

ФАКТОРЫ РИСКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРЕЙ

С. В. Ломидзе, И. В. Нехаев, А. В. Сытов, О. В. Жужгинова, С. П. Свиридова

ГУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Risk Factors of Acute Lung Injury in Cancer Patients after Operations Accompanied by Excessive Blood Loss

S. V. Lomidze, I. V. Nekhayev, A. V. Sytov, O. V. Zhuzhginova, S. P. Sviridova

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Цель исследования — оценить клиническую значимость факторов риска развития ОПЛ у онкологических больных, перенесших острую массивную интраоперационную кровопотерю (ОМИК), геморрагический шок (ГШ), острый синдром ДВС, массивную инфузионно-трансфузионную терапию. **Материал и методы.** Проведен анализ операционных суток у больных 3-х групп, перенесших ОМИК от 100 до 550% ОЦК. 1-я группа — 14 больных после обширных внутрибрюшных хирургических вмешательств, перенесших ГШ, или ГШ + острый синдром ДВС. 2-я группа — 16 больных после обширных хирургических вмешательств, включавших расширенную лимфодиссекцию в грудной полости. 3-я группа — 15 больных после обширных внутрибрюшных хирургических вмешательств. В каждой группе выявляли больных с развившимся ОПЛ. У всех больных определяли избыток (баланс) жидкости и КОД в конце операционных суток. **Результаты.** 1-я группа — 4 больных (2 — ОПЛ, 2 — ОРДС); 2-я группа — 11 больных (2 — ОПЛ, 9 — ОРДС); в 3-й группе больных с ОПЛ не выявлено. У больных с развившимся ОПЛ/ОРДС величина избытка жидкости в конце операционных суток оказалась вдвое больше, чем у больных без признаков дыхательной недостаточности. **Заключение.** Наибольшую значимость в патогенезе ОПЛ у данной категории больных представляют следующие факторы риска: операционная травма и расширенная лимфодиссекция в грудной полости; геморрагический шок с периодом применения кардиовазотоников более 8 ч; избыточное накопление жидкости в организме к концу операционных суток. Определен безопасный объем избытка жидкости, который у больных, оперированных в брюшной полости и даже перенесших геморрагический шок, но с периодом применения кардиовазотоников не более 4 ч, составляет не более 50 мл/кг. У пациентов, перенесших обширную хирургическую травму + лимфодиссекцию в грудной полости — 20 мл/кг. **Ключевые слова:** острое повреждение легких, факторы риска, инфузионная терапия, коллоидно-осмотическое давление плазмы крови, баланс жидкости.

Objective: to evaluate the clinical significance of risk factors of acute lung injury (ALI) in cancer patients who have experienced acute excessive intraoperative blood loss (AEIBL), hemorrhagic shock (HS), and acute disseminated intravascular coagulation (DIC), and massive infusion-transfusion therapy. **Subjects and methods.** Operative days were analyzed in patients from three groups who had sustained AEIBL of 100 to 550% of the circulating blood volume. Group 1 consisted of 14 patients who had experienced HS or HS + acute DIC after extensive intraperitoneal surgical interventions. Group 2 comprised 16 patients who had undergone extensive surgical interventions involving extended thoracic lymph dissection. Group 3 included 15 patients after extensive intraperitoneal surgical interventions. Patients with evolved ALI were identified in each group. In all the patients, an excess (balance) of fluid and oncotic pressure were detected at the end of operative days. **Results.** There were 4 patients (2 with ALI and 2 with acute respiratory distress syndrome (ARDS)) in Group 1 and 11 patients (2 with ALI and 9 with ARDS) in Group 2. Patients with ALI were not identified in Group 3. At the end of operative days, the excess of fluid turned out to double in patients with evolved ALI/ARDS than in those without signs of respiratory failure. **Conclusion.** Of the greatest significance in the natural history of ALI in this cohort of patients are the following risk factors: surgical injury and extended thoracic lymph dissection; HS, with cardiotonics being used for more than 8 hours; excess fluid accumulation by the end of operative days. The safe excess fluid volume was determined, which was not greater than 50 ml/kg in the patients who had undergone peritoneal surgery and even experienced HS, but with cardiotonics being administered for not more than 4 hours. That was 20 ml/kg in those who had sustained excessive surgical injury + thoracic lymph dissection. **Key words:** acute lung injury, risk factors, infusion therapy, plasma oncotic pressure, fluid balance.

В Российском онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина за последние 10 лет увеличилось количество хирургических вмешательств, сопровождающихся острыми массивными кровопотерями (60–550% расчетного ОЦК), что связано с расширением показа-

ний к оперативному лечению местнораспространенных форм злокачественных опухолей. В последние годы такие больные составляют 20% пациентов ОРИТ или в среднем около 300 больных в год. Это самая тяжелая категория онкохирургических больных, у которых про-

блема массивной кровопотери усложняется еще и спецификой «онкологических» операций. Пациентам выполняют комбинированные хирургические вмешательства с резекцией или удалением более 4-х смежных органов, нередко с вовлечением в процесс крупных сосудов (аорты, нижней полой вены и др.), включающие превентивную расширенную медиастинальную и абдоминальную лимфодиссекцию. Расширенная лимфодиссекция, т.е. удаление не только блока лимфатических узлов, но и лимфатических сосудов с окружающей жировой клетчаткой в пределах фасциальных футляров существенно нарушает регионарный лимфоток. Это обстоятельство наряду с большой операционной травмой, массивной интраоперационной кровопотерей и связанными с ней осложнениями (геморрагическим шоком и острым синдромом ДВС) могут приводить к развитию органной дисфункции и, в первую очередь, — острого повреждения легких (ОПЛ) или его крайней степени — острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

На основании последних научных данных о патогенезе ОПЛ определены основные факторы риска: шок, септицемия, массивная кровопотеря, многокомпонентная трансфузия, синдром ДВС, обширная травма и др. [1, 2]. Среди множества факторов, способствующих возникновению и прогрессированию ОПЛ при критических состояниях, в том числе и при массивной интраоперационной кровопотере, существенное место принадлежит многокомпонентной инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) и связанной с ней венозной перегрузкой легких переливаемой жидкостью. Одной из основных причин отека легких при ОПЛ является передозировка жидкости на первых этапах лечения, когда в основе наблюдаемого патологического синдрома лежит гиповолемия [3]. Нередко этому способствует избыточная трансфузия или введение неколлоидных растворов [3–5].

Накопленный нами опыт лечения данной категории больных позволил за последние 10 лет существенно снизить количество осложнений, сопровождающих острую массивную интраоперационную кровопотерю (ОМИК). Геморрагический шок с 27% (1995–1997 гг.) до 6% (2004–2006 гг.) и острый синдром ДВС с 11% (1995–1997 гг.) до 4% (2004–2006 гг.). Однако, значительного уменьшения количества больных с ОПЛ за эти годы не произошло: 16% (1995–1997 гг.) и 11% (2004–2006 гг.). И так, за последние 10 лет количество больных с развившимся геморрагическим шоком уменьшилось в 4,5, а с острым синдромом ДВС почти в 3 раза и только в 1,5 раза стало меньше больных с ОПЛ. Создается впечатление, что геморрагический шок и острый синдром ДВС действительно не единственные факторы риска развития ОПЛ у онкохирургических больных, перенесших ОМИК, а большая операционная травма, расширенная лимфодиссекция в грудной полости и массивная ИТТ, необходимая для восполнения ОМИК также могут приводить к развитию ОПЛ.

Цель исследования — оценить клиническую значимость факторов риска развития ОПЛ у онкологичес-

ких больных, перенесших обширные оперативные вмешательства, сопровождавшиеся ОМИК.

Материалы и методы

Исследовали больных, перенесших ОМИК от 100 до 550% расчетного ОЦК. 1-я группа ($n=14$) — пациенты после обширных хирургических вмешательств в брюшной полости, операционный период которых осложнился развитием геморрагического шока. У 6-и больных 1-й группы геморрагический шок сопровождался острым синдромом ДВС. 2-я группа ($n=16$) — больные, оперированные на органах грудной полости (торакальным или торакоабдоминальным доступом). Всем больным этой группы выполняли расширенную лимфодиссекцию в грудной полости. 3-я группа ($n=15$) — больные после обширных оперативных вмешательств в брюшной полости.

Средний возраст больных в 1-й группе — 51 ± 2 года, во 2-й группе — 45 ± 3 года, в 3-й группе — 54 ± 3 года. Группы оказались сопоставимы и по продолжительности оперативных вмешательств: 1-я группа — $5,5\pm 1$ ч, 2-я группа — $5,4\pm 1$ ч, 3-я группа — $5,5\pm 1$ ч. У пациентов трех групп не было выявлено какой-либо значимой сопутствующей патологии.

Для восполнения кровопотери от 100 до 550% ОЦК, купирования геморрагического шока и острого синдрома ДВС проводили массивную ИТТ, превышающую объем кровопотери в 1,5–2 раза. ИТТ включала трансфузию компонентов крови не более 50% (30% СЗП + 20% эритроциты) от объема кровопотери; инфузию синтетических коллоидов 20–30% и кристаллоидных растворов 80–120% от объема кровопотери. Таким образом, в операционные сутки объем вводимых кристаллоидных растворов превышал коллоидные (СЗП + синтетические растворы) в 1,6–2 раза.

Диагностические критерии ОПЛ и ОРДС.

1. Остро возникшая дыхательная недостаточность в сочетании с несколькими факторами риска: ОМИК, геморрагический шок, синдром ДВС, массивная многокомпонентная ИТТ и обширная внутрибрюшная травма у больных 1-й группы; ОМИК, массивная многокомпонентная ИТТ и обширная травма + лимфодиссекция в грудной полости у больных 2-й группы; ОМИК, массивная многокомпонентная ИТТ и обширная внутрибрюшная травма у больных 3-й группы.

2. Гипоксемия: ОПЛ — $PaO_2/FiO_2 < 300$; ОРДС — $PaO_2/FiO_2 < 200$.

3. Двухсторонняя инфильтрация на рентгенограмме легких.

4. ДЗЛК ≤ 18 mm Hg с нормальным коллоидно-осмотическим давлением (КОД) или клинически исключенная сердечная недостаточность [1]. При ОПЛ тяжесть повреждения легких (LIS) (Murray J. F. et al., 1988) соответствовала 1,25–2,0 баллам, а при ОРДС 2,75–4.

Для определения КОД плазмы использовали коллоидный осмометр («Wescor 4420», США).

Объем кровопотери, объем ИТТ, диурез и баланс (избыток) жидкости в организме оценивали в конце операционных суток, поскольку ОПЛ развивалось на этом этапе исследования.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Excel (Microsoft, США), Statistica 6,0 (Statsoft, Znc., США). Данные представлены в виде $M\pm m$. Достоверность различий сравниваемых величин оценивали с помощью непараметрического T -критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

ОПЛ диагностировали у 4-х (ОПЛ — 2, ОРДС — 2) из 14-и больных 1-й группы. Анализ операционных суток у больных с геморрагическим шоком, острым синдромом ДВС показал, что развитие ОПЛ зависит от дли-

Таблица 1

Итог операционных суток у больных 1-й группы (n=14)

Итог операционных суток	Без осложнений	ОПЛ/ОРДС
Количество больных (из них с ДВС), абс.	10 (5)	4 (1)
Кровопотеря, мл	12400±1743	14500±842
Инфузионно-трансфузионная терапия, мл	22409±2548	26175±1486
Диурез, мл	6280±856	3850±511
Период стабилизации гемодинамики, ч *	4±1	13±5
Дозы допмина в ОРИТ, мкг/кг/мин	—	8,5±0,9
Избыток жидкости, мл/кг **	51±13	107±21
Коллоидно-осмотическое давление, мм рт. ст.	22,5±1,4	25,1±2,6
РаО ₂ /FiO ₂	403±30	160±32
Длительность ИВЛ после операции, ч	5±1	78±18

Примечание. * — $p=0,006$, $T=46,0$ (критерий Манна-Уитни); ** — $p=0,02$, $T=43,5$.

Таблица 2

Итог операционных суток у больных 2-й группы (n=16)

Итог операционных суток	Без осложнений	ОПЛ/ОРДС
Количество больных, абс.	5	11
Хирургический доступ:		
— торакоабдоминальный	3	5
— торакальный	2	6
Кровопотеря, мл	6690±1284	5507±1166
Инфузионно-трансфузионная терапия, мл	13614±2375	12383±1165
Диурез, мл	4640±879	2564±569
Избыток жидкости, мл/кг*	22±4	54±6
Коллоидно-осмотическое давление, мм рт. ст.	20,4±1	22,0±0,7
РаО ₂ /FiO ₂	361±17	143±16
Длительность ИВЛ после операции, ч	7±2	141±31

Примечание. * — $p=0,016$, $T=22,0$ (критерий Манна-Уитни).

тельности периода стабилизации гемодинамики и количества избыточной жидкости, неизбежно задерживающейся в организме вследствие проводимой массивной ИТТ (табл. 1). Массивная ИТТ у больных 1-й группы, назначаемая в течение 8 ч и более с целью восполнения кровопотери и стабилизации гемодинамических показателей, а также отсутствие возможности назначать диуретическую терапию в этот период, приводит к накоплению в организме опасного при низких значениях КОД избытка жидкости 107±21 мл/кг. Если сроки стабилизации показателей гемодинамики ограничивались операционным периодом или составляли в среднем 4 ч, то избыток жидкости к концу операционных суток удавалось уменьшить до 51±13 мл/кг и каких-либо признаков некардиогенного отека легких не выявляли даже при уровне КОД ниже нижней границы нормальных значений. У этих пациентов, несмотря на высокий риск, данных за ОПЛ не получено.

Во 2-й группе (n=16) ОПЛ диагностировали у 2-х ОПЛ и ОРДС у 9-и больных (табл. 2), причем избыток жидкости у этих пациентов составил 54±6 мл/кг и КОД — 22,0±0,7 мм рт. ст. в конце операционных суток. Даже у больных 1-й группы (n=10) с очевидно большим объемом кровопотери, перенесших геморрагический шок, синдром ДВС, избыток жидкости в организме 51±13 мл/кг оказался безопасным при таком же уровне КОД (22,5±1,4 мм рт. ст.). У больных 2-й группы (n=5) без признаков ОПЛ, избыток жидкости составил 22±4 мл/кг

(различие статистически значимо, $p=0,016$, $T=22,0$), а КОД 20,4±1,0 мм рт. ст., т. е. не превышало значений КОД у больных с ОПЛ. Таким образом, из всех обследованных больных после операций, включавших расширенную лимфодиссекцию в грудной полости при равных и достаточно низких значениях КОД, ОПЛ диагностировали только у больных с избыточным накоплением жидкости в организме, составившим 54±6 мл/кг в конце операционных суток.

Известно, что отек легких может развиваться даже в отсутствие повышенной сосудистой проницаемости, если значительное количество жидкости вводится внутривенно с большой скоростью [6]. В норме жидкость постоянно просачивается через стенки сосудов (1/3 через артериолы и вены и 2/3 через капилляры), а отек легких возникает, когда жидкость фильтруется через легочное микроциркуляторное русло быстрее, чем удаляется лимфатической системой [7]. Это положение подтверждает существенное значение расширенной лимфодиссекции у больных 2-й группы в патогенезе ОПЛ.

Больных с ОПЛ в 3-й группе (n=15) не выявлено (табл. 3). При сравнении очевидно сходство данных табл. 3 и результатов, полученных при обследовании 10-и пациентов без ОПЛ в 1-й группе. Из чего следует, что обширная операционная травма в брюшной полости, ОМИК, геморрагический шок с периодом применения кардиовазотоников не более 4 ч, не являются зна-

Итог операционных суток у больных 3-й группы (n=15)

Итог операционных суток	Без осложнений
Количество больных, абс.	15
Кровопотеря, мл	11915±859
ИТТ, мл	19210±1113
Диурез, мл	4786±487
Избыток жидкости, мл/кг	50±11
Коллоидно-осмотическое давление, мм рт. ст.	23,1±1,2
PaO ₂ /FiO ₂	475±20
Длительность ИВЛ после операции, ч	4±1

чимыми факторами риска развития ОПЛ у онкохирургических больных, если при проведении массивной ИТТ избыток жидкости к концу операционных суток не превышает 50 мл/кг, особенно в условиях низкого уровня КОД.

Построение программы ИТТ и поддержание адекватного баланса жидкости в организме в раннем послеоперационном периоде, особенно у больных, перенесших ОМИК — один из наиболее актуальных и спорных вопросов интенсивной терапии [8]. Противоречие заключается в том, что с одной стороны, больным с ОМИК необходимо адекватно восполнить кровопотерю и стабилизировать показатели гемодинамики и гемостаза. С другой, избежать перегрузки объемом жидкости и к концу операционных суток свести к допустимому минимуму избыток жидкости в организме. В этой связи существенным является не только объем, но и качественный состав ИТТ, обеспечивающий поддержание КОД плазмы крови в пределах нормальных значений [9].

Выводы

1. Онкологические больные, перенесшие большую операционную травму, ОМИК, геморрагический шок, острый синдром ДВС и массивную ИТТ, со-

ставляют особую группу риска развития ОПЛ. Наибольшую значимость в патогенезе ОПЛ у данной категории больных представляют следующие факторы риска: операционная травма и расширенная лимфодиссекция в грудной полости; геморрагический шок с периодом применения кардиовазотоников более 8 ч; избыточное накопление жидкости в организме к концу операционных суток.

2. При низких значениях КОД безопасный объем избытка жидкости в конце операционных суток у больных, перенесших обширную внутрибрюшную хирургическую травму, ОМИК и геморрагический шок с периодом применения кардиовазотоников не более 4 ч не превышает 50 мл/кг, а у пациентов, перенесших обширную хирургическую травму + лимфодиссекцию в грудной полости и ОМИК — 20 мл/кг.

3. При определении тактики ведения исследованной категории больных в первые часы после оперативного вмешательства необходимо обязательно учитывать избыток жидкости после операции и уровень КОД.

4. Из 45 больных развитие ОПЛ отмечено у 15-и, причем у 11-и из них — ОРДС. Больные находились в ОРИТ от 8 до 33 суток после операции, после чего были переведены в хирургические отделения. Летальности не было.

Литература

1. *Ramrakha P., Moor K.* Respiratory distress syndrome. In: Oxford handbook of acute medicine. 2nd ed. Oxford: University Press; 2004. 231.
2. *Garber B. G., Hebert P. C., Yelle J.-D. et al.* Adult respiratory distress syndrome: a systematic overview of incidence and risk factors. *Crit. Care Med.* 1996; 24 (4): 687—695.
3. *Рябов Г. А.* Синдромы критических состояний. М.: Медицина; 1994. 105—156.
4. *Еременко А. А.* Диагностика и лечение критических состояний, требующих проведения инфузионно-трансфузионной терапии. В кн.: Рагимов А. А., Еременко А. А., Никифоров Ю. В. (ред.) Трансфузиология в реаниматологии. М.: МИА; 2005. 314—388.
5. *Lighthall G. K., Pearl R. G.* Volume resuscitation in the critically ill: choosing the best solution; how do crystalloid solutions compare with colloids? *J. of Critical Illness*; 18 (6): 252—260.
6. *Martin G. S., Wesley E. E., Carrdl F. E. et al.* Findings on the portable chest radiograph correlate with fluid balance in critically ill patients. *Chest* 2002; 122: 2087—2095.
7. *Хансен-Флашкен Дж.* Кардиогенный и некардиогенный отек легких. В кн.: Гриппи М.А. Патофизиология легких. М., СПб.: БИНОМ — Невский диалект; 1997. 209—222.
8. *Boldt J.* New light on intravascular volume replacement regimens: what did we learn from the past three years? *Anesth. Analg.* 2003; 97: 1595—1604.
9. *Puri V. K., Weil M. H., Michaels S. et al.* Pulmonary edema associated with reduction in plasma oncotic pressure. *Surg.Gynecol.Obstet.* 1980; 151 (344): 98—110.

Поступила 06.02.08