

DOI 10.21292/2078-5658-2018-15-5-14-21

# ГИПОАЛЬБУМИНЕМИЯ, ГЛИКЕМИЯ И ЛЕЙКОЦИТОЗ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ТОРАКАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ

В. А. ЖИХАРЕВ<sup>1</sup>, В. А. ПОРХАНОВ<sup>1,2</sup>, И. Ю. ШОЛИН<sup>1</sup>, А. С. БУШУЕВ<sup>1</sup>, Ю. П. МАЛЫШЕВ<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ГБУЗ «НИИ-КНБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского», г. Краснодар, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «НубГМУ» МЗ РФ, г. Краснодар, Россия

Острая послеоперационная дыхательная недостаточность (ОДН) – опасное осложнение после торакальных операций.

**Цель работы:** изучить возможность использования альбуминемии, гликемии и лейкоцитоза в качестве маркеров развития ОДН после торакальных операций.**Материал и методы.** Выполнено ретроспективное исследование у 300 пациентов, которых разделили на две группы – с развитием ОДН ( $n = 150$ ) и без нее ( $n = 150$ ). Провели сравнительный анализ периоперационного уровня гликемии, лейкоцитоза и степени снижения уровня альбумина в раннем послеоперационном периоде.**Результаты.** Выявлена корреляционная связь между степенью снижения послеоперационного уровня альбумина и соотношением  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  – сильная обратная ( $r = -0,9$ ), между уровнем лейкоцитоза и соотношением  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  – сильная обратная ( $r = -0,7$ ), между уровнем гликемии и соотношением  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  – средняя обратная ( $r = -0,7$ ), между степенью снижения послеоперационного уровня альбумина и уровнем гликемии – средняя прямая ( $r = 0,7$ ).**Заключение.** Более высокие уровни периоперационной гликемии и лейкоцитоза в первые послеоперационные сутки и более высокая степень снижения послеоперационного уровня альбумина показывают выраженность стресс-реакции на операционную травму и являются значимыми маркерами развития послеоперационной ОДН у пациентов после торакальных операций.**Ключевые слова:** острая послеоперационная дыхательная недостаточность, гипоальбуминемия, гипергликемия, лейкоцитоз, лобэктомия**Для цитирования:** Жихарев В. А., Порханов В. А., Шолин И. Ю., Бушуев А. С., Малышев Ю. П. Гипоальбуминемия, гликемия и лейкоцитоз в патогенезе развития острой послеоперационной дыхательной недостаточности у торакальных пациентов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 5. – С. 14-21. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-14-21

## HYPOALBUMINEMIA, GLYCEMIA AND LEUKOCYTOSIS IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE POST-OPERATIVE RESPIRATORY FAILURE IN THE PATIENTS AFTER THORACIC SURGERY

V. A. ZHIKHAREV<sup>1</sup>, V. A. PORKHANOV<sup>1,2</sup>, I. YU. SHOLIN<sup>1</sup>, A. S. BUSHUEV<sup>1</sup>, YU. P. MALYSHEV<sup>1,2</sup><sup>1</sup>S. V. Ochapovsky Research Institute – Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Russia<sup>2</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Acute post-operative respiratory failure is a dangerous complication developing after thoracic surgery.

**The objective of the study:** to assess the potential use of albuminemia, glycemia and leukocytosis as markers of acute post-operative respiratory failure after thoracic surgery.**Subjects and methods.** A retrospective study was conducted enrolling 300 patients, which were divided into two groups – those who developed acute post-operative respiratory failure ( $n=150$ ) and those who didn't ( $n=150$ ). The post-operative level of glycemia and leukocytosis and the degree of albumin level reduction were comparatively analyzed in the early post-operative period.**Results.** The correlation was found between the degree of reduction of the post-operative albumin level and the ratio of  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  – the strong inverse correlation ( $r = -0.9$ ); the strong inverse correlation ( $r = -0.7$ ) was found between the leukocytosis level and the ratio of  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ; while it was the median inverse correlation ( $r = -0.7$ ) between glycemia level and the ratio of  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ; and between the degree of the post-operative reduction of albumin and glycemia level, it was the median direct correlation ( $r = 0.7$ ).**Conclusion.** The higher levels of peri-operative glycemia and leucocytosis during the first 24 hours after the surgery and more intense reduction of the post-operative level of albumin demonstrate the intensity of stress-reaction to the surgical trauma and make valuable markers of the acute post-operative respiratory failure development in the patients after thoracic surgery.**Key words:** acute post-operative respiratory failure, hypoalbuminemia, hyperglycemia, leukocytosis, lobectomy**For citations:** Zhikharev V.A., Porkhanov V.A., Sholin I.Yu., Bushuev A.S., Malyshev Yu.P. Hypoalbuminemia, glycemia and leukocytosis in the pathogenesis of acute post-operative respiratory failure in the patients after thoracic surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, Vol. 15, no. 5, P. 14-21. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-14-21

Единственным радикальным методом лечения рака легкого остается хирургический. Пациентам, которым предстоит торакальная операция, в большей степени угрожают легочные осложнения, такие как пневмония и ателектаз. Это связано с тем, что легкие подвергаются агрессии не только со стороны анестезиолога, но и хирурга. Число осложнений после

торакальных операций варьирует от 19 до 60% [20]. Наиболее опасным осложнением у пациентов этой категории является острая послеоперационная дыхательная недостаточность (ОДН), определяемая как гипоксемия, сопровождаемая инфильтрацией легочной ткани на рентгенограммах без видимой на то причины, часто приводящая к летальному исходу [10].

Выраженность метаболических нарушений отражает степень хирургической агрессии, по-видимому, связанной с риском развития послеоперационной ОДН. Раннее выявление пациентов с таким риском может улучшить результаты, поскольку существуют меры по ослаблению реакции хирургического стресса и снижению заболеваемости.

C-реактивный белок, а тем более прокальцитонин – два маркера воспаления, которые можно рассматривать как предикторы послеоперационных инфекционных осложнений. При этом имеется значительное число доказательств того, что на исход влияют не столько абсолютные значения этих показателей, сколько их динамика. В ряде работ утверждают, что изменение значений альбумина необходимо рассматривать в качестве предиктора неблагоприятных исходов именно в раннем послеоперационном периоде, так как он является поддерживающим белком, уровень которого быстро снижается на фоне системной воспалительной реакции [13, 21]. Поэтому представляло интерес исследовать динамику и различия сывороточного альбумина, гликемии и лейкоцитарного ответа у пациентов с послеоперационной ОДН и без нее.

Цель исследования: изучить возможность использования альбуминемии, гликемии и лейкоцитоза в качестве маркеров развития ОДН после торакальных операций.

### Материалы и методы

В период с 2015 г. по март 2018 г. в НИИ ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского выполнено 1 328 лобэктомий по поводу рака легкого. Проведены выборка и ретроспективный анализ лечения 300 из них. Пациентов разделили на две группы: исследуемая, с послеоперационной дыхательной недостаточностью ( $n = 150$ ); контрольная ( $n = 150$ ). Критерии включения в исследование: ASA 2–3, возраст 45–65 лет, нормальный дооперационный уровень общего белка и альбумина (35–50) г/л, отсутствие сахарного диабета, интраоперационная кровопотеря до 350 мл, дооперационный  $SpO_2$  при дыхании атмосферным воздухом > 95%, дооперационное отсутствие лейкоцитоза и нейтрофильного сдвига. Из выборки исключили пациентов с объемно-деструктивными образованиями и пациентов с сопутствующим сахарным диабетом. Послеоперационную ОДН определяли как острую гипоксемию (с отношением

$PaO_2/FiO_2 < 300$ ) с последующей инфильтрацией легочной ткани (рентгенологически) в соответствии с американско-европейским консенсусом по диагностике острого респираторного дистресс-синдрома [2, 19]. Характеристика пациентов исследуемой и контрольной групп представлена в табл. 1.

На дооперационном этапе объем обследования включал:

- общий и биохимический анализ крови, определение группы крови и резус-фактора, уровня альбумина и глюкозы, коагулограмму, общий анализ мочи;
- тредмил-тест (входит в стандарт обследования, принятый в нашей медицинской организации; при низком функциональном статусе пациентов, выявлении положительной пробы на «скрытую ишемию миокарда» проводили чреспищеводную электростимуляцию и/или коронароангиографию – эти пациенты исключены из исследования);
- эхокардиоскопию;
- спирографию [критерии Американского торакального общества и результаты спирометрии ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ \leq 70\%$  от прогнозируемого значения)] для диагностики хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Премедикация: феназепам 0,1 мг внутрь на ночь перед операцией. В предоперационной комнате катетеризировали внутреннюю яремную вену двухпросветным катетером на стороне операции и эпидуральное пространство на уровне  $Th_5-Th_6$ . За 60 мин до разреза проводили антибиотикопрофилактику цефалоспорином II поколения (цефуроксим 1,5 г) и упреждающую анальгезию (кетонал 100 мг). На операционном столе вводили тест-дозу лидокаина (2% – 3,0 мл) с последующей постоянной инфузией 0,2%-ного раствора ропивакаина в эпидуральный катетер. В условиях преоксигенации с помощью лицевой маски до достижения концентрации кислорода на выдохе ( $EtO_2$ ) > 80% осуществляли введение в анестезию и на фоне миоплегии, вызванной рокурония бромидом 1 мг/кг, интубировали трахею и главный бронх двухпросветной трубкой. Операции выполняли в латеральной позиции с проведением одноплеменной протективной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), (по давлению с ДО – 4–6 мл/кг, ПДКВ 5 см вод. ст.). На этапах торакотомии перед кожным разрезом и перед удалением препарата добавляли фентанил 1 мкг/кг внутривенно. Седацию поддерживали севофлураном: МАС 0,5–0,7 в режиме minimal flow, мио-

**Таблица 1. Характеристика и физическое состояние пациентов с ОДН и без нее (M ± σ)**

**Table 1. Characteristics and physical states of the patients with acute post-operative respiratory failure and without it (M ± σ)**

Характеристика	С послеоперационной ОДН (n = 150)	Без послеоперационной ОДН (n = 150)	p [критерий Стьюдента (t-тест)]
Возраст	61,20 ± 12,22	59,70 ± 11,27	> 0,05
Пол, м/ж	108/42	102/48	> 0,05
Масса тела	74,50 ± 11,91	74,10 ± 13,82	> 0,05
ХОБЛ, м/ж	38/6	32/4	> 0,05
ASA, II/III	117/33	118/32	> 0,05

релаксацию – рокурония бромидом 0,3 мг/кг × ч. Во время операции для инфузии использовали раствор Рингера от 2 до 5 мл/кг × ч. Интраоперационный мониторинг проводили по Гарвардскому стандарту.

Время операции у пациентов 1-й группы составило 146,70 ± 12,32 мин, 2-й – 139,40 ± 10,15 мин.

После операции в пределах 1-го ч проводили экстубацию трахеи и пациентов транспортировали в отделение анестезиологии-реанимации. Послеоперационное ведение соответствовало принципам концепции fast-track. Степень обезболивания определяли с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Анальгезию проводили непрерывной инфузией ропивакаина 0,2% эпидурально с внутривенным введением при необходимости трамадола 5% – 2,0 и/или кетопрофена 5% – 2,0 мл.

Стресс-гипергликемию корректировали при уровне глюкозы крови выше 8,3 ммоль/л. Концентрацию глюкозы до 14–15 ммоль/л снижали подкожными инъекциями простого инсулина, при отсутствии эффекта при трехкратном введении или гликемии более 14–15 ммоль/л проводили коррекцию непрерывным внутривенным введением простого инсулина начиная со скорости 0,05 ед/кг в 1 ч.

Утром следующих суток учитывали патологические потери белка с мочой и с отделяемым по плевральным дренажам.

Пунктировали лучевую артерию с целью проведения анализа газового состава крови.

Статистический анализ выполняли с использованием параметрического критерия Стьюдента (t-тест), непараметрического  $\chi^2$ -теста и критерия Манна – Уитни. Результаты двух групп сравнивали с использованием стандартных методов статистической обработки и программного обеспечения для персонального компьютера Microsoft Excel 13 и Statistica 6,0. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ).

## Результаты

У 144 (48%) пациентов на дооперационном этапе выявлены сопутствующие заболевания, из них у

90 (30%) – ХОБЛ. У 15 (5%) пациентов в анамнезе было стентирование коронарных артерий, но на момент операции по данным эхокардиографии и нагрузочных проб скрытой ишемии миокарда и сердечной недостаточности у них не обнаружено. В операционном периоде треть (31%) всех пациентов получали вазопрессорную поддержку норадреналином (до 0,5 мкг/кг × мин), что совпало с действиями хирурга на структурах корня легкого и давлением на органы средостения. Об отсутствии нарушений перфузии внутренних органов свидетельствовал достаточный темп диуреза. У пациентов обеих групп скорость инфузионной терапии была сопоставима, при этом у всех 150 пациентов с дыхательной недостаточностью отмечали положительный суточный водный баланс. Межгрупповые различия периоперационного ведения пациентов представлены в табл. 2.

В 1-й группе 45 (30%) и во 2-й группе 48 (32%) пациентов потребовали вазопрессорной поддержки (норадреналин от 0,1 до 0,3 мкг/кг × мин;  $p > 0,05$  по критерию Крускала – Уоллиса), которая к концу операции на фоне нормального АД<sub>ср</sub> была прекращена. Склонность к гипотонии, по-видимому, была связана с вазодилатирующим действием эпидурально вводимого ропивакаина и манипуляциями хирурга на структурах средостения.

Исследуемые предикторы послеоперационной острой дыхательной недостаточности представлены в табл. 3. Из полученных данных следует, что связь между степенью снижения послеоперационного уровня альбумина и соотношением  $PaO_2/FiO_2$  – высокая обратная ( $r = -0,90$ ), что дает возможность рассматривать динамику этого показателя в качестве маркера развития ОДН в раннем послеоперационном периоде (рис. 1).

У пациентов с послеоперационной ОДН гипергликемия оказалась более выраженной как в операционном периоде, так и в течение следующих суток. У пациентов с более высоким уровнем периоперационной гликемии степень снижения альбумина была больше. Взаимосвязь гликемии с уровнем  $PaO_2/FiO_2$  и со степенью снижения послеоперационного альбумина представлена на рис. 2 и 3.

**Таблица 2. Межгрупповые различия параметров периоперационного ведения у пациентов с послеоперационной ОДН и без нее ( $M \pm \sigma$ )**

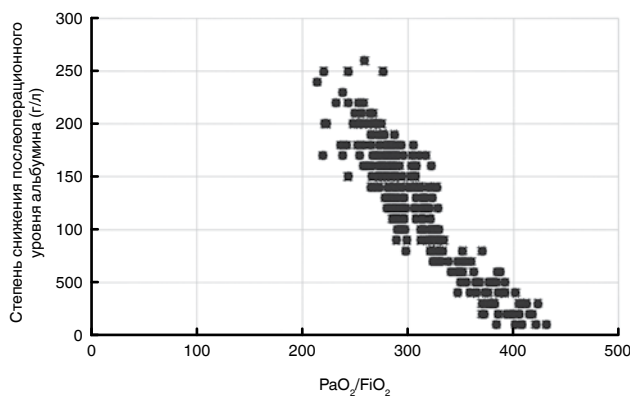
**Table 2. Differences in parameters of peri-operative management in the patients with post-operative acute respiratory failure and without it ( $M \pm \sigma$ )**

Характеристика	С послеоперационной ОДН (n = 150)	Без послеоперационной ОДН (n = 150)	p (критерий $\chi^2$ Пирсона)
Объем интраоперационной инфузии, мл/кг	8,20 ± 1,24	7,10 ± 1,11	< 0,01
Скорость интраоперационной инфузии, мл/кг × ч	3,10 ± 0,93	3,00 ± 0,82	> 0,05
Операционная кровопотеря, мл	284,10 ± 22,17	279,20 ± 25,44	> 0,05
Интраоперационный диурез, мл/кг × ч	0,60 ± 0,21	0,50 ± 0,23	> 0,05
Скорость инфузии жидкости в послеоперационном периоде 24 ч, мл/кг × ч	0,16 ± 0,20	0,15 ± 0,15	> 0,05
Суточный баланс жидкости в первые 24 ч, мл/кг	5,40 ± 4,32	2,80 ± 5,42	< 0,01
Суточный диурез в первые 24 ч, мл/кг × ч	0,70 ± 0,34	1,10 ± 0,43	< 0,05

**Таблица 3. Значения исследуемых показателей у пациентов с острой послеоперационной дыхательной недостаточностью и без нее (M ± σ)**

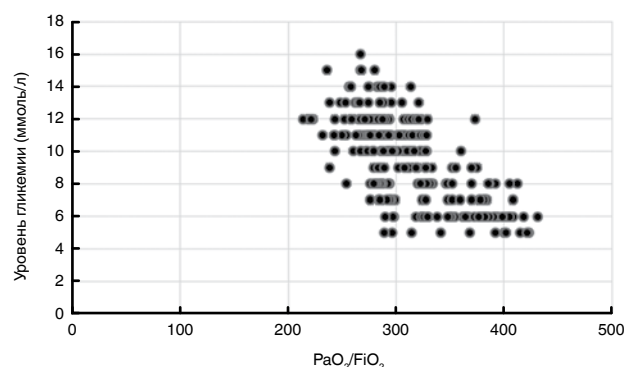
**Table 3. The values of tested rates in the patients with acute post-operative respiratory failure and without it (M ± σ)**

Исследуемый маркер	С послеоперационной ОДН (n = 150)	Без послеоперационной ОДН (n = 150)	p (критерий χ <sup>2</sup> Пирсона)
Величина снижения послеоперационного уровня альбумина от исходного значения, г/л	15,90 ± 3,67	8,10 ± 4,29	< 0,05
Потери альбумина с мочой на следующие сут после операции	0	0	> 0,05
Потери альбумина по дренажам на следующие сут после операции, г/л	4,70 ± 1,12	4,40 ± 1,19	> 0,05
Уровень лейкоцитов через 24 ч после операции, 10 <sup>9</sup> /л	15,60 ± 2,74	10,10 ± 2,16	< 0,05
Концентрация глюкозы после удаления препарата, ммоль/л	10,10 ± 1,62	8,20 ± 1,84	< 0,05
Концентрация глюкозы через 1 ч после операции, ммоль/л	9,20 ± 1,85	7,60 ± 1,54	< 0,05
Концентрация глюкозы через 24 ч после операции, ммоль/л	8,10 ± 1,72	6,80 ± 1,52	< 0,05



**Рис. 1. Взаимосвязь PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> со степенью снижения послеоперационного уровня сывороточного альбумина (n = 300)**

**Fig. 1. Correlation of PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> with the degree of reduction of the post-operative serum albumin (n = 300)**

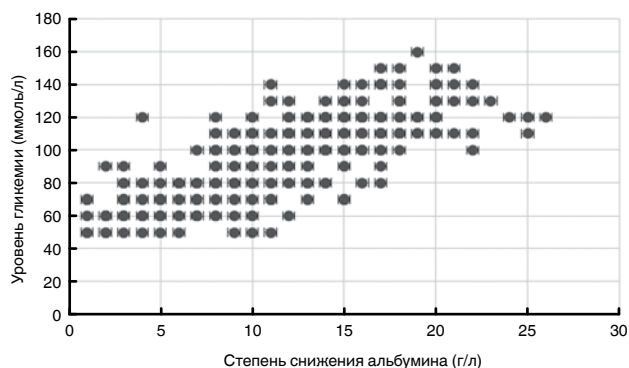


**Рис. 2. Взаимосвязь PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> с уровнем гликемии крови (n = 300)**

**Fig. 2. Correlation of PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> with glycemia level (n = 300)**

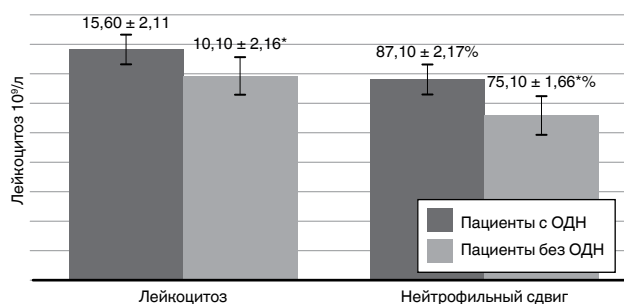
Из представленных данных следует, что связь между уровнем гликемии и соотношением PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – средняя обратная (r = -0,68), а степенью снижения послеоперационного уровня альбумина и гликемией в 1-е сут после операции – средняя прямая (r = 0,66).

Различия по уровню и составу лейкоцитоза представлены на рис. 4. В исследуемой группе после-



**Рис. 3. Взаимосвязь периоперационного уровня гликемии со степенью снижения послеоперационного альбумина крови у пациентов с ОДН и без нее**

**Fig. 3. Correlation of peri-operative level of glycemia with the degree of the post-operative albumin level reduction in the patients with acute post-operative respiratory failure and without it**



**Рис. 4. Качественные и количественные лейкоцитарные различия у пациентов с ОДН и без, определяемые через 24 ч после операции (M ± σ);**

\* – p < 0,05 по критерию Манна – Уитни

**Fig. 4. Quality and quantity leukocytic differences in the patients with acute post-operative respiratory failure and without it, tested in 24 hours after the surgery (M ± σ); \* – p < 0.05 as per Mann-Whitney test**

операционный лейкоцитоз имел большую выраженность преимущественно за счет нейтрофильного сдвига. Связь между числом лейкоцитов и соотношением PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – высокая обратная (r = -0,71).

В течение 1-х сут уровень выраженности болевого синдрома по ВАШ у пациентов 1-й группы –

2,60 ± 1,33 балла, 2-й – 2,40 ± 1,14 (M ± σ; p > 0,05 по критерию Крускала – Уоллиса).

Статистически значимые (p < 0,05) показатели с ненормальным распределением представлены в табл. 4.

**Таблица 4. Количественные показатели Me (p25–p75)**

*Table 4. Me qualitative rates (p25–p75)*

Показатель	Пациенты с ОДН	Пациенты без ОДН
Объем интраоперационной инфузии, мл/кг	8,2 (7,6–9,5)	7,1 (6,4–7,4)
Суточный баланс жидкости в первые 24 ч, мл/кг	5,2 (3,9–8,9)	2,5 (1,8–3,8)
Суточный диурез в первые 24 ч, мл/кг × ч	0,6 (0,3–1,0)	1,1 (0,8–2,1)
Уровень лейкоцитов через 24 ч после операции, 10 <sup>9</sup> /л	14,8 (13,8–17,0)	10,4 (9,4–12,1)
Количество инсулина, введенного за первые 24 ч, ед.	10 (6–18)	4 (0–8)

На следующем этапе исследования провели многофакторный регрессионный анализ. Определяли значимость и направленность исследуемых маркеров дыхательной недостаточности. Статистически значимые коэффициенты регрессии представлены в табл. 5.

**Таблица 5. Результаты многофакторного регрессионного анализа по оценке значимости использованных маркеров ОДН**

*Table 5. Results of multi-factorial regression analysis aimed to assess the value of the markers of acute post-operative respiratory failure*

Маркер	Коэффициент регрессии
Величина снижения послеоперационного уровня альбумина от исходного значения, г/л	-6,18
Уровень лейкоцитов через 24 ч после операции, 10 <sup>9</sup> /л	-3,82
Концентрация глюкозы после удаления препарата, ммоль/л	-2,97
Концентрация глюкозы через 1 ч после операции, ммоль/л	-3,18
Концентрация глюкозы через 24 ч после операции, ммоль/л	-3,39

Построенная регрессия имеет R2-0,812 с критерием F, равным 320 при p < 0,001, что свидетельствует о ее высокой значимости.

## Обсуждение

Одно из распространенных осложнений – послеоперационная ОДН, частота ее встречаемости в общей хирургической популяции колеблется между 0,2 и 3,4%. Смертность от нее может превышать 25% [7]. Она проявляется нарушением газообмена в легких в результате изменений, вызванных анестезией и операцией, и инфильтрацией легочной ткани при рентгенографическом исследовании [1, 10].

Факторы риска послеоперационной ОДН связаны с исходным состоянием пациента, объемом хирургического вмешательства и интраоперационными инцидентами, которые могут вызвать повреждение легких [10]. При торакальных операциях с однологочной вентиляцией повреждаются оба легких, хотя и разными путями. Вентилируемое легкое повреждается вследствие гиперперфузии, оксидативного стресса при использовании высоких фракций кислорода и вентилятор-ассоциированных причин. Оперированное легкое может пострадать как за счет непосредственно хирургической агрессии, так и синдрома ишемии-реперфузии, который иногда имеет наибольшее значение. Кроме этого, большое значение имеют используемые анестетики, интра- и послеоперационной инфузионной терапии и балансу жидкости в организме [2, 4, 6, 16].

Показано, что начало однологочной вентиляции вызывает немедленное повышение уровня эпинефрина и кортизола в крови, а также параллельное сокращение активности естественных киллерных клеток. Эти данные указывают на то, что однологочная вентиляция сама по себе может существенно влиять на метаболизм и антимикробные свойства [23]. Предполагают, что это связано с выбросом провоспалительных цитокинов в кровь, которые модулируют высвобождение кортизола [22]. Кроме того, выявлено увеличение уровня воспалительных цитокинов в содержимом, полученном при бронхоальвеолярном лаваже после торакальных операций, особенно с увеличением продолжительности однологочной вентиляции [12]. Снижение влияния механической ИВЛ на легочную паренхиму нивелировали использованием протективной ИВЛ у всех пациентов.

Адаптация организма в периоперационном периоде протекает индивидуально и зависит от регуляторной активности автономной нервной системы. Одновременно с активацией автономной нервной системы происходит оптимизация работы эндокринной системы как фактора стресс-протекции. Их взаимодействие определяет исход адаптации [11, 13].

Большое значение в реакциях отражения стресса принадлежит эндотелию микроциркуляторного русла. Он играет роль мишени при различных патологических состояниях, реализуя многие звенья в их патогенезе, а на ранних этапах стресс-реакции происходит его дисфункция с минимальными морфологическими изменениями [5].

Патогенетически операционный стресс состоит из двух основных компонентов: нейроэндокринного ответа на мощную афферентную стимуляцию и воспалительной реакции как результат разрушения клеточной массы с массивным выходом цитокинов [3].

Формирование реакции острой фазы вследствие массивного повреждения клеток и тканей при хирургической агрессии приводит к развитию нейтрофильного лейкоцитоза, лихорадки, усилению синтеза острофазных белков.

Синдром системной воспалительной реакции, проявлявшийся в том числе и лейкоцитозом, на-



блюдается практически после любого хирургического вмешательства, его степень зависит от обширности агрессии и способности организма справиться с ним. Это проявление связано с гиперпродукцией цитокинов, возникающей в ответ на повреждение тканей. Их повышенная продукция достигает своего максимума в первые 24 ч после хирургической агрессии и поддерживается на высоком уровне в течение последующих 48–72 ч. Именно им отводят предпочтительную роль в развитии системной воспалительной реакции, которую можно наблюдать в раннем послеоперационном периоде [3, 4, 20].

В отечественной литературе практически не встречаются сообщения об оценке метаболического статуса пациентов, подвергающихся резекциям легочной ткани, и способов его предоперационной коррекции. Повышенный уровень глюкозы является достаточно частой находкой у пациентов в периоперационном периоде. Основная причина этого – увеличение уровня гормонов стресса и провоспалительных цитокинов, вызывающих повышение выработки и снижение потребления глюкозы в условиях операционного стресса. Именно этим объясняется тесная взаимосвязь уровня гликемии и лейкоцитоза в проведенном исследовании.

У пациентов с послеоперационной ОДН наблюдали более выраженную гипергликемию, которая сохранялась как в операционном, так и в послеоперационном периодах. Доказано, что она способствует разрушению эндотелиального гликокаликса и увеличению сосудистой проницаемости вследствие, как предполагается, гликозилирования белков эндотелия [18]. Периоперационная стресс-гипергликемия развивается в ответ на выброс контринсулярных гормонов и медиаторов воспаления, способствующих неинсулиноопосредованному переносу глюкозы к тканям и развитию временной инсулин-резистентности [17]. Стресс-индуцированная гипергликемия связана с увеличением числа осложнений [6, 15].

В одной из работ показана возможность воздействия на выраженность стресс-реакции введением концентрированных растворов глюкозы в предоперационном периоде [1]. В исследуемой группе выявлены снижение гипергликемии по сравнению с контрольной и более лучшие исходы лечения.

Состояние барьерной функции между внутрисосудистым и интерстициальными пространствами зависит от целостности связей между соседними эндотелиальными клетками. Повышенное образование провоспалительных цитокинов, а вследствие этого и более высокий уровень гликемии во время оперативного вмешательства способствуют увеличению проницаемости сосудистой стенки для сывороточных белков с развитием синдрома капиллярной утечки. В исследовании пациентов с синдромом капиллярной утечки J. P. Atkinson et al. [8] подсчитали, что белки плазмы с молекулярной массой 200–900 кДа (молекулярная масса альбумина 66,5 кДа) способны выходить в интерстиций

и приводить к значимому снижению отношения  $PaO_2/FiO_2$  [21], что подтверждено в проведенном исследовании.

Огромное значение в предотвращении капиллярной утечки придают нормально функционирующему эндотелию, который покрыт слоем протеогликанов и гликопротеинов – эндотелиальным гликокаликсом. Жидкости и белки из сосудистого русла проникают из плазмы в интерстициальное пространство через гликокаликс межэндотелиальной щели. В норме гликокаликс ограничивает миграцию альбумина из плазмы. При повреждении гликокаликса миграция альбумина через сосудистую стенку возрастает [11].

Повреждения гликокаликса могут быть вызваны гиперволемией, гипергликемией и предотвращены путем поддержания в плазме физиологических концентраций белков, в частности альбумина [6]. Гиперволемия увеличивает выброс предсердного натрийуретического пептида и смывает эндотелиальный гликокаликс [14]. Эти факты во многом объясняют причины, по которым у пациентов с либеральной интраоперационной инфузионной терапией наблюдают большую частоту развития ОДН [2, 6, 9, 14]. Для исключения данного фактора скорость инфузии у пациентов в проведенном исследовании не превышала 5 мл/кг × ч.

Отмечается большая концентрация цитокинов в содержимом, полученном при бронхоальвеолярном лаваже ранее спавшегося легкого, чем в контралатеральном вентилируемом легком, даже при отсутствии хирургических манипуляций в нем [24]. Кроме того, применение постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР) для независимого легкого уменьшило альвеолярный уровень воспалительных цитокинов при односторонней вентиляции по поводу эзофагэктомии [24].

В данной работе показано, что одним из показателей, связанных с послеоперационной ОДН, является сниженный уровень сывороточного альбумина и основной причиной этого явления, как можно полагать, является капиллярная утечка в интерстициальное пространство. Степень капиллярной проницаемости пропорциональна воспалительному ответу, следовательно, наибольшая скорость сосудистой проницаемости связана с увеличением числа осложнений [6].

Кроме прямого повреждения легочной ткани вследствие оперативного вмешательства или анестезиологического обеспечения, следует учитывать и другие, менее заметные, но не менее важные факторы операционного стресса.

В периоперационном периоде значительно увеличивается выброс гормонов мозгового вещества и коркового слоя надпочечников [6], опосредованно приводя к выбросу цитокинов и повреждению эндотелия сосудов [5, 22].

Ранее предполагалось, что грудная эпидуральная анестезия может блокировать как афферентные, так и эфферентные нейронные пути симпатической

нервной системы. Тем не менее существуют доказательства того, что грудная эпидуральная анестезия не столь эффективна в снижении выброса кортизола при торакальных хирургических вмешательствах. Возможным объяснением этого является то, что диафрагмальные нервы, проводящие патологическую импульсацию в центральную нервную систему, она не блокирует [22].

Многофакторное повреждение эндотелия сосудов, в том числе гипергликемией и продуктами деградации нейтрофилов, приводит к генерализованному выходу альбумина в интерстиций, но наибольшая транскапиллярная миграция наблюдается в наиболее скомпрометированных областях тела [4, 6, 14]. Так, повреждение легких при торакальных операциях способствует срыву адаптационных механизмов, отеку и структурным изменениям эндотелия легочных капилляров.

### Заключение

Корреляционная связь между соотношением  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  и степенью снижения уровня альбуми-

на после операции – сильная обратная ( $r = -0,90$ ), с уровнем лейкоцитоза – сильная обратная ( $r = -0,71$ ), с уровнем гликемии – средняя обратная ( $r = -0,68$ ); степенью снижения послеоперационного уровня альбумина и гликемией в 1-е сут после операции – средняя прямая ( $r = 0,66$ ).

По результатам регрессионного анализа уровень снижения альбумина является наиболее значимым маркером послеоперационной дыхательной недостаточности с коэффициентом регрессии -6,18. Показатели гликемии и лейкоцитоза также имеют высокий уровень значимости с коэффициентами -3,39 и -3,82 соответственно, а показатель R2 проведенной множественной регрессии равен 0,812 с критерием  $F = 320$  при  $p < 0,001$ . Данные значения указывают на высокую значимость изученных маркеров.

У пациентов после торакальных операций высокий уровень периоперационной гликемии и лейкоцитоза в первые послеоперационные сутки и более выраженная степень снижения послеоперационного альбумина – значимые факторы развития послеоперационной ОДН.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Жихарев В. А., Малышев Ю. П., Порханов В. А. Эффекты предоперационного введения концентрированной глюкозы при анестезиологическом обеспечении операций на легких // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – № 1. – С. 21–30.
2. Жихарев В. А., Малышев Ю. П., Шанина Л. Г. и др. Связь волемической поддержки с развитием острой послеоперационной дыхательной недостаточности после торакальных онкологических операций // Инновационная медицина Кубани. – 2017. – Т. 4, № 8. – С. 12–20.
3. Зильбер А. П. Влияние анестезии на организм. Операционный стресс. – Анестезиология: Национальное руководство. Глава 6 / под ред. А. А. Бунятяна, В. М. Мизикова. – М.: GEOTAR-Медиа, 2011. – С. 102–130.
4. Овечкин А. М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 49–62.
5. Фишер В. В. Влияние операционного стресса на эндотелиальную дисфункцию и кальций-магниевое равновесие при включении в состав премедикации раствора сульфата магния // Вестн. современной клин. медицины. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 47–53.
6. Alphonsus C. S., Rodseth R. N. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier // *Anaesthesia*. – 2014. – Vol. 69. – P. 777–784.
7. Arozullah A. M., Daley J., Henderson W. G. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 232. – P. 242–253.
8. Atkinson J. P., Waldmann T. A., Stein S. F. Systemic capillary leak syndrome and monoclonal IgG gammopathy; studies in a sixth patient and a review of the literature // *Medicine (Baltimore)*. – 1977. – Vol. 56. – P. 225–239.
9. Brandstrup B., Svendsen C., Engquist A. Hemorrhage and operation cause a contraction of the extracellular space needing replacement-evidence and implications? A systematic review // *Surgery*. – 2006. – Vol. 139. – P. 419–432.
10. Canet J., Gallart L. Postoperative respiratory failure: pathogenesis, prediction, and prevention // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 56–62.
11. Chappell D., Jacob M., Hofmann-Kiefer K. et al. A rational approach to perioperative fluid management // *Anesthesiology*. – 2008. – Vol. 109, № 4. – P. 723–740.

### REFERENCES

1. Zhikharev V.A., Malyshev Yu.P., Porkhanov V.A. Effects of pre-operative administration of concentrated glucose in anaesthesiologic support during pulmonary surgery. *Vestn. Anestezologii i Reanimatologii*, 2016, no. 1, pp. 21–30. (In Russ.)
2. Zhikharev V.A., Malyshev Yu.P., Shanina L.G. et al. The relation between volemic support and development of acute post-operative respiratory failure after thoracic oncologic surgery. *Innovatsionnaya Meditsina Kubani*, 2017, vol. 4, no. 8, pp. 12–20. (In Russ.)
3. Zilber A.P. *Vliyaniye anesteziy na organizm. Operatsionnyy stress. Anesteziologya. Nacionalnoye rukovodstvo*. [Impact of anesthesia on the host. Surgical stress. Anesthesiology: National Guidelines. Chapter 6]. A.A. Bynyatyan, V.M. Mizikov, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2011, pp. 102–130. (In Russ.)
4. Ovechkin A.M. Surgical stress response, its pathophysiological meaning and ways of modulation. *Regionarnaya Anestezia i Lecheniye Ostroy Boli*, 2008, vol. 2, no. 2, pp. 49–62. (In Russ.)
5. Fisher V.V. Impact of operational stress on endothelial dysfunction and calcium-magnesium balance when adding magnesium sulfate solution as pre-medication. *Vestn. Sovremennoy Klin. Meditsiny*, 2017, vol. 10, no. 2, pp. 47–53. (In Russ.)
6. Alphonsus C.S., Rodseth R.N. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*, 2014, vol. 69, pp. 777–784.
7. Arozullah A.M., Daley J., Henderson W.G. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *Ann. Surg.*, 2000, vol. 232, pp. 242–253.
8. Atkinson J.P., Waldmann T.A., Stein S.F. Systemic capillary leak syndrome and monoclonal IgG gammopathy; studies in a sixth patient and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1977, vol. 56, pp. 225–239.
9. Brandstrup B., Svendsen C., Engquist A. Hemorrhage and operation cause a contraction of the extracellular space needing replacement-evidence and implications? A systematic review. *Surgery*, 2006, vol. 139, pp. 419–432.
10. Canet J., Gallart L. Postoperative respiratory failure: pathogenesis, prediction, and prevention. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2014, vol. 20, no. 1, pp. 56–62.
11. Chappell D., Jacob M., Hofmann-Kiefer K. et al. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology*, 2008, vol. 109, no. 4, pp. 723–740.

12. de Conno E., Steurer M.P., Wittlinger M. et al. Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 110. – P. 1316–1326.
13. Facy O., Paquette B., Orry D. Diagnostic accuracy of inflammatory markers as early predictors of infection after elective colorectal surgery: results from the IMACORS study // *Ann. Surg.* – 2016. – Vol. 263. – P. 961–966.
14. Guidet B., Ait-Oufella H. Fluid resuscitation should respect the endothelial glycocalyx layer // *Crit. Care*. – 2014. – Vol. 18, № 6. – P. 707–711.
15. Lipshutz A.K., Gropper M.A. Perioperative glycemic control: an evidence-based review // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 110, № 2. – P. 408–421.
16. Lohser J., Slinger P. Lung injury after one-lung ventilation: a review of the pathophysiologic mechanisms affecting the ventilated and the collapsed lung // *Anesthesia & Analgesia*. – 2015. – Vol. 121, № 2. – P. 302–318.
17. Nair B.G., Horibe M., Neradilek M.D. et al. The effect of intraoperative blood glucose management on postoperative blood glucose levels in noncardiac surgery patients // *Anesthesia & Analgesia*. – 2016. – Vol. 122, № 3. – P. 893–902.
18. Nieuwdorp M., Mooij H.L., Kroon J. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55. – P. 1127–1132.
19. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition // *JAMA*. – 2012. – Vol. 307. – P. 2526–2533.
20. Sachdev G., Napolitano L.M. Postoperative pulmonary complications: pneumonia and acute respiratory failure // *Surg. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol. 92, № 2. – P. 321–344.
21. Siddall E., Khatri M., Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management // *Kidney International*. – 2017. – Vol. 92. – P. 37–46.
22. Tacconi F., Pompeo E., Sellitri F. et al. Surgical stress hormones response is reduced after awake videothoracoscopy // *Interact. Cardio Vasc. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 10. – P. 666–671.
23. Tonnesen E., Hohndorf K., Lerbjerg G. et al. Immunological and hormonal response to lung surgery during onelung ventilation // *Eur. J. Anaesth.* – 1993. – Vol. 10. – P. 189–195.
24. Verhage R.J., Boone J., Rijkers G.T. et al. Reduced local immune response with continuous positive airway pressure during one-lung ventilation for oesophagectomy // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 112. – P. 920–928.
12. de Conno E., Steurer M.P., Wittlinger M. et al. Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation. *Anesthesiology*, 2009, vol. 110, pp. 1316–1326.
13. Facy O., Paquette B., Orry D. Diagnostic accuracy of inflammatory markers as early predictors of infection after elective colorectal surgery: results from the IMACORS study. *Ann. Surg.*, 2016, vol. 263, pp. 961–966.
14. Guidet B., Ait-Oufella H. Fluid resuscitation should respect the endothelial glycocalyx layer. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, no. 6, pp. 707–711.
15. Lipshutz A.K., Gropper M.A. Perioperative glycemic control: an evidence-based review. *Anesthesiology*, 2009, vol. 110, no. 2, pp. 408–421.
16. Lohser J., Slinger P. Lung injury after one-lung ventilation: a review of the pathophysiologic mechanisms affecting the ventilated and the collapsed lung. *Anesthesia & Analgesia*, 2015, vol. 121, no. 2, pp. 302–318.
17. Nair B.G., Horibe M., Neradilek M.D. et al. The effect of intraoperative blood glucose management on postoperative blood glucose levels in noncardiac surgery patients. *Anesthesia & Analgesia*, 2016, vol. 122, no. 3, pp. 893–902.
18. Nieuwdorp M., Mooij H.L., Kroon J. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006, vol. 55, pp. 1127–1132.
19. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 2012, vol. 307, pp. 2526–2533.
20. Sachdev G., Napolitano L.M. Postoperative pulmonary complications: pneumonia and acute respiratory failure. *Surg. Clin. North. Am.*, 2012, vol. 92, no. 2, pp. 321–344.
21. Siddall E., Khatri M., Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney International*, 2017, vol. 92, pp. 37–46.
22. Tacconi F., Pompeo E., Sellitri F. et al. Surgical stress hormones response is reduced after awake videothoracoscopy. *Interact. Cardio Vasc. Thorac. Surg.*, 2010, vol. 10, pp. 666–671.
23. Tonnesen E., Hohndorf K., Lerbjerg G. et al. Immunological and hormonal response to lung surgery during onelung ventilation. *Eur. J. Anaesth.*, 1993, vol. 10, pp. 189–195.
24. Verhage R.J., Boone J., Rijkers G.T. et al. Reduced local immune response with continuous positive airway pressure during one-lung ventilation for oesophagectomy. *Br. J. Anaesth.*, 2014, vol. 112, pp. 920–928.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского»,  
350000, г. Краснодар, ул. 1-го Мая, д. 167.

**Жихарев Василий Александрович**

старший ординатор отделения  
анестезиологии-реанимации.  
Тел.: 8 (861) 252–83–83.  
E-mail: Vasilii290873@mail.ru

**Порханов Владимир Алексеевич**

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН,  
главный врач.  
Тел.: 8 (861) 215–87–40.

**Шолин Иван Юрьевич**

врач высшей категории, заведующий отделением  
реанимации и анестезиологии № 8.

**Бушуев Александр Сергеевич**

врач-ординатор отделения анестезиологии и реанимации.

**Мальшев Юрий Павлович**

доктор медицинских наук, профессор.

**FOR CORRESPONDENCE:**

S.V. Ochapovsky Research Institute – Regional Clinical Hospital no. 1,  
167, 1st May St., Krasnodar, 350000

**Vasilii A. Zhikharev**

Senior Resident Physician of Anesthesiology and Intensive Care  
Department.  
Phone: +7 (861) 252–83–83.  
Email: Vasilii290873@mail.ru

**Vladimir A. Porkhanov**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Academician of RAS, Head Doctor.  
Phone: +7 (861) 215–87–40.

**Ivan Yu. Sholin**

Doctor of Superior Merritt,  
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 8.

**Aleksandr S. Bushuev**

Resident Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department.

**Yury P. Malyshev**

Doctor of Medical Sciences, Professor.