

## ДИНАМИКА ВНЕСОСУДИСТОЙ ВОДЫ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ ПНЕВМОНЭКТОМИИ ПО ДАННЫМ ТРАНСПУЛЬМОНАЛЬНОЙ ТЕРМОДИЛЮЦИИ

В. В. Кузьков<sup>1,2</sup>, Е. В. Суборов<sup>1,2</sup>, В. Н. Куклин<sup>2</sup>,  
М. Собкхез<sup>2</sup>, М. Ю. Киров<sup>1,2</sup>, Л. Я. Бьертнес<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра анестезиологии и реаниматологии,  
Северный государственный медицинский университет, Архангельск

<sup>2</sup> Кафедра анестезиологии, Университет Тромсе, Норвегия

### Time Course of Changes in Extravascular Water of the Lung After Pneumonectomy According to the Data of Transpulmonary Thermodilution

V. V. Kuzkov<sup>1,2</sup>, Ye. V. Suborov<sup>1,2</sup>, V. N. Kuklin<sup>2</sup>, M. Sobkhez<sup>2</sup>, M. Yu. Kirov<sup>1,2</sup>, L. Ya. Bjertnes<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Anesthesiology and Reanimatology, North State Medical University, Arkhangelsk

<sup>2</sup> Department of Anesthesiology, University of Tromsø, Tromsø, Norway

**Цель:** исследовать точность измерения внесосудистой воды легких (ВСВЛ) при помощи методов термохромо-дилюции (ТХД) и изолированной термодиллюции (ИТД) на модели пневмонэктомии и последующего вентиля-тор-индуцированного повреждения легких (ВИПЛ) у овец. **Материалы и методы:** исследование выполнено на базе научно-исследовательской лаборатории университета г. Тромсе. В эксперимент включено 12 овец ве-сом  $35,6 \pm 4,6$  кг. В условиях общей анестезии и контролируемой ИВЛ животным была выполнена торакотомия и правосторонняя пневмонэктомия. После измерения показателей системной гемодинамики и ВСВЛ, живот-ные были разделены на две группы: протективной вентиляции (ПВ,  $n=6$ ) с дыхательным объемом (ДО) 6 мл/кг и положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) 2 см  $H_2O$  и группа вентилятор-индуцированного повреж-дения легких (ВИПЛ,  $n=6$ ) с ДО 12 мл/кг и ПДКВ 0 см  $H_2O$ . Для измерения волюметрических показателей и ВСВЛ использовали методы термохромодилюции и термодиллюции (соответственно, мониторы Cold Z-021 и PiCCOplus, Pulsion, Германия). Регистрировали показатели легочной гемодинамики, респираторной механики и газового состава крови. После эвтаназии легкие животных забирались для определения контрольного значе-ния ВСВЛ методом посмертной гравиметрии (ПГ). **Результаты:** в группе ВИПЛ развивался выраженный аль-веолярный отек легких, что сопровождалось гипертермией, повышением давления в легочной артерии и ростом внутрилегочного шунтирования. Анализ данных показал наличие тесной корреляции между значениями ВСВЛ, полученными методами ТХД и ИТД с ПГ (соответственно,  $r=0,95$  и  $r=0,81$ ,  $p<0,01$ ;  $n=12$ ). Отклонение от ПГ для ТХД и ИТД составило  $0,57 \pm 2,05$  мл/кг и  $2,68 \pm 3,61$  мл/кг ( $M \pm 2\delta$ ,  $p<0,05$ ). **Заключение:** оба исполь-зованных метода обладают приемлемой точностью и адекватно отражают как снижение ВСВЛ после удаления легкого, так и ее повышение на фоне ВИПЛ. Волюмотравма может быть ключевым фактором, провоцирующим развитие постпневмонэктомического отека легких. **Ключевые слова:** транспульмональная термодиллюция, ост-рое повреждение легких, пневмонэктомия, вентилятор-индуцированное повреждение легких, постпневмонэк-томический отек легких.

**Objective:** to study the accuracy of pulmonary extravascular water (PEVW) measurement by thermochromodilution (TCD) and isolated thermodilution (ITD) on a model of pneumonectomy and subsequent ventilator-induced lung lesion (VILL) in sheep. **Materials and methods:** the study was conducted at the Research Laboratory of University of Tromsø. The experiment included 12 sheep weighing  $35.6 \pm 4.6$  kg. Thoracotomy and right-sided pneumonectomy were performed in the animals under general anesthesia and controlled artificial ventilation. After measurement of the parameters of systemic hemodynamics and PEVW, the animals were divided into 2 groups: 1) those undergoing protective ventilation (PV,  $n=6$ ) with a tidal volume (TV) of 6 ml/kg and a positive end-expiratory pressure (PEEP) of 2 cm  $H_2O$  and 2) those with VILL ( $n=6$ ) with a TV of 12 ml/kg and a PEEP of 0 cm  $H_2O$ . TCD and ITD (Cold Z-021 and PiCCOplus monitors, respectively (Pulsion, Germany)) were used to measure volumetric parameters and PEVW. The parameters of pulmonary hemodynamics, respiratory mechanics, and blood gas composition were recorded. After euthanasia of the animals, their lungs were taken to determine the control value of PEVW by postmortem gravimetry (PG). **Results:** in the VILL group, significant pulmonary alveolar edema developed, which was followed by hyperthermia, elevated pulmonary pressure, and increased intrapulmonary shunting. Analysis of the data indicated a close correlation between the PEVW values obtained by TCD and ITD with PG ( $r=0.95$  and  $r=0.81$ , respectively;  $p<0.01$ ;  $n=12$ ). The PG deviation was  $0.57 \pm 2.05$  and  $2.68 \pm 3.61$  ml/kg for TCD and ITD, respectively ( $M \pm 2\delta$ ,  $p<0.05$ ). **Conclusion:** both used techniques have an acceptable accuracy and adequately reflect both a reduction in PEVW after pneumectomy and its increase in the presence of VILL. Volumotrauma may be the key factor that provokes the development of postpneumectomic edema of the lung. **Key words:** transpulmonary thermodilution, acute lung lesion, pneumectomy, ventilator-induced lung lesion, postpneumectomic edema of the lung.

Пневмонэктомия (ПЭ) остается относительно редким, но одним из наиболее рискованных торакальных вмешательств. Значительное уменьшение объема легочной ткани сопровождается значимыми анатомическими и физиологическими изменениями, что повышает риск опасных интра- и послеоперационных осложнений [1, 2].

Постпневмонэктомический отек легких (ППОЛ) рассматривают как особый вид исключительно тяжелого острого повреждения легких (ОПЛ), развивающегося после ПЭ в отсутствие дисфункции левого желудочка или инфекционного процесса [1–4]. Предполагаемые этиологические факторы ППОЛ разнообразны и включают перегрузку инфузионными средами, трансфузию свежезамороженной плазмы, прерывание путей лимфооттока, волюмотравму, феномен «натяжения капилляров» («capillary stretch»), реперфузионное повреждение и пр. [1, 5, 6]. Несмотря на все усилия, точный пусковой фактор и патогенез ППОЛ остаются нераскрытыми. В литературе распространенность этого осложнения варьирует от 2,5 до 15%. Следует также отметить низкую вероятность обратимого течения ППОЛ и, как следствие, крайне высокий уровень летальности, который колеблется от 50 до 100% [2, 5–7]. Поскольку точная причина ППОЛ остается невыясненной, исключительное значение имеют прогнозирование, профилактика и ранняя диагностика этого состояния.

В решении этой сложной клинической задачи может оказаться полезным динамическое измерение внесосудистой воды легких (ВСВЛ). Среди инвазивных методов мониторинга, дающих возможность количественной оценки ВСВЛ, решающим стало появление техники термохромодилуции (ТХД), которая и на сегодняшний день, несмотря на крайне ограниченное применение, остается «золотым клиническим стандартом». С дальнейшим развитием методологии измерения ВСВЛ был разработан упрощенный метод изолированной транспульмональной термодилуции (ИТД), точность которого была позже подтверждена в ряде экспериментальных и клинических исследований [8–10]. Техника ИТД основана на введении в центральное венозное русло охлажденного кристаллоидного раствора с регистрацией характеристик термодилуционной кривой термисторным катетером, установленным в магистральной артерии. Однако точность ИТД может быть скомпрометирована двумя ключевыми «допущениями», заложенными в математические алгоритмы расчета физиологических показателей [10, 11]. Первое из них основано на предполагаемом линейном соотношении между глобальным конечно-диастолическим объемом (ГКДО) и внутригрудным объемом крови (ВГОК). Подобное упрощение может нивелировать независимые изменения легоч-

ного объема крови (ЛОК), в частности, при уменьшении объема легочной ткани. Во-вторых, при измерении предполагается, что длительность убывающей части термодилуционной кривой («downslope time»), с достаточной точностью и вне зависимости от сердечного выброса отражает легочный термальный объем, измерение которого лежит в основе корректного расчета ВГОК. Поскольку ПЭ может снижать ЛОК и укорачивать время, которое отпущено для прохождения термального индикатора через легочное сосудистое русло, наличие подобного «удвоенного» допущения может нежелательно влиять на точность ИТД после пневмонэктомии.

Во время проведения пилотной серии экспериментов на овцах мы отметили, что умеренное продление ИВЛ на фоне снижения ПДКВ до 0 см H<sub>2</sub>O и увеличения дыхательного объема (ДО) до 12 мл/кг сопровождается развитием типичной картины ОПЛ и значительным повышением ВСВЛ. Таким образом, еще одной гипотезой исследования послужила возможная роль ВИПЛ в формировании ППОЛ.

В связи с этим, целями нашей работы явились:

- 1) оценка точности методов ТХД и ИТД в экспериментальной модели ПЭ,
- 2) исследование роли ВИПЛ в формировании раннего ППОЛ.

## Материалы и методы

Протокол исследования был утвержден Советом по Экспериментальным Животным Университета г. Тромсе. В исследование было включено 12 овец (масса 35,6±4,6 кг).

После вводной внутривенной анестезии тиопенталом натрия выполнялась интубация животных и перевод на ИВЛ. Поддержание общей анестезии осуществлялось при помощи внутривенной инфузии кетамина, мидазолама и фентанила в дозах 3,0 мг/кг/час, 0,4 мг/кг/час, и 12 мкг/кг/час, соответственно. Миорелаксация достигалась введением панкурония бромидом (0,1 мг/кг — болюс и 0,06 мг/кг/час — постоянная инфузия). С целью компенсации интраоперационных потерь жидкости, в ходе эксперимента вводился раствор Рингера-лактата (8 мл/кг/час). Особое внимание уделялось предупреждению эндотоксемии и контаминации дыхательных путей желудочным содержимым или кровью. Эвтаназия проводилась путем болюсного введения пентабарбитала натрия в дозе 50 мг/кг.

В группе протективной вентиляции (ПВ) были установлены следующие параметры ИВЛ: ДО 6 мл/кг, FiO<sub>2</sub> 50%, ПДКВ 2 см H<sub>2</sub>O, соотношение вдох:выдох = 1:2, время инспираторной паузы (плато) 5%. В группе вентилятор-индуцированного повреждения легких (ВИПЛ), ПДКВ составляло 0 см H<sub>2</sub>O, а ДО повышался после выполнения ПЭ с 6 мл/кг до 12 мл/кг. Использовали вентилятор Servo 900C (Siemens, Elema, Швеция). Минутный объем вентиляции устанавливали таким образом, чтобы достичь нормальных значений PaCO<sub>2</sub> (30–40 мм рт. ст.). В обеих группах ИВЛ продолжалась в течение 4 ч после пневмонэктомии.

Чрескожная катетеризация правой наружной яремной вены и бедренной артерии выполнялись с помощью стандартных интродусеров (8,5F, I350BF85, Edwards Lifesciences, США), катетеризация легочной артерии осуществлялась с использо-

ванием флотационного катетера Сван-Ганца (7,0F, F131HF7; Edwards Lifesciences, США). Для проведения ТХД и ИТД через артериальный интродюсер в аорту одновременно устанавливали оптико-термисторный и термисторный катетеры (соответственно, 4F PV2024L и 5F PV2014L50LWG, Pulsion, Германия). Для термодилуционных измерений использовали мониторы Cold Z-021 и PiCCOplus (Pulsion Medical Systems). Артериальный порт одного из катетеров подключался к системе стандартных трансдюсеров давления (Transpac®II, Abbott, Чикаго, США). После начальных измерений с соблюдением асептики в 5-м межреберном промежутке выполнялась боковая торакотомия. После диссекции легочной связки лигировали корень легкого *en masse* и выполняли ПЭ с последующей гравиметрической оценкой содержания ВСВЛ *ex vivo*.

Среднее артериальное давление (АД<sub>ср</sub>), среднее давление в легочной артерии (ДЛА<sub>ср</sub>), давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и давление в правом предсердии (ДПП) регистрировались гемодинамическим монитором (565A, Копе, Финляндия) и постоянно записывались с использованием автоматического полиграфа (Gould Instruments, США).

Термохромодилюционные и термодилуционные измерения включали следующие показатели: индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ<sub>ТХД/ИТД</sub>), индекс внутригрудного объема крови (ИВГОК<sub>ТХД/ИТД</sub>), индекс легочного объема крови (ИЛОК<sub>ТХД</sub>), индекс внутригрудного термального объема (ИВГО<sub>ТХД</sub>), индекс глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО<sub>ТХД</sub>). Общепринятые индексы проницаемости легочных сосудов рассчитывались как ИВСВЛ<sub>ТХД</sub>/ИЛОК<sub>ТХД</sub> (ИПЛС<sub>ЛОК</sub>) и ИВСВЛ<sub>ТХД</sub>/ВГОК<sub>ТХД</sub> (ИПЛС<sub>ВГОК</sub>).

Расчет волюметрических показателей осуществляли с помощью вычисления среднего для трех последовательных измерений. Для ТХД и ИТД в правое предсердие вводили в виде болюса, соответственно, охлажденные растворы индоцианина зеленого в стерильной воде (1 мг/мл, 6 мл) и глюкозы (5%, 10 мл). Индексы системного (ИССС) и легочного сосудистого сопротивления (ИЛСС) рассчитывали при помощи стандартных уравнений [12]. Сердечный индекс (СИ) регистрировали в легочной артерии (СИ<sub>ла</sub>) и аорте (СИ<sub>а</sub>).

Образцы артериальной и венозной крови забирали для последующего анализа газового состава, концентрации гемоглобина и гематокрита из аорты (а) и легочной артерии (v) (Rapid 860, Chiron Diagnostics, США). Фракция легочного шунтирования (Qs/Qt) рассчитывалась в соответствии со стандартным уравнением. Значения статического комплайенса (C<sub>stat</sub>) рассчитывали как ДО / (давление плато – ПДКВ) / масса тела.

Указанные показатели и параметры регистрировали перед торакотомией, после торакотомии, через 15 минут после ПЭ, а далее через 1, 2 и 4 ч одиолегочной вентиляции (ОЛВ).

Оценка методов ТХД и ИТД, позволяющих осуществлять динамическое измерение ВСВЛ *in vivo*, проводилась с использованием методики ПГ, которая считается «золотым стандартом» количественного определения ВСВЛ в лабораторных условиях. Измерение ВСВЛ с помощью ПГ (ИВСВЛ<sub>Г</sub>) проводили с использованием модифицированного метода Pearce-Selinger [13]. Перед выполнением эвтаназии забирали 20 мл крови из левого желудочка для нивелирования вклада воды внутрилегочной крови. В образце измерялись значения гемоглобина и гематокрита. Для каждого из животных проводилось раздельное определение ВСВЛ в левом и правом легком. После взвешивания легкие гомогенизировались с равным количеством дистиллированной воды. Равные части гомогената подвергались ультрацентрифугированию до получения прозрачного супернатанта. Супернатант подвергался анализу на определение остаточного гемоглобина. Для определения весового вклада фракций проводилась их сушка в микроволновой печи.

Характер распределения данных оценивался при помощи теста Колмогорова-Смирнова. Все показатели представлены как  $M \pm \delta$  (среднее  $\pm$  среднее квадратичное отклонение). Внутригрупповые различия анализированы при помощи ANOVA с

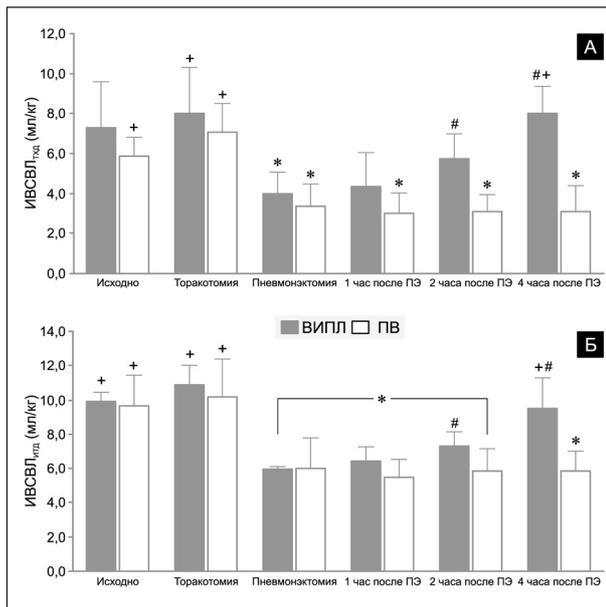
применением *post hoc* теста Шеффе. Независимые выборки сравнивались при помощи *t*-теста Стьюдента. Для определения связей между ИВСВЛ<sub>ТХД</sub>, ИВСВЛ<sub>ИТД</sub> и ИВСВЛ<sub>Г</sub> использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона ( $r$ ) и анализ Бланда-Альтмана. Значение  $p < 0,05$  расценивалось как статистически значимое.

## Результаты и обсуждение

В ходе эксперимента мы не наблюдали признаков баротравмы (пневмоторакс, пневмомедиастинум, подкожная эмфизема), тяжелой кровопотери, аспирации и/или эндотоксемии.

Изменения ИВСВЛ<sub>ТХД</sub> и ИВСВЛ<sub>ИТД</sub> показаны на рис. 1, а прочих важных волюметрических параметров – в таблице. На начало эксперимента и после этапа торакотомии мы не обнаружили значимых межгрупповых различий в значениях ИВСВЛ и ИВГОК, измеренных при помощи ТХД и ИТД, ИВГО<sub>ТХД</sub>, ИЛОК<sub>ТХД</sub>, ИГКДО<sub>ИТД</sub>, соотношения ИВГОК/ИГКДО, а также индексов проницаемости ИПЛС<sub>ЛОК</sub> и ИПЛС<sub>ВГОК</sub>.

Выполнение ПЭ сопровождалось снижением ИВСВЛ<sub>ТХД</sub> и ИВСВЛ<sub>ИТД</sub> в группах ПВ и ВИПЛ ( $p < 0,05$ ). По сравнению с начальным значением ИВСВЛ<sub>ТХД</sub> и ИВСВЛ<sub>ИТД</sub>, в группе ВИПЛ снижение этих показателей составило, соответственно,



**Рис. 1.** Изменения индекса внесосудистой воды легких, определенного методами термохромодилюции (сверху – А) и изолированной термодилуции (снизу – Б).

Все ряды данных распределены нормально и представлены как  $M \pm \delta$ ; ВИПЛ – группа вентилятор-индуцированного повреждения легких; ПВ – группа протективной вентиляции. ПЭ – пневмонэктомия; ИВСВЛ<sub>ТХД</sub> – индекс внесосудистой воды легких, определенный методом термохромодилюции; ИВСВЛ<sub>ИТД</sub> – индекс внесосудистой воды легких, определенный методом изолированной термодилуции.

\* –  $p < 0,05$  ANOVA (*post hoc* тест Шеффе) по сравнению с исходными значениями внутри группы; + –  $p < 0,05$  ANOVA (*post hoc* тест Шеффе) по сравнению со значениями на момент ПЭ внутри группы; # –  $p < 0,05$  в *t*-тесте Стьюдента между группами.

Изменения основных волюметрических, гемодинамических и респираторных параметров

Показатель	Группа	Этапы измерения					
		Исходно	Торакотомия	ПЭ	1 ч после ПЭ	2 ч после ПЭ	4 ч после ПЭ
ИВГОК <sub>ТХД</sub> , мл/м <sup>2</sup>	ВИПЛ	895±133	854±139	739±159	798±125	804±132	762±96
	ПВ	806±131	793±192	678±112	680±148	713±102	682±109
ИЛОК <sub>ТХД</sub> , мл/м <sup>2</sup>	ВИПЛ	280±63	230±34	166±49*	182±50	184±42	174±51*
	ПВ	261±50	231±55	175±34	187±45	196±37	178±30*
ИВГОК <sub>ИТД</sub> , мл/м <sup>2</sup>	ВИПЛ	700±129	735±94	614±98	655±92#	672±73#	649±94
	ПВ	700±137	646±92	543±90	548±70	571±55	600±84
ИПЛС <sub>ЛОК</sub> , отн.	ВИПЛ	1,05±0,44	1,36±0,49	1,02±0,47	1,07±0,77	1,29±0,66#	1,92±0,77#
	ПВ	0,93±0,25	1,29±0,31	0,79±0,29	0,66±0,20	0,66±0,21	0,71±0,25
ИПЛС <sub>ВГОК</sub> , отн.	ВИПЛ	0,32±0,11	0,36±0,12	0,22±0,09	0,22±0,12	0,28±0,12#	0,40±0,09#
	ПВ	0,31±0,09	0,38±0,11	0,20±0,05	0,18±0,06	0,18±0,05	0,19±0,06
ДЛА <sub>ср.</sub> , мм рт. ст.	ВИПЛ	12±2	12±2	16±3	18±4	23±6*	29±7*#+
	ПВ	12±2	12±3	16±2	17±4	17±3	16±3
ИЛСС, динЧс/см <sup>5</sup> /м <sup>2</sup>	ВИПЛ	135±62	112±50	206±146	254±160	321±113#	461±138*#+
	ПВ	121±26	148±43	270±71*	214±42*	213±24*	213±40*+
РаО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	ВИПЛ	161±15	128±27#	107±20*#	113±25*#	98±21*#	59±18*#+
	ПВ	197±41	186±42	160±25	185±39	199±34	198±39
Q <sub>S</sub> /Q <sub>T</sub> , %	ВИПЛ	2,8±0,8	3,6±1,9	3,3±0,5	3,5±1,4	4,3±2,9	27,8±14,8*#+
	ПВ	2,0±1,1	2,5±0,5	2,5±1,0	2,3±0,5	2,1±0,8	2,2±1
C <sub>stat</sub> , мл/см Н <sub>2</sub> О/кг	ВИПЛ	0,41±0,07	0,43±0,11	0,25±0,05*#	0,34±0,05#	0,30±0,06#	0,27±0,06
	ПВ	0,37±0,08	0,46±0,10	0,20±0,02*	0,22±0,02*	0,22±0,03*	0,22±0,07*
Р <sub>пик</sub> , см Н <sub>2</sub> О	ВИПЛ	20,7±2,8	20,5±3,7	36,6±3,7*	45,8±4,5*#+	48,7±4,5*#+	50,0±1,5*#+
	ПВ	19,1±3,9	16,4±3,0	37,0±6,7*	34,1±6,3*	34,3±6,1*	35,1±6,7*

**Примечание.** Все ряды данных распределены нормально и представлены как  $M \pm \sigma$ ; ВИПЛ – группа вентилятор-индуцированного повреждения легких; ПВ – группа протективной вентиляции. ПЭ – пневмоэктомия; ИВГОК<sub>ТХД</sub> – внутригрудной объем крови, определенный методом термохромодилуции; ИЛОК<sub>ТХД</sub> – индекс легочного объема крови, определенный методом термохромодилуции; ИВГОК<sub>ИТД</sub> – индекс внутригрудного объема крови, определенный методом изолированной термодилуции; ИПЛС<sub>ЛОК</sub> – индекс проницаемости легочных сосудов, рассчитанный как ВСВЛ<sub>ТХД</sub>/ЛОК<sub>ТХД</sub>; ИПЛС<sub>ВГОК</sub> – индекс проницаемости легочных сосудов, рассчитанный как ВСВЛ<sub>ТХД</sub>/ВГОК<sub>ТХД</sub>; ДЛА<sub>ср.</sub> – среднее давление в легочной артерии; ИЛСС – индекс легочного сосудистого сопротивления; Р<sub>пик</sub> – пиковое давление в дыхательных путях; C<sub>stat</sub> – статический комплайнс легких.

\* –  $p < 0,05$  ANOVA (*post hoc* тест Шеффе) по сравнению с исходными значениями внутри группы; + –  $p < 0,05$  ANOVA (*post hoc* тест Шеффе) по сравнению со значениями на момент ПЭ внутри группы; # –  $p < 0,05$  в *t*-тесте Стьюдента между группами.

43,1±13,7 и 40,3±1,7%, а в группе ПВ – 43,1±14,3 и 38,7±9,9%. После повреждающей вентиляции в течение 4 часов у животных группы ВИПЛ мы обнаружили значимое повышение индексов ВСВЛ по сравнению со значениями, полученными после ПЭ. Во всех описанных случаях, накопление ВСВЛ сопровождалось манифестирующим альвеолярным отеком легких. Напротив, в группе ПВ ИВСВЛ оставались на относительно постоянном уровне после значимого снижения в результате ПЭ.

Значения ДЛА<sub>ср.</sub> и ИЛСС представлены в таблице. Значимых межгрупповых и внутригрупповых различий таких показателей как ЧСС, АД<sub>ср.</sub>, СИ<sub>ла</sub>, СИ<sub>а</sub> и ИССС выявлено не было. В группе ВИПЛ отмечалось достоверное повышение ДЗЛА на 4 ч по сравнению с исходными значениями. Немедленно после ПЭ значения ДЗЛА в группе ВИПЛ превышали таковые в группе ПВ. Параллельно, в группе ВИПЛ наблюдалось значимое повышение ДПП.

Показатели газообмена и респираторной механики представлены в таблице. При начальном измерении мы не нашли межгрупповых различий по таким показателям как центральная температура тела, рН, концентрация гемоглобина, гематокрит, РаСО<sub>2</sub>, РаО<sub>2</sub>, фракция внутрилегочного шунтирования, а также по C<sub>stat</sub> и давлению в дыха-

тельных путях (пиковое, плато). После торакотомии в группе ВИПЛ наблюдалось снижение РаО<sub>2</sub> ( $p < 0,05$ ). В обеих группах ПЭ сопровождалась значимым повышением давлений в дыхательных путях. Кроме того, на фоне повреждающей вентиляции в группе ВИПЛ наблюдалось нарастание центральной температуры тела, показателей гемоглобина и гематокрита, достигшее степени значимости по сравнению с группой ПВ спустя 2 часа после ПЭ.

На рис. 2 отображены значения ИВСВЛ<sub>Г</sub>, показанные отдельно для правого и левого легкого. В группе ВИПЛ значения ИВСВЛ<sub>Г</sub> были значимо выше для оставшегося (левого) легкого по сравнению с удаленным. В группе ПВ, напротив, значения ИВСВЛ<sub>Г</sub> были выше для удаленного (правого) легкого ( $p < 0,05$ ). Соотношения между значениями ИВСВЛ<sub>Г</sub> правого и левого легких составили 1,49 в группе ПВ и 0,52 в группе ВИПЛ ( $p < 0,05$ ). Мы наблюдали сильную корреляцию значений ИВСВЛ, измеренного ТХД и ИТД с посмертной гравиметрией ( $r = 0,95$  для ТХД и  $r = 0,81$  для ИТД;  $n = 12$ ;  $p < 0,005$ ). Соответствующие диаграммы Бланда-Альтмана представлены на рис. 3. При анализе были получены следующие регрессионные уравнения: ИВСВЛ<sub>ТХД</sub> = 0,79+0,91ЧИВСВЛ<sub>Г</sub> и ИВСВЛ<sub>ИТД</sub> = 3,80+0,82ЧИВСВЛ<sub>Г</sub>. Средние зна-

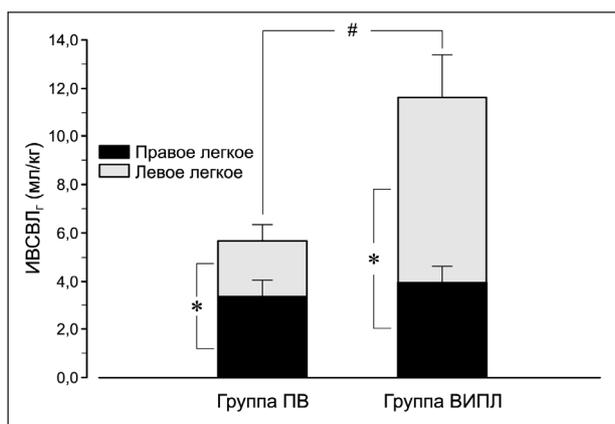


Рис. 2. Индекс внесосудистой воды легких, определенный методом посмертной гравиметрии (результаты представлены раздельно для левого и правого легкого).

Все ряды данных распределены нормально и представлены как  $M \pm \delta$ ; ВИПЛ — группа вентилятор-индуцированного повреждения легких; ПВ — группа протективной вентиляции. ИВСВЛ<sub>r</sub> — индекс внесосудистой воды легких, определенный методом посмертной гравиметрии.

\* —  $p < 0,05$  между легкими в одной группе ( $t$ -тест Стьюдента); # —  $p < 0,05$  при межгрупповых сравнениях ( $t$ -тест Стьюдента).

чения отклонений ( $\pm 2\delta$ ) от ИВСВЛ<sub>r</sub> составили для ИВСВЛ<sub>ТХД</sub> и ИВСВЛ<sub>ИТД</sub>, соответственно,  $0,57 \pm 2,05$  мл/кг и  $2,68 \pm 3,61$  мл/кг ( $p < 0,05$ ), без значимых различий между группами.

Пневмонэктомия сопровождается относительно высоким риском развития ОПЛ, которое часто проявляется в виде необратимого отека легких. Клиническая картина ППОЛ неспецифична и включает такие общие признаки, как диспноэ, гипоксемия, снижение податливости легких. Обычно, эти нарушения развертываются в период от 6 часов до 3-е суток после вмешательства [1–5, 14]. Как правило, по времени появления рентгенологические изменения отстают от клинических

признаков и могут быть отчасти скрыты за счет гиперинфляции оставшегося легкого [2, 5]. Катеризация легочной артерии не позволяет адекватно диагностировать отек легких на фоне повышенной проницаемости в целом и после ПЭ, в частности [15, 16]. Таким образом, мониторинг ВСВЛ после этого обширного вмешательства может иметь большое прогностическое и диагностическое значение [9].

В нашей работе ПЭ приводила к значительному снижению ИВСВЛ по данным обоих методов, использованных *in vivo*. Кроме того, через 4 ч повреждающей вентиляции с удвоенным значением ДО и ПДКВ 0 см H<sub>2</sub>O мы наблюдали значимое повышение ИВСВЛ<sub>ТХД</sub> и ИВСВЛ<sub>ИТД</sub>. Развитие альвеолярного отека легких в группе ВИПЛ сопровождалось падением PaO<sub>2</sub>, повышением концентрации гемоглобина, центральной температуры, Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub> и индексов проницаемости сосудов легких ( $p < 0,01$ ). Примечательно, что параллельно с развитием этих изменений мы не наблюдали снижения СИ и повышения ИВГОК, что подтверждает некардиогенную природу отека легких. Незначительное повышение ДЗЛА может быть скорее следствием, нежели причиной отека. Значения соотношения ИВГОК<sub>ТХД</sub>/ИГКДО<sub>ТХД</sub> были достоверно ниже на фоне повреждающей ИВЛ, что может быть следствием отсутствия ПДКВ и более высокого внутриплеврального давления в группе ВИПЛ [17].

Значения ИВСВЛ, полученные с использованием дилуционных методов, показали тесную корреляцию с результатами посмертной гравиметрии, которая остается «золотым стандартом» количественной оценки ВСВЛ в экспериментальных условиях. Эти данные соответствуют результатам других авторов [8, 9, 18]. В соответствии с представленными

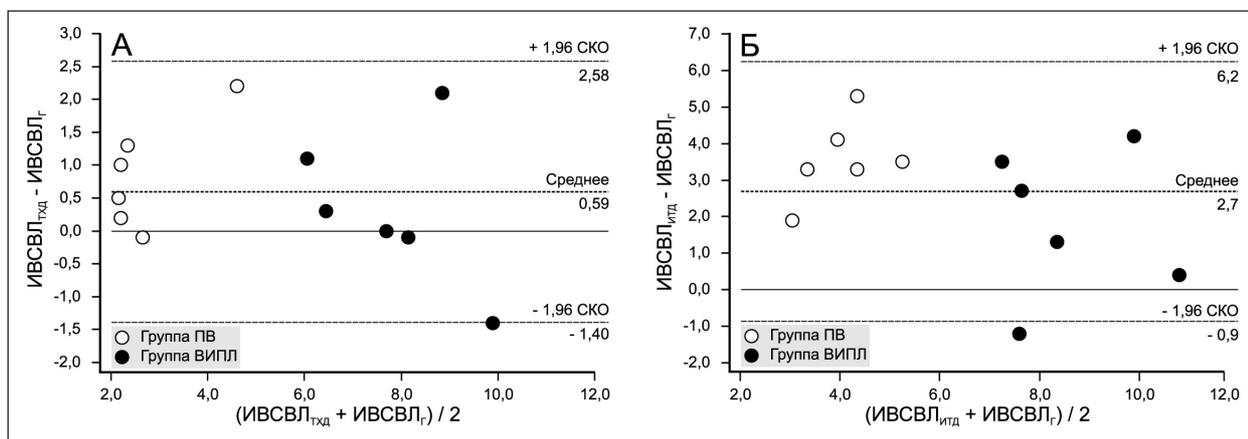


Рис. 3. Диаграммы Бланда-Альтмана для индекса внесосудистой воды легких, определенного с использованием методов термохромодилуции (А) и изолированной термодилуции (Б).

ВИПЛ — группа вентилятор-индуцированного повреждения легких; ПВ — группа протективной вентиляции; ИВСВЛ<sub>ТХД</sub> — индекс внесосудистой воды легких, определенный методом термохромодилуции; ИВСВЛ<sub>ИТД</sub> — индекс внесосудистой воды легких, определенный методом изолированной термодилуции; ИВСВЛ<sub>r</sub> — индекс внесосудистой воды легких, определенный методом посмертной гравиметрии, СКО — среднее квадратическое отклонение.

регрессионными уравнениями, метод ИТД умеренно завышает значения ИВСВЛ, полученные методами ТХД и гравиметрии [8, 9, 18].

Мы не наблюдали значимого повышения показателей ИВГОК и ИЛОК. Напротив, ПЭ сопровождалась снижением этих показателей в обеих группах, что также было ранее отражено другими авторами [9]. Развитие отека легких сопровождалось нарастанием индексов проницаемости легочных сосудов в группе ВИПЛ. Таким образом, мы не отметили признаков гиперволемии или значимого нарушений насосной функции сердца в группе ВИПЛ. На сегодняшний день, ИВГОК считается наиболее точным маркером преднагрузки, доступным в клинической практике и сохраняющим свою точность на фоне высокого внутригрудного давления [10, 17, 19]. Полученные нами результаты подтверждают мнение других исследователей, считающих, что отек легких после ПЭ не связан с перегрузкой инфузионными средами или сердечной недостаточностью [20, 21]. Воздействуя на силы Старлинга, избыточное введение жидкости на фоне ИВЛ с высоким ДО, вероятно, может ухудшать исход ОПЛ независимо от его этиологии [22].

Наблюдаемое нами повышение ДЛА и ИЛСС может быть следствием снижения вместимости легочного сосудистого русла вследствие ПЭ. Тем не менее, мы не отметили устойчивого роста фракции шунтирования или значимого падения  $PaO_2$  после ПЭ, что может быть объяснено высокой компенсаторной емкостью и функциональным резервом интактных легочных капилляров и паренхимы.

В этом исследовании мы косвенно подтверждаем экспериментальные и клинические работы, показывающие, что предупреждение гиперинфляции легких во время и после вмешательства может значительно снизить риск ППОЛ. Высокое давление в дыхательных путях на фоне ИВЛ является независимым прогностическим фактором этого опасного осложнения [5, 23, 24]. Кроме того, риск ППОЛ существенно снижается при исключении отрицательного внутриплеврального давления за счет использования модифицированных дренажных систем в послеоперационном периоде [7, 25].

По нашему опыту, что также подтверждается недавним исследованием Garcia-Delgado M., et al [26], крупные интактные животные исключительно устойчивы к повреждающему действию вентиляции, и даже использование ДО 50 мл/кг в течение 4 ч не ведет к развитию отека легких. В пилотных экспериментах мы обнаружили, что у почти всех здоровых животных проведение ИВЛ в течение 12–18 часов с ДО 30–50 мл/кг ведет к развитию баротравмы (например, пневмоторакс) без признаков отека легких или выраженного ухудшения оксигенации. Ранее, Fu et al. показали, что высокие дыхательные объемы усиливают стрессовое, механическое повреждение капилля-

ров [27]. Этот феномен, как полагают, развивается и после ПЭ. Неслучайно, ПЭ и ВИПЛ могут оказывать синэргичное действие в отношении повышения проницаемости легочного сосудистого русла. В связи с этим, некоторые авторы рассматривают ПЭ как идеальную экспериментальную модель ОПЛ [1].

В нашем продолжающемся клиническом исследовании мы наблюдали значимое, но не манифестирующее повышение ИВСВЛ<sub>ИТД</sub> у 8 из 9 пациентов с максимальным подъемом на 36 часов послеоперационного периода [28]. Этот временной отрезок может иметь критическое значение в отношении вторичного компенсаторного перераспределения легочного кровотока после ПЭ. Остается открытым вопрос, может ли «скрытое» повреждение легких, возникающее во время вмешательства в результате агрессивной однолегочной вентиляции, проявляться в виде отсроченного ППОЛ.

Несмотря на все растущий объем доказательных данных, анестезиологи могут игнорировать угрозу использования высоких дыхательных ДО после ПЭ. Действительно, по данным ряда авторов дыхательные объемы, используемые в повседневной клинической практике на фоне однолегочной ИВЛ, часто превышают 10 мл/кг [2, 4, 7]. Путем несложных математических операций можно рассчитать, что подобный ДО для одного легкого соответствует ДО 18–22 мл/кг для двух. В заключение хочется подчеркнуть, что известные рекомендации ARDS Network в отношении отказа от использования высоких дыхательных объемов, в частности, адресовались и торакальным анестезиологам, имеющим дело с однолегочной ИВЛ [29]. Представленные нами данные и предшествующие работы показывают, что торакальная хирургия может быть выделена как область особого риска в отношении вентилятор-индуцированного повреждения легких.

Хотя метод термохромодилуции все еще олицетворяется с «золотым клиническим стандартом» [30], необходимое оборудование более не выпускается фирмой-производителем. На сегодняшний день изолированная термодилуция остается единственным доступным в широкой клинической практике методом, сочетающим в себе измерение ИВСВЛ и разнообразных гемодинамических параметров [12, 31]. Таким образом, несмотря на умеренное завышение абсолютных значений ИВСВЛ в экспериментальных условиях, метод ИТД с приемлемой точностью отражает как снижение ИВСВЛ при хирургическом уменьшении объема легочной ткани, так и его повышение в результате волюмотравмы на фоне однолегочной вентиляции. Полученные данные подтверждают потенциальное значение метода при выполнении обширных резекционных торакальных вмешательств.

## Литература

1. *Gothard J.* Lung injury after thoracic surgery and one-lung ventilation. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2006; 19: 5–10.
2. *Jordan S., Mitchell J. A., Quinlan G. J., et al.* The pathogenesis of lung injury following pulmonary resection. *Eur. Respir. J.* 2000; 15 (4): 790–799.
3. *Algar F. J., Alvarez A., Salvatierra A. et al.* Predicting pulmonary complications after pneumonectomy for lung cancer. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* 2003; 23: 201–208.
4. *Fuentes P. A.* Pneumonectomy: historical perspective and prospective insight. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003; 23 (4): 439–445.
5. *van der Werff Y. D., van der Houwen H. K., Heijmans P. J. et al.* Postpneumonectomy pulmonary edema. A retrospective analysis of incidence and possible risk factors. *Chest* 1997; 111 (5): 1278–1284.
6. *Deslauriers J., Aucoin A., Gregoire J.* Postpneumonectomy pulmonary edema. *Chest Surg. Clin. N. Am.* 1998; 8 (3): 611–631.
7. *Alvarez J. M., Panda R. K., Newman M. A. et al.* Postpneumonectomy pulmonary edema. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003; 17 (3): 388–395.
8. *Kirov M. Y., Kuzkov V. V., Kuklin V. N. et al.* Extravascular lung water assessed by transpulmonary single thermodilution and postmortem gravimetry in sheep. *Crit. Care* 2004; 8 (6): 451–458.
9. *Roch A., Michelet P., D'Journo B. et al.* Accuracy and limits of transpulmonary dilution methods in estimating extravascular lung water after pneumonectomy. *Chest* 2005; 128 (2): 927–933.
10. *Sakka S. G., Ruhl C. C., Pfeiffer U. J. et al.* Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intens. Care Med.* 2000; 26 (2): 180–187.
11. *Michard F., Schachtrupp A., Toens C.* Factors influencing the estimation of extravascular lung water by transpulmonary thermodilution in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (6): 1243–1247.
12. *Кузьков В. В., Киров М. Ю., Недашковский Э. В.* Волюметрический мониторинг на основе транспульмональной термодилуции в анестезиологии и интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология* 2003; 4: 67–73.
13. *Selinger S. L., Bland R. D., Demling R. H., Staub N. C.* Distribution volumes of [131I]albumin, [14C]sucrose, and 36Cl in sheep lung. *J. Appl. Physiol.* 1975; 39 (5): 773–779.
14. *Bauer P.* Postpneumonectomy pulmonary oedema revisited. *Eur. Respir. J.* 2000; 15 (4): 629–630.
15. *Boussat S., Jacques T., Levy B. et al.* Intravascular volume monitoring and extravascular lung water in septic patients with pulmonary edema. *Intens. Care Med.* 2002; 28 (6): 712–718.
16. *Wittnich C., Trudel J., Zidulka A., Chiu R. C.* Misleading «pulmonary wedge pressures» after pneumonectomy: its importance in postoperative fluid therapy. *Ann. Thorac. Surg.* 1986; 42 (2): 192–196.
17. *Luecke T., Roth H., Herrmann P. et al.* Assessment of cardiac preload and left ventricular function under increasing levels of positive end-expiratory pressure. *Intens. Care Med.* 2004; 30 (1): 119–126.
18. *Rossi P., Wanecek M., Rudehill A. et al.* Comparison of a single indicator and gravimetric technique for estimation of extravascular lung water in endotoxemic pigs. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (5): 1437–1443.
19. *Lichtwarck-Aschoff M., Beale R., Pfeiffer U. J.* Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload. *J. Crit. Care* 1996; 11 (4): 180–188.
20. *Waller D. A., Gebitekin C., Saunders N. R. et al.* Noncardiogenic pulmonary edema complicating lung resection. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 55 (1): 140–143.
21. *Lee E., Little A. G., Hsu W. H., Skinner D. B.* Effect of pneumonectomy on extravascular lung water in dogs. *J. Surg. Res.* 1985; 38 (6): 568–573.
22. *Sakr Y., Vincent J. L., Reinhart K. et al.* High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest* 2005; 128 (5): 3098–3108.
23. *Licker M., de Perrot M., Spiliopoulos A. et al.* Risk factors for acute lung injury after thoracic surgery for lung cancer. *Anesth. Analg.* 2003; 97 (6): 1558–1565.
24. *Misthos P., Katsaragakis S., Milingos N. et al.* Postresectional pulmonary oxidative stress in lung cancer patients: the role of one-lung ventilation. *Eur. J. Cardio-thoracic. Surg.* 2005; 27 (3): 379–383.
25. *Ramenofsky M. L.* The effect of intrapleural pressure on respiratory insufficiency. *J. Pediatr. Surg.* 1979; 14 (6): 750–756.
26. *Garcia-Delgado M., Navarrete-Sanchez I., Colmenero M. et al.* Intermittent alveolar overdistension for 30 or 240 minutes does not produce acute lung injury in normal pig lung. *J. Surg. Res.* 2006; 131 (2): 233–240.
27. *Fu Z., Costello M. L., Tsukimoto K. et al.* High lung volume increases stress failure in pulmonary capillaries. *J. Appl. Physiol.* 1992; 73 (1): 123–133.
28. *Kuzkov V. V., Uvarov D. N., Vishnjakov M. N. et al.* Single transpulmonary thermodilution assessment of extravascular lung water after pneumonectomy. *NAForum* 2005; 18 (3): 76.
29. The acute respiratory distress syndrome network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1301–1309.
30. *Bock J., Lewis F. R.* Clinical relevance of lung water measurement with the thermal-dye dilution technique. In: *Practical applications of fiberoptics in critical care monitoring.* Lewis F. R., Pfeiffer U. J. (Eds.) Berlin, Heidelberg, N. Y.: Springer; 1990. 129–139.
31. *Киров М. Ю., Кузьков В. В., Бьертнес Л. Я., Недашковский Э. В.* Мониторинг внесосудистой воды легких у больных с тяжелым сепсисом. *Анестезиология и реаниматология* 2003; 4: 41–45.

Поступила 12.05.06