

---

---

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

---

УДК: 616.24–006.6–089.168.1

## ВЛИЯНИЕ ПРОДЛЕННОЙ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ НА СОСТОЯНИЕ ВЕНТИЛЯЦИИ И ПЕРФУЗИИ ЛЕГКИХ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКИХ

С.В. Авдеев<sup>1</sup>, А.А. Завьялов<sup>1</sup>, Е.Л. Дубоделов<sup>1</sup>, И.Г. Синилкин<sup>1</sup>, С.В. Тропин<sup>1</sup>,  
А.В. Воробьев<sup>1</sup>, Н.Г. Кривоногов<sup>2</sup>, Т.С. Агеева<sup>3</sup>, А.В. Дубоделова<sup>3</sup>,  
Н.Ю. Демьяненко<sup>3</sup>

*НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск<sup>1</sup>,  
НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск<sup>2</sup>,  
ФГОУ ВПО «Томский военно-медицинский институт» МО РФ, г. Томск<sup>3</sup>,  
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: avdeevsv@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>*

Проведена оценка состояния перфузионно-вентиляционной функции легких в зависимости от способа послеоперационного обезболивания у больных раком легкого. Методом оценки являлась вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия. В исследование включены 42 пациента с периферическим раком легких, которые были разделены на 2 группы. В раннем послеоперационном периоде у 24 больных основной группы, которым проводилась продленная грудная эпидуральная анальгезия, показатели вентиляционно-перфузионного соотношения (V/Q) и верхушечно-основного градиента вентиляции и перфузии (U/L) соответствовали физиологическим нормам, в то время как в группе сравнения (n=18) имели место выраженные нарушения этих показателей. Полученные данные позволяют сделать вывод о большей эффективности продленной грудной эпидуральной анальгезии в раннем послеоперационном периоде у больных раком легкого.

Ключевые слова: рак легкого, грудная эпидуральная анальгезия, вентиляционно-перфузионная пульмоно-сцинтиграфия.

EFFECT OF PROLONGED EPIDURAL ANALGESIA ON VENTILATION AND PERFUSION OF THE LUNGS IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN LUNG CANCER PATIENTS

*S.V. Avdeev<sup>1</sup>, A.A. Zavyalov<sup>1</sup>, E.L. Dubodelov<sup>1</sup>, I.G. Sinilkin<sup>1</sup>, S.V. Tropin<sup>1</sup>, A.V. Vorobyev<sup>1</sup>,  
N.G. Krivonogov<sup>2</sup>, T.S. Ageeva<sup>3</sup>, A.V. Dubodelova<sup>3</sup>, N.Yu. Demyanenko<sup>3</sup>  
Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, SB RAMS<sup>1</sup>  
Cardiology Research Center, Tomsk Scientific Center, SB RAMS<sup>2</sup>  
Tomsk Military Medical Institute<sup>3</sup>  
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, e-mail: avdeevsv@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>*

Abnormalities in pulmonary ventilation and perfusion are observed in postoperative period in lung cancer patients due to breathing biomechanics damages caused by pain syndrome. It often results in complications in the form of pulmonary atelectasis and pneumonies. In our study, lung cancer patients underwent infusion thoracic epidural analgesia for postoperative pain control after radical operation on the lungs. To assess the effect of infusion thoracic epidural analgesia on pulmonary ventilation and perfusion processes, ventilation-perfusion scintigraphy was performed. The study results showed, that in early postoperative period, parameters of ventilation-perfusion ratio (V/Q) and apex-base gradient of perfusion (U/L-Q) and ventilation (U/L-V) were in normal limits in lung cancer patients who underwent prolonged thoracic epidural analgesia, whereas perfusion abnormalities took place in the control group patients who did not undergo prolonged thoracic epidural analgesia. Thus, prolonged thoracic epidural analgesia is the effective method for prevention of pulmonary perfusion and ventilation abnormalities in early postoperative period at surgical stage of combined treatment for lung cancer.

Key words: thoracic epidural analgesia, lung cancer, ventilation-perfusion pulmonoscintigraphy.

У пациентов со злокачественными новообразованиями бронхо-легочной системы хирургическое вмешательство является основным, а нередко единственным методом лечения [1, 10]. При радикальных вмешательствах у онкопульмонологических больных в раннем послеоперационном периоде развиваются значительные нарушения вентиляции и перфузии легких. Эти явления связаны, прежде всего, с поверхностным дыханием пациента, угнетением кашлевого рефлекса, возникновением ателектазов и пневмоний, которые обусловлены выраженным болевым синдромом с нарушением дыхательной функции [6, 9]. Одной из основных причин нарушения вентиляции и перфузии легких в раннем послеоперационном периоде является неадекватная послеоперационная аналгезия [2, 3].

В рекомендациях PROSPECT, разработанных Европейским обществом регионарной анестезии и лечения острой боли (European society of regional anesthesia & pain therapy – ERSA), для ряда обширных хирургических вмешательств, в том числе и торакальных операций, регионарная аналгезия признана методом выбора [5]. В последнее время ее наиболее оптимальным вариантом считается продленная (инфузионная) грудная эпидуральная аналгезия, при этом применяется постоянное введение раствора местного анестетика (0,2 % р-р нарпина) с определенной скоростью и одинаковой концентрацией препарата, что обеспечивает эффективное обезболивание [3, 7]. В условиях эпидурального блока выключается афферентная и эфферентная импульсация, позволяющая выполнять оперированным пациентам полноценные дыхательные движения. Для анализа степени вентиляционных изменений в раннем послеоперационном периоде у данной категории пациентов ранее проводилось исследование функции внешнего дыхания – спирометрия в сочетании с определением газового состава артериальной крови [2, 9, 10]. Более информативным методом оценки нарушений вентиляции и перфузии после операции является радионуклидное исследование легких [4].

**Цель исследования** – изучить влияние продленной грудной эпидуральной аналгезии на состояние вентиляции и перфузии легких в

раннем послеоперационном периоде у больных раком легкого.

### Материал и методы

В исследование включены 42 пациента с верифицированным диагнозом периферического рака легких III стадии, которые методом случайного выбора были разделены на 2 группы: основную и группу сравнения; контрольную группу составили 10 здоровых курящих добровольцев. Всем больным было проведено полное клинико-инструментальное обследование и комбинированное лечение, которое включало 2 курса неoadъювантной химиотерапии (по различным схемам) и лобэктомии.

В основную группу вошли 24 пациента (средний возраст –  $52,2 \pm 3,4$  года), которым в раннем послеоперационном периоде проводилась продленная грудная эпидуральная аналгезия на уровне T<sub>4-5</sub> с помощью микроинфузионной помпы фирмы «Vogt Medikal» (Германия) по G. Niemi, H. Breivik [8], Е.С. Горобец [2, 3]. Состав инфузии: ропивакаин 2 мг/мл + адреналин 2 мкг/мл + фентанил 2 мкг/мл со скоростью введения 5 мл/ч в течение первых 4–6 сут после операции. При указанном способе обезболивания фентанил подавляет передачу болевых импульсов на уровне пре- и постсинаптических опиоидных рецепторов, адреналин подавляет передачу болевых импульсов на уровне пре- и постсинаптических  $\alpha$ -рецепторов, а ропивакаин (нарпин) в использованных низких концентрациях (0,2 % раствор) блокирует натриевые и кальциевые каналы, нарушая передачу возбуждения в синапсах задних рогов спинного мозга. В соответствии с концепцией мульти-модальной аналгезии, малые дозы местного анестетика (ропивакаина), опиоида (фентанила) и  $\alpha_2$ -агониста (адреналина) обеспечивают максимальное обезболивание при минимуме побочных эффектов [3]. В группу сравнения вошли 18 пациентов, которым в раннем послеоперационном периоде при появлении болевого синдрома проводилась аналгезия с помощью болюсного введения местного анестетика (0,5 % раствора нарпина) в эпидуральное пространство с применением ненаркотических и наркотических аналгетиков в виде внутримышечного введения.

Всем пациентам в предоперационном периоде и на 4–6-е сут после операции была проведена вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких с оценкой вентиляционно-перфузионного соотношения ( $V/Q$ ) и апикально-базальных градиентов вентиляции и перфузии ( $U/L$ ). Сцинтиграфические исследования были выполнены на гамма-камере «Омега-500» («Technicare» США–Германия). Обработку полученных сцинтиграмм осуществляли при помощи пакета прикладных программ «SCINTI» (НПО «ГЕЛМОС», Россия). Первоначально проводили вентиляционную сцинтиграфию легких, затем – перфузионную. Вентиляционная сцинтиграфия легких проводилась непосредственно после ингаляции аэрозоля, полученного из диэтилентриаминпентаацетата (ДТПА), меченного  $^{99m}\text{Tc}$ -Технецием –  $^{99m}\text{Tc}$ -Пентатех («Диамед», Россия). Для этого в специальную емкость ингалятора помещали указанный РФП (в объеме 3 мл с удельной активностью 74–111 МБк/мл (555–740 МБк в 3 мл). Продолжительность ингаляции составляла не более 5–7 мин при обычном для пациента ритме и глубине дыхания и подаче ингалируемой смеси под давлением 0,5–0,7 МПа. После завершения исследования проводили анализ полученных сцинтиграфических изображений для выявления ингаляционных дефектов накопления РФП, после чего использовали математический анализ ингаляционных сцинтиграмм легких с расчетом следующих показателей: процент аккумуляции препарата каждым легким в отдельности; вентиляционно-перфузионного соотношения ( $V/Q$ ); апикально-базального градиента вентиляции ( $U/L_v$ ), отражающего соотношение радиоактивности в верхних и нижних отделах легких.

В качестве радиофармпрепарата для перфузионной пульмоносцинтиграфии использовали макроагрегат альбумина человеческой сыворотки крови, меченный  $^{99m}\text{Tc}$ -Технецием –  $^{99m}\text{Tc}$ -Макротех («Диамед», Россия). Сцинтиграфию проводили в положении пациента сидя через 5 мин после инъекции препарата в статическом режиме в 4 стандартных проекциях: передней и задней прямой, а также правой и левой латеральной. Запись исследования длилась до набора 300 тыс импульсов на каждую позицию. При обработке сцинтиграмм определяли форму и

размеры легких, равномерность распределения РФП и наличие дефектов накопления. Наряду с этим рассчитывали процент аккумуляции препарата каждым легким в отдельности, а также оценивали перераспределение кровотока по трем зонам для каждого легкого в процентах к общему легочному кровотоку: верхней, средней и нижней. Для определения степени выраженности нарушений перераспределения легочного кровотока определяли апикально-базальный градиент ( $U/L_Q$ ) перфузии, отражающий соотношение радиоактивности в верхних и нижних отделах легких. Полученные данные обрабатывались при помощи программы STATISTICA 6.0 for Windows. Количественные показатели представляли в виде  $X \pm m$ . Поскольку закон распределения большинства исследуемых числовых показателей отличался от нормального, достоверность различия признаков в независимых совокупностях данных определяли при помощи  $U$ -критерия Манна–Уитни, а в зависимых совокупностях – с использованием  $W$ -критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании задавали величиной 0,05.

### Результаты и обсуждение

У лиц контрольной группы (злоупотребляющих курением) ингалированный РФП распределился между правым и левым легким в соотношении  $51,8 \pm 2,1$  % и  $48,2 \pm 1,6$  %, а перфузируемый –  $52,7 \pm 3,1$  % и  $47,3 \pm 1,3$  % соответственно. При этом  $V/Q$ -показатель для каждого легкого приближался, но не превысил 1,0, верхушечно-основной градиент перфузии и вентиляции составил 0,6–0,7. Таким образом, у лиц контрольной группы  $V/Q$ ,  $U/L_Q$  и  $U/L_v$  не отличались от физиологических норм и были примерно одинаковыми как для правого, так и для левого легкого. Поскольку значения вышеуказанных величин для обоих легких были сопоставимы между собой, расчет этих показателей был представлен для легких в целом. В основной группе и группе сравнения перед оперативным вмешательством значения показателей  $V/Q$ ,  $U/L_Q$  и  $U/L_v$  не имели достоверных различий (табл. 1). Как в основной, так и в группе сравнения было обнаружено достоверное увеличение  $V/Q$  в пораженном легком

Таблица 1

**Интегральные показатели вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких у пациентов с периферическим раком легких до операции и у лиц контрольной группы ( $X \pm m$ , p)**

Сравниваемые показатели		Основная группа (1), (n=24)	Группа сравнения (2), (n=18)	Контрольная группа (3), (n=10)	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
V/Q	ПЛ	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,2	0,98 ± 0,01	0,05	0,008	0,02
	ИЛ	0,92 ± 0,06	0,9 ± 0,1	0,98 ± 0,01	0,4	0,07	0,06
U/L-Q	ПЛ	0,53 ± 0,1	0,54 ± 0,009	0,64 ± 0,05	0,1	0,02	0,03
	ИЛ	0,84 ± 0,4	0,83 ± 0,1	0,64 ± 0,05	0,2	0,002	0,001
U/L-v	ПЛ	0,7 ± 0,09	0,7 ± 0,1	0,68 ± 0,08	0,06	0,26	0,26
	ИЛ	0,8 ± 0,07	0,8 ± 0,1	0,68 ± 0,08	0,09	0,2	0,2

Примечание: ПЛ – пораженное легкое, ИЛ – интактное легкое.

Таблица 2

**Основные показатели вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии у пациентов с периферическим раком легких после операции ( $X \pm m$ , p)**

Сравниваемые показатели		Основная группа (1), (n=24)	Группа сравнения (2), (n=18)	Контрольная группа (3), (n=10)	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
V/Q	ПЛ	0,9 ± 0,3	1,1 ± 0,2	0,98 ± 0,01	0,009	0,06	0,02
	ИЛ	0,9 ± 0,09	0,9 ± 0,1	0,98 ± 0,01	0,4	0,06	0,06
U/L-Q	ПЛ	0,65 ± 0,08	0,8 ± 0,1	0,64 ± 0,05	0,008	0,05	0,01
	ИЛ	0,7 ± 0,08	0,6 ± 0,1	0,64 ± 0,05	0,04	0,08	0,1
U/L-v	ПЛ	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,68 ± 0,08	0,04	0,1	0,26
	ИЛ	0,7 ± 0,04	0,8 ± 0,1	0,68 ± 0,08	0,03	0,1	0,2

Примечание: ПЛ – пораженное легкое, ИЛ – интактное легкое.

по сравнению с контрольной группой (p=0,008 и p=0,02 соответственно), что свидетельствовало о преимущественном нарушении кровоснабжения в пораженном легком, поскольку там же одновременно отмечалось увеличение U/L-v как в основной группе, так и в группе сравнения в сопоставлении с контрольной группой (p=0,002 и p=0,001 соответственно). Обнаружено закономерное снижение U/L-Q как в основной, так и в группе сравнения в сопоставлении с контрольной группой (p=0,02 и 0,03 соответственно).

У пациентов основной группы (табл. 2), которым была выполнена продленная грудная эпидуральная анальгезия, на 5–6-е сут послеоперационного периода значения показателей V/Q и U/L-Q в пораженном легком достоверно не отличались от аналогичных показателей у лиц контрольной группы, т.е. практически соответствовали физиологическим нормам (p=0,06 и p=0,05 соответственно). Кроме того,

было выполнено сравнение значений основных сцинтиграфических показателей на 5–6-е сут послеоперационного периода у пациентов основной группы и группы сравнения. В результате было обнаружено восстановление как V/Q соотношения в пораженном легком (p=0,009), так и U/L-Q в пораженном и интактном легком (p=0,008 и p=0,04) у пациентов основной группы, что свидетельствовало о восстановлении процессов микроциркуляции в раннем послеоперационном периоде у пациентов основной группы. Также в основной группе отмечалось улучшение U/L-v в пораженном и интактном легком (p=0,04 и p=0,03).

В то же время в группе сравнения на 5–6-е сутки после операции были зарегистрированы значительные нарушения кровоснабжения остаточной легочной ткани пораженного легкого, а также интактного легкого. Значения показателей V/Q и U/L-Q в пораженном легком были

значительно изменены в сторону их повышения ( $p=0,02$  и  $p=0,01$  соответственно). Таким образом, отсутствие в раннем послеоперационном периоде у основной группы пациентов с периферическим раком легких изменений основных скинтиграфических показателей, характеризующих состояние вентиляции и перфузии легких, по-видимому, можно объяснить благоприятным влиянием на процессы вентиляции и перфузии использованной у них продленной эпидуральной анальгезии.

#### Выводы

1. У больных периферическим раком легких обнаруживаются повышение  $V/Q$  и  $U/L_v$  в пораженном легком и закономерное снижение  $U/L_Q$ , что свидетельствует о преимущественном нарушении кровоснабжения на стороне поражения.

2. У пациентов основной группы в раннем послеоперационном периоде значения показателей  $V/Q$  и градиента  $U/L_Q$  в пораженном и интактном легком достоверно не отличались от аналогичных показателей у лиц контрольной группы и соответствовали физиологическим нормам.

3. У пациентов основной группы в раннем послеоперационном периоде значения показателей  $V/Q$  и градиентов  $U/L_Q$  и  $U/L_v$  в пораженном и интактном легком имели достоверные различия с аналогичными показателями группы сравнения. В группе сравнения отмечались выраженные нарушения кровоснабжения и вентиляции легких.

4. Продленная грудная эпидуральная анальгезия положительно влияет на восстановление и нормализацию процессов вентиляции и перфузии в раннем послеоперационном периоде при хирургическом лечении рака лёгкого.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Власов П., Барышников А., Ионова В. Клинико-рентгенологическая диагностика рака легкого // Медицинская газета. 2005. № 17. С. 2–3.
2. Горобец Е.С. Анестезия при операциях по поводу рака лёгкого // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2007. Т. 1, № 3. С. 44–50.
3. Горобец Е.С., Гаряев П.В. Рассуждения о послеоперационном обезболивании и внедрении эпидуральной анальгезии в отечественную хирургическую клинику. Регионарная анестезия и лечение острой боли // 2007. Т. 1, № 1. С. 42–51.
4. Радионуклидная диагностика для практических врачей / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Томск: STT, 2004. С.138–156.
5. Рубин М.П., Кулешова О.Д., Чечурин П.Е. Радионуклидная перфузионная скинтиграфия лёгких: методика исследования и интерпретации результатов // Радиология – Практика. 2002. № 4. С. 16–21.
6. Рубин М.П., Кузнецова Л.А., Гасс М.В. Скитиграфические методы исследования перфузионных и вентиляционных дисфункций у больных раком лёгкого // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007. Т. 52, № 1. С. 56–62.
7. Dabu-Bondoc S.M. Regional anesthesia and perioperative outcome: what is new? // Curr. Opin. Anaesthesiol. 2004. Vol. 17, № 5. P. 435–439.
8. Niemi G., Brevik H. Minimally effective concentration of epinephrine in a low- concentration thoracic epidural analgesic infusion of bupivacaine, fentanyl and epinephrine after major surgery // Acta Anaesthesiol. Scand. 2003. Vol. 47. P. 1–12.
9. O'Riain S.C., Buggy D.J., Kerin M.J. et al. Inhibition of the stress response to breast cancer surgery by regional anesthesia and analgesia does not affect vascular endothelial growth factor and prostaglandin E2 // Anesth. Anal. 2005. Vol. 100. P. 244–249.
10. Zaric D., Boysen K., Christiansen J. et al. Continuous popliteal sciatic nerve block for outpatient foot surgery – a randomized, controlled trial // Acta Anaesthesiol. Scand. 2004. Vol. 48, № 3. P. 337–341.

Поступила 8.01.09