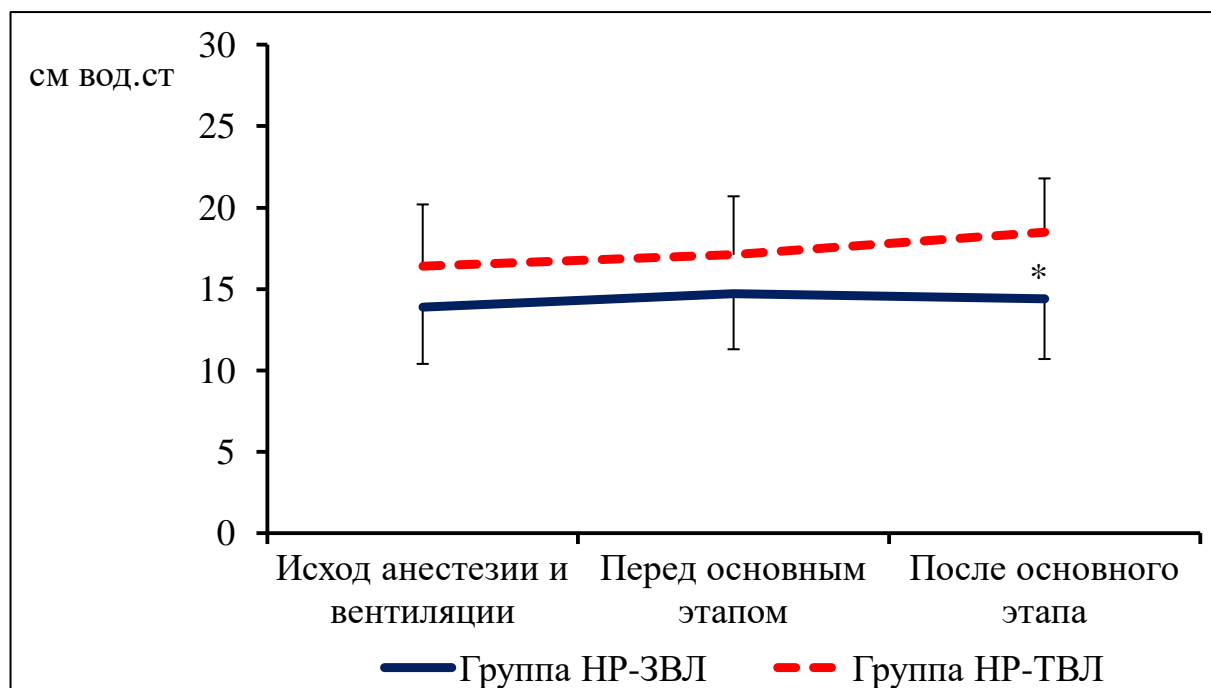


Рисунок 11 – Пиковое инспираторное давление в дыхательных путях в группах низкого риска лёгочных осложнений: * - межгрупповые отличия, $p < 0,05$; усами обозначены границы стандартного отклонения в плюс или минус (во избежание наложения)

Конечно-экспираторное давление подобно группам ВР было выше в при ЗВЛ, однако достоверные отличия наблюдались не на всех этапах (рисунок 12). В исходе среднее значение уровня ПДКВ в группах ВР-ЗВЛ и ВР-TVЛ соответственно составило $5,0 \pm 1,1$ см вод. ст. и $4,2 \pm 0,9$ см вод. ст., но разница ($0,8$ см вод. ст.) - была недостоверной – $p=0,0715$. До начала основного этапа динамических изменений не произошло: в группе ВР-ЗВЛ ПДКВ выше на $0,9$ см вод. ст., но разница была не достоверна – $p=0,061$. Однако, после окончания основного этапа операции появлялась достоверная разница – в группе защитной вентиляции ПДКВ увеличилось до $5,9 \pm 1,1$ см вод. ст., что на $1,4$ см вод. ст. больше такового при проведении традиционной вентиляции ($P=0,042$).

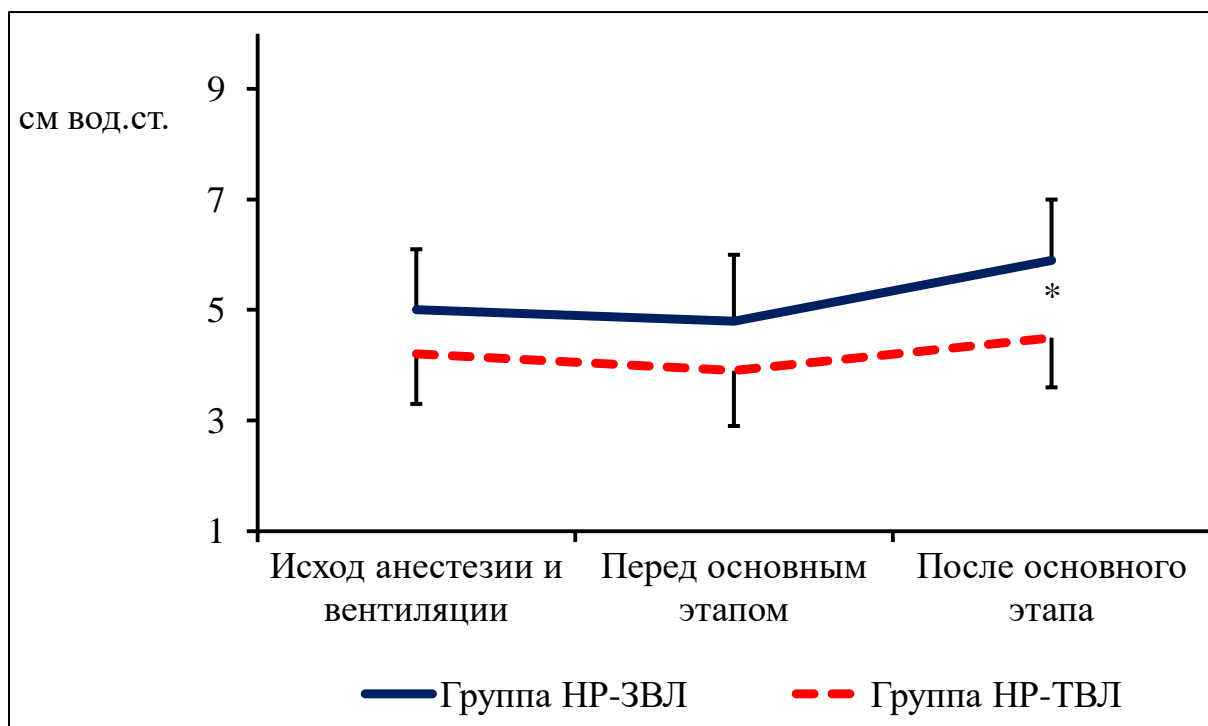


Рисунок 12 – Уровень ПДКВ в группах низкого риска лёгочных осложнений: * - межгрупповые отличия на 3 этапе; $p < 0,05$; усами обозначены границы стандартного отклонения в плюс или минус (во избежание наложения)

Проведение ИВЛ в группах НР с показанным выше пиковым инспираторным и конечно-экспираторным давлением, не способствовало появлению столь явных отличий в динамической торакопульмональной податливости, как между группами ВР. На графике, представленном на рисунке 13 видно, что на первом этапе средние значения податливости составили $68,1 \pm 6,1$ мл/см вод.ст. в группе НР-3ВЛ, тогда как при традиционной вентиляции – $63,4 \pm 7,1$ мл/см вод.ст.; отличия были статистически не значимы – $P=0,081$. Перед ИК наблюдалась тенденция к незначительному снижению податливости до $66,5 \pm 4,9$ мл/см вод.ст. в группе НР-3ВЛ и до $60,9 \pm 5,5$ мл/см вод.ст. в группе НР-ТВЛ, разница была статистически не значима – $p=0,064$. Достоверная разница была обнаружена только на третьем этапе при продолжающемся снижении податливости до $57,8 \pm 5,2$ мл/см вод.ст. в группе НР-ТВЛ, тогда как при защитном режиме показатель составил $67,4 \pm 4,6$ мл/см вод.ст.; $p=0,036$.

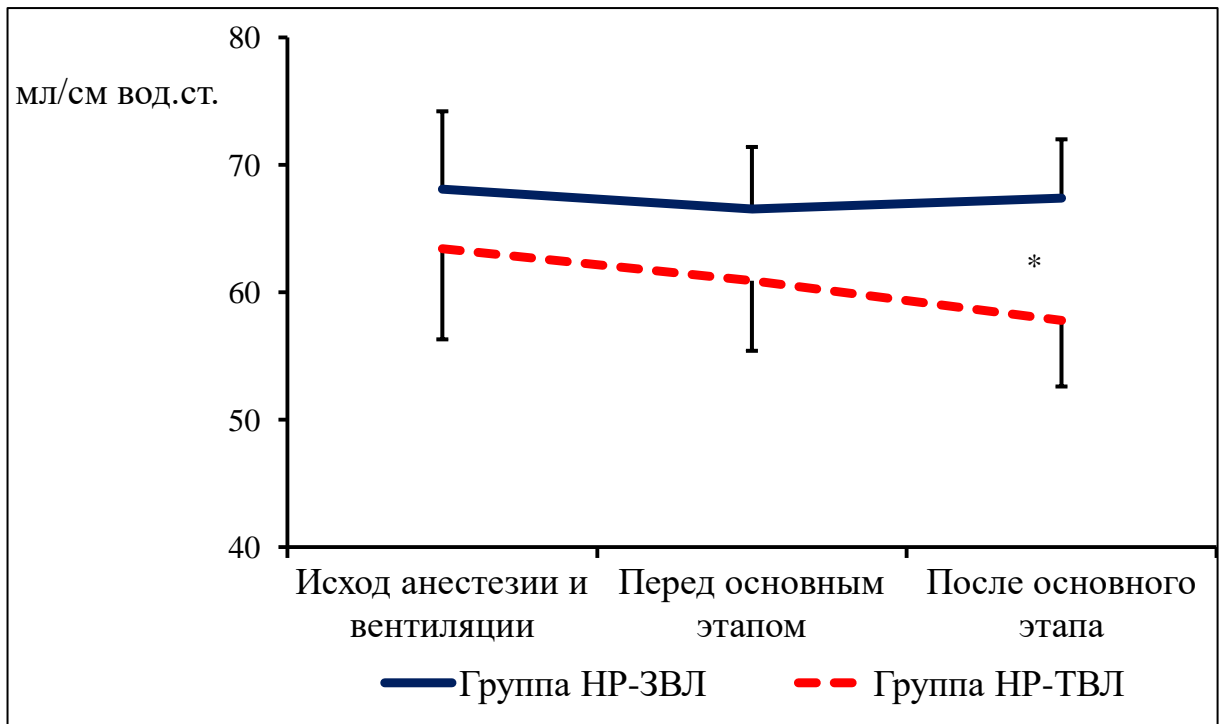


Рисунок 13 – Динамическая торакопульмональная податливость в группах низкого риска лёгочных осложнений: * - межгрупповые отличия на 3 этапе, $p < 0,05$; усами обозначены границы стандартного отклонения в плюс или минус (во избежание наложения)

При сравнении показателя оксигенирующей функции лёгких, соотношения P_{aO_2}/F_iO_2 (соотношение P/F), на этапах наблюдения получились следующие результаты. Средние значения и стандартные отклонения показателя в группах с высоким и низким риском лёгочных осложнений на соответствующих этапах указаны в таблицах 6 и 7. После начала ИВЛ достоверных отличий между группами ВР не было: в группе ВР-ЗВЛ показатель составил 350 ± 70 , в группе ВР-ТВЛ - 331 ± 90 ; значение $p > 0,05$ (таблица 6). До начала основного этапа соотношение P/F было на 40 единиц больше в группе ВР-ЗВЛ (362 ± 71 против 322 ± 84 в группе ВР-ТВЛ; $p = 0,043$). После основного этапа в группе ВР-ЗВЛ появилась тенденция к росту соотношения P_{aO_2}/F_iO_2 до 393 по отношению к исходному значению (393 ± 91 против 362 ± 71 ; $P = 0,08$) и было достоверно выше, чем в группе традиционной вентиляции (393 ± 91 против 321 ± 87 ; $P = 0,02$).

Таблица 6 – Динамика соотношения P/F в группах с высоким риском лёгочных осложнений ($M \pm \sigma$)

Этапы	Группа ВР-ЗВЛ N = 40	Группа ВР-ТВЛ N = 40	P
Исход анестезии и вентиляции	350 ± 70	331 ± 90	P=0,076
Перед основным этапом	362 ± 71	322 ± 84	P=0,043
После основного этапа	393 ± 91	321 ± 87	P=0,02
Примечания	Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение P – уровень статистической достоверности		

При проведении вентиляции пациентам с НР соотношение PaO_2/F_iO_2 после индукции анестезии при ЗВЛ составило 431 ± 29 , а при ТВЛ - 452 ± 81 ; разница была статистически не значимой ($P > 0,05$) (см. таблица 7). Ко второму этапу был незначительный рост PaO_2/F_iO_2 до 455 ± 82 в группе защитной вентиляции и снижение до 415 ± 86 в группе традиционной вентиляции; при статистически значимой разнице между группами ($P=0,049$) на этом этапе артериальная оксигенация была выше в группе ВР-ЗВЛ. После окончания основного этапа соотношение P/F уменьшился с 455 ± 82 до 409 ± 96 в группе НР-ЗВЛ и с 415 ± 86 до 405 ± 94 в группе НР-ТВЛ, разница была статистически не значима ($P > 0,05$) и оба значения оставались в пределах нормальных значений.

Таблица 7 – Соотношение P/F в группах с низким риском лёгочных осложнений ($M \pm \sigma$)

Этапы	Группа НР-ЗВЛ N = 45	Группа НР-ТВЛ N = 45	P
Исход анестезии и вентиляции	431 ± 29	452 ± 81	P>0,05
Перед основным этапом	455 ± 82	415 ± 86	P=0,049
После основного этапа	409 ± 96	405 ± 94	P>0,05
Примечания	Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение P – уровень статистической достоверности		

Кроме анализа количественных отличий в артериальной оксигенации была проведена оценка качественных отличий следующим способом. Для этого было необходимо определить количество пациентов с относительно стабильной артериальной оксигенации, то есть без ОПЛ. В качестве критерия отбора таких пациентов было принято отношение P_aO_2/F_iO_2 более 300. В группах ВР-ЗВЛ и ВР-ТВЛ на первом этапе наблюдения показатель соответственно составил 70% и 72,5%, на втором – 82,5% и 52,5%, на третьем – 80% и 55%. На втором и третьем этапах наблюдения отсутствие значительного снижения оксигенации наблюдалось значительно чаще в группе ВР-ЗВЛ. Графическое изображение этапных изменений и межгрупповых отличий показаны на рисунке 14.

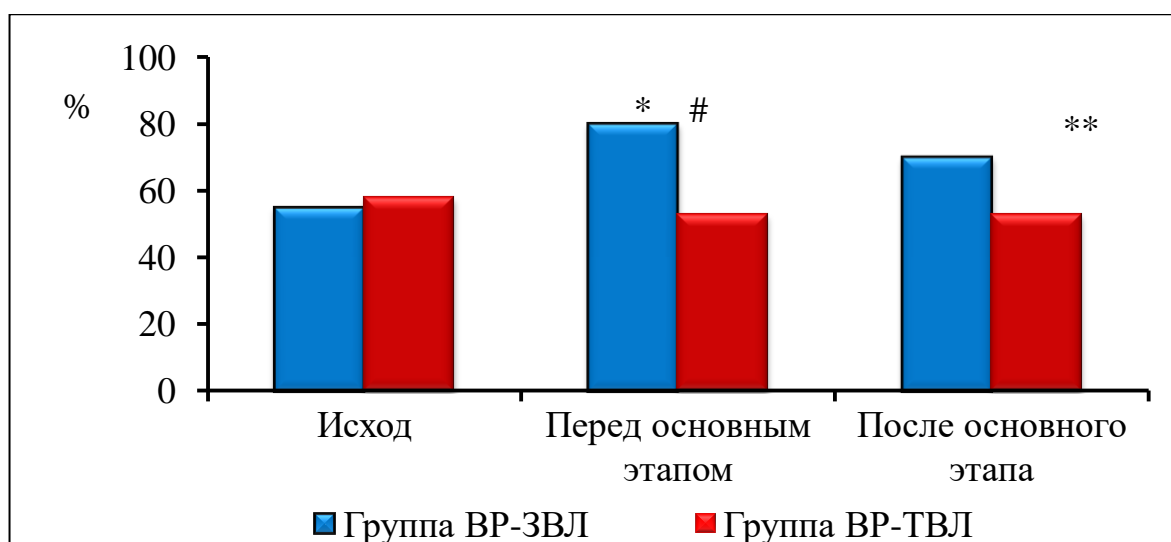


Рисунок 14 – Доля пациентов с соотношением $P/F > 300$ в группах высокого риска лёгочных осложнений: * - сравнение с начальным этапом в группе ВР-ЗВЛ; $p < 0,05$; # - сравнение между группами на 2 этапе; $p < 0,05$; ** - сравнение между группами на 3 этапе; $p < 0,05$

Между группами низкого риска обнаружены статистически значимые отличия перед началом основного этапа, тогда как в исходе и после основного этапа значительных отличий не выявлено (см. рисунок 15). Доля пациентов с $P_aO_2/F_iO_2 > 300$ в группах НР-ЗВЛ и НР-ТВЛ на первом этапе наблюдения составила 84,4% и 95,5% ($p < 0,05$), на втором - 91,1% и 88,2% ($p > 0,05$), на третьем – 86,6% и 82% ($p > 0,05$) соответственно.

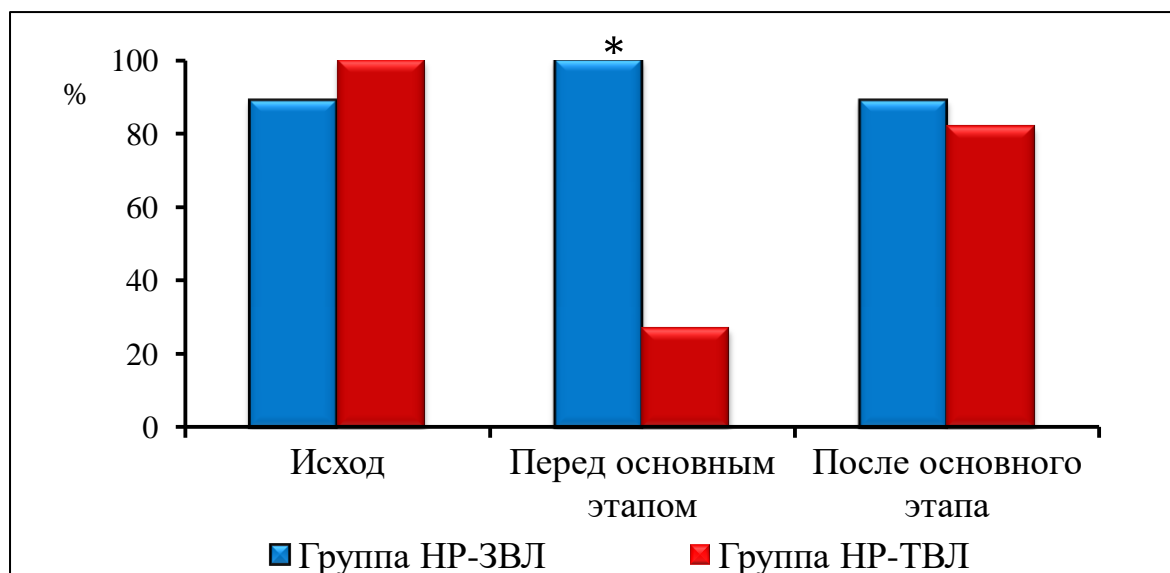


Рисунок 15 – Доля пациентов с соотношением P/F > 300 в группах низкого риска лёгочных осложнений: * - уровень достоверности отличий между группами, $p < 0,05$

При анализе динамики расчетной ФВШ были обнаружены отличия в характере изменения между этапами и на этапах между группами ВР показали. В группе ВР-ЗВЛ ФВШ в исходе, до и после основного этапа соответственно составила $12,27 \pm 4,8 \%$, $8,13 \pm 4,4 \%$ и $8,24 \pm 3,41 \%$, тогда как в группе ВР-ТВЛ – $12,4 \pm 5,3 \%$, $11,96 \pm 2,39 \%$ и $12,97 \pm 3,85 \%$. В группе ВР-ЗВЛ отмечено снижение ФВШ с $12,27 \pm 4,8\%$ до $8,13 \pm 4,4\%$ перед основным этапом ($p=0,051$) (см. рисунок 16). До и после основного этапа операции шунтирование было ниже в группе ВР-ЗВЛ, чем в группе ВР-ТВЛ ($p=0,051$).

При наличии НР осложнений среднее значение ФВШ в группе НР-ЗВЛ в исходе, до и после основного этапа составили $9,8 \pm 2,38\%$, $7,3 \pm 1,2\%$ и $6,1 \pm 2,85\%$, соответственно, а в группе НР-ТВЛ – $10,6 \pm 1,84\%$, $9,8 \pm 2,18\%$ и $7,9 \pm 1,96\%$, соответственно. На рисунке 17 показано изменение ФВШ в группе НР-ЗВЛ – снижение с $9,8\%$ до $6,1\%$ ($P < 0,05$).

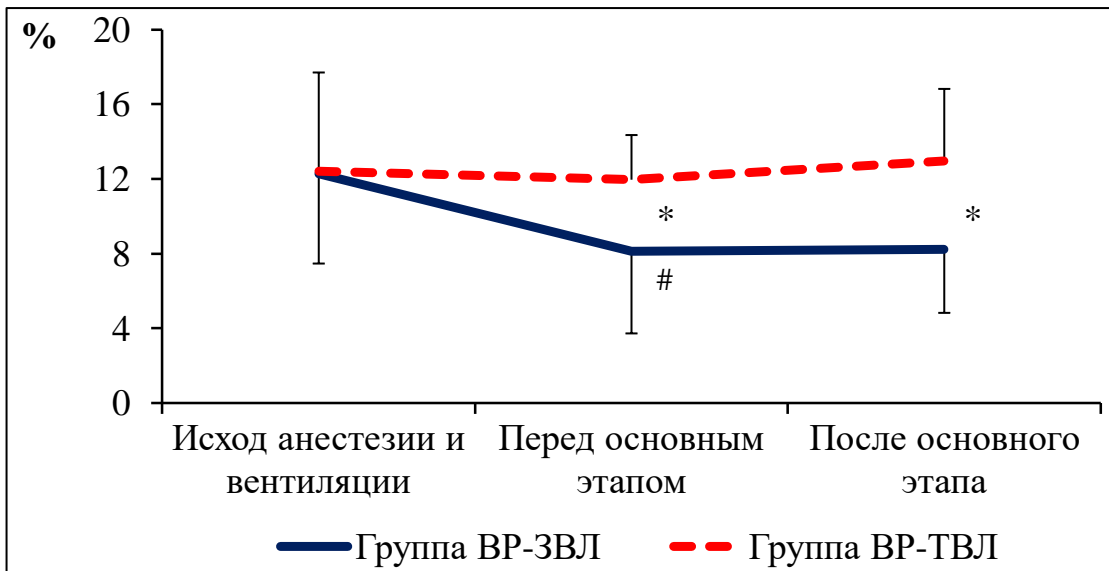


Рисунок 16 – Фракция внутрилёгочного шунтирования в группах высокого риска лёгочных осложнений: * - сравнение между группами на этапах 2 и 3; $p > 0,05$; # - сравнение 1 и 2 этапа в группе VR-ЗВЛ; $p > 0,05$; усами обозначены границы стандартного отклонения в плюс или минус (во избежание наложения)

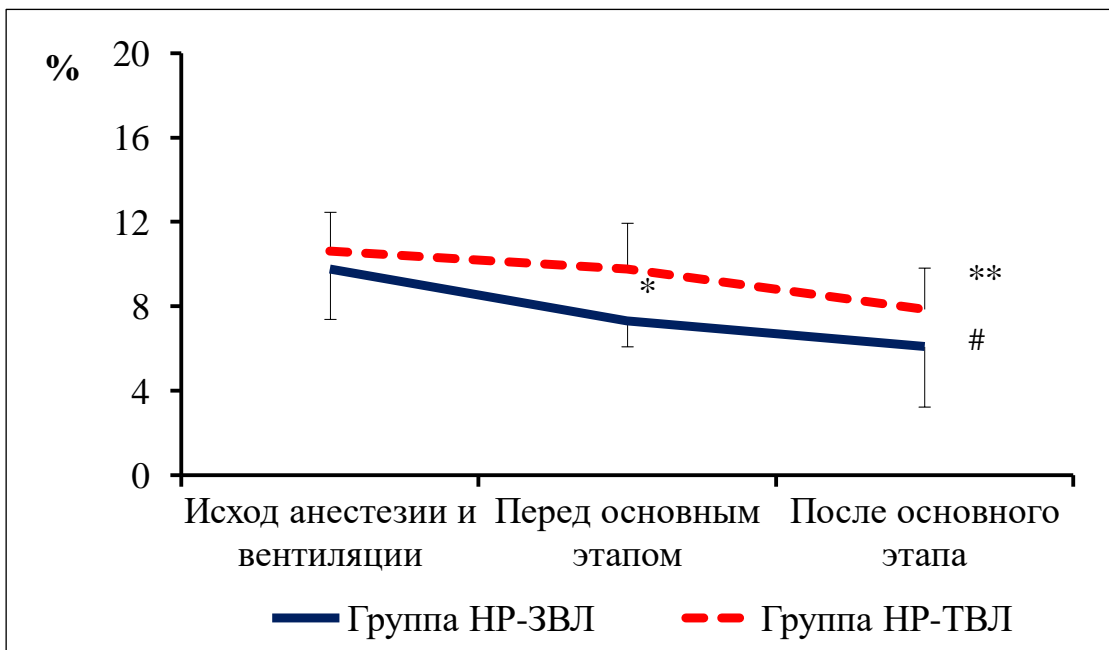


Рисунок 17 – Фракция внутрилёгочного шунтирования в группах низкого риска лёгочных осложнений: * - отличие между группами на 2 этапе, $p < 0,05$; ** – отличие между группами на 3 этапе, $p < 0,05$; # – сравнение с 1 этапом в группе NR-ЗВЛ, $p < 0,05$; усами обозначены границы стандартного отклонения в плюс или минус (во избежание наложения)

Значительных достоверных интраоперационных отличий в показателях системной гемодинамики не обнаружено как при проведении традиционной, так и при ЗВЛ. Средние значения ЧСС, систолического и среднего АД и ЦВД в группах ВР лёгочных осложнений на этапах наблюдения представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Показатели гемодинамики в группах высокого риска лёгочных осложнений ($M \pm \sigma$)

Этап / Показатель	Исход		Перед основным этапом		После основного этапа	
	ЗВЛ	ТВЛ	ЗВЛ	ТВЛ	ЗВЛ	ТВЛ
ЧСС в 1 мин.	57,2±8,4	59,4 ±9,1	67,2±7,9	69,4±8,2	65,2 ± 7,6	68,3 ± 7
АД систол. мм рт.ст.	103,4±9,1	101,4±8,7	109,1±10,1	112,2±9,7	118,1 ± 8,9	115,3 ± 8,4
АД среднее мм рт.ст	61,1±5,2	63,42±4,9	64,3±4,2	60,3±4,7	58,1 ± 4,9	61, ± 4,2
ЦВД мм рт.ст	4,9±1,9	4,7±1,7	8,9±1,2	9,4±1,8	11 ± 2,1	10,1 ± 1,8
Примечания	Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение					

Между группами НР также не обнаружилось отличий в показателях гемодинамики (см. таблица 9).

Таблица 9 – Показателей гемодинамики в группах низкого риска лёгочных осложнений ($M \pm \sigma$)

Этап / Показатель	Исход		Перед основным этапом		После основного этапа	
	ЗВЛ	ТВЛ	ЗВЛ	ТВЛ	ЗВЛ	ТВЛ
ЧСС в 1 мин.	54,8±9,4	57,4 ±8,9	65,7±8,2	67,4±8,9	68,2±8,1	66,9±7,5
АД систол., мм рт.ст.	105,2±9,3	103,4±10	111,1±10,5	109,2±11,7	117,1±9	114,3±9,4
АД среднее мм рт.ст	59,1±5	61,3±4,7	64,3±4,2	60,3±4,7	58,1±4,9	61,1±4,2
ЦВД, мм рт.ст	5,2±1,	4,9±1,9	7,9±1,5	8,4±2	10,1±2,1	9,6± 1,7
Примечания	Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение					

Нахождение в ОРИТ в группе ВР-ЗВЛ составило $26,4 \pm 7,3$ ч, в группе ВР-ТВЛ – $27,7 \pm 12,3$ ч, в группе НР-ЗВЛ – $58,1 \pm 10$ ч и в группе НР-ТВЛ – $52,3 \pm 11,8$ ч. Достоверных отличий между группами ВР-ЗВЛ и ВР-ТВЛ и между группами НР-ЗВЛ и НР-ТВЛ найдено не было. Увеличение среднего значения этого показателя в группах НР-ЗВЛ и НР-ТВЛ было связано с внелёгочными осложнениями. В группе НР-ЗВЛ было четыре осложнения: у двух пациентов – психомоторное возбуждение, у одного пациента – метаболические расстройства, умеренная сосудистая недостаточность и пароксизм мерцательной аритмии и еще у одного – декомпенсация сахарного диабета. В группе НР-ТВЛ у одного пациента была послеоперационная рестернотомия по причине быстрого темпа кровопотери по дренажам, у двух пациентов – сердечная недостаточность, требующая постоянной инфузии допамина. Перечисленные выше осложнения требовали увеличения времени наблюдения пациентов в ОРИТ более 60 часов, что отразилось на среднем времени пребывания.

Продолжительность общей госпитализации в стационаре группе ВР-ЗВЛ в среднем составила 15 ± 5 суток, в группе ВР-ТВЛ – 16 ± 3 суток; в группе НР-ЗВЛ – $14 \pm 1,4$ суток и группе НР-ТВЛ – $16,5 \pm 5$ суток. Достоверной разницы между группами ВР-ЗВЛ и ВР-ТВЛ не обнаружено - $P=0,097$, также как и между группами НР-ЗВЛ и НР-ТВЛ – $P=0,064$

Среднее время ИВЛ в ОРИТ в группе ВР-ЗВЛ составило 487 ± 149 мин, в группе ВР-ТВЛ - 485 ± 129 мин, в группе НР-ЗВЛ - 545 ± 233 мин, в группе НР-ТВЛ - 393 ± 139 мин. Статистически значимых отличий как между группами ВР-ЗВЛ и ВР-ТВЛ, так и между группами НР-ЗВЛ и НР-ТВЛ не обнаружено. У трех из четырех пациентов с внелёгочными осложнениями из группы НР-ЗВЛ время до экстубации было более 720 минут (12 часов), что отразилось на среднем времени ИВЛ в группе.

Послеоперационные лёгочные осложнения указаны в таблице 10 как в абсолютном значении, так и в процентах от общего количества пациентов в группе или группе.

Таблица 10 – Послеоперационные лёгочные осложнения у пациентов с высоким и низким риском развития лёгочных осложнений

Пациенты	$PaO_2/FiO_2 < 200$	Ателектазы	Обострение ХОБЛ	Пневмоторакс	Дисфункция диафрагмы	Итого (%)
Группа ВР N = 80	19 (23,7%)	12 (15%)	4 (5%)	3 (3,75%)	4 (5%)	42 (52,5%)
Группа НР N = 90	8 (8,88%)	7 (7,77%)	0 (0%)	2 (2,22%)	2 (2,22%)	19 (21,1%)
P	0,0075	0,1583	0,0701	0,8065	0,493	<0,0001
Группа ВР-ЗВЛ N = 40	6 (15%)	4 (10%)	(2,5%)	2 (5%)	3 (7,5%)	16 (40%)
Группа ВР-ТВЛ N = 40	13 (30%)	8 (20%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	26 (65%)
P	0,017	0,074	0,19	0,56	0,19	0,0007
Группа НР-ЗВЛ N = 45	3 (6,7%)	5 (11,1%)	0 (0%)	2 (4,4%)	1 (2,2%)	11 (24,4%)
Группа НР-ТВЛ N = 45	5 (11,1%)	2 (4,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,2%)	8 (17,8%)
P	0,386	0,12	1	0,08	1	0,32

У пациентов из группы ВР выраженное НОФЛ ($PaO_2/FiO_2 < 200$) встречалось более чем в два раза чаще (23,7% против 8,8% в группе НР; $P=0,0075$). Среди пациентов с ВР НОФЛ регистрировалось в два раза реже в группе защитной ИВЛ

(15% против 30% в группе традиционной ИВЛ; $P=0,017$). При защитной ИВЛ в группе НР НОФЛ составила 6,7%, а при традиционной вентиляции – 11,1%, однако отличие было статистически не значительным – $P=0,386$. Ателектазы были обнаружены у 15% пациентов из группы ВР и почти в два раз реже (7,77%) в группе НР, статистически отличия были не достоверны – $P=0,15$. Но в группе традиционной ИВЛ у пациентов с ВР частота ателектазов составила 20%, а в группе традиционной ИВЛ – 10%; отличия были статистически незначительные – $P=0,074$. Ни в одной из групп НР не обнаружено обострения ХОБЛ, тогда как в группе ЗВЛ у пациентов с ВР частота осложнения составила 2,5%, а в группе ТВЛ – 7,5%; отличия были незначительные – $P=0,19$. Между группами риска лёгочных осложнений и между группами вентиляции не обнаружено статистически значимых отличий по частоте развития дисфункции диафрагмы и пневмоторакса. Общее количество осложнений в группе ВР было достоверно больше, частота превышала 50% (52,5% против 21,1% в группе НР, $P<0,0001$). В группе ЗВЛ у пациентов с ВС общее количество осложнений было достоверно меньше (40% против 65% в группе ТВЛ; $P=0,0007$). Между группами НР не обнаружено статистически достоверных отличий в общем числе осложнений.

3.2.3 Результат оптимизации защитной вентиляции легких у кардиохирургических пациентов

При обследовании всей выборки пациентов ($N = 26$, ВР лёгочных осложнений, защитная ИВЛ) у большинства пациентов переход из положения «сидя» в положение «лежа» приводил к снижению глобальной вентилируемости лёгких, как при спокойном (69,2% против 30%, $P<0,05$), так и при форсированном (70% против 30%, $P<0,05$) вдохе. При назначении дополнительной седации посредством внутривенного введения 1-2 мг мидазолама глобальная вентилируемость снижалась. При наблюдении за изменением линии тренда глобальной вентилируемости на фоне седации (после введения мидазолама) амплитуда спонтанных вдохов (пиковый импеданс на вдохе) уменьшалась, а

частота дыхания увеличивалась. Данное явление обнаруживалось у 19 (73%) пациентов. Кроме того, было отмечено, что уменьшение импеданса на пике вдоха, как правило, появлялось раньше, чем другие клинические признаки гиповентиляции, что стимулировало анестезиолога на начало вспомогательной масочной вентиляции.

С началом масочной вентиляции у 22 из 26 больных (88,4%) глобальная вентилируемость перераспределялась к вентральным отделам. Преимущественная вентилируемость вентральных отделов лёгких сохранялась и на фоне аппаратной ИВЛ. Было обнаружено, что снижение допустимого давления на APR-клапане с 30 до 20 см вод.ст. способствовало ограничению чрезмерной вентилируемости вентральных отделов у 15 из 26 (57,6%) пациентов.

После начала ИВЛ, при базовом уровне ПДКВ 5 см вод.ст., у всех пациентов значимого увеличения вентилируемости лёгких по сравнению с ПДКВ 0 см вод. ст. не наблюдалось. У 19 из 26 (73%) пациентов ПДКВ было выше 5 см вод. ст., при этом у 15,7% из них общая вентилируемость оставалась на прежнем уровне, а у 26,5% - возросла, а более чем у половины их этих пациентов (57,8%) региональная вентилируемость вентральных отделов легких была избыточной по отношению к дорсальным.

При анализе показателей биомеханики дыхания обнаружено достоверное изменение средних значений ПДКВ и ПИД и межгрупповые отличия (см. рисунок 18). От момента начала ИВЛ к концу операции анестезиологи увеличивали ПДКВ в обеих группах: с $3,4 \pm 3,0$ см вод. ст. до $6,1 \pm 2,1$ см вод. ст. в группе ЭИТЛ+ФТБС ($P=0,009$) и с $3,9 \pm 2,6$ см вод. ст. до $5,7 \pm 0,7$ см вод. ст. в группе сравнения ($P=0,042$). В группе ЭИТЛ+ФТБС ПИД достоверно увеличивалось с $15,1 \pm 1,2$ до $17,3 \pm 1,6$ см вод.ст. ($P=0,046$). В группе сравнения было выявлено увеличение ПИД с начала ИВЛ и до транспортировки пациента в ОРИТ (с $15,6 \pm 2,7$ см вод.ст. до $19 \pm 1,4$ см вод. ст.; $P=0,0007$). Перед транспортировкой пациента в ОРИТ ПИД в группе сравнения было больше, чем в группе ЭИТЛ+ФТБС ($19 \pm 1,4$ см вод. ст. против $17,3 \pm 2,2$ см вод. ст.; $P=0,03$).

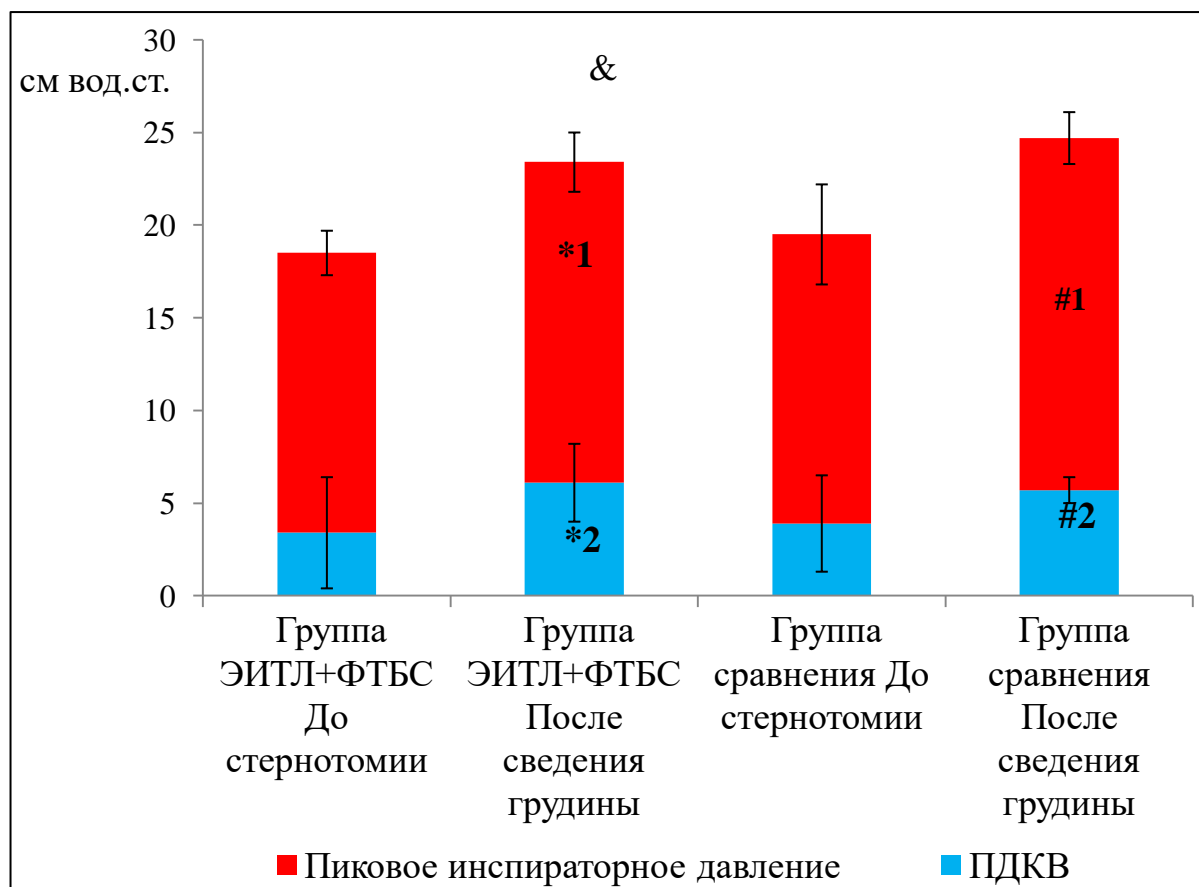


Рисунок 18 – Динамика пикового и конечно-экспираторного давления в группах с и без применения электроимпедансной томографии лёгких для настройки параметров вентиляции: *1 - отличие между этапами по пиковому инспираторному давлению; $P < 0,05$; *2 - отличие между этапами по ПДКВ; $P < 0,05$; #1 - отличие между этапами по пиковому инспираторному давлению; $P < 0,05$; #2 - отличие между этапами по ПДКВ; $P < 0,05$; & - отличие по пиковому инспираторному давлению между группами; $P < 0,05$; усами обозначены границы стандартного отклонения в плюс и в минус

Поскольку в реализации принципов ЗВЛ важен не только уровень ПИД, а еще уровень ВД, был проведен анализ этого показателя. Его динамика изображена на рисунке 19. В начале, на пятой и десятой минуте ИВЛ различий по вентиляционному давлению не обнаружено, однако после операции в группе ЭИТЛ+ФТБС разница давлений была меньше ($10,6 \pm 2,3$ см вод. ст. против $12,7 \pm 1,7$ см вод. ст. в группе сравнения, $p = 0,017$) и наблюдалась тенденция к ее снижению по отношению к исходу ($p = 0,086$).

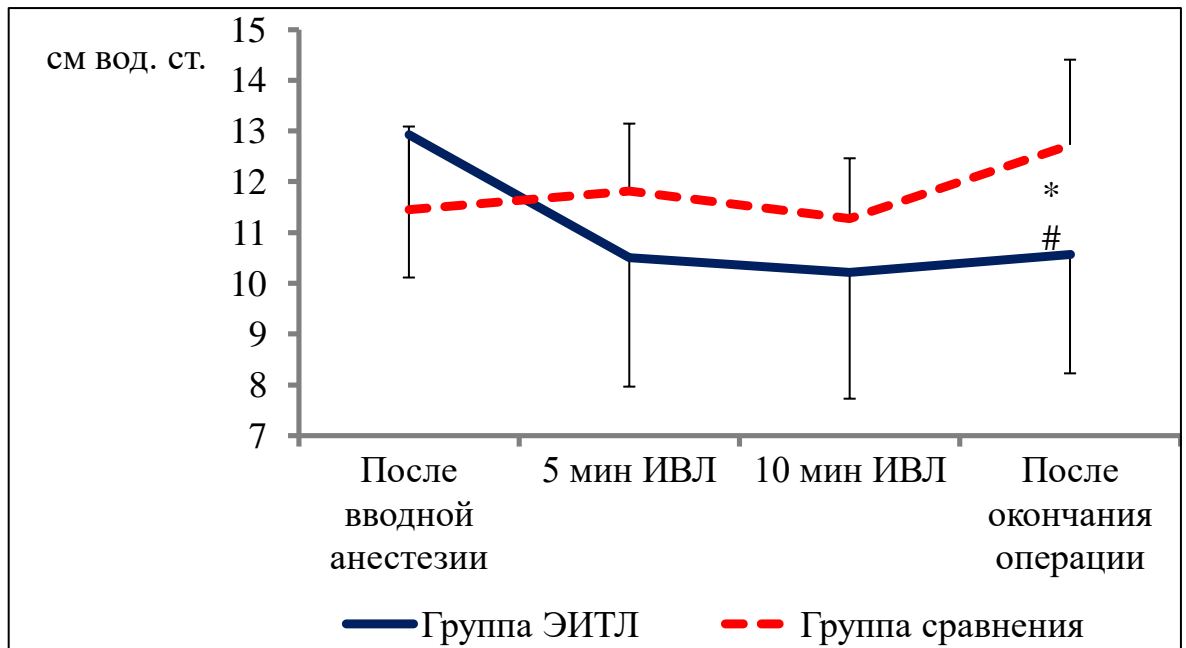


Рисунок 19 – Разница между пиковым и конечно-эспираторным давлениями при разных способах подбора параметров ИВЛ: * - различия между группами, $p < 0,0$; # - различия между первым и четвертым этапом, $p = 0,086$; ; усами обозначены границы стандартного отклонения в плюс или минус (во избежание наложения)

Подбор ПДКВ с помощью ЭИТЛ позволил увеличить количество больных со стабильной вентилируемостью в течение анестезии. Сравнение томограмм лёгких, извлеченных из тренда вентилируемости на момент пика импеданса (то есть на высоте вдоха) на этапах после начала ИВЛ и после сведения грудины показало, что в группе ЭИТЛ+ФТБС вентилируемость была стабильной чаще, чем в группе сравнения (13 из 15 (86,6%) против 4 из 11 (36,6%); $P = 0,026$).

При сравнении динамической торакопульмональной податливости сразу после ВА, на 5 и 15 минутах ИВЛ были выявлены межгрупповые отличия (см. рисунок 20). В группе сравнения с начала анестезии средняя податливость лёгких была незначительно выше, чем в группе ЭИТЛ+ФТБС ($65,6 \pm 6,3$ мл/см вод.ст. против $56,5 \pm 13,5$ мл/см вод. ст.; $P = 0,0504$). В группе сравнения с начала анестезии средняя податливость лёгких была незначительно выше, чем в группе ЭИТЛ+ФТБС ($65,6 \pm 6,3$ мл/см вод.ст. против $56,5 \pm 13,5$ мл/см вод. ст.;

$P=0,0504$). На 5 и 15 минуте ИВЛ податливость была выше в группе ЭИТЛ+ФТБС, чем в группе сравнения (на 5 минуте – $67,7 \pm 8,1$ мл/см вод.ст. против $58,6 \pm 11,5$ мл/см вод. ст.; $P=0,03$, на 15 минуте - $67,7 \pm 7,9$ мл/см вод. ст. против $59,1 \pm 11,1$ мл/см вод. ст.; $P=0,04$).

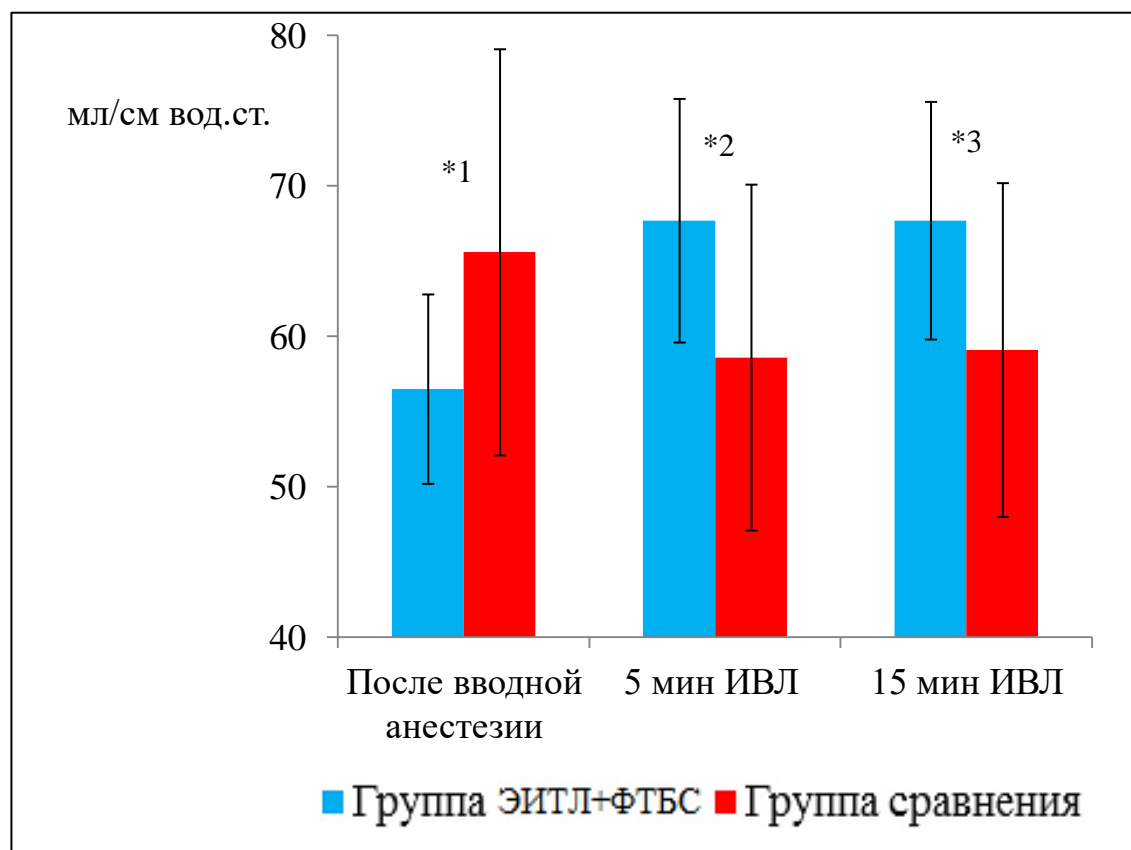


Рисунок 20 – Динамическая торакопульмональная податливость в течение 15 минут после вводной анестезии: *1 - $P>0,05$; отличие между группами; *2 - $P<0,05$; отличие между группами; *3 - $P<0,05$; отличие между группами; усами обозначены границы стандартного отклонения в плюс или минус (во избежание наложения)

В группе исследования была тенденция к увеличению частоты податливости перед переводом в ОРИТ сопоставимой с изначальной податливостью, чем группе сравнения (73,3% в группе ЭИТЛ+ФТБС против 27,2% в группе сравнения; $P=0,053$). Различий в показателях SpO_2 на этапах исследования между группами не выявлено.

При работе с томографом обнаружилось несколько недостатков, которые могут препятствовать широкому применению методики в условиях операционной. К ним относятся: ухудшение или изменение качества поступающего сигнала за счет индивидуальных особенностей электропроводности кожи (например, у пациентов с ожирением или избыточным оволосением), помехи от работы электрокоагулятора.

Клинические примеры использования электроимпедансной томографии

Пример 1. Изменение распределения вентилируемости лёгких при смене состояний - с самостоятельного дыхания на масочную вентиляцию легких и с масочной вентиляции на ИВЛ с ПДКВ 7 см вод.ст. Представлен клинический случай пациента С., 59 лет., с высоким риском лёгочных осложнений, многолетним стажем курения и ХОБЛ. На рисунке 21 представлены тренд вентилируемости и актуальные томограммы легких, взятые на высоте вдоха при этих состояниях. На тренде вентилируемости видно, что как до апноэ, так и после него ее распределение по квадрантам значительно не отличается. На ЭИТЛ, выполненной при масочной вентиляции, видно более равномерное и симметричное поступление воздуха в анализируемые квадранты; при этом, нижние квадранты заполняются воздухом хуже, чем верхние, что расценивается как относительная гиповентиляция. В то же время, при начале ИВЛ с уровнем ПДКВ, равным 7 см вод.ст., вентилируемость этих отделов улучшилась, что видно как на тренде (амплитуда вдохов сопоставима), так и на актуальной томограмме (расширение зон нормальной вентилируемости в квадрантах 3 и 4 за счет перераспределения из квадрантов 1 и 2).

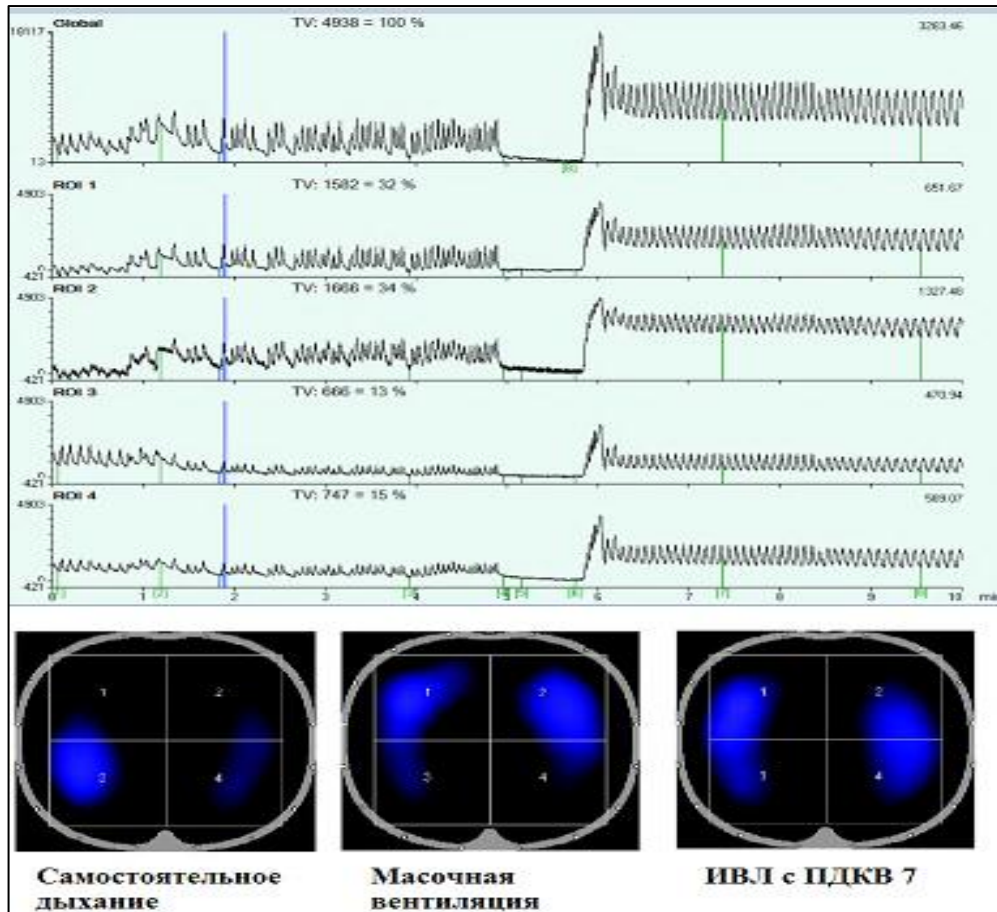


Рисунок 21 - Отличие в распределении вентилируемости при разных вентилиационных моментах

Пример 2. Отличие вентилируемости лёгких во время масочной вентиляции с уровнями допустимого давления (APL) 15 и 25 см вод.ст. На рисунке 22 изображены две пары фрагментов трендов и томограмм лёгких пациента Б., 57 лет, имеющего 2 степень ожирения и находящегося в этот момент в состоянии глубокой седации и миорелаксации. На трендах, изображенных на рисунках 22А и 22В, синими вертикальными метками обозначены те масочные вдохи, томограммы которых, соответственно, изображены на рисунках 22Б и 22Г.

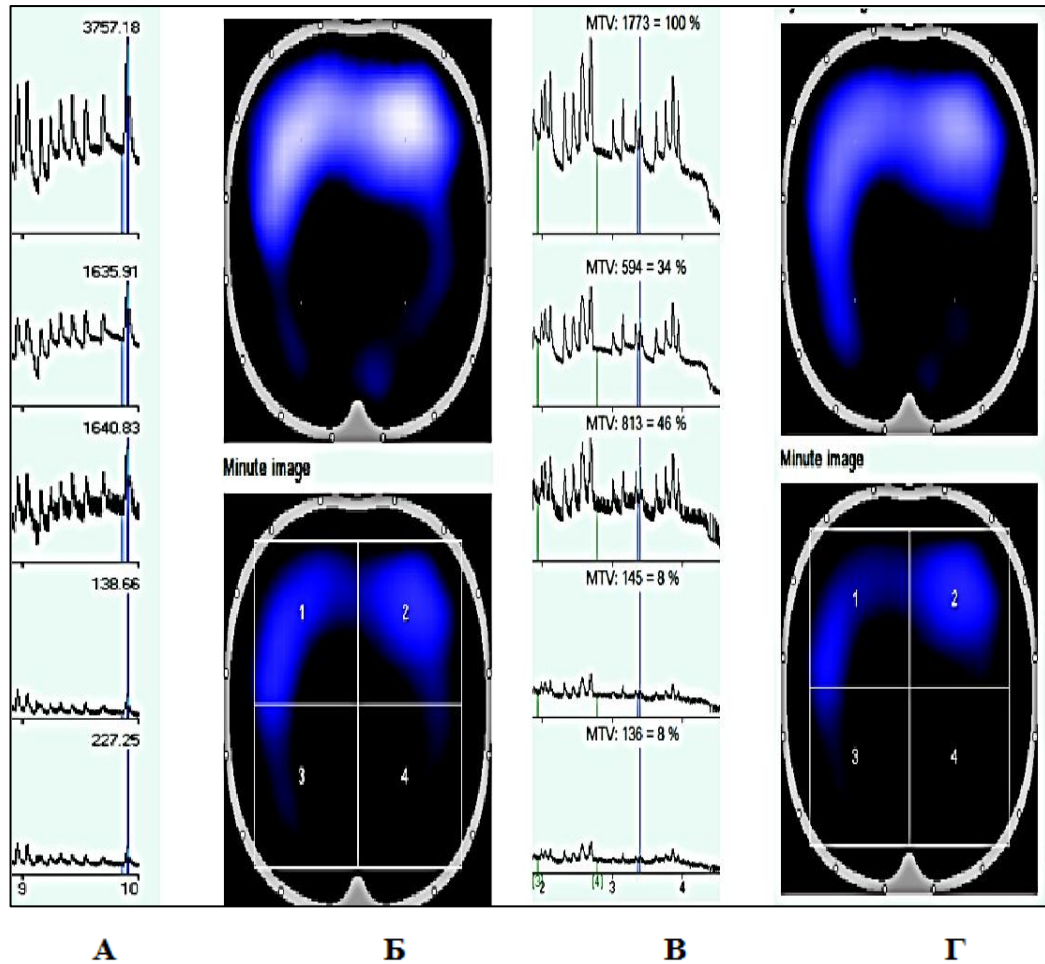


Рисунок 22 – Вентилируемость лёгких во время масочной вентиляции при APL, равном 15 и 25 см вод.ст.: А – тренд вентилируемости при APL 15 см вод.ст.; Б – томограммы лёгких при APL 15 см вод.ст.; В – тренд вентилируемости при APL 25 см вод.ст.; Г – томограммы лёгких при APL 25 см вод.ст.

Анализируя данные моменты, можно точно сказать, что в обоих случаях имеет место относительная гиповентиляция нижних квадрантов, а увеличение допустимого давления с 15 до 25 см вод.ст. не ведет к улучшению регионарной вентилируемости. SpO₂ в обоих случаях было равно 100%. Допустив полное соблюдение всех принципов правильной техники масочной вентиляции, можно сказать, что давления 15 см вод.ст. достаточно для осуществления оксигенации тучного пациента.

У всех пациентов, которым выполняли ФТБС (группа ЭИТЛ+ФТБС) обнаружено умеренное количество вязкого слизистого секрета. У 53,3%

пациентов с ФТБС обнаружили частичную или полную обструкцию субсегментарных бронхов. У 14% пациентов при выполнении повторной ФТБС вновь обнаруживался вязкий секрет, который необходимо было эвакуировать. Влияние апноэ и активной аспирации на биомеханику дыхания, газообмен и системную гемодинамику показано в таблице 11.

Статистически значимых изменений в показателях SpO₂, ДО, ПИД, давления плато, торакопультмональной податливости, ЧСС и систолического АД после процедуры бронхоскопии не обнаружено (таблица 11). Обнаружилось лишь изменение EtCO₂, показатель вырос в среднем на 5 мм рт.ст., при этом, оставаясь в пределах нормальных значений. Кроме этого, была тенденция к снижению торакопультмональной податливости после ФТБС. После выполнения ФТБС вентилируемость ухудшалась у 13,3% , а у 6,6% - улучшалась.

Таблица 11 – Показатели газообмена, биомеханики дыхания и системной гемодинамики до и после ФТБС

Показатель	До ФТБС	После ФТБС	P
SpO ₂ , %	98,4±1,03	97,6±2,15	0,21
EtCO ₂ ,мм рт.ст.	33,5±3,3	38±3,3	0,0006
ДО, мл	585,2±57,3	576,8±60	0,52
ПИД, см вод.ст.	17,1±1,4	17,81±2,0	0,32
Давление плато, см вод.ст.	16,0±1,1	16,5±1,7	0,41
Торакопультмональная податливость, мл/см вод.ст.	65,8±8,7	60,0±9,54	0,085
ЧСС, уд/мин	64,7±6,2	67,3±5,4	>0,05
Систолическое АД, мм рт.ст	119,4±12,6	124±14,2	>0,05
Примечания	Данные представлены в виде M±σ, где M – среднее, σ – стандартное отклонение P – уровень статистической достоверности		

К концу операции соотношение $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ было выше в группе ФТБС+ ($367,2 \pm 41$, против $319,7 \pm 39,2$ в группе сравнения; $P < 0,05$). НОФЛ в ОРИТ более чем в два раза чаще встречалось у пациентов без ФТБС, по сравнению с теми, у которых выполнялась ФТБС (62% в группе сравнения против 29% в группе ФТБС+; $p < 0,05$). Частота субсегментарных или дисковидных ателектазов была выше в группе сравнения- ($23,5\%$ в группе сравнения против $9,8\%$ в группе ФТБС+; $P = 0,014$).

3.2.4 Результат изучения влияния режимов искусственной вентиляции легких на воспалительный ответ

При анализе концентраций цитокинов в БАЛ выявлена крайне высокая разнородность уровней ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 на всех этапах) наблюдения. Для исключения из анализа пациентов с высокой активностью воспалительного процесса в бронхиальном дереве и для формирования более однородной выборки наблюдений из анализа были исключены 5 пациентов с концентрациями ИЛ-8 в БАЛ, превышающими уровень 75-го перцентиля данного цитокина ($46,7$ пг/мл). Таким образом, окончательный статистический анализ выполнен на данных 19 пациентов, у 9 из которых проводилась ТВЛ, у 10 – ЗВЛ.

Достоверных различий в абсолютных значениях концентраций ИЛ-6 в БАЛ на каждом этапе наблюдения между группами ТВЛ и ЗВЛ выявлено не было (см. таблица 12). Однако динамика изменения концентраций ИЛ-6 в анализируемых группах носила различный характер. Так, в группе ТВЛ выявлена тенденция к росту концентрации ИЛ-6 в БАЛ с достаточно значительным ее увеличением после основного этапа до $14,9$ ($4,7-28,3$) пг/мл (здесь и далее результаты представлены в виде медианы и 25-го, 75-го перцентилей), все межэтапные различия в уровнях ИЛ-6 были на уровне достоверности ($p = 0,052$). При ЗВЛ изменения уровня ИЛ-6 носили более монотонный характер, различия между всеми этапами не достоверны. При анализе отношения концентрации ИЛ-6 на этапе (3) к этапу (2) выявлено, что для ТВЛ характерно более выраженное

($p=0,02$) повышение ИЛ-6 в БАЛ в после основного этапа относительно второго этапа.

Таблица 12 – Динамика уровня ИЛ-6 в БАЛ, пг/мл

Этапы	Традиционная ИВЛ	Защитная ИВЛ	P
Исход (1)	4,15 (3,6-5,1)	6,15 (5,0-9,7)	0,13
Перед основным этапом (2)	4,5 (4,0-5,4)	8,25 (1,3-46)	0,24
После основного этапа (3)	14,9 (4,7-28,3)	5,75 (4,7-25,15)	0,53
Отношение концентрации ИЛ-6 на этапе (3) к этапу (2)	3,3 (1,15-7,27)	0,99 (0,33-1,09)	0,02
Примечания	Данные представлены в виде медианы (25-го и 75-го перцентилей)		

При анализе соотношения про- и противовоспалительных интерлейкинов в БАЛ статистически достоверных различий в значениях коэффициента ИЛ6/ИЛ10 на каждом этапе наблюдения между группами ТВЛ и ЗВЛ выявлено не было (см. таблица 13).

Таблица 13 – Динамика соотношения ИЛ-6/ИЛ-10 в БАЛ

Этапы	Традиционная ИВЛ	Защитная ИВЛ	P
Исход (1)	1,11 (0,89-1,20)	1,61 (1,15-2,40)	0,13
Перед основным этапом (2)	1,21 (0,89-1,32)	1,32 (1,0-8,44)	0,51
После основного этапа (3)	3,67 (1,17-1,08)	1,14 (1,02-3,90)	0,16
Динамика изменения соотношения ИЛ-6/ИЛ-10 на этапе (3) к этапу (2)	2,37 (1,18-8,38)	0,77 (0,45-1,0)	0,02
Примечания	Данные представлены в виде медианы (25-го и 75-го перцентилей)		

Однако динамика изменения соотношения ИЛ-6/ИЛ-10 также носила различный характер в группах ТВЛ и ЗВЛ. В то время, как при ЗВЛ достоверных изменений соотношения ИЛ-6/ИЛ-10 не выявлено, в группе ТВЛ отмечалась

тенденция к росту данного соотношения, что свидетельствует о сдвиге в сторону провоспалительных механизмов. Анализ производной величины – отношения величины ИЛ-6/ИЛ-10 на этапе (3) к величине ИЛ-6/ИЛ-10 на этапе (2) – показал, что для ТВЛ характерно более выраженное достоверное ($p=0,02$) повышение соотношения ИЛ-6/ИЛ-10 в БАЛ в третьей точке относительно второй, что свидетельствует о более выраженном сдвиге в сторону провоспалительного местного ответа в лёгких при ТВЛ. Отсутствие различий между исходом и 2 этапом в обеих группах было трактовано как недостаточное время действия ИВЛ на выброс интерлейкинов лёгких.

Отдельно стоит отметить, что выявленные закономерности касались только изменений интерлейкинового статуса в БАЛ, достоверных различий между группами ТВЛ и ЗВЛ в уровнях про- и противовоспалительных интерлейкинов и в их соотношениях в системном кровотоке выявлено не было.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В совокупности данные, полученные на ретроспективном этапе, подтвердили предположение, что указанный способ распределения пациентов (с учетом выраженности и количества факторов риска) риска помогает распределить пациентов в группы высокого и низкого риска лёгочных осложнений. Это дало возможность начать проспективный этап исследования. Необходимо отметить, что в список предикторов риска, определяющих риски неблагоприятных исходов, включены фактор риска анамнестического характера, что позволяет на предоперационном периоде планировать стратегию ИВЛ и проводить защитные мероприятия в отношении органов бронхо-легочной системы. Однако, список предикторов оказался неполным и его необходимо дополнить. Ссылаясь на актуальное исследование S. Rajaei и соавт., которые провели обзор факторов риска послеоперационных осложнений и летальности [117], необходимо перечислить все специфичные факторы риска. Предшествующая ХОБЛ, переливание компонентов крови и волевический статус, прием антикоагулянтов и гемостатических препаратов, ИК, предшествующие нарушения ритма (в частности, фибрилляция предсердий), функция ЛЖ до операции, заболевания периферических артерий, предшествующие эндокринные расстройства (в частности сахарный диабет), анестезиологические и хирургические факторы, возраст, женский пол, ожирение, курение, предшествующая почечная недостаточность и артериальная гипертензия, состояние пациента в операционной и физический статус пациента (EuroSCORE, ASA) во многом определяют риск легочных осложнений и связанной с ними летальности. Авторы заявляют, что оценка этих факторов может помочь улучшить послеоперационные исходы пациентов.

До сегодняшнего дня в России не проводилось крупных и многоцентровых исследований по сравнению различных режимов ИВЛ во время кардиохирургических операций. В 2000 году были опубликованы результаты американского проспективного рандомизированного исследования, выполненного Chaney и соавт.[118], в котором сравнивался традиционный (ЧД 8 в 1 мин, ДО 12

мл/кг, F_iO_2 100%, ПДКВ +5 см вод.ст.) и защитный режимы ИВЛ (ЧД 16 в 1 мин, ДО – 6 мл/кг, F_iO_2 100%, ПДКВ +5 см вод.ст.) у пациентов, которые после плановой ОКШ экстубировались своевременно. Оказалось, что среднее увеличение пикового давления в ДП в послеоперационном периоде было значительно больше в группе традиционной ИВЛ. Также отмечено, что в группе традиционной ИВЛ уменьшение динамической податливости лёгких было выражено значительно больше, чем при защитной ИВЛ. Внутрилегочное шунтирование было больше в группе традиционной ИВЛ. Авторы пришли к заключению, что защитная ИВЛ уменьшает степень повреждения как здоровых, так и компрометированных лёгких. В настоящем диссертационном исследовании были получены более низкие показатели ФВШ при применении ЗВЛ, рост которого считается ведущим компонентом интраоперационного НОФЛ [119], и более высокое соотношение PaO_2/FiO_2 у пациентов с высоким риском, которым проводили защитную ИВЛ при сравнении с группой ТВЛ.

В 2011 году группа исследователей из Соединенных Штатов Америки выполнила аналогичную работу [120]. Целью было определить, влияет ли величина дыхательного объёма на время экстубации в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. Сравнивались ДО из расчета 6 и 10 мл/кг ИдМТ, ПДКВ между группами не различалось. Помимо времени до экстубации, в качестве параметров сравнения были взяты показатели биомеханики дыхания, газообмена и конечные результаты лечения. В результате получилось, что средняя продолжительность ИВЛ достоверно не отличалась, но в течение 6 часов после перевода в ОРИТ больше пациентов было экстубировано в группе защитной вентиляции. Результаты этого исследования сопоставимы с результатами нашего диссертационного исследования.

Большая часть исследований по сравнению традиционного и защитного режимов ИВЛ проводится с участием пациентов не кардиохирургического профиля. Трудность проведения таких исследований можно объяснить следующими фактами. Во-первых, открытая грудная клетка и особенности кардиохирургических операций не дают в полной мере реализовать стратегию

защитной ИВЛ – может нарушаться визуализация и хирургический комфорт. Во-вторых, как уже упоминалось ранее, среди практикующих врачей широко распространено мнение, что чем больше дыхательный объем, тем лучше, а его уменьшение приводит к гиповентиляции и ателектазам. Тем не менее, в России активно выполняются работы по применению ММА и других методов профилактики лёгочных осложнений во время КХ вмешательств [111,112] и по оптимизации респираторной поддержки после таких операций [89,121]. Во всех этих работах, так или иначе, затрагивается концепция защитной ИВЛ. Зарубежные коллеги тоже активно изучают респираторные методы интра- и послеоперационной профилактики ПЛО. Так, например, в широко известном журнале *British Journal of anesthesiology* в 2017 была опубликована большая обзорная статья, в которой авторы делают заключение о том, что пациентов с НР ПЛО в состоянии ОА следует вентилировать с малым ДО (6-8 мл на кг ИдМТ) в комбинации с ММА по необходимости и подбором ПДКВ в соответствии с их состоянием [122]

Для дополнительной оценки эффективности и безопасности предложенного режима защитной ИВЛ было решено использовать относительно новый неинвазивный метод прикроватного мониторинга вентиляции - ЭИТЛ.

Пусковыми моментами для этого решения послужили два факта. Во-первых, в зарубежных клиниках уже существовал успешный опыт применения этой методики в ОРИТ, а во-вторых, есть публикация которая показывает, что за последние несколько лет интерес к защитной ИВЛ, ВИПЛ и данной методике растет. Так А. Adler и соавт. показал интерес к этим проблемам в виде динамики количества опубликованных работ по этим темам за год (см. рисунок 23) [123]. На данном рисунке видно, что в период с 2010 по 2015 год публикационная активность по ВИПЛ значительно возросла, а по проблемам ЭИТ и защитной ИВЛ возросла с меньшей интенсивностью.

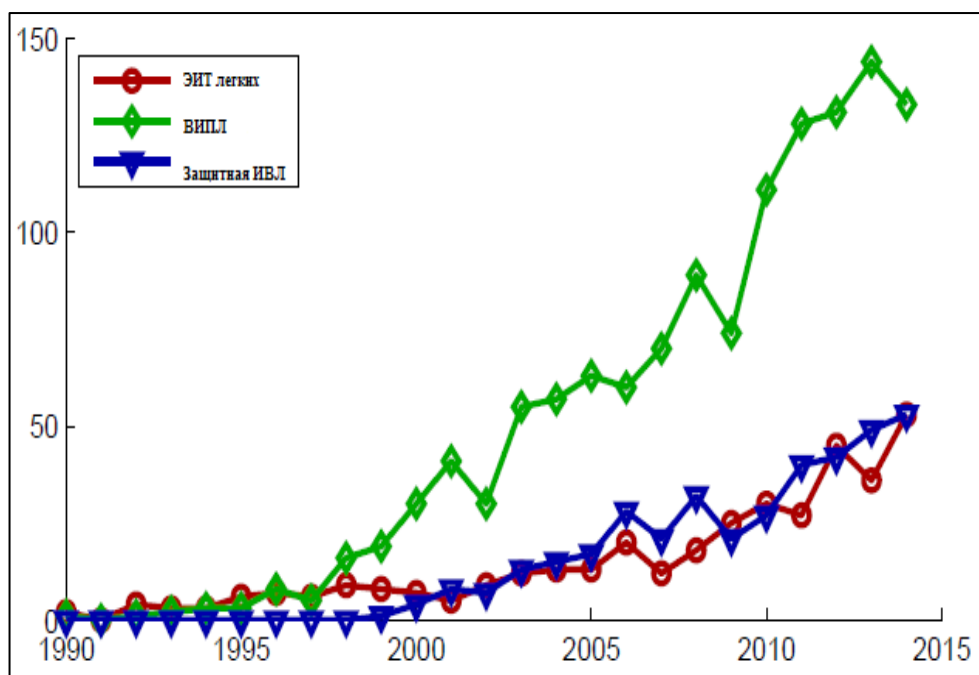


Рисунок 23 - Количество опубликованных работ по проблемам электроимпедансной томографии (ЭИТ), ВИПЛ и защитной ИВЛ (по А. и соавт., 2015) [123]

В настоящем диссертационном исследовании помимо ДО, ПДКВ, ЧД и фракции ингалируемого кислорода в протоколе ЗВЛ вошли дополнительные параметры (вид управления, соотношение вдоха к выдоху, ММА, давление в ДП, состояние лёгких во время ИК). Величины ДО настоящего исследования сопоставимы с таковыми в представленных выше работах. Отдельный отбор пациентов для каждого исследования был обусловлен временным фактором (идеи формировались последовательно) и желанием включить в общее исследование как можно больше пациентов. Проанализировав материалы и методы, используемые в данной работе, можно охарактеризовать ее как комплексное сравнительное клинико-экспериментальное исследование. В целевую группу планировалось назначить пациентов с высоким риском ПЛО, и, в том числе, пациентов с нарушением МЦК в анамнезе. Это пациенты с ХОБЛ, бронхиальной астмой, длительным стажем курения, профессиональными заболеваниями легких и т.п. По мере набора материала появился ряд клинических случаев, когда мокрота была настолько густой, что забивала санационный канал бронхоскопа,

или, когда обнаруживались выраженные обтурационные изменения (вплоть до полной обтурации) в разных отделах трахео-бронхиального дерева при отсутствии явной клинической картины бронхообструктивного синдрома в предоперационном обследовании. После этого было решено провести еще одно дополнительное исследование, в котором бы всем пациентам с подозрением на нарушение МЦК выполняли бы интраоперационную профилактическую санационную ФТБС. Идея заключалась в улучшении условий для ИВЛ у больных с ВР. В связи с тем, что эта идея возникла уже после начала проспективного этапа и в процессе изучения литературных данных, было решено провести дополнительные отдельные друг от друга исследования в рамках проспективного этапа. Задача ретроспективного этапа заключалась в поиске предоперационных факторов риска, которые могут облегчить стратификацию больных по группам риска ПЛО.

Один из первых вопросов, который возникает при проведении ИВЛ как в условиях операционной, так и в ОРИТ, - это подбор параметров вентиляции у пациентов с ОПЛ. При формировании режимов ИВЛ в данной диссертационной работе использовались следующие характеристики: способ управления вдохом - по объёму или по давлению, дыхательный объём в пересчете на ИдМТ, частоту дыханий, соотношение вдоха к выдоху (I/E), величину ПИД, величину ПДКВ, FiO₂, способ ИВЛ во время ИК и ММА. Дополнительными характеристиками, относящимися, собственно, не к режиму, а скорее к концепции ИВЛ, были способ преоксигенации и способы проведения ИВЛ во время ИК (1 - приостановление ИВЛ и раздувание легких под минимальным постоянным давлением (4-5 см вод.ст.); 2 - продолжение ИВЛ). При формировании традиционного режима ИВЛ были выбраны параметры, которые большая часть врачей устанавливают в соответствии с консервативной концепцией.

В основе создания протокола защитного режима ИВЛ лежат актуальные мнения отечественных [124,125] и зарубежных коллег [126,14]. Недостатком регуляции вдоха по объёму считается бесконтрольное повышение пикового инспираторного давления и невозможность свести к минимуму градиент

давлений в дыхательных путях (давление плато минус ПДКВ). При подборе параметров защитной ИВЛ одна из целей состояла в уменьшении этого градиента. Форма инспираторного потока, характерная для режима управления по давлению, также обладает защитным свойством. Это утверждение поддерживается бразильскими экспертами по повреждению легких и ИВЛ в кардиохирургии, которые говорят, что «ИВЛ с управляемым давлением имеет такие свойства потока, которые теоритически благотворно сказываются на гомогенности распределения воздуха при более низком уровне альвеолярного давления» [127]. Поэтому в протокол защитной ИВЛ предлагается внести еще один пункт – управление по давлению. Таким образом, нагнетание более физиологичного ДО предотвращает волюмотравму, оптимальное ПДКВ поддерживает нестабильные альвеолы, а ограничение давления предотвращает баротравму легких. Это полностью соответствует конечной цели защитной ИВЛ – поддержать адекватную вентиляцию и оксигенирующую функцию при минимально допустимом ВД и средним давлением в дыхательных путях. Именно это позволяет снизить среднее давление в дыхательных путях, которое является интегральным показателем влияния ИВЛ на бронхо-легочную систему. А в эксперименте на кроликах показано, что, чем меньше значение среднего давления, тем меньше степень повреждения легких [128].

Полученные в диссертационном исследовании данные биомеханики дыхания у пациентов с высоким риском лёгочных осложнений свидетельствуют, что в группе ЗВЛ на всех этапах наблюдения пиковое давление в дыхательных путях было достоверно меньше такового в группе ТВЛ, тогда как уровень ПДКВ – достоверно выше. Торакопульмональная податливость оказалась достоверно выше через 15 минут после ВА, перед началом и после окончания ИК также в группе ТВЛ.

На первом этапе наблюдения в группе НР количество пациентов с соотношением P_{aO_2}/F_{iO_2} было достоверно больше в группе традиционной ИВЛ, что указывает на более тяжелое состояние, однако на последующих этапах достоверных отличий не было. Вероятнее всего, что на это повлиял комплекс

факторов, одним из которых может быть применение защитной ИВЛ. Отсутствие убедительных отличий в торакопульмональной податливости между группами НР лёгочных осложнений можно объяснить тем, что исходное состояние лёгких у этих пациентов, весьма вероятно, было лучше. Качественный и количественный анализ соотношения PaO_2/FiO_2 показал, что артериальная оксигенация у пациентов с ВР была выше у пациентов в группе защитной ИВЛ на втором и третьем этапах исследования. У пациентов с низким риском ПЛО соотношение PaO_2/FiO_2 не имело достоверных отличий на всех этапах в обеих группах и было выше, чем в группах ВР, что можно, опять-таки, трактовать лучшим исходным состоянием лёгких у этих пациентов. Получены более низкие показатели фракции внутрилегочного шунтирования на втором и третьем этапах исследования у пациентов, как с высоким, так и низким риском лёгочных осложнений, которых вентилировали по защитному протоколу. Частота всех послеоперационных осложнений, в том числе: НОФЛ, ателектазирования легких и обострения ХОБЛ, - была выше у пациентов с высоким риском при том, что на продолжительности нахождения и ИВЛ в ОРИТ и длительности общей госпитализации это никак не повлияло. Существует дискуссия по поводу того, какой из режимов ИВЛ в большей степени влияет на гемодинамику. В ходе данного исследования предполагалось, что минимальный градиент давлений, создаваемый при защитной ИВЛ, в меньшей степени нарушает насосную функцию сердца. Косвенно это подтверждается тем фактом, что в ходе настоящего диссертационного исследования не было обнаружено дополнительного назначения инотропных и вазопрессорных препаратов в группах ЗВЛ по сравнению с группами сравнения, то есть гемодинамика оставалась стабильной.

В другом исследовании было показано, что у пациентов с малообъемной вентиляцией (6 мл/кг ИдМТ) сердечный индекс и доставка кислорода увеличиваются в сравнении с пациентами, которым применяли высокообъемную ИВЛ (12 мл/кг ИдМТ) [129]. Благоприятный эффект такой ИВЛ может быть отчасти обусловлен улучшением гемодинамики, что весьма полезно для пациентов кардиохирургического профиля. В настоящем исследовании такие

большие ДО не использовались, поэтому можно предположить, что защитная ИВЛ не ухудшала насосную функцию сердца, однако это требует дополнительной проверки.

Поскольку отдельных исследований, в которых изучалось влияние режима ИВЛ на хирургический комфорт и время выполнения основного этапа, не обнаружилось, придется оперировать собственным наблюдением. Примерно в каждом третьем-четвёртом случае вентиляции хирурги жаловались на плохие условия работы. Как правило, это происходило во время выделения внутренних грудных артерий, хирургического гемостаза, прошивания и сведения грудины, поскольку лёгкие либо закрывали операционное поле, либо была угроза их травмы. ДО оставался на таком же уровне, а уровень ПДКВ снижался на 1-2 см вод.ст., но не ниже 5 см вод.ст. Хирурги жаловались на ухудшение условий работы из-за увеличенных лёгких при установке ПДКВ выше 6 см вод.ст. 20% случаев.

Прежде, чем оценить результаты использования электроимпедансной томографии, хочется отметить, что аналогичные зарубежные работы, как правило, выполнялись у пациентов общехирургического профиля. Опыта применения ЭИТЛ в интраоперационном периоде в нашей стране нет. Поэтому необходимо привести способ, которым анализировались данные, получаемые с экрана электро-импедансного томографа.

Опубликованы результаты немецкого исследования по применению томографии во время крупных вмешательств на верхнем этаже брюшной полости [129]. Авторы предположили, что интраоперационное использование ЭИТЛ может обеспечить основу для индивидуальной оптимизации параметров ИВЛ. В исследование было включено 14 пациентов, у каждого из которых операция длилась не менее 3 часов. Авторы выполняли измерения на следующих этапах: перед интубацией трахеи, во время кожного разреза, каждый час от начала основного этапа операции до экстубации и после экстубации. Подсчитывалось количество удачных измерений, причины неудачных измерений тоже фиксировались. Регионы анализа формировались так – изображение грудной

клетки разделялось пополам горизонтальной линией. Электродный пояс накладывали в пределах от 2 до 4 межребрного промежутка. Полноценное последовательное измерение авторам удалось получить у 93% пациентов. В качестве основного препятствия на пути получения валидных измерений был контакт кожи с электродом. Несмотря на высокое расположение пояса, оказалось, что после интубации трахеи ДО значительно перераспределялся к вентральным отделам лёгких. После восстановления самостоятельного дыхания эти изменения ликвидировались. Авторы пришли к выводу, что даже если учитывать высокое расположение электродного пояса, мониторинг распределения вентилируемости выполним у пациентов, которым выполняют операции в течение 4-13 часов.

По сравнению с этим исследованием в настоящей диссертационной работе представлено больше практических наблюдений. Полученные с помощью ЭИТЛ данные и представленные примеры показывают, что защитная вентиляция у пациентов обладает преимуществом при выборе оптимального уровня ПДКВ. Изучаемая методика достаточно проста для рутинного применения в операционной, но ее применение может быть ограничено видом, объёмом и этапом операции. Методику целесообразно использовать в трудных ситуациях, когда нужно точно подобрать параметры режима ИВЛ до начала операции, для научно-исследовательских и образовательных целей. В ходе освоения методики электроимпедансной томографии лёгких было показано, что у 11% больных на фоне масочной ИВЛ она была избыточна, что можно трактовать как гиперинфляцию. Также наблюдался эффект смены положения тела и седации на вентилируемости легких и важный факт – уровень допустимого давления на APL-клапане при масочной вентиляции нужно устанавливать меньше традиционных 30 см вод.ст. Этот факт поддерживает Mulie J. и соавт., которые показали, что раздувание искусственного лёгкого под давлением 20 см вод.ст. более чем на 5 секунд оказывает повреждающее действие [130].

В ходе настоящего диссертационного исследования была предпринята попытка оценки влияния режимов ИВЛ на системный и локальный лёгочный воспалительный ответ посредством изучения реакции про- и

противовоспалительных интерлейкинов. Для доказательства или опровержения гипотезы об уменьшении степени воспалительного ответа под воздействием защитной ИВЛ было решено заведомо проводить отбор пациентов с более тяжелым состоянием, а именно с высоким риском лёгочных осложнений. Оказалось, что на фоне роста уровня провоспалительного ИЛ-6 как в легких, так и в системном кровотоке, в группе защитной ИВЛ рост был выражен меньше. Динамика изменений концентраций и соотношения провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов показывает, что защитный режим ИВЛ снижает выраженность как системного, так и на локального воспалительного ответа у кардиохирургических пациентов с высоким риском послеоперационных лёгочных осложнений.

Обнадёживающим фактом служит то, что опыт сравнения режимов ИВЛ в аспекте системного воспаления имеется и у российских коллег. В 2007 году было опубликовано одно из таких исследований, проведённое группой авторов из Екатеринбурга [124]. При сопоставлении собственных результатов и результатов, полученных коллегами, необходимо отметить, что их научная работа проводилась в послеоперационном периоде. Авторы провели проспективное исследование, целью которого было определить, как два способа управления, - по объёму или по давлению – влияют на системное воспаление у пациентов, уже имеющих ССВО и нуждающихся в респираторной поддержке. Всем пациентам ИВЛ проводили в «протективном» режиме. Для оценки системного воспалительного ответа было решено брать пробы сыворотки крови на исследование уровня цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли-альфа) и С-реактивный белок в первые сутки нахождения и через 6-7 суток после поступления пациента в ОРИТ. Авторы высказывают мнение, что существует определенные преимущества и недостатки как у одного, так и у второго вида управления механическим вдохом ИВЛ, а выбор между ними зачастую складывается из личного пристрастия врача. Исследуя цитокиновый профиль на 1 сутки, авторы получили достоверно более высокий уровень провоспалительного ИЛ-6 в группе управления по объёму. В то же время соотношение PaO_2/FiO_2 при проведении защитной ИВЛ было

достоверно ниже, чем при объёмной вентиляции. К тому же, авторы не нашли корреляции между концентрацией ИЛ-6 и соотношением $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и обнаружили более высокий исходный уровень ИЛ-6 у умерших пациентов по сравнению с выжившими вне зависимости от того, каким способом они вентилировались. Поэтому повышение этого ИЛ-6 принято считать предиктором неблагоприятных исходов. Исходя из полученных данных, авторы пришли к заключению, что однотипная реакция медиаторов воспаления указывает на более важное значение самого защитного режима ИВЛ, а не на способ регуляции ИВЛ. И авторы выдвинули идею о сравнении защитной и «агрессивной» ИВЛ. В настоящем исследовании как раз и предпринята попытка сравнить режимы, отличающиеся по многим параметрам.

У зарубежных коллег есть опыт оценки влияния величины ДО на биомаркеры повреждения лёгких пациентов со здоровыми лёгкими, которым выполняли протезирование коленного сустава [132]. Степень повреждения лёгких авторы оценивали по реакции на нитриты, нитраты, ФНО- α , ИЛ-1 β , -6, -8, -10, -11, нейтрофильную эластазу, белок клеток Клара 16. Пробы выдыхаемого воздуха и крови получали сразу и через 1 час после начала ИВЛ. Авторы не обнаружили влияния ДО на указанные выше биомаркеры, однако, получили, что сывороточные нейтрофильная эластаза и белок клеток Клара 16 могут указывать на ателектотравму и перерастяжение легких, соответственно.

Не заслуженно мало в российских работах обсуждается влияние способа поддержания лёгких во время ИК. В протокол защитной ИВЛ диссертационного включено продолжение ИВЛ с уменьшением ДО и уровня ПДКВ. В 2017 году был опубликован результат мета-анализа 17 РКИ (общее число пациентов 1162) по вентиляции во время ИК [133]. Сравнивались клинические результаты при проведении и при остановке ИВЛ во время ИК. Оказалось, что продолжение ИВЛ во время ИК способствует росту соотношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и уменьшению разницы по кислороду (AaDO_2) после ИК. Было получено достоверное отличие в величине ФВШ после отлучения пациента от ИК, разницы в частоте послеоперационных лёгочных осложнений и длительности госпитализации не обнаружено.

Заключение таково – вентиляция во время ИК может улучшать оксигенирующую функцию лёгких после ИК и газообмен у пациентов, подверженных кардиохирургическим вмешательствам, однако, не получено удовлетворительных данных, чтобы показать влияние этого мероприятия на долгосрочный прогноз этих пациентов.

Для внедрения методики интраоперационной превентивной ФТБС у кардиохирургических больных требуется соблюдать некоторую предосторожность. При санации происходит активная аспирация воздуха, что подвергает нестабильные альвеолы ателектазированию, поэтому после ФТБС мы использовали аппаратный ММА. В ходе настоящего исследования не было обнаружено отрицательных влияний комбинации защитной ИВЛ и превентивной ФТБС на функцию легких, и поэтому ее можно рекомендовать для улучшения исходов хирургического лечения пациентов с высоким риском предоперационных легочных осложнений.

В заключении хочется привести обнадеживающие результаты крупного систематического обзора и мета-анализа индивидуальных данных пациента по сравнению защитного и традиционного режимов ИВЛ [133]. Работа опубликована в 2015 году, когда настоящее исследование уже было запущено. Под защитной ИВЛ подразумевалось применение малого ДО с низкими или высоким уровнем ПДКВ, а под традиционной – большой ДО с низким уровнем ПДКВ. В исследование включены индивидуальные данные 2127 пациентов. В качестве первичных исходов, по которым проводился анализ, было появление ПЛО. Также посредством многофакторной логистической регрессии оценивались предопределяющие прогностические факторы. В группе защитной ИВЛ ПЛО встречались у 8,7%, тогда как в группе традиционной ИВЛ у 14,7%. Выявлено дозозависимое взаимоотношение между частотой ПЛО и размером ДО, но между уровнем ПДКВ и частотой ПЛО такой связи было не обнаружено. В заключении авторы отмечают преимущество ИВЛ с малым ДО во время операции.

Итак, выбор режима ИВЛ – это достаточно серьёзный вопрос, но результаты настоящего исследования и подобных работ добавляют оптимизма.

Защитная ИВЛ при ее оптимизации положительно сказывается на состоянии лёгких как во время, так и после операций коронарного с искусственным кровообращением. Параметры ИВЛ, также как и другие компоненты анестезиологического обеспечения, должны динамично изменяться в соответствии с этапами операций, а концепция* защитной ИВЛ в свою очередь этому способствует больше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проделанная научно-исследовательская работа была направлена на снижение периоперационных лёгочных осложнений путем выбора оптимального режима ИВЛ.

При подведении итогов следует упомянуть, что выбор вентиляционной стратегии должен начинаться с учетом предоперационных факторов риска и учитывать интраоперационные условия, в которых находится пациент. Идея автора об уменьшении повреждения легких при наименьшем ВД за счет ограничения давления и ДО 6 мл/кг поддерживается многими экспертами в области респираторной поддержки, о чем представлено выше.

Результаты отдельных исследований, вошедших в проспективную фазу этап данного диссертационного исследования, свидетельствуют о том, что защитная ИВЛ улучшает газообмен в легких, уменьшает ателектазирование и выраженность провоспалительного ответа, а также снижает частоту послеоперационных легочных осложнений у кардиохирургических больных с высоким риском. Влияние на функцию лёгких у пациентов с низким риском было не столь явным. Показано, что комбинация ЗВЛ и профилактической интраоперационной ФТБС улучшает послеоперационные исходы у пациентов с наличием или подозрением на наличие нарушений МЦТ и бессимптомного бронхообструктивного синдрома. Важным результатом работы можно считать, то, что ФТБС существенно не влияет на вентилируемость, биомеханику дыхания и газообмен в легких.

Впервые в России интраоперационно был использован метод электроимпедансной томографии с целью оптимизации ИВЛ. Визуально подтверждено негативное влияние ряда факторов - ухудшение глобальной и региональной вентилируемости лёгких. К факторам относятся смена положения тела, седация, излишнее инспираторное давление во время масочной вентиляции при традиционном уровне допустимого давления 30 см вод.ст., излишний или недостаточный уровень ПДКВ. Двумя методами, ЭИТЛ и побудительной спирометрией, запечатлено значимое снижение объёма глубокого вдоха в

горизонтальном положении можно расценивать как фактор риска, поскольку это нужно учитывать при подборе дыхательного объема и уровня ПДКВ. Ухудшение условий работы хирургов при проведении защитной ИВЛ в ряде случаев требует изменения ее параметров. Еще одной возможной трудностью в реализации принципов защитной ИВЛ на практике можно отметить необходимость титрования уровня пикового давления для создания должного дыхательного объема при переходе с одного этапа операции на другой (закрытая грудная клетка - стернотомия - наложение расширителя - выделение внутренней грудной артерии - сведение грудины). Но, зная цель этого действия, можно приспособиться к этому титрованию.

Можно также предположить, что защитная ИВЛ оказывает положительное влияние при других видах кардиохирургических вмешательствах, но для проверки это требует дополнительных исследований.

Данная работа, начавшаяся с идеи непосредственного сравнения двух режимов ИВЛ, включила в себя актуальные практические аспекты – стратификацию риска лёгочных осложнений и необходимость проведения профилактической бронхоскопии. Необходимы дальнейшие крупные многоцентровые исследования для оптимизации выбора режима ИВЛ и исследования обозначенных в работе проблем.

ВЫВОДЫ

1. При выборе между традиционным и защитным режимом искусственной вентиляции лёгких у пациентов, поступающих для оперативного лечения ишемической болезни сердца, следует учитывать риск развития интраоперационного нарушения оксигенирующей функции лёгких и послеоперационных лёгочных осложнений. Разработанный способ распределения пациентов в группы высокого и низкого риска лёгочных осложнений, основанный на анализе количества и выраженности предоперационных факторов риска, способствует выбору режима ИВЛ.

2. Защитная искусственная вентиляция лёгких, основанная на минимизации вентиляционного давления при назначении дыхательного объёма 6 – 8 мл/кг должной массы тела и положительного давления в конце выдоха на уровне 5-10 см вод. ст. улучшает артериальную оксигенацию, снижает фракцию внутрилёгочного шунтирования и поддерживает оптимальные показатели биомеханики дыхания (пиковое инспираторное давление, динамическую торакопульмональную податливость) у пациентов с высоким риском периоперационных лёгочных осложнений.

3. Применение защитной ИВЛ приводит к уменьшению частоты послеоперационных лёгочных осложнений.

4. У кардиохирургических больных с высоким риском послеоперационных лёгочных осложнений после окончания искусственного кровообращения на фоне защитной искусственной вентиляции лёгких наблюдалась меньшая выраженность системного и локального лёгочного воспалительного ответа.

5. Электроимпедансная томография легких может помочь при выборе оптимальных параметров искусственной вентиляции лёгких, особенно у пациентов с высоким риском послеоперационных лёгочных осложнений, и показала, что ухудшение вентилируемости лёгких может начинаться еще до вводной анестезии.

6. Интраоперационная фибротрехеобронхоскопия у пациентов высокого риска лёгочных осложнений снижает частоту послеоперационных лёгочных осложнений при проведении защитной искусственной вентиляции лёгких и не оказывает негативного влияния на функцию лёгких во время операции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При распределении кардиохирургических пациентов в группы высокого и низкого риска развития интраоперационного нарушения оксигенирующей функции лёгких и послеоперационных лёгочных осложнений следует учитывать количество и выраженность следующих предоперационных факторов риска: ожирение с индексом массы тела более 30 кг/м^2); курение (индекс курящего человека > 10 пачка-лет); хроническое обструктивное (БА, ХОБЛ) или рестриктивное заболевание лёгких; объём форсированного выдоха за 1 секунду $< 80\%$; хроническое затруднение носового дыхания; синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна; рентгенологические признаки застоя жидкости в малом круге кровообращения или пневмосклероза на фоне эмфиземы, или бронхоэктазов, или хронического бронхита; SpO_2 при дыхании атмосферным воздухом менее 94% . При наличии у пациента одного фактора риска с выраженным проявлением или более чем с одним его следует распределять в группу высокого риска.

2. Защитную искусственную вентиляцию лёгких необходимо применять у всех кардиохирургических больных с высоким риском НОФЛ и послеоперационных лёгочных осложнений.

3. При выборе параметров защитной ИВЛ необходимо учитывать индивидуальные особенности пациентов и условия проведения кардиохирургической операции.

4. Протокол защитной искусственной вентиляции лёгких

- ✓ После интубации - управление по давлению
- ✓ Подбор пикового инспираторного давление на таком уровне, чтобы дыхательный объём составлял $6 - 8 \text{ мл/кг}$ идеальной массы тела.
- ✓ Установка начального уровня ПДКВ (не менее 5 см вод.ст.)
- ✓ Установка соотношения вдоха к выдоху $1:1,5$
- ✓ Настройка частоты дыхания для поддержания нормокапнии

✓ Оценка параметров биомеханики дыхания (аэродинамического сопротивления, давление плато, среднего давления в дыхательных путях, динамической податливости, формы, угла наклона и ширины петли «давление-объём»), гемодинамики (ЧСС, АД сист, АДср, ЦВД) и газообмена (соотношение P_{aO_2}/F_iO_2 , ФВШ, $EtCO_2$).

✓ Коррекция параметров вентиляции в зависимости от условий операции и дальнейшего состояния пациента

5. Пациентам с исходным нарушением мукоциллиарного транспорта, слабым кашлевым рефлексом, бессимптомным течением хронической обструктивной болезни лёгких следует назначать профилактическую интраоперационную фибротрехеобронхоскопию сразу после вводной анестезии и интубации трахеи.

6. Электро-импедансную томографию легких следует проводить в ситуациях, когда выбор параметров ИВЛ затруднен в связи наличием у пациента ожирения или тяжелых сопутствующих хронических заболеваний органов бронхо-лёгочной системы.

7. При проведении преоксигенации рекомендуется снижать фракцию ингалируемого кислорода до 70%

8. При проведении масочной вентиляции во время вводной анестезии предлагается уменьшать уровень допустимого давления на APL-клапане до 20 см вод.ст. во избежание непреднамеренной гиперинфляции вентральных отделов лёгких.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АКМ – алвеоло-капиллярная мембрана

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ВА – вводная анестезия

ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония

ВГА – внутренняя грудная артерия

ВГД – внутригрудное давление

ВД – вентиляционное давление

ВДП – верхние дыхательные пути

ВИПЛ – вентилятор-индуцированное повреждение лёгких

ВР – высокий риск развития периоперационных лёгочных осложнений

Группа ВР-ЗВЛ – группа высокого риска лёгочных осложнений и защитной вентиляции лёгких

Группа ВР-ТВЛ – группа высокого риска лёгочных осложнений и традиционной вентиляции лёгких

Группа НР-ЗВЛ – группа низкого риска лёгочных осложнений и защитной вентиляции лёгких

Группа НР-ТВЛ – группа низкого риска лёгочных осложнений и традиционной вентиляции лёгких

Группа ЭИТЛ+ФТБС – пациентам проводилась настройка параметров вентиляции по данным электроимпедансной томографии и выполнялась профилактическая фибротрехеобронхоскопия во время операции

ДЛК – давление в лёгочных капиллярах

ДН – дыхательная недостаточность

ДО – дыхательный объем

ДПП – давление в правом предсердии

ЗВЛ – защитная искусственная вентиляция легких

ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

ИдМТ – идеальная масса тела

ИК – искусственное кровообращение

ИКЧ – индекс курящего человека

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

КХ – кардиохирургический (ая,ое)

ЛА – лёгочная артерия

ЛЖ – левый желудочек

ММА – манёвр мобилизации альвеол

МЦТ – мукоцилиарный транспорт

НОФЛ – нарушение оксигенирующей функции лёгких

НР – низкий риск развития периоперационных легочных осложнений

НЭ – нейтрофильная эластаза

ОА – общая анестезия

ОКШ – операция коронарного шунтирования

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром взрослых

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОПЛ – острое повреждение легких

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОФВ₁ – объём форсированного выдоха за 1 секунду

ПДКВ – положительное давление в конце выдоха

ПВД – пиковое инспираторное давление, см вод. ст.

ПЛО – послеоперационные лёгочные осложнения

РДСВ – респираторный дистресс-синдром взрослых

СВ – сердечный выброс, л/мин

СОАГС – синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Соотношение P_{aO_2}/F_iO_2 (соотношение P/F) – показатель оксигенирующей функции лёгких

ССДН – среднее системное давление наполнения

ТВЛ – традиционная искусственная вентиляция легких

ФВШ – расчетная фракция внутрилёгочного шунтирования

ФЛ-А2 – фосфолипаза-А2

ФОЕ – функциональная остаточная ёмкость лёгких

ФТБС – фибротрахеобронхоскопия

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ЦВД – центральное венозное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭИТЛ – электроимпедансная томография лёгких

APL-клапан – клапан ограничения давления на регулируемом оператором значении

ASA – американское общество анестезиологов

EtCO₂ – конечно-экспираторное давление CO₂

F_iO₂ – содержание кислорода во вдыхаемом воздухе, %

GOLD – глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни лёгких

MIP-2 – макрофагальный воспалительный белок –2

PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови

PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови

SpO₂ – сатурация оксигемоглобина определяемая по пульсоксиметру

СПИСОК ТЕРМИНОВ

Защитная искусственная вентиляция лёгких: подбор таких параметров вентиляции, которые обеспечивают минимальное повреждающее действие на паренхиму легких при поддержании адекватного газообмена.

Вентилятор-индуцированное повреждение лёгких: повреждающее действие искусственной вентиляции лёгких, которое опосредуется сочетанием волюмо-, баро-, ателекто- и биотравмой и другими факторами и происходит на фоне гетерогенности легочной паренхимы, подчиняющейся вертикальному градиенту внутриальвеолярного давления

Периоперационное повреждение лёгких: патофизиологический процесс повреждения лёгочной ткани, обусловленный сочетанным действием ряда интра- и послеоперационных факторов.

Периоперационные легочные осложнения: группа разнородных осложнений, включающая интра- (прежде всего НОФЛ) и послеоперационные лёгочные осложнения

Электроимпедансная томография лёгких: не инвазивный прикроватный метод оценки общей и регионарной вентилируемости лёгких во время дыхания, который основан на измерении разности потенциалов, возникающей в ответ на инъекцию электрического тока через кожу пациента одном поперечном срезе грудной клетки

Вентилируемость лёгких: относительная мера измерения объёма воздуха и его распределения в грудной клетке в конкретный момент дыхательного цикла, с помощью которой можно оценивать исходное состояние лёгких и эффективность принимаемых методов респираторной поддержки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lawrence, V. Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians / V.Lawrence, J.Cornell, G.Smetana // *Annals of Internal Medicine* – 2006. – Vol. 144(8) –P.596-608.
2. Qaseem, A. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: a guideline from the American College of Physicians / A.Qaseem, V.Snow, N.Fitterman [et al.] // *Annals of Internal Medicine* – 2006. – Vol. 144 –P.575-580.
3. Taylor, G. Determination of hospital charges for coronary artery bypass surgery: The economic consequences of postoperative complications / G.Taylor, F.Mikell, H.Moses [et al.] // *American Journal of cardiology* – 1990. – Vol. 65 –P.309-313.
4. Дементьева, И.И. Факторы риска развития дыхательной недостаточности после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения / И.И.Дементьева, М.А.Чарная, Ю.А.Морозов [и др.] // *Вестник интенсивной терапии* – 2004. № 3. – С. 41-43.
5. Козлов, И.А. Биомеханика дыхания, внутрилегочная вода и оксигенирующая функция легких во время неосложненных операций с искусственным кровообращением / И.А.Козлов, А.А.Романов // *Общая реаниматология* – 2007. № 3(3). – С. 17-22.
6. Козлов, И.А. Ранняя активизация кардиохирургических больных: история и терминология / И.А.Козлов, П.Р.Дудов, Е.В.Дзыбинская // *Общая реаниматология* – 2010. №6. – С. 5.
7. Trouille, J. Prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery: outcome and predictors // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2009. – Vol.138(4). – P.948 - 953.

8. Sachdev, G. Postoperative pulmonary complications: pneumonia and acute respiratory failure / G.Sachdev, L.Napolitano // *Surgical Clinics of North America*. – 2012. – Vol.92. – P.321-344.
9. Faker, A. Incidence and outcome of pulmonary complications after open cardiac surgery, Thowra Hospital, Cardiac center, Sana'a, Yemen // *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. – 2013. – Vol.62(4). – P.775-780.
10. Rahmanian, P. Impact of major non-cardiac complications on outcome following cardiac surgery procedures: logistic regression analysis in a very recent patient cohort / P.Rahmanian, A.Kröner, G.Langebartels [et al.] // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2013. – Vol.17(2). – P.319-327.
11. He, S. Ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review / S.He, B.Chen, W.Li [et al.] // *The journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2014. – Vol.48(6). – P.3148-3155.
12. Romagnoli, S. Lung protective ventilation in Cardiac Surgery / S.Romagnoli, Z.Ricci // *Heart, Lung and Vessels*. – 2015. – Vol.7(1). – P.5-6.
13. Кузьков, В.В. Послеоперационные дыхательные осложнения и ОРДС легче предупредить, чем лечить / В.В.Кузьков, Е.В.Суборов, Е.В.Фот [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2016. – №61(6). – С.461-468.
14. Coppola, S. Protective lung ventilation during general anesthesia: is there any evidence? / S.Coppola, S.Froio, D.Chiumello // *Critical Care*. – 2014. – Vol.18(2). – С. 210.
15. Guarracino, F. Perioperative Acute Lung Injury: Reviewing the Role of Anesthetic Management / F.Guarracino, R.Baldassar // *Journal of Anesthesia and Clinical Research*. – 2012. – Vol.4. – P.312.
16. Ji, Q. Risk Factors for Pulmonary Complications Following Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass / Q.Ji, Y.Mei, X.Wang [et al.] // *International Journal of Medical Sciences*. – 2013. – Vol.10(11). – P.1578-1583.
17. Clough, R. The effect of comorbid illness on mortality outcomes in cardiac surgery / R.Clough, B.Leavitt, J.Morton [et. al.] // *The Archives of Surgery*. – 2002. – Vol.137(4). – P.428-432.

18. Scrutinio, D. Comorbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: impact on outcome and implications for cardiac rehabilitation / D.Scrutinio, P.Gianuzzi // *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. – 2008. – Vol.15(4). – P.379-385.

19. Баздырев, Е.Д. Кардиореспираторные послеоперационные осложнения у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового коронарного шунтирования: связь с функцией легких / Е.Д.Баздырев, О.М.Поликутина, Н.А.Каличенко [и др.] // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2017. – №21(2). – С.85-97.

20. Munkholm, M. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. / M. Munkholm, J. Mortensen // *Clinical Physiology and Functional Imaging*. – 2014. – Vol.34 – P.171-177.

21. Gamsu, G. Postoperative impairment of mucous transport in the lung. / G.Gamsu, M.Singer, H.Vincent [et al.] // *The American Review of Respiratory Disease*. – 1976. – Vol.114(4) – P.673-679.

22. Naveed, A. Incidence and risk factors of Pulmonary Complications after Cardiopulmonary bypass / A.Naveed, H.Azam, H.Murtaza [et al.] // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2017. – Vol.33(4). – P.993-996.

23. Айрапетян, А.М. Интраоперационная профилактическая бронхоскопия у нелегочных больных. автореф. дис. ... к-та мед.наук: ж д 00.15, ж д 00.11.– 1996. – С.24

24. Jardin, F. Reevaluation of haemodynamic consequences of positive pressure ventilation: emphasis on cyclic right ventricular after loading by mechanical lung inflation / F.Jardin, G.Delorme, A.Hardy [et al.] // *Anesthesiology* – 1990. – Vol.72. – P.966–970.

25. Зильбер, А. П. Дыхательная недостаточность М.1989.

26. Prewitt, R. Treatment of right ventricular dysfunction in acute respiratory failure / R.Prewitt, M.Ghignone // *Critical Care Medicine*. – 1983. – Vol.11(5). – P.346-352.

27. Cherpanath, T. Cardiopulmonary interactions during mechanical ventilation in critically ill patients / T.Cherpanath, G.Lagrand, W.Schultz [et al.] // *Netherlands Heart Journal*. – Vol.21(4). – P.166–172.
28. Vieillard-Baron, A. Cyclic changes in right ventricular output impedance during mechanical ventilation / A.Vieillard-Baron, Y.Loubieres, J.Schmitt [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 1999. – Vol.87. – P.1644–1650.
29. Dessap, A. Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome / A.Dessap, C.Charron, J.Devaquet [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2009. – Vol.35. – P.1850–1858.
30. Moudgil, R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction / R.Moudgil, R., E.Michelakis, E., S.Archer // *Journal of Applied Physiology*. – 2005. – Vol.98. – P.390–403.
31. Jardin, F. Two-dimensional echocardiographic evaluation of right ventricular size and contractility in acute respiratory failure / F.Jardin, P.Gueret, O.Dubourg [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 1985. – Vol.13. – P.952–956.
32. Fessler, H Heart-lung interactions: applications in the critically ill // *European Respiratory Journal*. – 1997. – Vol.10(1). – P.226–237.
33. Cassidy, S. Cardiovascular effects of positive-pressure ventilation in normal subjects / S.Cassidy, W.Eschenbacher, C.Robertson [et al.] // *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. – 1979. – Vol.47(2). – P.453–461.
34. Cassidy, S. Cardiovascular effects of positive end-expiratory pressure in dogs / S.Cassidy, C.Robertson Jr, A.Pierce [et al.] // *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. – 1978 – Vol.44(5). – P.743–750
35. Manny, J. Positive end-expiratory pressure, lung stretch, and decreased myocardial contractility / J.Manny, G.Grindlinger, A.Mathe [et al.] // *Surgery*. – 1978. – Vol.84. – P.127–133.

36. Mitzner, W. Effects of epinephrine on resistive and compliant properties of the canine vasculature / W.Mitzner, H.Goldberg // *Journal of Applied Physiology*. – 1975. – Vol.39(2). – P.272–280.
37. Jardin, F. Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance / F.Jardin, J.Farcot, L.Boisante [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1981. – Vol.304. – P.387–392.
38. Cassidy, S. Dimensional analysis of right and left ventricles during positive-pressure ventilation in dogs / S.Cassidy, J.Mitchell, R.Johnson Jr. / *American Journal of Physiology* // 1982. – Vol.242. – P.549–556.
39. Wiesen, J. (2013). State of the evidence: mechanical ventilation with PEEP in patients with cardiogenic shock / J.Wiesen, M.Ornstein, A.Tonelli [et al.] // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2013 – Vol.99(24). – P.1812-1817.
40. Duke, G. Cardiovascular effects of mechanical ventilation // *Critical Care and Resuscitation*. – 1999. – Vol.1(4). – P.388-399.
41. И.В. Саушев. Изменения центральной гемодинамики при различных уровнях положительного давления конца выдоха при некардиальных вмешательствах у больных с гипертонической болезнью / И.В.Саушев, И.А.Пятаева, Г.С.Столяров [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – №6. – С.1023.
42. Luecke, T. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output / T.Luecke, P.Pelosi / *Critical Care*. / 2005. – Vol;9(6). – P.607–621.
43. Солодов, А.А. Влияние положительного давления в конце выдоха на внутричерепное давление, показатели системной гемодинамики и легочный газообмен у больных с внутричерепными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии / А.А.Солодов, С.С.Петриков, В.В. Крылов *Анестезиология и реаниматология*. – 2016. – №61(2). – С.115-120.
44. Hedenstierna, G. Functional residual capacity, thoracoabdominal dimensions, and central blood volume during general anesthesia with muscle paralysis and mechanical ventilation / G.Hedenstierna, B.Strandberg, H.Brismar [et al.] // *Anesthesiology*. – 1985. – Vol. 62(3) – P.247–254.

45. Matthay, M. Respiratory management after cardiac surgery / M.Matthay, J.P.Wiener-Kronish // Chest. – 1989. – Vol.95(2). – P.424–434.
46. Christopher, A. B. The effects of temperature and anesthetic agents on ciliary function in murine respiratory epithelia / A.B.Christopher, S.Ochoa, E.Krushansky [et al.] // Frontiers in Pediatrics – 2014. – Vol.16(2). – P.111.
47. Badenes, R. Postoperative pulmonary dysfunction and mechanical ventilation in cardiac surgery / R.Badenes, A.Lozano, F.Belda // Critical Care Research and Practice. –2015 – P.1–8
48. Utley, J.R. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues // Journal of Cardiac Surgery. – 1990.– Vol.5(3) – P.177–189.
49. Beer, R. Lung function after the use of extracorporeal circulation / R.Beer, G.Loeschcke, A.Schandig [et al.] // Thoraxchirurgie. – 1961.– Vol.9. – P.427-450
50. Hedley-Whyte, J. Pulmonary ventilation-perfusion relations after heart valve replacement or repair in man / J.Hedley-Whyte, H.H.Corning, M.B.Laver [et al.] // The journal of clinical investigation. – 1965. – Vol.44(3). – P.406–416
51. Ascione, R. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass / R.Ascione, C.T.Lloyd, M.J.Underwood [et al.] // Annals of Thoracic Surgery. – 2000. – Vol.69(4). – P.1198–1204.
52. S. Al-Ruzzeh, S. George, M. Bustami et al., “Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic, neurocognitive, and quality of life outcomes: randomised controlled trial,”The British Medical Journal,vol.332,no.7554,pp. 1365–1372, 2006
53. Groeneveld, A.B.J. Mechanisms of pulmonary dysfunction after on-pump and off-pump cardiac surgery: a prospective cohort study / A.B.J.Groeneveld, E.K.Jansen, J.Verheij // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2007. –Vol.2. – P.6
54. Badenes, R. Mechanical ventilation in cardiac surgery. / Badenes, R. J.Belda, G.Aguilar // Current Anaesthesia and Critical Care. – 2010. – Vol.21. – P.250-254.

55. Ranieri, V. M. Time-course of impairment of respiratory mechanics after cardiac surgery and cardiopulmonary bypass / V.M.Ranieri, N.Vitale, S.Grasso [et al.] – *Critical Care Medicine*. – 1999. – Vol.27(8). – P1454–1460.

56. Birdi I. Effects of cardiopulmonary bypass temperature on pulmonary gas exchange after coronary artery operations / I.Birdi, I.A.Regragui, M.B.Izzat [et al.] // *Annals of Thoracic Surgery*. – 1996. – Vol.61(1). – P.118–123.

57. Нуждин, М.Д. Сравнительная характеристика гипо- и нормотермического искусственного кровообращения и способов защиты миокарда при хирургическом лечении первичных опухолей сердца / М.Д.Нуждин, В.П.Приходько, Ю.В.Малиновский [и др.] // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2011. – №4. – С.50-51.

58. Mehta, Y. Incidence and management of diaphragmatic palsy in patients after cardiac surgery. / Y.Mehta, M.Vats, A.Singh [et al.] // *Indian Journal of Critical Care Medicine*. – 2008. – Vol.12(3). – P.91-95.

59. Curtis, J.J. Elevated hemidiaphragm after cardiac operations: incidence, prognosis and relationship to the use of topical ice slush / J.J.Curtis, W.Nawarawong, J.T.Walls // *Annals Thoracic Surgery*. – 1989. – Vol.48. – P.764–768.

60. Esposito, R.A. The effect of pericardial insulation on hypothermic phrenic nerve injury during open-heart surgery / Esposito R.A., Spencer F.C. // *InnThoracSurg*. – 1987. – Vol.43. – P.303–308.

61. Maccherini, M. Warm heart surgery eliminates diaphragmatic paralysis / M.Maccherini, G.Davoli, G.Sani [et al.] // *Journal of cardiac surgery*. – 1995. – Vol.10. – P.257–261.

62. O'Brien, J.W. Effects of internal mammary artery dissection on phrenic nerve perfusion and function. / J.W.O'Brien, S.H.Johnson, S.J.VanSteyn [et al.] // *Ann Thorac Surg*. – 1991. – Vol.52. – P.182–188.

63. Tenney, S.M. Comparative quantitative morphology of the mammalian lung: diffusing area / S.M.Tenney, J.E.Remmers // *Nature*. – 1963. – Vol.197. – P.54-56.

64. Bendixen, H.H. Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. A concept of atelectasis / H.H.Bendixen, J.Hedley-Whyte, M.B.Laver. // The New England Journal of Medicine. – 1963. – Vol.7(269). – P.991-996.
65. Bendixen, H.H. Atelectasis and shunting during spontaneous ventilation in anesthetized patients / H.H. Bendixen, B.Ullwinkel, J.Hedley-Whyte [et al.] // Anesthes. – 1964. – Vol.25(3). – P.297-301.
66. King, R. Positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation of the lungs. A new valve / R.King, G.Laming // Anaesthesia. – 1975. – Vol.30(1). – P.75-77.
67. Dreyfuss, D. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats / D.Dreyfuss, G.Basset, P.Soler [et al.] // Am Rev Respir Dis. – 1985. – Vol.132(4). – P.880–884
68. Dreyfuss, D. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies / D.Dreyfuss, G.Saumon // Am J Respir Crit Care Med. – 1998. – Vol.157(1). – P.294-323.
69. Bouadma, L. Mechanical ventilation and hemorrhagic shock-resuscitation interact to increase inflammatory cytokine release in rats / L.Bouadma, D.Dreyfuss, J.D.Ricard [et al.] // CritCareMed. – 2007. – Vol.35. – P.2601–2606.
70. Bouadma, L. Ventilation strategy affects cytokine release after mesenteric ischemia-reperfusion in rats / L.Bouadma, F.Schortgen, J.D.Ricard [et al.] // Critical Care Medicine. – 2004. – Vol.32(7). – P:1563–1569
71. Pizov, R. High oxygen concentration exacerbates cardiopulmonary bypass-induced lung injury / R.Pizov, Y.G.Weiss, A.J.Oppenheim-Eden // CardiothoracVascAnesth. – 2000. – Vol.14(5). – P.519–523.
72. Al Jaaly, E. Pulmonary Protection Strategies in Cardiac Surgery: Are We Making Any Progress? / E.Al Jaaly, M.Zakkar, F.Fiorentino [et al.] // Oxidative medicine and cellular longevity. – 2015. – P.2.
73. Гельфанд, Б.Р. Острый респираторный дистресс-синдром / Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля – М.: Литтерра, 2007 – С.232.

74. Engels, G.E. Biomarkers of lung injury in cardiothoracic Surgery / G.E. Engels, W. van Oeveren. // *Disease Markers*. – 2015. – Vol.2015. – P.1.
75. C.S.H.Ng Pulmonary dysfunction after cardiac surgery / NgC.S.H., S.Wan, A.P.C. Yim. // *Chest*. – 2002. – Vol.121(4). – P.1269–1277.
76. Contreras, M. Hypercapnic acidosis attenuates ventilation-induced lung injury by a nuclear factor- κ B-dependent mechanism / M.Contreras, B.Ansari, G.Curley [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2012. – Vol.40(9). – P.2622-2630.
77. Ricard, J.D. Production of inflammatory cytokines in ventilator-induced lung injury: a reappraisal / J.D.Ricard, D. Dreyfuss, G. Saumon // *Am J RespirCritCareMed*. – 2001. – Vol.63(5). – P.1176–1180.
78. Tonz, M. Acute lung injury during cardiopulmonary bypass are the neutrophils responsible / M.Tonz, T.Mihaljevic, L.K.Von Segesser [et al.] // *Chest*. – 1995 – Vol.108(6). – P.1551–1556.
79. Yoshikawa, S. Clara cell secretory protein and phospholipase A2 activity modulate acute ventilator-induced lung injury in mice / S.Yoshikawa, T.Takashige Miyahara, S.D. Reynolds [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2005 – Vol.98(4). – P.1264-1271.
80. Kropski, J.A. Clara cell protein (CC16), a marker of lung epithelial injury, is decreased in plasma and pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury / J.A.Kropski, R.D.Fremont, C.S.Calfee // *Chest*. – 2009. – Vol.135(6) – P.1440–1447.
81. Wutzler, S. Circulating levels of clara cell protein 16 but not surfactant protein D identify and quantify lung damage in patients with multiple injuries / S.Wutzler, T.Lehnert, H.Laurer [et al.] // *The Journal of Trauma—Injury, Infection and Critical Care*. – 2011. – Vol.71(2) – E31–36.
82. Lomas, D.A. Evaluation of serum CC-16 as a biomarker for COPD in the ECLIPSE cohort / D.A. Lomas, E.K.Silverman, L.D.Edwards [et al.] // *Thorax*. – 2008. – Vol.63(12). – P.1058–1063.
83. Zupancich, E. Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical

trial / E.Zupancich, D.Paparella, F.Turani [et al.] // *ThoracCardiovascSurg.* – 2005. – Vol.130(2). – P.378-383.

84. Lellouche, F. Perioperative ventilator strategies in cardiac surgery / F.Lellouche, M.Delorme, J.Bussières [et al.] // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2015. – Vol.29(3). – P.381-395.

85. Jaber, S. A multicentre observational study of intra-operative ventilatory management during general anaesthesia: tidal volumes and relation to body weight / S.Jaber, Y.Coisel, G.Chanques [et al.] // *Anaesthesia.* – 2012. – Vol.67. – P.999–1008.

86. Hess, D.R. A 5-year observational study of lung-protective ventilation in the operating room: A single center experience / D.R.Hess, D.Kondili, E.J.Burns [et al.] // *CritCare.* – 2013. – Vol.28. – P.533–533.

87. Yuan, S.M. Postperfusion lung syndrome and related sequelae // *Journal of Thoracic Disease.* – 2016. – Vol.8(5). – E340-344.

88. Фот, Е.В. Оптимизация респираторной поддержки после кардиохирургических вмешательств и при остром респираторном дистресс-синдроме: автореф..дисс. ... канд. мед.наук: 14.01.20: – М., – 2013. – С.24

89. Kilpatrick, B. Lung protective strategies in anaesthesia / B.Kilpatrick, P.Slinger // *Br J Anaesth.* – 2010. – Vol.105 Suppl 1. – P.108–116

90. Beck-Schimmer, B. Perioperative tidal volume and intraoperative open lung strategy in healthy lungs: where are we going? / B.Beck-Schimmer, R.C.Schimmer // *BestPractResClinAnaesthesiol.* – 2010. – Vol.24. – P.199–210.

91. Michalopoulos, A. Effects of positive end-expiratory pressure (PEEP) in cardiac surgery patients / Michalopoulos A, Anthi A, Rellos K [et al.] // *Respir Med.* – 1998. – Vol.92(6). – P.858–862.

92. Koganov, Y. Positive end-expiratory pressure increases pulmonary venous vascular resistance in patients after coronary artery surgery / Y.Koganov, Y.G.Weiss, A.Oppenheim [et al.]. // *Critical Care.* – 1997. – Vol.25(5). – P.767–772.

93. Pinsky, M. Effect of positive end-expiratory pressure on right ventricular function in humans / M.Pinsky, J.M.Desmet, J.L.Vincent // *Am Rev Resp Dis.* – 1992. – Vol.146. – P.681-687.

94. Boldt, J. Influence of PEEP ventilation immediately after cardiopulmonary bypass on right ventricular function / J.Boldt, D.Kling, B.Bormann // *Chest*. – 1988. – Vol.94(3). – P.566-571.
95. Schulman, D. Effect of positive end-expiratory pressure on right ventricular performance. Importance of baseline right ventricular function / D.Schulman, J.Biondi, R.Matthay [et al.] // *Am J Med*. – 1988. – Vol.84. – P.57-67.
96. Borcea L. Electrical impedance tomography // *Inverseproblems*. – 2002. – Vol.18(6). – P.99.
97. Franzone, P.C. The direct and inverse potential problems in electrocardiology. Numerical aspects of some regularization methods and application to data collected in isolated dog heart experiments / P.C.Franzone, L.Guerri, B.Taccardi [et al.] // *Laboratori di Analisi Numerica del Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pavia*. – 1979. – Pub. 222.
98. Isaacson, D. Current problems in impedance imaging. *Inverse Problems in Partial Differential Equations* ed D Colton / D.Isaacson, M.Cheney // R Ewing and W Rundell. – 1990. – 141–149.
99. Faes, T.J. The electric resistivity of human tissues (100 Hz-10 MHz): a meta-analysis of review studies. / T.J.Faes, H.A. van der Meij, J.C. de Munck [et al.] *Physiol Meas*. – 1999. – Vol.20(4). – P1-10.
100. Akbarzadeh, M.R. Multichannel impedance pneumography for apnea monitoring / M.R. Akbarzadeh, W.J.Tompkins, J.G.Webster // *Proc. Ann. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc*. – 1990. – Vol.12. – 1048–1049.
101. Chatziioannidis, I. Electrical Impedance Tomography: a new study method for neonatal Respiratory Distress Syndrome? / I.Chatziioannidis, T.Samaras, N.Nikolaidis // *HIPPOKRATIA*. – 2011. – Vol.15(3). – P.211-215.
102. Pikkemaat, R. Electrical impedance tomography: New diagnostic possibilities using regional constant maps / R.Pikkemaat, K.Tenbrock, S.Lehmann [et al.] *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology*. – 2012. – Vol.16. – P.212-225.

103. Bikker I. Lung volume calculated from electrical impedance tomography in ICU patients at different PEEP levels / I.Bikker, S.Leonhardt, J.Bakker [et al.] // *IntensiveCare Med.* – 2009. – Vol.35. – P.1362-1367.
104. Costa, E. Realtime detection of pneumothorax using electrical impedance tomography Costa E., Chaves C., Gomes S. [et al.] // *Crit. CareMed.* – 2008. – Vol. 36. – P:1230-1238.
105. Costa, E. Electrical impedance tomography / E.Costa, P.G.Lima, M.Amato // *Current Opinion in Critical Care.* – 2009. – Vol.15. – P.18-24.
106. Radke, O.C. Spontaneous breathing during general anesthesia prevents the ventral redistribution of ventilation as detected by electrical impedance tomography: a randomized trial / O.C.Radke, T.Schneider, A.R.Heller [et al.] // *Anesthesiology.* – 2012. – Vol.116(6). – P.1227–1234.
107. Jolliet, P. Bronchoscopy in the intensive care unit // *Intensive Care Med.* – , 1992. – Vol.18(3). – P.160-169.
108. Licker, M. Perioperative medical management of patients with COPD / Licker M., Schweizer A., Ellenberger C. [et al.] // *J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2007. – Vol.2(4). – P.493-515.
109. Benova, A. Effect of fiberoptic bronchoscopy (FOB) with bronchoalveolar lavage (BAL) on gas exchange in patients after cardiac surgery / A.Benova, N.Dimitrov, M.Stoilova [et al.] // *Khirurgiia (Sofia).* – 2005. – Vol.6 – P.24–27.
110. Рыбка М.М. Применение оксида азота, экзогенного сурфактанта манёвров рекрутирования альвеол в комплексной респираторной терапии острого повреждения легких у кардиохирургических больных: автореф..дис. ... канд. мед.наук: 14.00.37.: — М., 2008. — С. 24.
111. Романов, А.А. Коррекция биомеханических свойств и оксигенирующей функции легких во время операций с искусственным кровообращением: автореф..дисс. ... канд. мед.наук: 14.00.41. – М., – 2008. – С.24
112. Козлов, И.А. Коррекция нарушения оксигенирующей функции легких при ранней активизации кардиохирургических больных / И.А.Козлов,

Е.В.Дзыбинская, А.А.Романов [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2009. – №5(2). – С.37.

113. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2014. – 92 с., ил.

114. Секерина, А.О. Влияние длительного нарушения носового дыхания на церебральную гемодинамику: автореф..дисс. ... канд. мед.наук: 14.01.03. – М., – 2012. – С.24

115. AlAhmad, A.M. Ideal body weight calculatio revisited: a new easy-to-use formula Is associated with a lower rate of errors / A.M.AlAhmad, I.M.Tleyjeh, V.Zimmerman [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2011. – Vol.183. – A1699

116. Victorino J.A. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography / J.B.Borges, V.N.Okamoto, G.F.Matos [et al.] // *Am J RespirCritCareMed*. – 2004. – Vol.169(7) – P.791-800.

117. Rajaei, S. Risk Factors for Postoperative Respiratory Mortality and Morbidity in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting / S.Rajaei, A.Dabbagh // *Anesthesiology and Pain Medicine*. – 2012. – Vol.2(2). – P.60-65.

118. Chaney, M.A. Protective ventilation attenuates postoperative pulmonary dysfunction in patients undergoing cardiopulmonary bypass / M.A.Chaney, M.P. Nikolov, B.P.Blakeman [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2000. – Vol.14(5). – P.514-518.

119. Енгоян, Г.В. Нарушение оксигенирующей функции лёгких во время операций с искусственным кровообращением: автореферат дисс.. канд. мед.наук: 14.00.37. – М., – 1991. – С.24.

120. Broccard, A. Effects of mean airway pressure and tidal excursion on lung injury induced by mechanical ventilation in an isolated perfused rabbit lung model / A.Broccard, J.Hotchkiss, S.Suzuki [et al.] // *Crit Care Med*. – 1999. – Vol.27. – P.1533-1541.

121. Баутин А.Е. Профилактика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома после операций на сердце и аорте.: автореф..дисс. ... докт. мед.наук: 14.00.20. – М., – 2015. – С.56.
122. Miskovic, A.B. Postoperative pulmonary complications / A.Miskovic, A.B Lumb. // *Br J Anaesth.* – 2017. – Vol.118(3). – P.317-334.
123. Adler A. Why is EIT so hard, and what are we doing about it? / Adler A., Grychtol B. Bayford R. // *Physiol. Meas.* – Vol.36. – P.1067–1074.
124. Нитенко, С.П. Сравнение влияния режимов длительной вентиляции на динамику маркеров системного воспаления / Нитенко С.П., Цвиренко С.В. , Левит А.Л. [и др.] // *Интенсивная терапия.* – 2007., – №3. – Интернет-ссылка: <http://icj.ru/journal/number-3-2007/123-sravnenie-vliyaniya-rezhimov-dlitelnoy-ventilyacii-na-dinamiku-markerov-sistemnogo-vospaleniya.html>
125. Миткинов, О.Э. Некоторые вопросы протективной искусственной вентиляции легких у новорожденных детей / Миткинов О.Э., Горбачев В.И. // *Вестник интенсивной терапии.* – 2014.– № 3.– С.30-34.
126. Sutherasan, Y. Protective mechanical ventilation in the non-injured lung: review and meta-analysis / Y.Sutherasan, M.Vargas, P.Pelosi // *Critical Care.* – 2014. – Vol.18(2). – P.211.
127. Rodrigues, C.D.A. Lung injury and mechanical ventilation in cardiac surgery: a review / C.D.A.Rodrigues, R.A.R.A.deOliveira, S.M.deT.P.Soares [et al.]. // *Revista Brasileira de TerapiaIntensiva.* – 2014. – Vol.22(4). – P.375-383.
128. Natalini, G. Cardiac index and oxygen delivery during low and high tidal volume ventilation strategies in patients with acute respiratory distress syndrome: a crossover randomized clinical trial / G.Natalini, C.Minelli, A.Rosano [et al.] // *Critical Care.* – 2013. – Vol.17(14) – R.146.
129. Schaefer, M.S. Electrical impedance tomography during major open upper abdominalsurgery: a pilot-study / M.S.Schaefer, V.Wania, B.Bastin [et al.] // *BMC Anesthesiol.* – 2014. – Vol.5 – P.14–51.
130. Mulie, J. Are ventilators safe to prevent accidental lung trauma? / J.Mulie, T.Deckmyn, S.Cnudde. // *The Internet Journal of Anesthesiology.* – 2009. – Vol.22(2)

131. Fernandez-Bustamante, A. Early effect of tidal volume on lung injury biomarkers in surgical patients with healthy lungs / A.Fernandez-Bustamante, J.Klawitter, J.E.Repine [et al.] // *Anesthesiology*. – 2014. – Vol.121(3). – P.469-481.

132. Chi, D. Ventilation during cardiopulmonary bypass for prevention of respiratory insufficiency: A meta-analysis of randomized controlled trials / D.Chi, C.Chen, Y.Shi, [et al.] // Hanaoka. K, ed. *Medicine*. – 2017.;96(12):e6454.

133. Serpa Neto A. Protective versus conventional ventilation for surgery: a systematic review and individual patient data meta-analysis / Serpa Neto A., S.Hemmes, C.Barbas [et al.] // *Anesthesiology*. – 2015 – Vol. 123, № 1 – P. 66–78.