

## ПРИМЕНЕНИЕ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ

С. В. Качур<sup>1,2</sup>, В. Т. Долгих<sup>1</sup>, О. В. Корпачева<sup>1</sup>, О. В. Леонов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Омский государственный медицинский университет,  
Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д.12

<sup>2</sup> Омский областной клинический онкологический диспансер,  
Россия, 644013, Омск-13, ул. Завертяева, д. 9

### Application of Multimodal Anesthesia in Surgical Interventions for Lung Cancer

S.V. Kachur<sup>1,2</sup>, V.T. Dolgikh<sup>1</sup>, O.V. Korpacheva<sup>1</sup>, O.V. Leonov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical University,  
12, Lenina Str., Omsk 644099, Russia

<sup>2</sup> Omsk Cancer Center,  
9, Zavertyaeva Str., Omsk 644013, Russia

**Цель исследования** — патогенетически обосновать целесообразность использования мультимодальной анестезии у больных со злокачественными новообразованиями легких для повышения эффективности обезболивания.

**Материалы и методы.** Обследовано и пролечено 74 пациента (59 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 46 до 60 лет со злокачественными новообразованиями легких. 42 пациента (основная группа) были оперированы в условиях мультимодальной анестезии с эпидуральной блокадой, а 32 пациента (группа сравнения) — в условиях ингаляционно-внутривенной анестезии с ИВЛ. Выполнены следующие виды оперативного лечения: атипичная резекция легкого, лобэктомия и пневмонэктомия. В дооперационном, интраоперационном и раннем послеоперационном периоде исследовали параметры системной гемодинамики, определяли в плазме крови содержание адреналина, норадреналина, дофамина, кортизола, инсулина и глюкозы, а в артериальной крови — параметры кислотно-основного состояния. С помощью визуально-аналоговой шкалы оценивали интенсивность боли. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Microsoft Excel 2000, Statistica 6,0 и Biostat. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Поскольку вариационный ряд не подчинялся закону нормального распределения, данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили).

**Результаты.** Установлено, что важнейшим патогенетическим фактором, вызывающим у пациентов, оперированных по поводу злокачественных новообразований легких в условиях стандартного обезболивания, является выраженная активация симпатoadреналовой системы вследствие воздействия хирургического стресса. Это проявляется нарушениями параметров центральной гемодинамики, метаболизма, ноцицепции и кислородного баланса организма. При операциях, выполненных в условиях мультимодальной анестезии, выявляются минимальные изменения основных параметров гомеостаза, имеющие краткосрочный, компенсированный и обратимый характер. Болевой синдром по окончании операции и в раннем послеоперационном периоде либо отсутствует, либо характеризуется как слабовыраженный.

**Заключение.** Операции по удалению злокачественных новообразований легких, отличающиеся высокой травматичностью и имеющие «тонкую грань» между компенсацией и декомпенсацией основных витальных функций в периоперационном периоде, целесообразнее проводить в условиях мультимодальной анестезии.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли органов дыхания; обезболивание; системная гемодинамика; метаболизм; КОС

**Адрес для корреспонденции:**

Владимир Долгих  
E-mail: prof\_dolgih@mail.ru

**Correspondence to:**

Mr.Vladimir Dolgikh  
E-mail: prof\_dolgih@mail.ru

**Objective.** To prove pathogenically the reasonability of multimodal anesthesia in patients with lung cancer to improve the efficacy of pain management.

**Materials and methods.** 74 patients (59 men and 15 women) aged 46 to 60 years with lung cancer were examined and treated. 42 patients (the main group) underwent surgery under multimodal anesthesia accompanied with epidural blockade, and 32 patients (the comparison group) were subjected to a surgical intervention under inhalation and intravenous anesthesia with mechanical ventilation. The surgeries including atypical lung resection, lobectomy and pneumonectomy were performed. In preoperative, intraoperative and early postoperative periods, the systemic hemodynamics parameters were determined; adrenaline, noradrenaline, dopamine, cortisol, insulin and glucose were measured in plasma, and acid-base balance parameters — in arterial blood. Pain intensity was assessed by the visual analog scale. Data processing was carried out using Microsoft Excel 2000, STATISTICA-6.0 and Biostat software. Normality of distribution was assessed by Kolmogorov-Smirnov test. Since the ordered sample did not follow the normal distribution law, the data are presented as a median (Me) and interquartile amplitude (25 and 75 percentiles).

**Results.** It has been found that the most significant pathogenic factor in patients being operated due to lung cancer under the standard anesthesia is the expressed activation of the sympathoadrenal system due to the impact of surgical stress. This is manifested by disorders of the central hemodynamic parameters, such as metabolism, nociception and oxygen balance. In surgeries carried out under multimodal anesthesia, the minimal changes of basic homeostasis parameters are registered; these changes are short-termed, compensated and reversible. Pain syndrome upon completion of surgery and in the early postoperative period is either absent or mild.

**Conclusion.** It is more expedient to perform surgeries to remove malignant tumors in the lungs under the multimodal anesthesia, because these interventions are distinguished by high traumatic rate and having a «fine line» between compensation and decompensation of the basic vital functions in the perioperative period.

**Key words:** malignant tumors of the respiratory organs; anesthesia; systemic hemodynamics; metabolism; ABS

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-52-64

## Введение

Заболеваемость злокачественными новообразованиями легких с каждым годом неуклонно возрастает [1, 2], около 50% всех заболевших — лица трудоспособного и социально-активного возраста (от 46 до 60 лет) [3]. Методы мультиспиральной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии легких значительно расширяют возможности диагностики злокачественных новообразований легких [4, 5], что позволяет выявлять опухоли на ранних стадиях, когда они поддаются радикальному хирургическому лечению [6].

Задача анестезиологического пособия заключается в максимальной защите оперируемого пациента от хирургического стресса [7, 8]. Одним из важнейших компонентов анестезии является обезбоживание в периоперационном периоде. Учитывая требования современного протокола ранней реабилитации [9, 10], стратегия обезбоживания состоит в мультимодальности, максимальной оптимизации и адаптации к объему хирургического вмешательства. При неадекватной антиноцицептивной защите происходит выраженная активация симпатoadреналовой системы в рамках стресс-реакции [11], что приводит к повышению содержания в крови основных гормонов стресса (катехоламинов и кортизола), изменению параметров центральной гемодинамики, усилению катаболических процессов, выраженным метаболическим изменениям и нарушению

## Introduction

The incidence rate of malignant neoplasms of the lungs has been steadily increasing every year [1, 2], about 50% of all cases are working age and socially active population (from 46 to 60 years) [3]. Multi-layer spiral CT and PET considerably expand the possibilities for lung malignant tumors diagnosis [4, 5] to detect the early stage tumors, when they respond to the radical surgical treatment [6].

The aim of anesthetic support consists in maximal protection of the operated patient from the surgical stress [7, 8]. One of the most crucial components in anesthesia is pain management in the perioperative period. Taking into consideration the requirements of modern protocol for early rehabilitation [9, 10], the strategy for pain management is multimodality, and maximal optimization and adaptation to the extent of surgical intervention. In case of inadequate antinociceptive protection, an expressed activation of the sympathoadrenal system occurs [11], leading to elevation of basic stress hormones, such as catecholamines and cortisol, change of the central hemodynamics parameters, enhancement of catabolic processes, marked metabolic changes and dyscrasia in the perioperative period [12–14]. Studies on pathogenetic factors contributed to anesthesia process are under way [15].

Surgeries due to lung malignancies are highly traumatic; the failure of compensation mechanisms accompanied by decompensation of basic vital functions occurs easily in the perioperative period. While selecting anesthesia, not only the initial functional status of the

гомеостаза в периоперационном периоде [12–14]. Ведутся исследования новых патогенетических факторов в процессе анестезии [15].

Операции по удалению злокачественных новообразований легких отличаются высокой травматичностью, в периоперационном периоде легко происходит срыв механизмов компенсации с развитием декомпенсации основных витальных функций. При выборе анестезиологического пособия необходимо учитывать не только исходное функциональное состояние пациента, объем и тяжесть планируемой операции, но и иметь четкое представление о влиянии вида анестезии на патогенетические факторы хирургического стресс-ответа.

Цель исследования — патогенетически обосновать целесообразность использования мультимодальной анестезии у больных со злокачественными новообразованиями легких для повышения эффективности обезболивания.

### Материал и методы

В исследование включили 74 пациента, поступившие в Областной клинический онкологический диспансер для планового хирургического лечения по поводу злокачественных новообразований легких с 2012 по 2014 годы. У всех пациентов, 15 из которых — женщины (20,3%), 59 — мужчины (79,7%), злокачественные новообразования легких были диагностированы впервые и имели неосложненный характер.

Критерии включения: возраст пациентов от 45 до 65 лет, диагностированное злокачественное новообразование легких, имеющее первичный характер и неосложненное течение, добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие некомпенсированной сопутствующей патологии печени, почек, кровообращения, постинфарктного кардиосклероза, метастатического поражения органов, сахарного диабета 1 или 2 типа, прием любых гормональных препаратов, участие в другом исследовании, отказ пациента от участия в исследовании.

Пациенты были распределены на две группы: основную и группу сравнения. Основная группа состояла из 42 человек, средний возраст которых составил 58,5 лет (54,0; 63,0). Они были оперированы в условиях мультимодальной анестезии с эпидуральной блокадой. Премедикация включала в себя феназепам 0,1 мг перорально накануне операции, димедрол в виде 2% раствора 2,0 мл внутримышечно за 30 минут до операции. Для профилактики тромбоэмболических осложнений вводили далтепарин натрия 2500 ЕД подкожно. В положении пациента сидя на операционном столе после местной анестезии лидокаином (40 мг в виде 2% раствора) выполняли пункцию и катетеризацию эпидурального пространства на уровне Th4–Th7. Заведение эпидурального катетера осуществляли краниально на 4–5 см, выполняли аспирационную пробу, катетер фиксировали асептической повязкой. Для постановки эпидурального катетера использовали набор «Перификс 18 G» (Германия). В качестве тест-дозы использовали 2,0 мл 2% раствора лидокаина. При отсутствии признаков

patient, extent and severity of the scheduled surgery should be considered, but there must be clear understanding of the impact of selected type of anesthesia on the pathogenic factors of the surgical stress response.

Objective. To prove the reasons for multimodal anesthesia in patients with lung cancer to improve the efficacy of pain management.

### Materials and Methods

The study included 74 patients admitted to the Omsk Cancer Center for the scheduled surgical treatment due to malignant neoplasms in the lungs from 2012 to 2014. All patients, 15 of which were women (20.3%), 59 were men (79.7%); lung cancer was diagnosed for the first time and had an uncomplicated character.

The inclusion criteria were patients aged from 45 to 65, diagnosed lung malignancy having a primary character and uncomplicated course, and patient's voluntary consent to participate in the study. The exclusion criteria were the presence of uncompensated concomitant pathology of the liver, kidneys, blood circulation, postinfarction cardiosclerosis, metastatic lesions, diabetes mellitus type 1 and 2, intake of any hormonal drugs, participation in another study, and patient's refusal to participate in the study.

Patients were divided into the main and comparison groups. The main group included 42 people aged 58.5 years on average (54.0; 63.0). They were operated under multimodal anesthesia with epidural blockade. The premedication included, 0.1 mg phenazepam orally the day before surgery, and 2.0 ml diphenhydramine 2% i.m. 30 minutes prior to operation.

To prevent the thromboembolic complications, dalteparin sodium 2500 IU was subcutaneously injected. The patient in the sitting position on the operating table after local anesthesia with 2% lidocaine 40 mg was subjected to puncture and catheterization of the epidural space at the level Th4–Th7. Epidural catheter was inserted cranially on 4–5 cm, aspiration test was performed, the catheter was fixed with an aseptic bandage. «Perifix 18G» (Germany) set was used to insert an epidural catheter. 2% lidocaine 2.0 ml was used as the test-dose. In the absence of spinal block signs 10 minutes before anesthesia, a three-component epidural mixture of Breivik consisting of fentanyl (2 mcg/ml), epinephrine (2 ug/ml) and ropivacaine (0.2% solution up to 50 ml) was administered.

A pump station Space Com» B.Braun (Germany) with the initial speed of 10–14 ml/h was used for epidural administration of drugs. Induction into anesthesia was performed by gradual bolus dosing of phentanyl 0.0014 mg/kg and propofol 2.0 mg/kg. Monomyoplegia was carried out by rocuronium bromide at a dose of 0.6 mg/kg. After tracheal intubation, mechanical ventilation (ALV) was performed by Aespire Datex Ohmeda respirator in the volume of 5 ml/kg/min and at a respiratory rate of 12 min<sup>-1</sup>. Sevoflurane in minimal alveolar concentration 0.5–0.7 was applied as an inhalation anesthetic for anesthesia maintenance. Intraoperative analgesia was conducted by intraepidural administration of three-component mixture at a rate of 8–10 ml/hour. Upon completion of the operation, all patients were extubated in the operating room and transferred to the ICU for a day with lasting epidural blockade by three-component mixture.

спинального блока за 10 минут до индукции в анестезию в эпидуральное пространство начинали вводить трехкомпонентную смесь Брейвика, включающую в себя фентанил (2 мкг/мл), адреналин (2 мкг/мл) и ропивакаин (0,2% раствор до 50 мл).

Для эпидурального введения препаратов с начальной скоростью 10–14 мл/час использовали насосную станцию «Спейс Ком» В.Вауп (Германия). Индукцию в анестезию выполняли последовательным болюсным введением фентанила из расчета 0,0014 мг/кг и пропофола из расчета 2,0 мг/кг. Мономиоплегию проводили рокурония бромидом в дозе 0,6 мг/кг. После интубации трахеи искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) осуществляли респиратором Aespire Datex Ohmeda с объемом 5 мл/кг/мин и частотой дыхания — 12 мин<sup>-1</sup>. В качестве ингаляционного анестетика для поддержания анестезии применяли севофлуран в минимальной альвеолярной концентрации 0,5–0,7 об %. Интраоперационную анальгезию осуществляли внутриэпидуральным введением трехкомпонентной смеси со скоростью 8–10 мл/час. После окончания операции у всех пациентов была экстубирована трахея в операционной и они были переведены в отделение реанимации на сутки, на протяжении которых продолжалась эпидуральная блокада трехкомпонентной смесью.

Группа сравнения ( $n=32$ , средний возраст — 57,0 лет (52,8; 62,0)), включала пациентов, оперированных в условиях ингаляционно-внутривенной анестезии с ИВЛ. Индукцию в анестезию, миоплегию и респираторную поддержку проводили в строгом соответствии с основной группой. Поддержание анестезии осуществляли севофлураном в минимальной альвеолярной концентрации 0,5–0,7 об %. Интраоперационную анальгезию осуществляли внутривенным дробным введением фентанила в дозе 0,002 мг/кг/час. После окончания операции и экстубации трахеи в операционной все пациенты были также переведены в отделение реанимации. Интраоперационную инфузионную терапию пациентов обеих групп осуществляли сбалансированным полиионным раствором стерофундина изотонического, а плазмозамещение — раствором модифицированного желатина (гелофузином).

Выбор вида оперативного лечения (атипичная резекция легкого, лобэктомия, пневмонэктомия) определялся расположением новообразования. Более половины выполненных операций — лобэктомии и пневмонэктомии. Они чаще выполнялись в основной группе, атипичные резекции — в группе сравнения.

После поступления пациентов в операционную у них забирали венозную кровь для определения исходного содержания гормонов стресса (адреналина, норадреналина, кортизола, дофамина), содержания инсулина и глюкозы. Для определения основных показателей кислотно-основного состояния (КОС) забирали артериальную кровь. Для расчета основных показателей центральной гемодинамики в дооперационном периоде записывали тетраполярную реовазограмму.

После окончания операции пациенты обеих групп поступали в отделение реанимации, где находились в течение суток. Им проводилась комплексная терапия, включавшая антиноциптивную защиту, профилактику тромбоэмболических осложнений, энтеральное питание, антибактериальную и инфузионно-трансфузионную терапию.

The comparison group ( $n=32$ , mean age 57.0 years (52.8; 62.0)) included patients being operated under inhalation-intravenous anesthesia with mechanical ventilation. The induction into anesthesia, myoplegia and respiratory support was carried out strictly in accordance with the main group. Anesthesia maintenance was performed with sevoflurane in minimal alveolar concentration 0.5–0.7 V%. Perioperative analgesia was conducted by intermittent intravenous injection of fentanyl 0.002 mg/kg/hr. Upon completion of the surgery, all patients were extubated in the operating room and transferred to ICU. Perioperative infusion therapy for the patients in both groups was carried out by Sterofundin isotonic, a balanced polyion solution, and plasma replacement was performed by Gelofusine, modified fluid gelatine.

The surgical approach (atypical lung resection, lobectomy, pneumonectomy) was chosen taking into account the location of tumor. Lobectomy and pneumonectomy were more than half of all executed surgeries. They were performed in the main group, and atypical resections were carried out in the comparison group.

Upon transporting the patients in the operation theater, a sample of venous blood was taken to determine the initial level of stress hormones (epinephrine, norepinephrine, cortisol, dopamine), including the parameters of insulin and glucose. Samples of arterial blood were taken to determine the main indicators of the acid-base status (ABS). Tetrapolar rheovazogramme was recorded to calculate the principal indicators for central hemodynamics in the preoperative period.

Upon completion of surgery, the patients in both groups were delivered to ICU and stayed there for a day. They underwent a comprehensive therapy including antinociceptive protection, prevention of thromboembolic complications, enteral nutrition, antibacterial and infusion-transfusion therapy.

To evaluate the efficacy of pain relief approaches, clinical, laboratory and instrumental methods were used before surgery (the pre-operative period), as well as the most traumatic phase such as resection of the lung, lobectomy, pneumonectomy (an intraoperative period) and one hour after the end of operation (an early postoperative period).

While case history taking, special attention was paid to complaints on central nervous system, cardiovascular and respiratory systems, and exercise capacity. In the early postoperative period the patients assessed the pain intensity by the visual analog scale (VAS).

Laboratory tests included the insulin test; adrenaline, norepinephrine, dopamine, and cortisol level was determined by CLIA using IMMULISE 1000 analyzer (USA). Glucose was detected by a standard technique. O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> partial pressure in the arterial and venous blood, pH, excess or deficit of buffer bases (BB) were measured by gas analyzer MEDICA Easy Blood Gas (US).

Instrumental techniques included determination of central hemodynamic parameters by Kubicek's indirect tetrapolar rheovasography followed by calculation of the heart rate (HR), stroke volume (SV), circulatory minute volume (MV), left ventricular ejection fraction (LVEF), total peripheral resistance (TPR), oxygen delivery index (ODI), and cardiac index (CI).

Data processing was carried out using Microsoft Excel 2000, STATISTICA-6.0 and Biostat software. Normality of distribution was assessed by Kolmogorov-Smirnov test,

Для оценки эффективности методов обезболивания использовали клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования непосредственно перед оперативным вмешательством (дооперационный период), на наиболее травматичном этапе операции: резекция легкого, лобэктомия, пневмонэктомия (интраоперационный период) и через один час после окончания операции (ранний послеоперационный период).

При сборе анамнеза особое внимание уделяли жалобам со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, способности переносить физические нагрузки. В раннем послеоперационном периоде оценивали уровень боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Лабораторные исследования включали определение содержания в плазме крови инсулина, адреналина, норадреналина, дофамина и кортизола иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе IMMULISE 1000 (США). Содержание глюкозы в плазме крови исследовали стандартизованным методом. С помощью газового анализатора MEDICA Easy Blood Gas (США) определяли гаппряжение  $O_2$  и  $CO_2$  в артериальной и венозной крови, рН, избыток или дефицит буферных оснований (ВЕ).

Инструментальные методы включали определение параметров центральной гемодинамики методом непрямой тетраполярной реовазографии по Кубичеку с последующим расчетом частоты сердечных сокращений (ЧСС), ударного объема (УО) сердца, минутного объема кровообращения (МОК), фракции выброса левого желудочка (ФВ), индекса общего периферического сопротивления сосудов (ИОПСС), индекса доставки кислорода (ИДК), сердечного индекса (СИ).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Microsoft Excel 2000, Statistica 6,0 и Biostat. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также согласно правилу двух сигм ( $\sigma$ ). Поскольку вариационный ряд не подчинялся закону нормального (гауссовского) распределения, для проверки статистических гипотез использовали непараметрические критерии Манна-Уитни (для сравнения двух независимых выборок) и Вилкоксона (для сравнения двух зависимых выборок), количественные данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили). Критический уровень значимости статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

Показатели центральной гемодинамики в дооперационном периоде в обеих группах соответствовали нормативным значениям и статистически значимо не различались (табл. 1).

В группе сравнения систолическое артериальное давление (АД сист.) в интраоперационном и послеоперационном периоде увеличилось на 8,7 и 10,3% соответственно по отношению к исходному значению, а в основной группе этот показатель снизился на 6,5% в интраоперационном и на 7,3% в послеоперационном периоде. Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении диастолического артериального давления (АД диаст.), что

and according to the two sigma rule ( $\sigma$ ). Since the ordered sample did not follow the normal (Gaussian) distribution law the Mann-Whitney tests were used to prove the statistical hypotheses (to compare two independent samples) and the Wilcoxon test was applied to compare two dependent samples. The data were presented as a median (Me) and interquartile amplitude (25 and 75 percentiles). The critical level of significance while proving the statistical hypothesis was  $P=0.05$ .

## Results and Discussion

The parameters of central hemodynamics in the preoperative period in both groups corresponded to standard values and were not significantly different (Table 1).

In the comparison group the systolic blood pressure (BP syst.) in the perioperative and postoperative periods increased by 8.7% and 10.3%, respectively, with respect to the initial value, but this parameter dropped down by 6.5% in the perioperative and by 7.3% in the postoperative period in the main group. Similar tendency was observed in relation to the diastolic blood pressure (BP diast.) due to sympathetic blockade. However, it should be noted that the level of mean arterial pressure despite slight decrease was within the range of standard values.

Heart rate in the comparison group in the perioperative period was higher than the initial one by 17.4%, and in the postoperative period by 7.5%. This fact evidences the tension of the sympathoadrenal system and inadequate antinociceptive protection at the resection stage of the operation, as well as in the early postoperative period. In patients, who underwent surgery under multimodal anesthesia, heart rate both in the perioperative and early postoperative period did not differ significantly from the original values, registering only a slight tendency to slowing due to the sympathetic block. Intergroup comparison of patients' HR revealed statistically significant differences in all stages of the study (Table 1).

SV value in the comparison group in the perioperative period was significantly lower than the initial one by 14.8%, and a tendency to stabilization was observed in the postoperative period. SV in patients of the main group was not significantly different from the original value, but a tendency to slowing was detected (by 4% in the perioperative and 9% in the early postoperative periods). Statistically significant differences between SV values were determined in both periods.

In comparison of MV values in the groups there were no significant differences both between the groups and initial values. A tendency to MV reducing in patients of the comparison group in the perioperative period could be detected. Stability of MV value is probably stipulated by inclusion of cardiac and extra-cardiac mechanisms of urgent compensation in response to surgical stress.

**Таблица 1. Показатели центральной гемодинамики больных, оперированных по поводу злокачественного новообразования легкого с применением мультимодальной (основная группа) и ингаляционно-внутривенозной (группа сравнения) анестезии с ИВЛ, Ме (QL; QH)**

**Table 1. The parameters of central hemodynamics in patients being operated due to lung cancer under multimodal (a main group) and inhalation-intravenous (a comparison group) anesthesia supported by mechanical lung ventilation, Me (QL; QH)**

Parameters	Groups	Value of parameters on stages of the study		
		Pre-operative	During surgery	Post-operative
BP systolic, mm Hg	Main	129 (125; 139)	121 (115; 123)**	120 (115; 121)**
	Comparison	130 (119; 133)	142 (138; 159)*	145 (139; 161)*
BP diastolic, mm Hg	Main	86 (83; 94)	80 (74; 82)**	79 (73; 80)**
	Comparison	84 (82; 92)	97 (96; 101)*	92 (79; 100)
Mean BP, mm Hg	Main	109 (105; 116)	102 (94; 104)**	99 (94; 102)**
	Comparison	106 (99; 114)	117 (115; 129)*	117 (114; 129)*
HR, min <sup>-1</sup>	Main	74 (67; 80)	68 (65; 72)#	68 (65; 71)#
	Comparison	80 (70; 91)	94 (93; 100)*	86 (76; 93)
SV, ml	Main	75 (69; 80)	72 (64; 79)#	68 (61; 79)*
	Comparison	67 (65; 74)	57 (52; 58)*	65 (59; 75)
MV, l	Main	5.1 (4.5; 5.9)	4.8 (4.2; 5.3)	4.7 (4.2; 5.5)
	Comparison	5.1 (4.3; 6.)	4.4 (3.9; 5.7)*	4.7 (3.8; 5.5)
LVEF, %	Main	61.5 (55.3; 65.0)	61.0 (58.0; 64.8)#	60.0 (54.0; 63.0)
	Comparison	57.0 (56.8; 61.3)	53.0 (50.0; 55.0)*	55.0 (51.8; 58.5)
TPR, dyn•s/cm <sup>5</sup>	Main	1608 (1369; 1833)	1609 (1505; 1900)	1643 (1260; 1867)
	Comparison	1498 (1226; 1914)	1684 (1418; 1967)*	1595(1304; 1995)
ODI, ml/min•m <sup>2</sup>	Main	443 (363; 487)	405 (358; 475)	398 (342; 483)*
	Comparison	467 (358; 487)	394 (342; 483)*	466 (347; 547)
CI l/min•m <sup>2</sup>	Main	3.00 (2.45; 3.21)	2.70 (2.50; 3.20)*	2.80 (2.30; 3.10)
	Comparison	3.15 (2.50; .53)	2.80 (2.45; 3.25)*	2.85 (2.30; 3.33)*

**Примечание. Здесь и для табл. 2, 3:** Parameters — показатели; Groups — группы; Value of parameters on stages of the study — значения параметров на стадиях исследования; Pre-operative — до операции; During surgery — во время операции; Post-operative — после операции; Main — основная; Comparison — сравнения. BP systolic, mm Hg — АД сист., мм рт. ст.; BP diastolic — АД диаст.; Mean BP — АД среднее; HR, min<sup>-1</sup> — ЧСС, мин<sup>-1</sup>; SV, ml — УО, мл; MV, l — МОК, л; LVEF — ФВ; TPR, dyn•s/cm<sup>5</sup> — ИОПСС, дин•с•см<sup>5</sup>; ODI, ml/min•m<sup>2</sup> — ИДК, мл/мин•м<sup>2</sup>; CI l/min•m<sup>2</sup> — СИ л/мин•м<sup>2</sup>. \* — достоверность различий ( $p<0.05$ ) по отношению к дооперационному периоду; # — достоверность различий ( $p<0.05$ ) между группами.

**Note.** \* — statistically significant ( $P<0.05$ ) in relation to the preoperative period; # — statistically significant ( $P<0.05$ ) between groups.

могло быть обусловлено симпатической блокадой. Вместе с тем, следует отметить, что уровень среднего АД, несмотря на некоторое снижение, находился в диапазоне нормативных значений.

ЧСС у пациентов группы сравнения в интраоперационном периоде оказалась выше исходной на 17,4%, а в послеоперационном периоде — на 7,5%. Это может свидетельствовать о напряжении симпатoadrenalовой системы и неадекватной антиноцицептивной защите на резекционном этапе операции, а также в раннем послеоперационном периоде. У пациентов, оперированных в условиях мультимодальной анестезии, ЧСС как в интраоперационном, так и раннем послеоперационном периоде достоверно не отличалась от исходной, имея лишь незначительную тенденцию к урежению вследствие симпатического блока. Межгрупповое сравнение ЧСС пациентов выявило статистически значимые различия на двух этапах исследования (табл. 1).

Значение УО сердца в группе сравнения в интраоперационном периоде оказалось достоверно ниже исходного на 14,8%, а в послеоперационном периоде наблюдалась тенденция к его стабилизации. УО сердца у пациентов основной

LVEF value in the comparison group in the perioperative period was significantly reduced (by 7%) regarding to the preoperative figures and had a tendency to lowering (by 3.5%) in the postoperative period. LVEF parameters in the main group were approximately similar to the original ones in the intraoperative and early postoperative periods, but they were significantly different from the values in the comparison group in the intraoperative period.

TPR values in patients in both groups had no significant differences at any stage of the study. Since the patients did not differ in MV value and the body weight, so no differences in TPR parameters between the groups evidenced a normal tonus of the precapillary bed [16, 17], and the thoracic epidural blockade caused no hemodynamically significant peripheral vasodilation.

ODI value in both groups (Table 1) had a tendency to a slight decrease in the intraoperative and early postoperative periods due to reduction of the lung respiratory surface because of removal of lung tumor and pulmonary parenchyma. ODI in patients of the main group dropped down by 8.6% in the intraoperative period and by 10.2% in the postoperative period in relation to the initial parameters, and

группы статистически значимо не отличался от исходной величины, хотя выявлялась тенденция к его снижению (на 4% в интраоперационном и 9% в раннем послеоперационном периоде). Статистически значимые различия величины УО между группами выявлены в обоих периодах.

При сравнении значений МОК у пациентов обеих групп не было отмечено достоверных отличий как между группами, так и по отношению к исходным значениям. У пациентов группы сравнения можно отметить лишь тенденцию к снижению МОК в интраоперационном периоде. Стабильность величины МОК, вероятно, обусловлено включением кардиальных и экстракардиальных механизмов срочной компенсации в ответ на хирургический стресс.

Величина ФВ левого желудочка в группе сравнения на интраоперационном этапе была достоверно снижена (на 7%) по отношению к дооперационному значению и имела тенденцию к снижению (на 3,5%) в послеоперационном периоде. Значения ФВ в основной группе в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах почти не отличались от исходного, однако достоверно отличались от значений показателя в группе сравнения в интраоперационном периоде.

Значения ИОППСС (показателя, отражающего выраженность периферической вазоконстрикции) у пациентов обеих групп не имели достоверных различий ни на одном из этапов исследования. Поскольку пациенты не различались по величине МОК, массе тела, отсутствие различий величины ИОППСС между группами свидетельствует о нормотонусе прекапиллярного русла [16, 17], а также о том, что грудная эпидуральная блокада не вызывала гемодинамически значимой периферической вазодилатации.

Величина ИДК в обеих группах (табл. 1) имела тенденцию к незначительному снижению в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде, что объясняется уменьшением дыхательной поверхности легких вследствие удаления опухоли и легочной ткани. При этом ИДК у пациентов основной группы снизился на 8,6% в интраоперационном и на 10,2% — в послеоперационном периоде по отношению к исходному значению, а в группе сравнения — на 15,2% и 0,2% соответственно. Между группами достоверных отличий показателя не выявлено.

Значения СИ также статистически значимо не различались в группах во всех исследовательских точках. Внутри групп значение показателя в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах находилось в пределах нормативных значений и не имело достоверных изменений по отношению к исходному значению. Это объясняется отсутствием изменений показателя МОК и исходной однородностью групп по массе тела.

by 15.2% and 0.2% respectively in the comparison group. No significant differences were found between the groups.

CI values were also not significantly different between the groups during the study, as well as they were within normative values and had no significant changes in relation to the initial values within groups in the intraoperative and early postoperative periods. This is due to the lack of changes in MV and the original homogeneity of the groups in body weight.

Therefore, the hemodynamic profile of the patients in the main group (under thoracic epidural block) is characterized by a more stable course of the intraoperative and postoperative periods with respect to the preoperative one. In patients being operated under the standard anesthesia, the signs of tension of the sympathoadrenal system in the intraoperative and postoperative periods were detected.

Stress hormones cause temporary diabetes-like reorganization in metabolism for priority supplying glucose to tissues and organs, which are the most important for body protection from stressor impact; they mobilize the energy resources of the body, increase the contractile function of the myocardium and systemic arterial pressure, providing an overall adaptive effect. However, under continued stressor exposure the catabolic processes are aggravated, body resistance is reduced, and homeostasis is disturbed [18]. The level of stress hormones in the blood allows assessing indirectly the severity of surgical stress.

The level of catecholamines, cortisol, glucose and insulin was determined to evaluate the stress response in both groups. The initial level of the analytes in both groups was within the normal range without any intergroup differences (Table. 2). However, statistically significant differences were revealed in the intraoperative and early postoperative periods.

One of the factors that caused extra adrenaline secretion is inadequate antinociceptive protection [19, 20]. Adrenaline level in the comparison group in the intraoperative period was higher than the initial one by 193.4%, then decreased in the postoperative period, but, nevertheless, exceeded the initial value by 164.1%. Adrenalin level in patients of the main group in the perioperative period exceeded the original by 52.3%, and in the early postoperative period by 48.8%. Intergroup differences in hormone level in both periods were statistically significant.

Noradrenaline is also urgently released in case of surgical stress and rapidly eliminated from the blood [12, 21]. Noradrenaline rate in the blood of patients in both groups at all stages was not over the threshold level ( $\leq 600$  pg/ml). However, in the comparison group its level in the perioperative period was higher the original values (by 38.4%), then reduced in the postoperative period, but remained

**Таблица 2. Уровень гормонов стресса в венозной крови больных, оперированных по поводу злокачественного новообразования легкого с применением мультимодальной (основная группа) и ингаляционно-внутривенной (группа сравнения) анестезии с ИВЛ, Ме (QL; QH).**

**Table 2. Stress hormones level in venous blood of patients being operated due to lung cancer under multimodal (a main group) and inhalation-intravenous (a comparison group) anesthesia in combination with mechanical lung ventilation, Me (QL; QH).**

Parameters	Groups	Value of parameters on stages of the study		
		Pre-operative	During surgery	Post-operative
Adrenalin, pg/ml	Main	73 (46; 80)	111 (88; 132)*#	108 (86; 130)*#
	Comparison	72 (53; 93)	213 (178; 318)*	192 (168; 318)*
Noradrenaline, pg/ml	Main	358 (212; 432)	426 (232; 438)#	435 (315; 523)
	Comparison	359 (210; 414)	497 (429; 710)*	443 (215; 595)
Dopamine, pg/ml	Main	23 (15; 41)	29,5 (18; 31)#	23 (17; 32)#
	Comparison	31(19; 36)	37 (35; 75)	41 (39; 68)*
Cortisol, nmol/l	Main	15 (12; 17)	24 (19; 30)*	29 (24; 34)*
	Comparison	15 (11; 18)	26 (19; 30)*	28 (20; 34)*

**Примечание.** Adrenalin, pg/ml – адреналин, пг/мл; Noradrenaline – норадреналин; Dopamine – дофамин; Cortisol, nmol/l – кортизол, нмоль/л. \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) по отношению к дооперационному периоду; # – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) между группами.

**Note.** \* – statistically significant ( $P < 0.05$ ) in relation to the perioperative period; # – statistically significant ( $P < 0.05$ ) between groups.

Таким образом, гемодинамический профиль пациентов основной группы (с применением грудной эпидуральной блокады) характеризуется большей стабильностью течения интраоперационного и послеоперационного периодов по отношению к дооперационному. У пациентов, оперированных в условиях стандартной анестезии, выявлялись признаки напряжения симпатoadrenalной системы как в интраоперационном, так и в послеоперационном периоде.

Гормоны стресса вызывают временную диабетоподобную перестройку обмена веществ с целью приоритетного обеспечения глюкозой тканей и органов, наиболее значимых для защиты организма от воздействия стрессора, мобилизуют энергетические ресурсы организма, повышают сократительную функцию миокарда и системное артериальное давление, обеспечивая в целом адаптивный эффект. Однако при продолжающемся воздействии стрессора происходит усугубление катаболических процессов, снижается резистентность организма, нарушается гомеостаз [18]. Уровень гормонов стресса в крови позволяет косвенно оценить выраженность хирургического стресса.

Для оценки выраженности стрессового ответа у пациентов обеих групп определяли уровень катехоламинов, кортизола, глюкозы и инсулина в сыворотке крови. Исходный уровень всех анализов в группах находился в пределах нормы без межгрупповых различий (табл. 2). Однако в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах выявляли статистически значимые различия.

Одним из факторов, вызывающих экстренную секрецию адреналина, является неадекватная антиноцицептивная защита [19, 20]. Содержание адреналина в крови пациентов группы сравнения в интраоперационном периоде было выше исходного на 193,4%, в послеоперационном периоде не-

higher than the initial values (by 23.5%). A tendency to elevating of noradrenaline level in blood of the patients in the main group was determined (19%) in the perioperative period in relation to the preoperative. Postoperatively, no statistically significant differences either in comparison with the initial values or between groups were detected.

No significant changes in dopamine levels in the blood of patients of the main group were identified. In the control group, dopamine elevation by 32.9% in the intraoperative period and by 21.1% in the postoperative period compared with original was registered. It should be emphasized that dopamine level in the blood of patients in both groups at all stages of the study did not exceed permissible values [19, 21].

Cortisol level had a tendency to increasing in relation to the original in both groups of patients (Table. 2). In patients of the main group its level exceeded the initial value in the perioperative period by 63.6%, in the postoperative period by 95.4%, while the comparison group demonstrated 77.3% and 90.7%, respectively. Nevertheless, cortisol level in both groups did not exceed the standard values.

Thus, the course of intraoperative and early postoperative periods in patients underwent surgery under inhalation-intravenous anesthesia accompanied by mechanical ventilation is characterized by expressed «release» of catecholamines in blood. The level of catecholamines in patients, where the primary method of anesthesia was high thoracic epidural block, was distinguished by stability with respect to baseline parameters.

Enhancement of gluconeogenesis is among the effects of stress hormones to promote the increasing of glucose level in blood plasma [20]. Glycemic index allows indirectly to evaluate the severity of stress as a nonspecific response of the whole body to the factors threatening to homeostasis (in terms of surgical stress, such as injury, pain, hypoxia, etc.).



сколько снижалось, но, тем не менее, превышало исходное значение на 164,1%. У пациентов основной группы уровень адреналина в интраоперационном периоде превышал исходный на 52,3%, а в раннем послеоперационном периоде — на 48,8%. Межгрупповые различия содержания в крови гормона в оба периода были статистически значимы.

Норадреналин также экстренно освобождается при развитии хирургического стресса и подвержен быстрой элиминации из крови [12, 21]. Содержание норадреналина в крови пациентов обеих групп на всех этапах не превышало порогового значения ( $\leq 600$  пг/мл). Однако в группе сравнения его уровень в интраоперационном периоде оказался выше исходного (на 38,4%), в послеоперационном периоде несколько снижался, но все равно превышал исходное значение (на 23,5%). У пациентов основной группы отмечалась тенденция к увеличению содержания в крови норадреналина (на 19%) в интраоперационном периоде по отношению к дооперационному. В послеоперационном периоде не выявлено статистически значимых различий как по сравнению с исходными величинами, так и между группами.

Достоверных изменений уровня дофамина в крови пациентов основной группы не выявлено. В группе сравнения отмечалось увеличение его содержания на 32,9% в интраоперационном и на 21,1% — в послеоперационном периоде по сравнению с исходным. Следует отметить, что уровень дофамина в крови пациентов обеих групп на всех этапах исследования не превышал допустимых значений [19, 21].

Содержание кортизола в крови имело тенденцию к повышению по отношению к исходному у пациентов обеих групп (табл. 2). У пациентов основной группы его уровень превысил исходный в интраоперационном периоде на 63,6%, в послеоперационном — на 95,4%, а у пациентов группы сравнения — на 77,3 и 90,7% соответственно. При этом в обеих группах уровень кортизола в крови пациентов не превышал нормативных значений.

Таким образом, течение интраоперационного и раннего послеоперационного периодов в группе пациентов, оперированных с применением ингаляционно-внутривенной анестезии с ИВЛ, характеризуется более выраженным «выбросом» в кровь катехоламинов. Уровень катехоламинов в крови пациентов, где основным методом обезболивания была высокая эпидуральная блокада на грудном уровне, отличался большей стабильностью по отношению к исходным показателям.

К числу эффектов гормонов стресса относится усиление глюконеогенеза, что способствует повышению содержания глюкозы в плазме крови [20]. Уровень гликемии позволяет косвенно судить о выраженности стресса как неспецифического ответа целостного организма на действие

The significant increase of glucose index in blood serum with respect to the pre-operative period was not detected in the patients of the main group. A tendency to elevation was registered: in the perioperative period from 5.70 (5.30; 6.38) mmol / L to 6.40 (5.80; 7.40) mmol/l; and in the postoperative period up to 6.70 (5.90; 7.15) mmol/l. In the comparison group more significant changes were recorded: in the perioperative period up to 6.65 (6.20; 7.50) mmol/l, and in the postoperative period 8.40 (7.60; 9.10) mmol/l.

Insulin level was within the normative values in patients of both groups. The changes had a tendency to higher values in the main group, which was explained by a compensatory response to elevation of glucose rate in the blood. Patients of the comparison group demonstrated lower insulin level in the early postoperative period, which is considered a poor prognostic sign, indicating the shifting in metabolism from carbohydrate type to lipid one. Insulin level in the patients of the main group in the perioperative period was 2.65 (2.0; 5.11) mU/l, in the postoperative period 3.33 (2.0; 7.79) mU/l. In the same periods in the comparison group the insulin level was 2.33 (2.0; 5.13) mU/l and 2.95 (2.0; 6.28) mU /ml, respectively. The lack of statistically significant changes in insulin level evidences an isolated elevation of glucose level in the blood of patients under the impact of stress hormones.

In surgical treatment of patients with lung tumors a large part of the organ is removed, which could be a trigger for the development or exacerbation of respiratory failure and homeostasis disorders. The development of respiratory failure and decompensation of homeostasis basic parameters are frequently observed in the early postoperative period.

Clinical manifestations of respiratory failure are registered even at the «off» stage while a lobe of the lung or a whole lung is removed. The compensatory response is crucial, including the maintenance of hemodynamics at the most traumatic phases of the operation.

Success of the surgical treatment for patients with lung cancer is strongly depended on anesthesia aimed to protect a patient from the surgical stress. It is not only a question in respect to turning off the pain impulses from the zone of thoracotomy, but also about the «blocking» of the key reflexogenic zones (bifurcation of the trachea, root of the lung). Herewith, it should be noted that the development of coronary artery spasm with myocardial ischemia enhancing risks of the severe complications such as acute myocardial infarction and cardiogenic shock in the perioperative period is possible. Tachycardia, increased BP, and decreased SV indicate an inadequate antinoceptive protection against the surgical stress and lead to the circulatory decompensation at the most traumatic stages of the operation [22].

фактора, угрожающего гомеостазу (в условиях хирургического стресса — повреждение, боль, гипоксия и др.).

У пациентов основной группы достоверного повышения уровня глюкозы в сыворотке крови по отношению к дооперационному периоду не выявили. Определяли лишь тенденцию к его увеличению: в интраоперационном периоде с 5,70 (5,30; 6,38) ммоль/л до 6,40 (5,80; 7,40) ммоль/л; а в послеоперационном периоде — до 6,70 (5,90; 7,15) ммоль/л. В группе сравнения отмечали более значимые изменения содержания глюкозы: в интраоперационном периоде оно достигало 6,65 (6,20; 7,50) ммоль/л, а в послеоперационном — 8,40 (7,60; 9,10) ммоль/л.

Содержание инсулина в крови пациентов обеих групп находилось в пределах нормативных значений. Изменения носили характер тенденции к более высоким значениям в основной группе, что объясняется компенсаторной реакцией на повышение уровня глюкозы в крови. У пациентов группы сравнения выявляли более низкие значения содержания инсулина в раннем послеоперационном периоде, что может служить прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствуя о перестройке обмена веществ с углеводного на жировой. Уровень инсулина в плазме крови пациентов основной группы в интраоперационном периоде составил 2,65 (2,0; 5,11) мкЕД/мл, в послеоперационном — 3,33 (2,0; 7,79) мкЕД/мл. В те же периоды у пациентов группы сравнения уровень инсулина оказался равным 2,33 (2,0; 5,13) мкЕД/мл и 2,95 (2,0; 6,28) мкЕД/мл соответственно. Отсутствие статистически значимых изменений уровня инсулина свидетельствует об изолированном повышении уровня глюкозы в плазме крови пациентов под влиянием стрессовых гормонов.

При оперативном лечении пациентов с новообразованиями легких удаляется значительная часть органа, что чревато развитием или усугублением дыхательной недостаточности, нарушений гомеостаза. Развитие дыхательной недостаточности и декомпенсация основных параметров гомеостаза чаще всего происходят в раннем послеоперационном периоде.

Клинические проявления дыхательной недостаточности могут возникнуть еще на этапе «выключения» удаляемой доли или легкого из общего кровотока. В этой связи очень важны компенсаторные реакции, в том числе обеспечивающие поддержание гемодинамики на наиболее травматичных этапах операции.

Успех хирургического лечения пациентов со злокачественными новообразованиями в значительной степени зависит от метода обезболивания, который призван максимально защитить пациента от хирургического стресса. Речь идет не только о выключении болевой импульсации непосред-

Epidural thoracic blockade facilitates the dilatation of coronary blood vessels, preventing development of complications [23].

In absence of indications for the prolonged mechanical ventilation, the early tracheal extubation is recommended [24]. It is important that the patient does not experience any painful feelings after extubation; otherwise, the pain would prevent the adequate cough and eupnoe. Thoracotomy is characterized by the development of expressed pain upon awakening; the patients cannot take a deep breath, and breathing has a shallow nature.

Subjective assessment of the pain severity was carried out by interviewing the patients in both groups immediately after admission to ICU using the visual analog scale (VAS). The level of dynamic pain in deep breathing and coughing was assessed. Pain level in the main group ranged from 2 to 3 scores and from 5 to 6 in the comparison group.

Violation of the respiratory act can lead to hypoxia. To assess the oxygen status violations, ABS indicators were determined before surgery and in the early postoperative period (Table. 3).

Initial ABS parameters in both groups were within the standard values.  $pO_2$  decrease in relation to the initial value was registered in the postoperative period. However, in patients of the main group  $pO_2$  was 95 mmHg, notably within the standard values. Numbers of lobectomy and pneumonectomy were performed in this group characterized by a significant decrease of the lung respiratory surface compared with atypical lung resection.  $pO_2$  in the postoperative period was reduced to 79 mm Hg in the comparison group. Evidently, this difference can be explained by physiological and adequate regulation of the vascular tone of sympathoadrenal system in patients of the main group.

$pCO_2$  values had no statistically significant differences either in original values in each group or between groups at all stages of the study (Table. 3).

Arterial blood pH was also in normal in both groups and did not have a statistically significant difference within the groups with respect to the preoperative value, and between the groups. BB parameters in patients of the main group were not significantly different from the initial figures; a slight tendency to shifting towards BB deficit (from -1.2 mmol/l before surgery to -2.0 mmol / l in the postoperative period) was observed. Stable metabolic profile indicated a lack of compensation or metabolic disorders. In patients of the comparison group BB changes demonstrated a more distinctive character. A tendency to a more manifested deficiency of BB in the postoperative period (0.35 to -3.0 mmol / l) was registered, and in case of metabolic disorders progression the supplementary alkalinizing therapy was required.

**Таблица 3. Показатели КОС артериальной крови больных, оперированных по поводу злокачественного новообразования легкого с применением мультимодальной (основная группа) и ингаляционно-внутривенной (группа сравнения) анестезии с ИВЛ, Ме (QL; QH).**

**Table 3. ABS parameters in the arterial blood of patients being operated due to lung cancer under multimodal (a main group) and inhalation-intravenous (a comparison group) anesthesia accompanied by mechanical lung ventilation, Me (QL; QH).**

Parameters	Groups	Value of parameters on stages of the study	
		Pre-operative	Post-operative
pH	Main	7.38 (7.35; 7.40)	7.37 (7.35; 7.39)
	Comparison	7.39 (7.37; 7.41)	7.37 (7.32; 7.40)
pO <sub>2</sub> , mm Hg	Main	119 (101; 140)	95 (84; 101)*#
	Comparison	123 (103; 145)	79 (68; 82)*
pCO <sub>2</sub> , mm Hg	Main	41 (37; 45)	37 (33; 42)
	Comparison	42 (37; 48)	38 (33; 46)
BE, mmol/l	Main	1.20 (-3.1; 0.85)	-2.0 (-3.0; -0.75)
	Comparison	0.35 (-2.08; 0.70)	-3.0 (-3.7; -1.95)

**Примечание.** \* — достоверность различий ( $p < 0,05$ ) по отношению к дооперационному периоду; # — достоверность различий ( $p < 0,05$ ) между группами.

**Note.** \* — statistically significant ( $P < 0.05$ ) in relation to the perioperative period; # — statistically significant ( $P < 0.05$ ) between groups.

венно из зоны торакотомной раны, но и о «блокировании» основных рефлексогенных зон (бифуркация трахеи, корень легкого). При этом следует помнить о возможности развития спазма коронарных артерий с развитием ишемии миокарда, что повышает вероятность развития в периоперационном периоде таких грозных осложнений, как острый инфаркт миокарда, кардиогенный шок. Тахикардия, повышение АД, снижение УО сердца свидетельствуют о неадекватной антиноцептивной защите от хирургического стресса и могут приводить к декомпенсации кровообращения на наиболее травматичных этапах операции [22]. Эпидуральная блокада на грудном уровне способствует расширению коронарных сосудов, предупреждая тем самым развитие осложнений [23].

При отсутствии показаний для продленной ИВЛ целесообразна ранняя экстубация трахеи [24]. При этом важно, чтобы после экстубации пациент не испытывал болевых ощущений, в противном случае боль помешает адекватному откашливанию и эупноэ. Торакотомные доступы характеризуются развитием выраженных болевых ощущений после пробуждения, пациенты не могут сделать глубокий вдох, и дыхание носит характер поверхностного.

Субъективную оценку выраженности болевого синдрома осуществляли путем опроса пациентов обеих групп сразу после поступления в отделение реанимации по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Оценивался уровень динамической боли при глубоком дыхании и покашливании. Уровень боли в основной группе находился в диапазоне от 2 до 3 баллов, в группе сравнения — от 5 до 6 баллов.

Нарушение структуры дыхательного акта может привести к развитию гипоксии. Для оценки нарушений кислородного статуса определяли показатели КОС артериальной крови пациентов

## Conclusion

It has been found that the most significant pathogenic factor in patients being operated due to lung cancer under the standard anesthesia is the expressed activation of the sympathoadrenal system due to the impact of surgical stress. This is manifested by disorders of the central hemodynamic parameters, such as metabolism, nociception and oxygen balance. In surgeries carried out under multimodal anesthesia the minimal changes of basic homeostasis parameters are registered; these changes are short-termed, compensated and reversible. Pain syndrome upon completion of surgery and in the early postoperative period is either absent or mild. In general, the results of the study assert the multimodal anesthesia with epidural blockade as preferred one compared to standard inhalation-intravenous anesthesia with mechanical ventilation since the former prevents the excessive activation of the sympathoadrenal system and maintains homeostasis.

до начала операции и раннем послеоперационном периоде (табл. 3).

Исходные показатели КОС в обеих группах были в пределах нормативных значений. В послеоперационном периоде отмечалось снижение pO<sub>2</sub> по отношению к исходному значению. Тем не менее, у пациентов основной группы pO<sub>2</sub> составляло 95 мм рт. ст., что не выходит за границы нормативных значений. Именно в этой группе было выполнено больше лобэктомий и пневмонэктомий, характеризующихся более значительным уменьшением дыхательной поверхности легких по сравнению с атипичной резекцией легкого. В группе сравнения pO<sub>2</sub> в послеоперационном периоде снижалось до 79 мм рт. ст. Очевидно, такую разницу можно объяснить более физиологичной и адек-

ватной регуляцией сосудистого тонуса симпатoadреналовой системой у пациентов основной группы.

Значения  $rCO_2$  не имели статистически значимых отличий ни от исходных значений в каждой из групп в отдельности, ни между группами в каждой из исследовательских точек (табл. 3).

Величина pH артериальной крови также находилась в границах нормативных значений у пациентов обеих групп и не имела статистически значимых отличий как внутри групп по отношению к дооперационному значению, так и между группами. Значения ВЕ у пациентов основной группы статистически значимо не отличались от исходных, наблюдалась лишь незначительная тенденция к смещению в сторону дефицита буферных оснований (от -1,2 ммоль/л до операции до -2,0 ммоль/л в послеоперационном периоде). Стабильный «метаболический профиль» свидетельствует об отсутствии или компенсации метаболических нарушений. У пациентов группы сравнения изменения величины ВЕ имели более отчетливый характер. В послеоперационном периоде выявлена тенденция к более выраженному дефициту оснований (от 0,35 до -3,0 ммоль/л), что в случае прогрессирования метаболических нарушений может потребовать проведения дополнительной ощелачивающей терапии.

#### Литература

1. Каприн А.Д., Старинский Г.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году. М.: 2014; 250.
2. Torre L.A., Siegel R.L., Jemal A. Lung cancer statistics. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 893: 1–19. [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1\\_1](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1). PMID: 26667336
3. Stewart B.W., Wild C.P. Word cancer report. Geneva; 2014; 630.
4. Ларюков А.В., Ларюкова Е.К. Лучевые методы диагностики в оценке распространенности периферического немелкоклеточного рака легкого. *Казанский мед. журнал.* 2015; 96 (1): 16–21. <http://dx.doi.org/10.17750/KMJ2015-016>
5. Ladrón de Guevara H.D., Furnaro L.F., Yévenes A.S., Clavero R.J.M., Lazo P.D., Rodríguez D.P., Piottante B.A., Pefaur D.R., Pardo B.C. Positron emission tomography/computed tomography for lung cancer staging. *Rev. Med. Chil.* 2015; 143 (1): 22–29. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000100003>. PMID: 25860265
6. Schwartz R.M., Yip R., Olkin I., Sikavi D., Taioli E., Henschke C.; International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) investigators. Impact of surgery for stage IA non-small-cell lung cancer on patient quality of life. *J. Community Support Oncol.* 2016; 14 (1): 37–44. <http://dx.doi.org/10.12788/jcso.0205>. PMID: 26870841
7. Груздев В.Е., Горобец Е.С. Perioperatsionnaya epiduralnaya analgezija pri operatsiyakh na legkikh u bolnykh s nizkimi funktsionalnymi rezervami dykhaniya. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2015; 60 (6): 43–46. PMID: 27025134
8. Николенко А.В., Прелюс И.Н., Лейдерман И.Н. Коррекция стрессовой гипергликемии у больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (2): 29–34. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-29>
9. Bertoglio S., Fabiani F., Negri P.D., Corcione A., Merlo D.F., Cafiero F., Esposito C., Belluco C., Pertile D., Amodio R., Mannucci M., Fontana V., Cicco M.D., Zappi L. The postoperative analgesic efficacy of preperitoneal continuous wound infusion compared to epidural continuous infusion with local anesthetics after colorectal cancer surgery: a randomized controlled multicenter study. *Anesth. Analg.* 2012; 115 (6): 1442–1450. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e31826b4694>. PMID: 23144438
10. Шарипова В.Х. Применение регионарных методов обезболивания в сочетании с общей анестезией при экстренных торакальных оперативных вмешательствах. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (5): 34–44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-34-44>
11. Овечкин А.М. Хирургический стресс-ответ, его патологическая

#### Заключение

Патогенетическим фактором, определяющим развитие нарушений центральной гемодинамики, метаболизма, ноцицепции и кислородного баланса организма у пациентов, оперированных по поводу злокачественных новообразований легких в условиях стандартного обезболивания, является выраженная активация симпатoadреналовой системы в рамках хирургического стресс-ответа. У пациентов, оперированных с применением мультимодальной анестезии, выявляются минимальные изменения основных параметров гомеостаза, имеющие краткосрочный, компенсированный и обратимый характер, болевой синдром в раннем послеоперационном периоде либо отсутствует, либо характеризуется как слабовыраженный. В целом результаты выполненного клинико-патофизиологического исследования позволяют утверждать, что мультимодальная анестезия с эпидуральной блокадой предпочтительнее стандартной ингаляционно-внутривенной анестезии с ИВЛ, поскольку предотвращает чрезмерную активацию симпатoadреналовой системы, обеспечивает сохранность гомеостаза.

#### References

1. Kaprin A.D., Starinsky G.V., Petrova G.V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu. [Malignancies in Russia in 2012]. Moscow; 2014; 250. [In Russ.]
2. Torre L.A., Siegel R.L., Jemal A. Lung cancer statistics. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 893: 1–19. [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1\\_1](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1). PMID: 26667336
3. Stewart B.W., Wild C.P. Word cancer report. Geneva; 2014; 630.
4. Laryukov A.V., Laryukova E.K. Luchevye metody diagnostiki v otsenke rasprostranennosti perifericheskogo nemelklokletchnogo raka legkogo. [Diagnostic imaging techniques in staging of peripheral non-small cell lung cancer spreading]. *Kazansky Meditsinsky Zhurnal.* 2015; 96 (1): 16–21. <http://dx.doi.org/10.17750/KMJ2015-016>. [In Russ.]
5. Ladrón de Guevara H.D., Furnaro L.F., Yévenes A.S., Clavero R.J.M., Lazo P.D., Rodríguez D.P., Piottante B.A., Pefaur D.R., Pardo B.C. Positron emission tomography/computed tomography for lung cancer staging. *Rev. Med. Chil.* 2015; 143 (1): 22–29. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000100003>. PMID: 25860265
6. Schwartz R.M., Yip R., Olkin I., Sikavi D., Taioli E., Henschke C.; International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) investigators. Impact of surgery for stage IA non-small-cell lung cancer on patient quality of life. *J. Community Support Oncol.* 2016; 14 (1): 37–44. <http://dx.doi.org/10.12788/jcso.0205>. PMID: 26870841
7. Gruzdev V.E., Gorobets E.S. Perioperatsionnaya epiduralnaya analgezija pri operatsiyakh na legkikh u bolnykh s nizkimi funktsionalnymi rezervami dykhaniya. [Perioperative epidural analgesia in lung surgery in low functional respiratory reserve patients]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2015; 60 (6): 43–46. PMID: 27025134. [In Russ.]
8. Nikolaenko A.V., Prelous I.N., Leiderman I.N. Korrektsiya stressovoi giperglikemii u bolnykh s ostroi khirurgicheskoi patologiei organov bryushnoi polosti. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Correction of stress hyperglycemia in patients with acute surgical abdominal diseases. *General Reanimatology.*] 2013; 9 (2): 29–34. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-29>. [In Russ.]
9. Bertoglio S., Fabiani F., Negri P.D., Corcione A., Merlo D.F., Cafiero F., Esposito C., Belluco C., Pertile D., Amodio R., Mannucci M., Fontana V., Cicco M.D., Zappi L. The postoperative analgesic efficacy of preperitoneal continuous wound infusion compared to epidural continuous infusion with local anesthetics after colorectal cancer surgery: a randomized controlled multicenter study. *Anesth. Analg.* 2012; 115 (6): 1442–1450. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e31826b4694>. PMID: 23144438

- значимость и способы модуляции. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2008; 2 (2): 49–62.
12. Козлов А.И., Козлова М.А. Кортизол как маркер стресса: обзор. *Физиология человека*. 2014; 40 (2): 123–136. PMID: 25272717
  13. Яковлев А.Ю., Гордеева О.С., Денисенко А.Н., Воронцов А.Ю. Periоперационная коррекция метаболизма у больных раком легкого. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (2): 45–50. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-45>
  14. Литвицкий П.Ф. Клиническая патофизиология. М.: Практическая медицина; 2015: 776.
  15. Женило В.М., Махарин О.А. Влияние полиморфизма  $\mu$ -опиоидного рецептора OPRM1 A118G на течение тотальной внутривенной анестезии у пациенток гинекологического профиля. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (1): 53–63. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-1-53-63>
  16. Гельфанд Б.Р. Анестезиология и интенсивная терапия. Практическое руководство. М.: Литтерра; 2013: 672.
  17. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартамян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>
  18. Hubner M., Mantziari S., Demartines N., Pralong F., Coti-Bertrand P., Schafner M. Postoperative albumin drop is a marker for surgical stress and a predictor for clinical outcome: a pilot study. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016; 4 (6): 87–95. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8743187>. PMID: 26880899
  19. Любошевский П.А., Овечкин А.М. Возможности оценки и коррекции хирургического стресс-ответа при операциях высокой травматичности. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2014; 8 (4): 5–21.
  20. Day Y.J. Anesthesia, analgesia and surgical stress. *Acta Anaesthesiol. Taiwan.* 2014; 52 (2): 47–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aat.2014.04.008>. PMID: 25016506
  21. Iliés C., Gruenewald M., Ludwigs J., Thee C., Hocker J., Hanss R., Stainfath M., Bein B. Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2010; 105 (4): 533–537. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeq203>. PMID: 20682572
  22. Авдеев С.В., Завьялов А.А., Дубоделов Е.Л., Чернов В.И., Синилкин И.Г., Тузикова Т.П., Годунова Е.А. Клинико-финансовые аспекты современной мультимодальной анестезии в онкологии. *Сибирский онкологический журнал*. 2009; 5: 24–29.
  23. Груздев В.Е., Горобец Е.С. Мультимодальная комбинированная анестезия как способ анестезиологического обеспечения операций на легких у больных с низкими функциональными резервами дыхания. *Регионарная анестезия и лечение боли*. 2013; 7 (3): 26–30.
  24. Власов Ю.А., Смирнов С.М. Общий и шунтирующий поток крови в центральной гемодинамике человека. *Физиология человека*. 2009; 35 (5): 116–126. PMID: 19899700
  10. Sharipova V.K. Primenenie regionalnykh metodov obezbolivaniya v sochetanii s obshchei anesteziie pri ekstrennykh torakalnykh operativnykh vmeshatelstvakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Use of a combination of regional and general anesthesia during emergency thoracic surgery. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (5): 34–44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-34-44>. [In Russ.]
  11. Ovechkin A.M. Khirurgichesky stress-otvet, ego patologicheskaya znachimost i sposoby modulyatsii. [Surgical stress-response, its pathophysiological significance and methods of modulation]. *Regionarnaya Anesteziya i Lechenie Boli*. 2008; 2 (2): 49–62. [In Russ.]
  12. Kozlov A.I., Kozlova M.A. Kortizol kak marker stressa: obzor. [Cortisol as a marker of stress: overview]. *Fiziologiya Cheloveka*. 2014; 40 (2): 123–136. PMID: 25272717. [In Russ.]
  13. Yakovlev A.Yu., Gordeyeva O.S., Denisenko A.N., Vorontsov A.Yu. Perioperatsionnaya korrektsiya metabolizma u bolnykh rakom legkogo. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Perioperative correction of metabolism in patients with lung cancer. *General Reanimatology*]. 2011; 7 (2): 45–50. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-45>. [In Russ.]
  14. Litvitsky P.F. Klinicheskaya patofiziologiya. [Clinical pathophysiology]. Moscow: Prakticheskaya Meditsina; 2015: 776. [In Russ.]
  15. Zhenilo V.M., Makharin O.A. Vliyaniye polimorfizma  $\mu$ -opioidnogo retseptora OPRM1 A118G na techeniye totalnoi vnutrivvennoi anesteziyi u patientok ginekologicheskogo profilya. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The influence of the A118G polymorphism of the  $\mu$ -opioid receptor gene (OPRM1) on the course of total intravenous anesthesia in gynecological patients. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (1): 53–63. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-1-53-63>. [In Russ.]
  16. Gelfand B.R. Anesteziologiya i intensivnaya terapiya. Prakticheskoe rukovodstvo. [Anesthesiology and intensive care. Practical guide]. Moscow: Litterra; 2013: 672. [In Russ.]
  17. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirсанov T.V., Vartanyan A.R. Tsentralnaya gemodinamika i mikrotsirkulyatsiya pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Central hemodynamics and microcirculation in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (1): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>. [In Russ.]
  18. Hubner M., Mantziari S., Demartines N., Pralong F., Coti-Bertrand P., Schafner M. Postoperative albumin drop is a marker for surgical stress and a predictor for clinical outcome: a pilot study. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016; 4 (6): 87–95. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8743187>. PMID: 26880899
  19. Lyuboshevsky P.A., Ovechkin A.M. Vozmozhnosti otsenki i korrektsii khirurgicheskogo stress-otveta pri operatsiyakh vysokoi travmatichnosti. [Possibilities for assessment and correction of stress response in major surgery]. *Regionarnaya Anesteziya i Lechenie Boli*. 2014; 8 (4): 5–21. [In Russ.]
  20. Day Y.J. Anesthesia, analgesia and surgical stress. *Acta Anaesthesiol. Taiwan.* 2014; 52 (2): 47–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aat.2014.04.008>. PMID: 25016506
  21. Iliés C., Gruenewald M., Ludwigs J., Thee C., Hocker J., Hanss R., Stainfath M., Bein B. Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2010; 105 (4): 533–537. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeq203>. PMID: 20682572
  22. Avdeyev S.V., Zavyalov A.A., Dubodelov E.L., Chernov V.I., Sinilkin I.G., Tuzikova T.P., Godunova E.A. Kliniko-finansovye aspekty sovremennoi multimodalnoi anesteziyi v onkologii. [Clinical-financial aspects of up-to-date multimodal anesthesia in oncology]. *Sibirskiy Onkologicheskyy Zhurnal*. 2009; 5: 24–29. [In Russ.]
  23. Gruzdev V.E., Gorobets E.S. Multimodalnaya kombinirovannaya anesteziya kak sposob anesteziologicheskogo obespecheniya operatsii na legkikh u bolnykh s nizkimi funktsionalnymi rezervami dykhaniya. [Multimodal combined anesthesia in lung surgery patients with low functional respiratory reserve]. *Regionarnaya Anesteziya i Lechenie Boli*. 2013; 7 (3): 26–30. [In Russ.]
  24. Vlasov Yu.A., Smirnov S.M. Obshchy i shuntiruyushchy potok krovi v tsentralnoi gemodinamike cheloveka. [Total and shunting blood circulation in human central hemodynamics]. *Fiziologiya Cheloveka*. 2009; 35 (5): 116–126. PMID: 19899700. [In Russ.]

Поступила 31.01.16

Submitted 31.01.16