

*На правах рукописи*

Кабаков Дмитрий Геннадьевич

Современные галогенсодержащие анестетики (десфлуран, севофлуран, изофлуран) в анестезиологическом обеспечении торакальных хирургических вмешательств

3.1.12 Анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Москва 2023 год

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»)**

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Выжигина Маргарита Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Власенко Алексей Викторович** - доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента Здравоохранения г. Москвы, руководитель отделения реанимации

**Хороненко Виктория Эдуардовна** - доктор медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Минздрава РФ, руководитель отдела анестезиологии и реанимации

**Ведущее учреждение:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_ г. в \_\_ ч. \_\_ мин. на заседании Диссертационного совета 24.1.204.01 при ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по адресу 119991, г. Москва, ГСП-1, Абрикосовский переулок, дом 2

С диссертационной работой можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по адресу 119991, г. Москва, ГСП-1, Абрикосовский переулок, дом 2 и на сайте [www.med.ru](http://www.med.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук \_\_\_\_\_

**В.В. Никола**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность исследования.**

Существует большое количество способов повлиять на улучшение газообменной функции, но они в основном базируются на изменениях параметров вентиляции. В настоящий момент современные анестетики изофлуран (ИФ), севофлуран (СФ) и десфлуран (ДФ) по данным литературы оказывают неоднозначное действие на систему пульмонального кровотока, а отсутствие рекомендаций делает выбор анестетика основанным на собственном опыте врача (Pagel P. et al., 1998; Abe K. et al., 1998). В случаях проведения операций у молодых пациентов с минимальным количеством сопутствующей патологии ИОВ обычно не вызывает декомпенсации функции систем организма, однако, в условиях возрастных групп от 60 лет и выше с тяжелой сопутствующей патологией выключение из вентиляции одного легкого приводит к значимым клиническим изменениям (Жихарев В.А. и др., 2022; Campos J. Et al., 2018). Развивающаяся гипоксемия во время ИОВ требует использования всех известных методик для ее устранения (Выжигина М.А. и др., 2004, Karzai W. Et al., 2009).

Сообщения о клиническом применении указанных анестетиков в торакальной хирургии немногочисленны и имеют разнонаправленные заключения (Рябова О.С. и др., 2006; Li et al., 2021; Módolo N. et al., 2013). Отсутствие исчерпывающих данных влияния ингаляционных анестетиков (ИФ, СФ и ДФ) на эффективность газообмена, легочную и системную гемодинамику в условиях выключения из вентиляции большого объема газообменной поверхности - ИОВ, особенно при длительной ее экспозиции (более 60 минут) определяет актуальность исследования.

### **Цель исследования.**

Повышение безопасности и эффективности анестезиологического обеспечения в торакальной реконструктивно-восстановительной хирургии при применении современных высокоуправляемых и нетоксичных ингаляционных анестетиков (десфлуран, севофлуран, изофлуран) с позиции

адекватности защиты и создания условий для поддержания эффективного газообмена.

#### **Задачи исследования:**

1. Разработать и оценить методики многокомпонентной анестезии на основе современных (галогеносодержащих) ингаляционных анестетиков (десфлуран, севофлуран, изофлуран), обеспечивающих адекватность защиты и условия маневров в технологиях поддержания газообмена исходя из вида, особенностей и травматичности торакальных операций, тяжести сопутствующих заболеваний пациентов.
2. Сравнить эффективность газообмена при применении ингаляционных анестетиков (десфлуран, севофлуран, изофлуран) в зависимости от характера респираторной поддержки.
3. Разработать протокол интраоперационного мониторинга функций систем кровообращения и дыхания, лабораторного мониторинга, как компонентов повышения безопасности.
4. Разработать и внедрить в клиническую практику алгоритм, показания и противопоказания к применению современных ингаляционных анестетиков при торакальных операциях.

#### **Научная новизна**

Определяется концептуальным подходом к формированию стратегии анестезиологической защиты в современной торакальной хирургии на основе фундаментальных исследований патогенетических механизмов.

Впервые получены новые научные знания:

- подробно описаны патофизиологические особенности центральной и легочной гемодинамики при применении ингаляционных анестетиков (десфлуран, севофлуран, изофлуран);

- достоверно показана эффективность каждого ингаляционного анестетика (десфлуран, севофлуран, изофлуран) и его воздействие на системный кислородный статус пациента;

- проанализированы преимущества и недостатки ингаляционных анестетиков (десфлуран, севофлуран, изофлуран) с позиции безопасности пациента;

- определены особенности включения компонентов мониторинга пациента в зависимости от риска оперативного вмешательства и проведения анестезиологического обеспечения.

### **Практическая значимость работы**

Заключается в повышении безопасности анестезиологического обеспечения. Достижение благоприятных исходов хирургического лечения путем разработки и оценки методик многокомпонентной анестезии, обеспечивающих адекватность защиты при сопряжении современных ингаляционных анестетиков (десфлуран, севофлуран, изофлуран) и респираторных технологий поддержания газообмена точно соответствующих виду, особенностям торакальных операций. Определена эффективность газообмена в условиях применения ингаляционных анестетиков (десфлуран, севофлуран, изофлуран) с учетом их влияния на легочное кровообращение и транскапиллярный массообмен в зависимости от характера респираторной поддержки, в том числе при ИОВ большой продолжительности.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научно-исследовательской работы «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» по теме «Стратегия безопасности анестезиологического обеспечения в торакальной хирургии. Пути оптимизации транскапиллярного массообмена в легких у пациентов высокого риска», 0510-2019-0003, 2019-2021 гг. Основные положения диссертации и рекомендации применяются в практической работе отделения анестезиологии и реанимации I ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (зав. отделением - д.м.н. А.Ю. Зайцев).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Безопасное анестезиологическое обеспечение при торакальных оперативных вмешательствах у пациентов достигается на основе любого из трех ИА.

2. Эффективность газообмена определяется не только респираторными маневрами и состоянием сердечно-легочной системы, но и воздействием ингаляционных анестетиков на тонус сосудов газообменного кровотока.

3. Анестезиологическое обеспечение пациентов высокого операционно-анестезиологического риска в торакальной хирургии при применении инвазивных методов интраоперационного мониторинга – пульмональной термодиллюции, обеспечивает адекватную и полную оценку состояния системной и легочной гемодинамики.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Разработанные методики анестезии с использованием ИФ, СФ и ДФ, а также использование результатов, получаемых с применением сложных инвазивных технологий мониторинга, позволяет на них опираться в практической работе, применяя менее травматичный традиционный объем мониторинга, обеспечивая высокий уровень эффективности и безопасности анестезиологического сопровождения, используются в практической и научно-исследовательской деятельности отделения анестезиологии и реанимации I ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна исследования, методики дооперационного обследования и подготовке пациентов к оперативному вмешательству, осуществлял проведение анестезиологического обеспечения при торакальных хирургических вмешательствах, проводил все необходимые манипуляции, связанные с мониторингом пациента для получения параметров, которые были проанализированы им же, статистически обработаны и представлены в диссертационной работе. Автором самостоятельно осуществлен набор клинического материала, проведены анализ и систематизация полученных данных, подобрана и изучена специальная литература по данной проблеме.

## **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из которых 9 - в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций.

## **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на международных и национальных конференциях: II всероссийский конгресс с международным участием "Актуальные вопросы медицины критических состояний", г. Санкт-Петербург, 2019г; Euroanaesthesia 2020, reference: 4656, session: Pulmonary function / metabolism and cardiothoracic surgery; Форум анестезиологов и реаниматологов России, Он-лайн, 2020г; I Конгресс «Безопасность в анестезиологии и интенсивной терапии» памяти академика РАН А.А. Бунятяна, 2021г; ERS International Congress 2021 virtual.

Апробация работы проведена на научной конференции отделения анестезиологии и реанимации I ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» 24 июня 2021 года.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.12 – «Анестезиология и реаниматология»; Формуле специальности: анестезиология и реаниматология, а также области исследований согласно пункту 1 – «разработка и усовершенствование методов анестезии в специализированных разделах медицины» и пункту 3 – «экспериментальные и клинические исследования по изучению механизма действия фармакологических средств, применяемых при анестезии, реанимации и интенсивной терапии».

## **Объем и структура диссертации.**

Диссертация представлена на 105 страницах машинописного текста, содержит 16 таблиц, 1 приложение, 12 рисунков, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 15 отечественных и 108 зарубежных источников.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Общая характеристика больных

В исследование включен 71 пациент (32 женщины и 39 мужчин) в возрасте от 19 до 82 лет, распределение пациентов по возрасту, полу, сопутствующей патологии и характеру оперативных вмешательств в группах было нормальным. Медиана возраста пациентов составила: в группе ИФ – 57 (48,5;65) лет; в группе СФ – 49 (43,25;57,25) лет; в группе ДФ 57(53;62) лет, достоверной разницы между группами выявлено не было.

Согласно задачам исследования были сформированы следующие группы наблюдений:

1. Группа ИФ, n = 20, ретроспективная группа, наблюдения у пациентов с оперативными вмешательствами на легких, бронхах и органах средостения, выполненными в условиях ИОВ и использованием изофлурана в качестве основного компонента поддержания анестезии. Автором использованы данные из базы исследования, проводимого в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» от 2007 года (исполнитель – О.С. Рябова, научный руководитель М.А. Выжигина) для расчета показателей и сравнительного анализа в настоящем исследовании.

2. Группа СФ, n = 28, наблюдения у пациентов с оперативными вмешательствами на легких, бронхах и органах средостения, выполненными в условиях ИОВ и использованием СФ в качестве основного компонента поддержания анестезии.

3. Группа ДФ, n = 23, наблюдения у пациентов с оперативными вмешательствами на легких, бронхах и органах средостения, выполненным в условиях ИОВ и использованием ДФ в качестве основного компонента поддержания анестезии.

Большинство исследуемых пациентов соответствовало III и IV классу по классификации ASA. В группах ИФ, СФ и ДФ дооперационные нарушения функции внешнего дыхания носили смешанный характер, межгрупповые отличия по данным ФВД и ЭхоКГ выявлены не были.

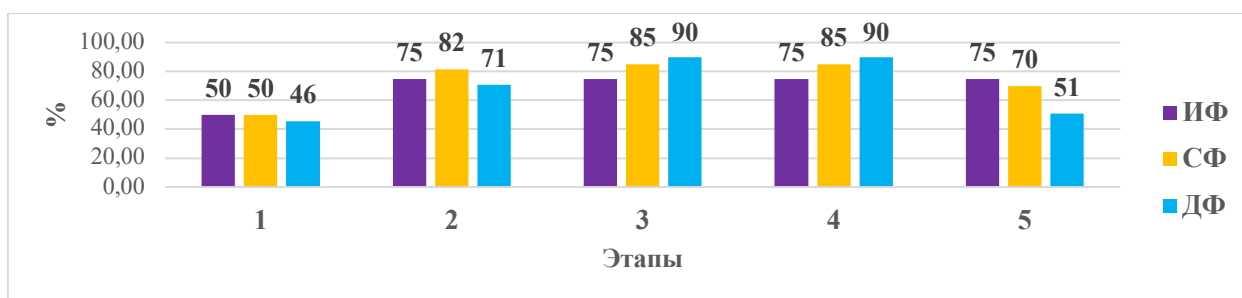


Имеющаяся сопутствующая патология в группах ИФ, СФ и ДФ была сравнима и преобладала сочетанная патология: сердечно-сосудистая и дыхательная. На основании отсутствия значимой разницы предоперационных данных у всех исследуемых пациентов, группы являются сравнимыми между собой. Большинство пациентов имели новообразования легких, бронхов и средостения, в группе ДФ наблюдалось 4 пациента, имеющих конкурирующую патологию, где новообразование распространялась на крупные сосуды/сердце – 1 пациент, у 3 пациентов имелись гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий. Выполненными оперативными вмешательствами в большинстве являлись лобэктомии (вкл. торакоскопические), резекции легких и удаления новообразования средостений. В группе ДФ выполнено 4 симультанных оперативных вмешательства.

### **Методы анестезии**

Вне зависимости от выбранного ИА проводили стандартизированную индукцию, которая включала анестетик – пропофол, анальгетик – фентанил, миорелаксант – цисатракурий безилат. После индукции анестезии и развития тотальной миоплегии пациентам выполняли оротрахеальную интубацию двухпросветными трубками Карленса или Уайта соответствующего размера.

Анестезию и ИВЛ проводили аппаратом Dräger-Primus (Германия) со встроенной системой мониторинга внешнего дыхания - по полуоткрытому контуру с потоком свежего газа 5-10 л/мин в период индукции. После интубации переходили к работе по полузакрытому контуру, поток свежего газа при анестезии ИФ составлял 1,5-2,0 л/мин, при анестезии СФ составлял 2,0 л/мин, при анестезии ДФ составлял 1 л/мин в кислородо-воздушной смеси с FiO<sub>2</sub> 0,5-0,9 (рисунок 1). FiO<sub>2</sub> регулировали в зависимости от PaO<sub>2</sub>, P/F.



**Рисунок 1. Сравнительная оценка показателя  $FiO_2$  на этапах операций при использовании в качестве основного гипнотического компонента ИФ, СФ, ДФ. Данные представлены в виде медианы (М).  $p > 0,05$ .**

В выборе дозы ингаляционного анестетика ориентировались на признаки адекватности анестезиологической защиты - величина и стабильность АД и СИ, увеличивая дозу при артериальной гипертензии и уменьшая – при гипотензии и снижении СИ. Для стандартизации рассчитывали МАК с поправкой на возраст пациента (таблица 1).

**Таблица 1. Концентрация ИА на этапах исследования М(Q1;Q3)**

Этапы	1	2	3	4	5
<b>ИФ, МАК</b>	0,4(0,3;0,4)	0,4(0,4;0,43)	0,5(0,4;0,5)	0,3(0,3;0,6) <sup>\$</sup>	0,3(0,3;0,5) <sup>\$</sup>
<b>СФ, МАК</b>	0,3(0,3;0,5)	0,5(0,3;0,6)	0,4(0,3;0,4)	0,8(0,6;0,8) <sup>#</sup>	0,5(0,4;0,7) <sup>#</sup>
<b>ДФ, МАК</b>	0,6(0,5;0,8) <sup>*</sup>	0,75(0,6;0,9) <sup>*</sup>	0,7(0,7;0,8) <sup>*</sup>	0,7(0,65;0,8)	0,6(0,53;0,77)

\* отличие ДФ от СФ и ИФ,  $p < 0,05$ ; # отличие СФ от ИФ,  $p < 0,05$ ; \$ отличие ИФ от СФ и ДФ,  $p < 0,05$ ;

Аналгезия обеспечивалась болюсным введением фентанила в наиболее травматичные этапы анестезии и операции, а также дополнительно, в случае необходимости. Средняя поддерживающая доза фентанила достоверно была ниже при использовании ДФ и не различалась между группами ИФ и СФ (ИФ – 3,65(2,77;4,16) мкг/кг/ч, СФ – 3,39(2,66;4,19) мкг/кг/ч, ДФ - 2,12(1,94;2,73)\* мкг/кг/ч; \*-  $p < 0,05$ . Поддержание миорелаксации производили фракционным введением в весовой дозировке цисатракурия безилата, либо пипекурония бромидом.

При выключении оперируемого легкого из вентиляции (ИОВ) МОД регулировали в зависимости от пикового давления в дыхательных путях,

поддерживая его на протяжении всей анестезии на уровне не выше 30 см. вод.ст.

Этапы исследования.

1 этап. После индукции в анестезию, интубации трахеи, катетеризации лучевой артерии, установки катетера в легочную артерию, перед началом операции. В условиях вентиляции обоих легких (ИВЛ).

2 этап. Измерения производили после установки троакаров и введения хирургических инструментов в условиях хирургического пневмоторакса (ХП) и искусственной однологочной вентиляции (ИОВ) не менее 30 минут.

3 этап. Основной этап оперативного вмешательства, ИОВ продолжительностью не более 60 минут.

4 этап. Основной этап оперативного вмешательства и ИОВ продолжительностью 80-120 минут.

5 этап. Измерения производили по окончании основного этапа операции при ушивании операционных дефектов грудной стенки после извлечения троакаров, через 20-30 минут после возвращения к вентиляции обоих легких (ИВЛ).

Продолжительность анестезии в группах была сравнимой: группе ИФ составила 360(290;391,5) мин., в группе СФ – 345(292,5;377,5) мин., в группе ДФ – 360(330;420) мин. и не имели межгрупповых отличий ( $p>0,05$ ).

### **Интраоперационный мониторинг**

В соответствии с концепцией безопасности в анестезиологии, все операции и анестезии выполняли в условиях постоянного неинвазивного и инвазивного мониторинга жизненно важных функций с использованием – анестезиологического монитора GE Datex-Ohmeda S5 и наркозно-дыхательного аппарата Dräger-Primus: 1 - регистрация SpO<sub>2</sub>, температуры, неинвазивного измерения АД, ЭКГ в 5 отведениях; 2 - вентиляционный мониторинг (капнография, давление в дыхательных путях (пиковое, среднее, плато, ПДКВ), минутный объем дыхания, дыхательный объем, частота дыханий, комплаинс легких, сопротивление в дыхательных путях,

концентрации на выдохе анестетиков, кислорода, углекислого газа); 3 - инвазивное измерение гемодинамических показателей, легочной гемодинамики и сердечного выброса производили методом пульмональной термодилуции (катетеризация легочной артерии катетером «Swan-Ganz, ARROW, катетеризация лучевой артерии катетером «B-Braun»). Проведение исследований пульмональной термодилуции (ПТ) с фиксацией параметров гемодинамики и забором проб крови осуществляли на пяти вышеизложенных этапах анестезии.

На этапах исследования фиксировали показатели мониторов и проводили компьютерный расчет показателей системной, легочной, внутрисердечной гемодинамики, газообмена и метаболизма, а также производили анализ КОС, газового и электролитного состава (GP4000 – GEM Premier 4000).

#### **Степень достоверности**

Статистическую обработку результатов производили на ПК с использованием программных пакетов MS Excel 365, SPSS 22, применяли описательную статистику и методы для малых выборок (непараметрические критерии); Для межгруппового сравнения более двух групп использовали Kruskal-Wallis H-Test с уровнем достоверности  $p < 0,05$ . Для поэтапного сравнения использовали – Т-критерий Уилконсона, уровень достоверности  $p < 0,05$ . При межгрупповом сравнении двух групп использовали U-критерий Манна-Уитни с уровнем достоверности  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде медианы (М) (25 и 75 перцентиль).

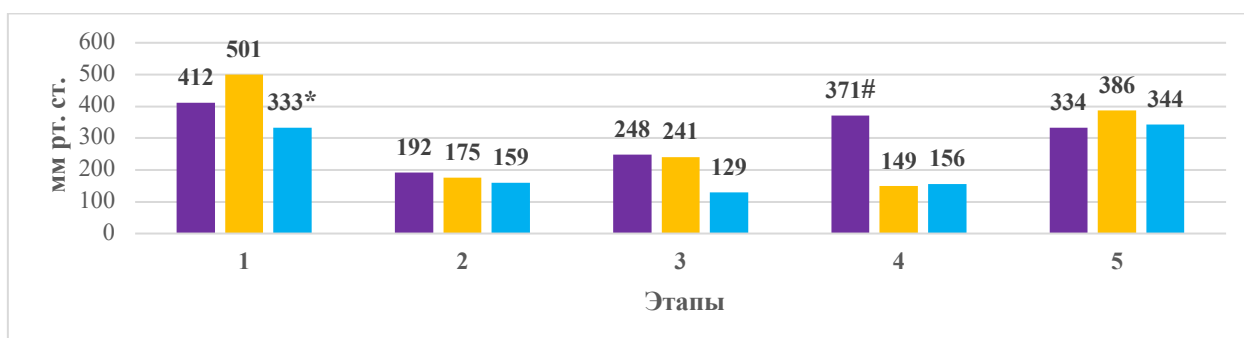
### **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **Поэтапный сравнительный анализ использования ингаляционных анестетиков – изофлуран, севофлуран и десфлуран при торакальных оперативных вмешательствах в условиях ИВЛ и ИОВ**

Анализ влияния изучаемых ингаляционных анестетиков ориентирован на достижение эффективной анестезиологической защиты и, в значительной степени сфокусирован на адекватности газообмена при их применении.

Достоверная оценка степени компенсации центральной и легочной гемодинамики (АД, ОПСС, СИ, РЛЖ, РПЖ, НКЛЖ, НКПЖ) и резистивного компонента микрососудистого русла малого круга кровообращения (PVR, Ra, Rv) позволила провести анализ, а также в режиме реального времени контролировать адекватность анестезии, своевременно оценивать функциональное состояние кардиореспираторной системы при дискретном режиме измерений.

1 этап. На 1 этапе отмечали возможность использования достоверно более низких значений FiO<sub>2</sub> в сравнении с последующими этапами во всех трех группах: FiO<sub>2</sub> ДФ 1 этап – 45,5(40;49,75) %; FiO<sub>2</sub> ИФ 1 этап - 50(50;67,5); FiO<sub>2</sub> СФ 1 этап - 50(35,25;65,75) %, p>0,05 (рисунок 1), без межгрупповой статистически значимой разницы. При этом оксигенация была достаточной и сравнимой. P/F достоверно не отличался между группами: ДФ 1 этап 332,5(258;415); P/F СФ 1 этап - 500(365; 516) мм рт.ст.; P/F ИФ 1 этап - 412(340; 508) мм рт. ст. (рисунок 2).



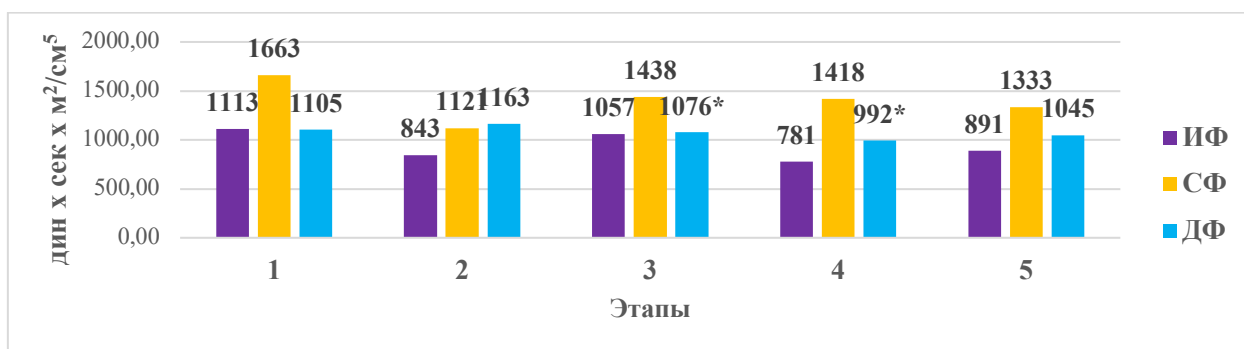
**Рисунок 2. Сравнительная оценка коэффициента P/F на этапах операций при использовании в качестве основного гипнотического компонента ИФ, СФ, ДФ. Данные представлены в виде медианы (М). (\* - p<0,05 - отличие ДФ от СФ, # - p<0,05 - отличие ИФ от ДФ, СФ).**

Статистически значимые различия получены в общем периферическом сосудистом сопротивлении ДФ и СФ, но сопоставимы с группой ИФ (ОПСС): ОПСС ДФ 1 этап - 1104,56(930,3;1253,5) дин x сек x м<sup>2</sup>/см<sup>5</sup>; ОПСС СФ 1 этап - 1662,9(1436,5;1928,7) дин x сек x м<sup>2</sup>/см<sup>5</sup>, p<0,05; ОПСС ИФ 1 этап - 1112,78(798,1;1295) дин x сек x м<sup>2</sup>/см<sup>5</sup>, p>0,05 (рисунок 3). Показатели работы

правого и левого желудочков, а также СИ не имели достоверной разницы при применении исследуемых анестетиков.

При погрупповом сравнении в тоне газобменных сосудов легочного МЦР динамика не носила достоверного характера.

Приведенные наблюдения позволяют заключить, что тонус газобменных сосудов при применении ИА (ИФ, СФ и ДФ) в условиях вентиляции обоих легких сопоставим между группами и не оказывает значимого воздействия на производительность сердца. Однако, на фоне сопоставимых показателей ОПСС группы ДФ с ИФ могут свидетельствовать о большем сходстве в вазодилиатирующих свойствах с ИФ и достоверную разницу с группой СФ, а адекватный уровень оксигенации и сердечного индекса между группами косвенно подтверждает изначально более низкую нагрузку на правые отделы в группе ДФ.

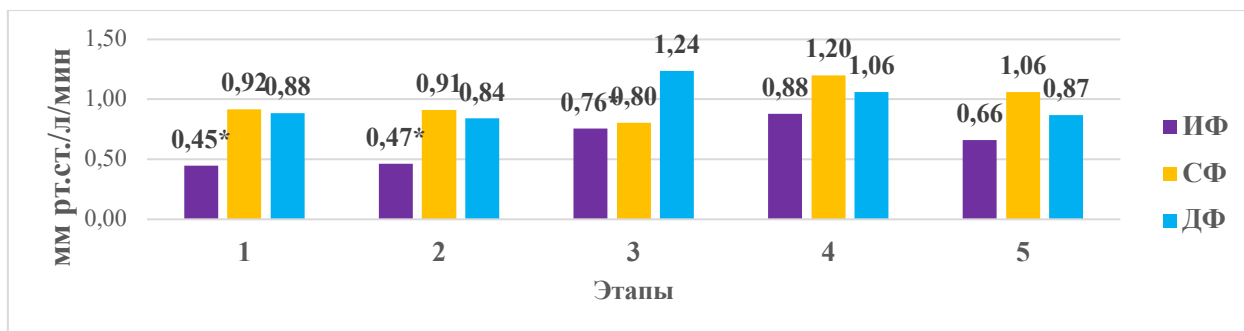


**Рисунок 3. Сравнительная оценка общего периферического сопротивления (ОПСС) на этапах операций при использовании в качестве основного гипнотического компонента ИФ, СФ, ДФ. Данные представлены в виде медианы (М). (\* -  $p < 0,05$  - отличие ДФ от СФ).**

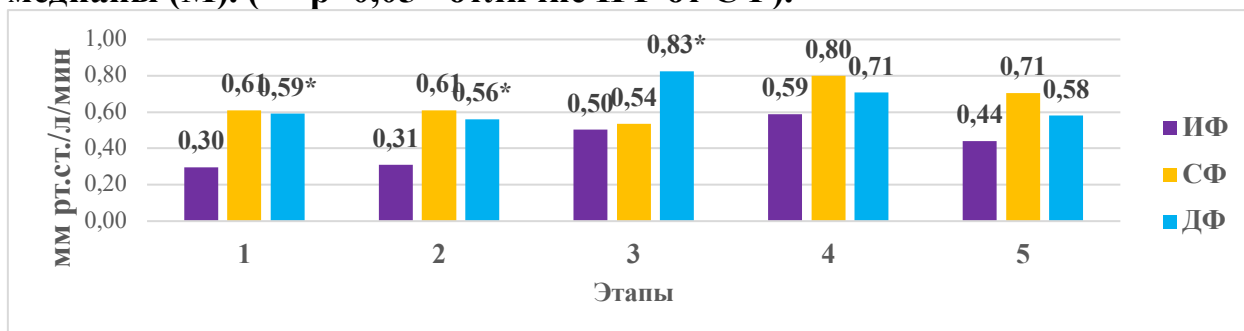
2 этап. Для обеспечения адекватной оксигенации при выключении из вентиляции легкого  $FiO_2$  увеличили при применении всех трех анестетиков. Индекс оксигенации в группе ДФ снизился в 2 раза по сравнению с первым этапом и составил P/F ДФ 2 этап – 159,0(122,0;200,3) мм рт. ст. и достоверно не отличался от ИФ и СФ на данном этапе (P/F СФ 2 этап - 175,1(106,4;286,0) мм рт.ст., P/F ИФ 2 этап – 192,2(125,5;267,0) мм рт.ст,  $p > 0,05$ ).

При коллабиривании оперируемого легкого усилился спазм сосудов газообменного кровотока, о котором свидетельствует увеличение

сопротивлений пре- ( $R_a$ ) и постальвеолярных ( $R_v$ ) капилляров (рисунок 4,5). Наблюдали повышение  $R_a$  ДФ 2 этап - 0,84(0,58;1,3) мм рт. ст./л/мин (норма – 0,5-1,25 мм рт. ст./л/мин), что не превышает нормальные значения, однако достоверно выше уровня  $R_a$  ИФ 2 этап – 0,47(0,37;0,8) мм рт. ст./л/мин,  $p < 0,05$  и сопоставимо с уровнем  $R_a$  СФ 2 этап – 0,91(0,65;1,24) мм рт. ст./л/мин,  $p > 0,05$ . Посткапиллярное сопротивление ДФ при выключении легкого составило  $R_v$  ДФ 2 этап - 0,56(0,39;0,86) мм рт. ст./л/мин, сохранив достоверную разницу с группой ИФ:  $R_v$  ИФ 2 этап – 0,31 (0,25;0,53) мм рт. ст./л/мин,  $p < 0,05$ ; и было сопоставимо с  $R_v$  СФ 2 этап – 0,61(0,43;0,83) мм рт. ст./л/мин.,  $p > 0,05$ . Следует отметить, что  $R_v$  при применении ДФ, ИФ и СФ не имеет достоверных отличий в сравнении с первым этапом. Это наблюдение свидетельствует о том, что процесс гипоксической легочной вазоконстрикции (ГЛВ) в данной ситуации был реализован исключительно в системе сосудов прекапиллярной части газообменного русла.



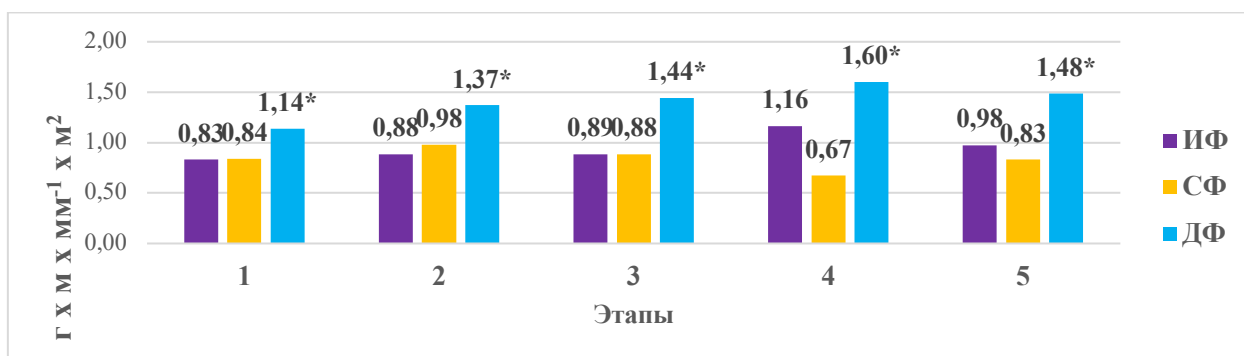
**Рисунок 4. Сравнительная оценка прекапиллярного сопротивления ( $R_a$ ) на этапах операций при использовании в качестве основного гипнотического компонента ИФ, СФ, ДФ. Данные представлены в виде медианы (М). (\* -  $p < 0,05$  - отличие ИФ от СФ).**



**Рисунок 5. Сравнительная оценка посткапиллярного сопротивления ( $R_v$ ) на этапах операций при использовании в качестве основного**

гипнотического компонента ИФ, СФ, ДФ. Данные представлены в виде медианы (М). (\* -  $p < 0,05$  - отличие ДФ от ИФ).

РЛЖ при выключении из вентиляции оперируемого легкого не имела достоверной динамики относительно этапа вентиляции обоих легких для всех трех анестетиков. НКПЖ ДФ на втором этапе имел достоверное отличие от ИФ и СФ (НКПЖ ДФ 2 этап 1,37(1,0;1,71)  $\text{г} \times \text{м} \times \text{мм}^{-1} \times \text{м}^2$ , НКПЖ ИФ 2 этап - 0,88(0,68;0,99)  $\text{г} \times \text{м} \times \text{мм}^{-1} \times \text{м}^2$ ,  $p < 0,05$ , НКПЖ СФ 2 этап - 0,98(0,7;1,08)  $\text{г} \times \text{м} \times \text{мм}^{-1} \times \text{м}^2$ ,  $p < 0,05$ ), что являлось хорошим признаком в аспекте нагрузки на правые отделы сердца (рисунок 6). ОПСС при ИВЛ и ИОВ не имело достоверных отличий независимо от применяемого анестетика.



**Рисунок 6. Сравнительная оценка насосного коэффициента правого желудочка (НКПЖ) на этапах операций при использовании в качестве основного гипнотического компонента ИФ, СФ, ДФ. Данные представлены в виде медианы (М). (\* -  $p < 0,05$  - отличие ДФ от ИФ и СФ).**

При переходе на ИОВ право-левый шунт повысился при применении всех трёх анестетиков. При применении ДФ в 2,3 раза с  $Q_s/Q_t$  ДФ 1 этап - 11,3(8,63;17,5) % от МОС до  $Q_s/Q_t$  ДФ 2 этап 33,7 (22,5;41,4) % от МОС,  $p < 0,05$ . В условиях анестезии на основе ИФ шунт увеличился в 2,2 раза с  $Q_s/Q_t$  ИФ 1 этап 12,34 (9,37;15,8) % от МОС до  $Q_s/Q_t$  ИФ 2 этап 28,34(20,85;39,6) % от МОС,  $p < 0,05$ . При использовании СФ шунт увеличился в 2,8 раза с  $Q_s/Q_t$  СФ 1 этап 12,48(9,3;17,56) % от МОС до  $Q_s/Q_t$  СФ 2 этап 36,9(33,4;41,3) % от МОС,  $p < 0,05$ . Надо полагать, что СФ способствует вазоконстрикции не только в зоне коллабированного легкого, но и способствует повышению сопротивления в газообменном русле вентилируемого легкого. Исходя из равновеликости шунтирующего кровотока при ДФ и ИФ в условиях ИОВ



следует полагать, что вазоконстрикторное действие этих анестетиков на газообменное русло сравнимо.

Этап 3 и 4.

P/F коэффициент ДФ на 3 этапе составил – 128,9 (89,9;218,7) мм рт.ст. и достоверно не отличался от ИФ и СФ (P/F СФ 3 этап – 241,2 (178,6;281,6) мм рт.ст., P/F ИФ 3 этап 248 (167,7;340) мм рт.ст.,  $p>0,05$ ). На данном этапе ИОВ отмечена статистически значимая важная межгрупповая разница в НКПЖ, которая составила: НКПЖ ДФ 3 этап – 1,44(1,27;2,8) г х м х мм<sup>-1</sup>х м<sup>2</sup>, НКПЖ ИФ 3 этап - 0,9(0,7;1,0) г х м х мм<sup>-1</sup>х м<sup>2</sup>,  $p<0,05$ , НКПЖ СФ 3 этап - 0,88(0,64;1,03) г х м х мм<sup>-1</sup>х м<sup>2</sup>,  $p<0,05$ . Данное наблюдение косвенно указывает на меньшую нагрузку на правые отделы сердца при применении ДФ и ИФ в сравнении с группой СФ.

На 3 этапе измерений в группе ДФ сохранились достоверные различия с группой ИФ во влиянии на тонус газообменных сосудов легочного МЦР (Ra и Rv). В сравнении с СФ отмечалась такая же динамика, которая не имела достоверного характера (Ra ДФ 3 этап – 1,24(0,67;1,5) мм рт. ст./л/мин; Ra ИФ 3 этап – 0,88(0,85;0,99) мм рт. ст./л/мин,  $p<0,05$ ; Ra СФ 3 этап - 0,8(0,72;1,32) мм рт. ст./л/мин,  $p<0,05$ ; Rv ДФ 3 этап – 1,24(0,67;1,5) мм рт. ст./л/мин; Rv ИФ 3 этап – 0,5(0,2;0,6) мм рт. ст./л/мин,  $p<0,05$ ; Rv СФ – 0,54(0,48;0,88) мм рт. ст./л/мин,  $p>0,05$ ).

Важное наблюдение касается того, что при продолжительности ИОВ 1,5 – 2 часа (4 этап) происходили изменения в системе легочного кровообращения, приведшие в итоге к восстановлению равновесия между вентиляцией и перфузией. Коэффициент P/F ДФ демонстрирует сравнимую динамику с СФ: P/F ДФ 4 этап – 156,4(118,4;249,7) мм рт. ст., P/F СФ 4 этап – 149,3(116,6;252,0) мм рт. ст.,  $p>0,05$ , и достоверно отличается с P/F ИФ 4 этапа – 371,1(288,2;480,9) мм рт. ст.,  $p<0,05$ .

Статистически значимая разница Qs/Qt ДФ с ИФ, сходство с СФ определяет отсутствие восстановления нарушенного газообмена из-за высокого шунта в вентилируемом легком (Qs/Qt ИФ 4 этап - 17,42(8,67;22,5)

% от МОС,  $p < 0,05$ ;  $Q_s/Q_t$  СФ 4 этап - 28,7(22,8;30,4) % от МОС,  $p > 0,05$ ;  $Q_s/Q_t$  ДФ 4 этап – 30,6(22,7;37) % от МОС). Процесс формирования гипоксической легочной вазоконстрикции завершился и в совокупности эта динамика позволяет заключить что, полностью восстановилась перфузия вентилируемого легкого на фоне сохраняющейся вазоконстрикции в невентилируемом легком. Эти данные подтверждают и показатели сопротивлений пре- и постальвеолярных капилляров ( $R_a$  ДФ 4 этап – 1,06(0,7;1,29) мм рт.ст./л/мин;  $R_a$  ИФ 4 этап – 0,88(0,85;0,99) мм рт.ст./л/мин,  $p > 0,05$ ;  $R_a$  СФ 4 этап – 1,2(1,0;1,37) мм рт.ст./л/мин,  $p > 0,05$ ;  $R_v$  ДФ 4 этап – 0,71(0,47;0,86) мм рт.ст./л/мин;  $R_v$  ИФ 4 этап – 0,59(0,57;0,66) мм рт.ст./л/мин,  $p > 0,05$ ;  $R_v$  СФ 4 этап – 0,8(0,67;0,91) мм рт.ст./л/мин,  $p > 0,05$ ).

Особенностью воздействия ДФ на газообменное русло является вазоконстрикция газообменного кровотока в период выключения легкого. Данный факт свидетельствует о наличии у ДФ механизмов симпатомиметической стимуляции сосудов пульмонального кровотока, сопровождающейся повышением в них сосудистого сопротивления. Подобное действие наблюдается у СФ. На 3 и 4 этапах исследования сопротивление газообменного русла статистически не отличалось между группами. Признаков паталогической нагрузки на правые отделы сердца выявлено не было. Отмечена статистическая подтверждаемая разница в уровне ОПСС (ОПСС ДФ 4 этап 992,1(853,05;1336,2) дин  $\times$  сек  $\times$  м<sup>2</sup>/см<sup>5</sup>; ОПСС СФ 4 этап - 1418,42(1235,4;2154,4) дин  $\times$  сек  $\times$  м<sup>2</sup>/см<sup>5</sup>,  $p < 0,05$ ; ОПСС ИФ 4 этап - 780,62(768,6;938,4) дин  $\times$  сек  $\times$  м<sup>2</sup>/см<sup>5</sup>,  $p > 0,05$ . К 2 часам ИОВ НКПЖ ДФ статистически отличался с СФ, но не имел достоверной разницы с ИФ (НКПЖ ДФ 4 этап - 1,6(0,95;3,52) г  $\times$  м  $\times$  мм<sup>-1</sup>  $\times$  м<sup>2</sup>, НКПЖ ИФ 4 этап - 1,16(1,07;1,54) г  $\times$  м  $\times$  мм<sup>-1</sup>  $\times$  м<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ , НКПЖ СФ 0,67(0,58;1,15) г  $\times$  м  $\times$  мм<sup>-1</sup>  $\times$  м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ).

Более низкие показатели ОПСС ДФ и ИФ в сравнении с группой СФ указывают на схожие вазодилатирующие свойства ДФ и ИФ для сосудов системного кровотока.

5 этап. После включения в вентиляцию оперируемого легкого показатели центральной гемодинамики демонстрировали стабильную динамику схожую с начальными значениями. Показатели сопротивлений пре- и постальвеолярных капилляров вернулись к исходным значениям  $R_a$  ДФ 5 этап – 0,87(0,76;1,17) мм рт. ст./л/мин;  $R_a$  ИФ 5 этап – 0,66(0,47;1,29) мм рт. ст./л/мин,  $p > 0,05$ ;  $R_a$  СФ 5 этап – 1,06(0,67;1,47) мм рт. ст./л/мин,  $p > 0,05$ ;  $R_v$  ДФ 5 этап – 0,58(0,51;0,78) мм рт. ст./л/мин;  $R_v$  ИФ 5 этап – 0,44(0,31;0,86) мм рт. ст./л/мин,  $p > 0,05$ ;  $R_v$  СФ 5 этап – 0,71(0,45;0,98) мм рт. ст./л/мин,  $p > 0,05$ . Показатели артериальной оксигенации вернулась к исходным значениям и не отличалась между группами.

РПЖ достоверно не отличалась между группами. НКПЖ ДФ имел достоверное отличие только с группой СФ (НКПЖ ДФ 5 этап - 1,48(1,11;2,83)  $г \times м \times мм^{-1} \times м^2$ , НКПЖ ИФ 5 этап - 0,98(0,69;1,06)  $г \times м \times мм^{-1} \times м^2$ ,  $p > 0,05$ , НКПЖ СФ 5 этап - 0,83(0,72;0,91)  $г \times м \times мм^{-1} \times м^2$ ,  $p < 0,05$ ), что, несмотря на наличие сохраняющегося шунтирующего кровотока на предыдущих этапах, более благоприятно отражало степень напряжения компенсаторных механизмов и не приводило к перегрузкам в правых отделах сердца.

Таким образом, особенностью воздействия ДФ на газообменное русло является повышение тонуса сосудов газообменного кровотока в период выключения легкого и свидетельствует о наличии у ДФ механизмов симпатомиметической стимуляции сосудов пульмонального кровотока с повышением в них сосудистого сопротивления, что сравнимо с воздействием СФ. В последующем, в период ИОВ 60-120 мин сопротивление газообменного русла статистически не отличалось между группами, однако достоверные отличия ДФ в индексе оксигенации с группой ИФ и равновеликое сходство с группой СФ позволяет определить, что процесс развития гипоксической вазоконстрикции в коллабированном легком замедлен сопоставимо с СФ. Принимая во внимание отсутствие разницы в РПЖ и РЛЖ между группами, достоверно большие показатели НКПЖ ДФ и ОПСС ДФ, сравнимое с группой ИФ, а так же достоверно низкие в сравнении с СФ, необходимо отметить при

применении ДФ значительное вазодилатирующее действие на сосуды системной циркуляции, в т.ч. на бронхиальный и бронхо-пульмональный кровотоки, а также сосуды внекапиллярной перфузии, относящихся к системной гемодинамике. Эти процессы приводят к заметному достоверному снижению нагрузки на правые отделы сердца в условиях ИОВ.

### **Выводы**

1. Анестезия на основе ингаляционных анестетиков: изофлуран, севофлуран и десфлуран, с увеличением  $FiO_2$  до 90% на этапе наложения хирургического пневмоторакса, с последующим уменьшением его до 50% полностью соответствует условиям поддержания газообмена на фоне коллабирования оперируемого легкого.

2. Изофлуран, обеспечивая вазодилатацию системного кровотока и газообменного русла вентилируемого легкого, не оказывает существенного влияния на развитие гипоксической легочной вазоконстрикции.

3. Севофлуран создает высокий тонус газообменных сосудов не только в коллабированном легком, но и в вентилируемом, чем существенно усложняются условия поддержания газообмена на фоне ИОВ. С этой точки зрения севофлуран имеет ограничения в качестве препарата выбора для применения в анестезиологическом обеспечении торакальных хирургических операций.

4. Десфлуран обладает мощным системным вазодилатирующим действием как ИФ, одновременно поддерживая тонус сосудов системы легочной гемодинамики (пульмональный кровоток) как при использовании СФ. Избирательность такого действия при достаточном газообмене позволяют предположить его влияние и на бронхиальный кровоток, включая сосуды бронхиального и бронхо-пульмонального кровотока, сосуды внекапиллярной перфузии, т.к. при одних и тех же уровнях пульмонального кровотока (ДФ и СФ) выявляется очевидная и достоверная системная дилатация в группе ДФ. Свойства ДФ как дилататора проявляются и в большем значении насосного коэффициента правого желудочка (НКПЖ), свидетельствуя о более

выраженных кардиопротективных свойствах, отдавая приоритет в пользу пациентов высокого риска.

5. Интраоперационный мониторинг на основе пульмональной термодилуции дает обширную информацию о состоянии правой и левой стороны системы кровообращения, являясь золотым стандартом оценки СВ, обеспечивая также измерение сатурации истинной смешанной венозной крови и ДЛА, изменения которых обычно предшествуют гемодинамическим сдвигам за значительное время до их развития, позволяющие заблаговременно избрать тактику адекватной коррекции у пациентов высокого риска.

### **Практические рекомендации.**

1. Проведение безопасного анестезиологического обеспечения при торакальных оперативных вмешательствах у пациентов низкого риска, не имеющих клинически значимой сопутствующей патологии, в особенности сердечно-легочной, а также кратковременных операций (не более 1 часа), возможно на основе любого из трех ИА.

2. Среди трех анестетиков (изофлуран, севофлуран, десфлуран), изофлуран при искусственной одноплеменной вентиляции наиболее выражено препятствует спазму микрососудов в вентилируемых участках, обеспечивая максимально возможную оксигенацию в условиях ограниченной газообменной поверхности, проявляя выраженное дилатационное влияние на сосуды малого и большого кругов кровообращения.

3. У пациентов высокого риска, имеющих клинически значимые нарушения кардио-респираторных функций, мы рекомендуем использовать ИА десфлуран с подаваемым его в потоке свежего газа 1 л/мин полузакрытого контура. Подбор дозы ДФ осуществлять в зависимости от показателей макрогомодинамики (СВ, АД, ОПСС), выполняя прецизионную регулировку ввиду его быстрого изменения концентрации и не превышать 0,8-1,0 МАК. При планировании экстубации на столе, подачу анестетика отключать только после полной готовности к ней.

4. Применение интраоперационного мониторинга на основе ПТ с позиции безопасности пациента оправдано при обеспечении торакальных оперативных вмешательств только у пациентов высокого риска, для которых полный и объективный мониторинг легочной и центральной гемодинамик имеет жизненно необходимое значение, особенно в условиях ИОВ или у пациентов, имеющими особые показания.

**Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Базаров Д.В. Кровотечение из плечеголового ствола в хирургии трахеи: есть ли шанс у пациента? / Базаров Д.В., Чарчян Э.Р., Григорчук А.Ю., Поволоцкая О.Б., Никода В.В., **Кабаков Д.Г.**, Титова И.В., Галян Т.Н., Пряников П.Д., Выжигина М.А. // Head and neck. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal – 2021 г. – Том. 9. №3. – С. 50–60.
2. **Кабаков Д.Г.** Обеспечение искусственной однологочной вентиляции при посттрахеостомическом стенозе трахеи для торакоскопической пластики правого купола диафрагмы / **Кабаков Д.Г.**, Зайцев А.Ю., Выжигина М.А., Дубровин К.В., Казарян Г.А., Новиков Д.И. // Вестник анестезиологии и реаниматологии – 2021 г. – Том. 18. №4. – С. 76-81.
3. Кавочкин А.А. Анестезиологическое обеспечение торакоскопических операций на легких и органах средостения / Кавочкин А.А., Выжигина М.А., **Кабаков Д.Г.**, Базаров Д.В., А.Ю. Зайцев, С.Г. Жукова. // Вестник анестезиологии и реаниматологии – 2020 г. – Том.17. №4. – С.113-122.
4. **Kabakov D.G.** Modern Halogen-Containing Anesthetics in Anesthetic Management of Thoracic Surgical Interventions / **Kabakov D.G.**, Vyzhigina M.A., Bazarov D.V., Zhukova S.G., Kavochkin A.A., Kulagina T. Yu. // J. Systematic reviews in Pharmacy – 2020 г. – Том. 11. №9. – С. 487-493.
5. Базаров Д.В. Мультидисциплинарный подход к терапии послеоперационной боли в современной торакальной хирургии / Базаров Д.В., Тонеев Е.А., Выжигина М.А., Никода В.В., Кавочкин А.А., Григорчук А.Ю., **Кабаков Д.Г.** // Российский журнал боли – 2019 г. – Том. 2. – С. 19-22.

6. Григорчук А.Ю. Хирургия релаксации диафрагмы: со времен Б.В. Петровского до наших дней / Григорчук А.Ю., Базаров Д.В., Выжигина М.А., Кавочкин А.А., **Кабаков Д.Г.** // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова – 2018 г. – Том. 7. – С. 60-66.
7. **Кабаков Д.Г.** Факторы риска симультанных операций при сочетании рака легкого и сердечно-сосудистой патологии / **Кабаков Д.Г.**, Базаров Д.В., Выжигина М.А., Аксельрод Б.А., Морозова А.А., Кавочкин А.А., Белов Ю.В. // Вестник анестезиологии и реаниматологии – 2018 г. – Том. 15. №5. – С.87-94.
8. Базаров Д.В. Роль мини-инвазивных технологий в лечении послеоперационных кардиоторакальных осложнений в многопрофильном хирургическом центре / Базаров Д.В. Григорчук А.Ю., Выжигина М.А., Еременко А.А., Бабаев М.А., Никода В.В., Кавочкин А.А., **Кабаков Д.Г.** // Московский хирургический журнал – 2018 г. – Том.3. №61. - С. 39-40.
9. Базаров Д.В. Разрыв трахеи интубационной трубкой при эндоваскулярной имплантации аортального клапана / Базаров Д.В. Еременко А.А., Бабаев М.А., Зюляева Т.П., Выжигина М.А., Кавочкин А.А., **Кабаков Д.Г.**, Чундокова М.А. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова – 2017 г. – Том.7. - С. 54-58.
10. Базаров Д.В. Хирургия местно-распространенного диссеминированного рака щитовидной железы, осложненного опухолевым стенозом трахеи / Базаров Д.В., Печетов А.А., Григорчук А.Ю., Выжигина М.А., Никода В.В., Абдумуратов К.А., Шарипжанова Р.Д., Епифанцев Е.А., Боранов Э.В., Кавочкин А.А., **Кабаков Д.Г.** // Head and neck. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal – 2017 г. – Том.3. - С.51-57.

## Список сокращений

АД	– артериальное давление
ГЛВ	– легочная гипоксическая вазоконстрикция
ДФ	– десфлуран
ИА	– ингаляционные анестетики
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИОВ	– искусственная однологочная вентиляция
ИФ	– изофлуран
КОС	– кислотно-основное состояние
МАК	– минимальная альвеолярная концентрация
МОС	– минутный объем сердца
МЦР	– микроциркуляторное русло
НКЛЖ	– насосный коэффициент левого желудочка
НКПЖ	– насосный коэффициент правого желудочка
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
ПДКВ	– положительное давление в конце выдоха
ПТ	– пульмональная термодилуция
РЛЖ	– работа левого желудочка
РПЖ	– работа правого желудочка
СИ	– индекс сердечного выброса (сердечный индекс)
СФ	– севофлуран
ХП	– хирургический пневмоторакс
ФВД	– функция внешнего дыхания
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
ASA	– американское общество анестезиологов
FiO <sub>2</sub>	– фракция кислорода в дыхательной смеси
PaO <sub>2</sub>	– парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
P/F	– коэффициент P/F
PVR	– легочное сосудистое сопротивление
Qs/Qt	– фракция внутрилегочного шунта, в % от сердечного выброса
Ra	– прекапиллярное сопротивление сосудов МЦР легких
Rv	– посткапиллярное сопротивление сосудов МЦР легких