

Влияние вспомогательной вентиляции легких на уровень сывороточных биомаркеров легочного повреждения у пациентов после робот-ассистированной хирургии: проспективное рандомизированное исследование

А.А. Климов¹, А.А. Чотчаева¹, М.А. Панкратова¹,
В.В. Субботин^{*1,2}

- ¹ ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия
- ² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР), Москва, Россия

Реферат

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Мы выдвинули гипотезу о том, что режим вспомогательной вентиляции легких с поддержкой давлением и контролем апноэ (Pressure support ventilation Pro, PSVpro) на фоне умеренной нейромышечной блокады во время лапароскопической робот-ассистированной хирургии не будет приводить к увеличению сывороточных маркеров повреждения: интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), сурфактантного белка D (SP-D), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) по сравнению с принудительной протективной вентиляцией на фоне интенсивной нейромышечной блокады. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 35 пациентов, которым выполнили робот-ассистированную простатэктомию в условиях общей анестезии. Пациенты рандомизированы на две группы: 1-я группа — умеренная нейромышечная блокада (1–4 ответа при четырехразрядной стимуляции и отношение T4/T1 < 40%) со вспомогательной вентиляцией легких в режиме с поддержкой по давлению PSVpro ($n = 19$); 2-я группа — глубокая нейромышечная блокада (T0 при четырехразрядной стимуляции и менее 2 ответов при посттетаническом счете) с принудительной вентиляцией легких в режиме с контролем по давлению и гарантированным дыхательным объемом PCV-VG ($n = 16$). Рокурония бромид вводили

Effect of assisted lung ventilation on the level of serum biomarkers of lung injury after robot-assisted surgery: a prospective randomized study

A.A. Klimov¹, A.A. Chotchaeva¹, M.A. Pankratova¹,
V.V. Subbotin^{*1,2}

- ¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia
- ² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

Abstract

INTRODUCTION. It is uncertain whether assisted lung ventilation versus pressure control-volume guaranteed ventilation reduces ventilation-induced pulmonary injury and inflammation during anaesthesia for robotic surgery. **OBJECTIVES.** To compare Pressure support ventilation Pro (PSVpro) with moderate neuromuscular block (NMB) with protective pressure control-volume guaranteed ventilation (PCV-VG) with intensive neuromuscular block during anaesthesia for robotics abdominal surgery respect to biomarkers levels of lung injury and inflammation. **MATERIALS AND METHODS.** Design: randomized clinical trial. 35 patients scheduled for elective robotic radical prostatectomy under general anesthesia were randomized into two groups. Group 1 — moderate and shallow NMB (TOF 1–4, TOF ratio T4/T1 < 40%) and pressure support ventilation — PSVpro ($n = 19$), Group 2 — intensive NMB (TOF 0, PTC < 2) and protective pressure control-volume guaranteed ventilation — PCV-VG ($n = 16$). The primary outcome was the changes in serum levels of inflammation biomarkers (Tumor necrosis factor α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6) and Interleukin-8 (IL-8)) and lung injury biomarker (Surfactant Protein D (SP-D)) 1 hour after the end of surgery. **RESULTS.** The levels of serum IL-6, IL-8, TNF-a and SP-D, before and after surgery were 2.1 (1.125–16.215), 30.9 (12.85–50.7); 10.6 (8.04–14.75), 13 (8.585–21.25); 4 (4–4.035), 4 (4–4); 66.2



посредством постоянной инфузии — в 1-й группе со скоростью 0,01–0,3 мг/кг/ч, во 2-й группе — 0,3–0,6 мг/кг/ч.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Уровни ИЛ-6, ИЛ-8, SP-D, ФНО- α до и после операции в 1-й группе были 2,1 (1,125–16,215), 30,9 (12,85–50,7); 10,6 (8,04–14,75), 13 (8,585–21,25); 4 (4–4,035), 4 (4–4); 66,2 (39,2–91,1), 65,4 (57–109,6), а во 2-й группе 2,20 (1,55–5,33), 26,15 (18,175–42,875); 10,45 (8,6425–16,35), 19,15 (9,77–31,35); 4 (4–4,815), 4 (4–4); 60,65 (49,56–106,73), 63,20 (56,5–106,65). Изменения в послеоперационных образцах сыворотки не различались между сравниваемыми группами (все $p > 0,05$). **ВЫВОДЫ.** Использование вспомогательной вентиляции легких в режиме Pressure support ventilation Pro на фоне умеренной нервно-мышечной блокады у пациентов во время лапароскопической робот-ассистированной простатэктомии не приводит к увеличению сывороточных маркеров легочного повреждения (ИЛ-6, ИЛ-8, SP-D, ФНО- α по сравнению с принудительной протективной искусственной вентиляцией легких на фоне интенсивного нервно-мышечного блока.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лапароскопия, роботизированные хирургические процедуры, легкие, нервно-мышечная блокада, цитокины, медиаторы воспаления

* *Для корреспонденции:* Субботин Валерий Вячеславович — д-р мед. наук, заведующий Центром анестезиологии-реаниматологии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, ведущий научный сотрудник ФНКЦ РР, Москва, Россия; e-mail: subbotin67@mail.ru

✉ *Для цитирования:* Климов А.А., Чотчаева А.А., Панкратова М.А., Субботин В.В. Влияние вспомогательной вентиляции легких на уровень сывороточных биомаркеров легочного повреждения у пациентов после робот-ассистированной хирургии: проспективное рандомизированное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022;3:82–93. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-3-82-93>

✉ *Поступила:* 18.02.2022

✉ *Принята к печати:* 01.06.2022

✉ *Дата онлайн-публикации:* 29.07.2022

(39.2–91.1), 65.4 (57–109.6) in the Group 1 and 2.20 (1.55–5.33), 26.15 (18.175–42.875); 10.45 (8.6425–16.35), 19.15 (9.77–31.35); 4 (4–4.815), 4 (4–4); 60.65 (49.56–106.73), 63.20 (56.5–106.65) in the Group 2 respectively. Changes in serum biomarkers levels were not significantly different between the two ventilation strategies. **CONCLUSIONS.** Pressure support ventilation Pro with moderate neuromuscular block compare to protective mandatory lung ventilation with intense neuromuscular block does not affect changes in serum levels of biomarkers for inflammation and lung injury IL-6, IL-8, SP-D and TNF- α in patients undergoing elective robotic prostatectomy.

KEYWORDS: laparoscopy, robotic surgical procedures, lung, neuromuscular blockade, cytokines, inflammation mediators

* *For correspondence:* Valerii V. Subbotin — Dr. Med. Sci, head of the Center of Anesthesiology and Intensive Care, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow; e-mail: subbotin67@mail.ru

✉ *For citation:* Klimov A.A., Chotchaeva A.A., Pankratova M.A., Subbotin V.V. Effect of assisted lung ventilation on the level of serum biomarkers of lung injury after robot-assisted surgery: a prospective randomized study. Annals of Critical Care. 2022;3:82–93. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-3-82-93>

✉ *Received:* 18.02.2022

✉ *Accepted:* 01.06.2022

✉ *Published online:* 29.07.2022

DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-82-93

Введение

В медицине с каждым годом расширяется сфера применения биомаркеров, как в качестве индикаторов наличия или отсутствия заболевания, так и для определения степени его тяжести [1, 2]. На этом фоне растет количество экспериментальных и клинических иссле-

дований, целью которых является изучение диагностических и прогностических возможностей биологических маркеров для идентификации повреждения ткани легких [2, 3, 4–13]. На сегодняшний день уже описано несколько десятков таких биомаркеров (интерлейкины, фактор некроза опухоли- α , сурфактантные белки, белок клеток Клара и т.д.), основной пул которых

изучали либо на биологических моделях, либо у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. К сожалению, до сих пор нет четкого стандарта биохимической диагностики повреждения легких, так как ни один из биомаркеров не является специфичным [2, 3, 14]. Тем не менее все больше экспертов говорят о том, что биомаркеры можно использовать в качестве суррогатных показателей для оценки безопасности режимов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [2, 3, 14].

В наши дни ряд клинических исследований продемонстрировал возможность использования вспомогательной вентиляции легких в режиме с поддержкой давлением Pressure support ventilation при выполнении лапароскопических вмешательств [15, 16]. Имеющиеся данные экспериментальных и клинических исследований демонстрируют, что интраоперационная вспомогательная ИВЛ может быть перспективной. Использование вентиляции с поддержкой давлением способно уменьшить объем ателектазирования и уровень внутрилегочного шунтирования, улучшить вентиляционно-перфузионное отношение во время операции [17, 18]. Кроме того, вспомогательная вентиляция легких позволяет уменьшить количество используемых миорелаксантов, тем самым снизить вероятность остаточной нервно-мышечной блокады после операции и, соответственно, обеспечить раннюю активизацию пациента [15–17].

Однако в настоящее время отсутствуют данные о повреждении легких во время вспомогательной вентиляции с поддержкой давлением при лапароскопических и робот-ассистированных вмешательствах. Этот факт и побудил нас провести клиническое исследование с целью изучения периоперационной динамики сывороточных маркеров легочного повреждения интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), сурфактантного белка D (SP-D), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α). В табл. 1 приведены обобщенные результаты обзора предыдущих исследований, в которых изучалась роль этих биомаркеров в оценке легочного повреждения.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проспективное одноцентровое рандомизированное клиническое исследование было проведено в период с 2020 по 2021 г. в ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» ДЗМ (ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва). Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ (протокол № 2/2017 от 13.03.2017).

Таблица 1. Биомаркеры повреждения легких и актуальность их использования в работе

Table 1. Selection of biomarkers, rationale and relevance in the field of mechanical ventilation

| Биомаркер | Актуальность | Источник данных |
|-----------|---|-----------------|
| ФНО-α | Более высокий уровень в плазме крови у пациентов с легочными осложнениями после резекции пищевода | [4] |
| | Более высокий уровень в плазме крови у пациентов с легочными осложнениями после трансплантации печени | [5] |
| | Более высокий уровень в плазме крови у пациентов с легочными осложнениями после резекции легкого | [6] |
| | Уровень в плазме крови ниже при использовании защитной вентиляции | [7] |
| | Повышенный уровень ассоциирован с развитием послеоперационных легочных осложнений | [8] |
| ИЛ-6 | Более высокий уровень в плазме крови у пациентов с легочными осложнениями после резекции пищевода | [4] |
| | Более высокий уровень в плазме крови у пациентов с легочными осложнениями после трансплантации печени | [5] |
| | Более высокий уровень в сыворотке крови у пациентов с умеренной нейромышечной блокадой | [8] |
| | Повышенный уровень ассоциирован с развитием послеоперационных легочных осложнений | [9] |
| ИЛ-8 | Более высокий уровень в плазме крови у пациентов с легочными осложнениями после трансплантации печени | [5] |
| | Уровни в плазме были ниже при использовании защитной вентиляции у пациентов с неповрежденными легкими | [8] |
| | Повышенный уровень ассоциирован с развитием послеоперационных легочных осложнений | [10] |
| SP-D | Более высокий уровень в плазме крови у пациентов с повреждением легких после операции аортокоронарного шунтирования | [11] |
| | Уровни в плазме были выше у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом | [2, 12, 13] |
| | Уровни в плазме ассоциированы с развитием послеоперационных легочных осложнений | [8, 26] |

Характеристика пациентов

В исследование включили 35 пациентов старше 18 лет, подписавших добровольное информированное согласие, с физическим статусом по классификации Американского общества анестезиологов (ASA) не выше III класса (табл. 2). Всем пациентам была проведена плановая робот-ассистированная простатэктомия (оперировал хирург со стажем работы более 5 лет и опытом подобных операций > 30 в год), которую выполняли в положении крутого Тренделенбурга (на спине

вниз головой под углом 30–40°). Критерии невключения: пациенты, не подписавшие добровольное информированное согласие, физический статус (IV или V класс по ASA), патологическое ожирение (индекс массы тела $\geq 35 \text{ кг/м}^2$), наличие нейромышечного заболевания любой этиологии или аллергии на медикаменты для анестезиологического обеспечения, операции на двух полостях. Критерии исключения: отказ пациента на любом этапе исследования, выявление аллергии на медикаменты для анестезиологического обеспечения, переход с лапароскопического доступа на открытый.

Таблица 2. Исходная характеристика пациентов

Table 2. Baseline characteristics of patients

| Характеристика пациентов | Всего | Группа 1 | Группа 2 | <i>p</i> |
|---|------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Количество пациентов, <i>n</i> | 35 | 19 | 16 | |
| Возраст, лет | | 68 (58–71) | 67 (60,5–70,0) | 0,635* |
| Масса тела, кг | | 84 (75–96) | 83,5 (72,0–92,5) | 0,481* |
| Рост, м | | 1,76 (1,72–1,80) | 1,74 (1,70–1,76) | 0,441* |
| Индекс массы тела, кг/м ² | | 27,11 (25,35–29,32) | 26,63 (23,44–30,56) | 0,635* |
| ASA I, <i>n</i> | | 1 | — | |
| ASA II, <i>n</i> | | 10 | 7 | 0,512** |
| ASA III, <i>n</i> | | 8 | 9 | |
| Курение | Не курит | 9 | 7 | 0,517** |
| | Курит | 3 | 5 | |
| | Бывший курильщик | 7 | 4 | |
| Значения представлены в виде суммы, или Me (Q1–Q3). | | | | |
| * Критерий Манна—Уитни. | | | | |
| ** Критерий χ^2 Пирсона. | | | | |

Рандомизация

Пациентов разделили на две группы: 1-я группа (основная) — пациенты с умеренной нервно-мышечной блокадой (НМБ) и вспомогательной вентиляцией легких в режиме Pressure support ventilation Pro (PSVpro); 2-я группа (контрольная) — пациенты с интенсивной НМБ и принудительной вентиляцией легких в режиме Pressure control ventilation — volume guaranteed (PCV-VG). Рандомизацию пациентов на группы выполняли методом конвертов.

Анестезиологическое обеспечение

Во всех случаях использовали стандартный анестезиологический мониторинг (монитор CARESCAPE B650 компании General Electric): электрокардиография, пульсоксиметрия, неинвазивное измерение артериального давления, газовый мониторинг, капнография,

спирометрия, для оценки уровня седации использовали биспектральный индекс (bispectral index, BIS). Нервно-мышечную проводимость контролировали методом четырехразрядной стимуляции (Train of four, TOF) и методом посттетанического счета (post tetanic count, PTC).

Все пациенты в день операции не получали никакой премедикации в соответствии с протоколом предоперационной подготовки в нашем центре. Для индукции анестезии (табл. 3) использовали пропофол, который вводили посредством титрования до достижения показателя BIS = 40–60. С целью анальгезии вводили фентанил в дозе 3–5 мкг/кг. После выключения сознания и анальгезии производили исходную калибровку прибора для оценки глубины НМБ (аксерометрического датчика TOF) для установления исходного уровня нервно-мышечной проводимости, принимаемого за 100%, и только после этого проводили миорелаксацию рокурония бромидом в дозе 0,6 мг/кг.

Таблица 3. Дозы препаратов во время индукции анестезии

Table 3. Doses of drugs during induction of anesthesia

| Препарат | 1-я группа, Ме (Q1–Q3) | 2-я группа, Ме (Q1–Q3) | p* |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| Пропофол, мг/кг | 2,11 (1,92–2,25) | 2,36 (1,92–2,78) | 0,088 |
| Фентанил (индукция), мкг/кг | 3,57 (3–4) | 3,63 (3,43–4,15) | 0,461 |
| Фентанил (поддержание), мкг/кг/ч | 2,15 (1,71–2,38) | 2,27 (1,87–2,55) | 0,385 |
| Фентанил, мкг всего | 700 (600–700) | 700 (600,0–837,5) | 0,481 |
| Рокурония бромид (индукция), мг/кг | 0,59 (0,55–0,64) | 0,6 (0,57–0,63) | 0,422 |

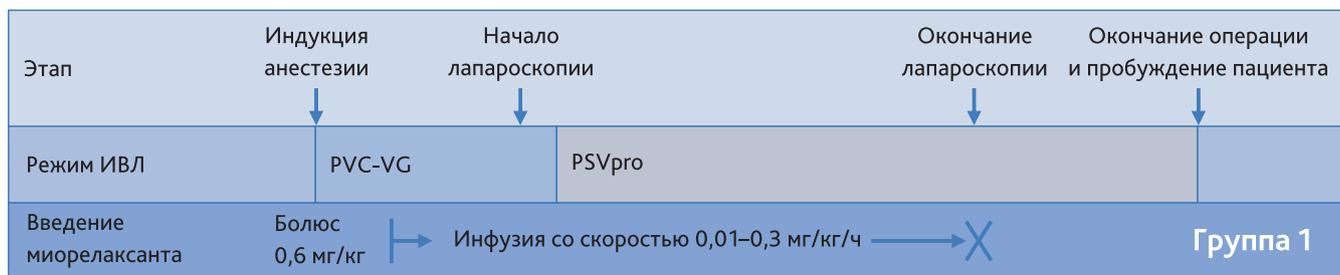
* U-критерий Манна—Уитни.

После вводной анестезии и интубации трахеи пациентам независимо от групп распределения начинали ИВЛ (аппарат Avance CS2, General Electric Medical Systems, США) в режиме принудительной вентиляции по давлению с гарантированным объемом PCV-VG со следующими параметрами: фракция кислорода — 35–40%, дыхательный объем (ДО) — 6–8 мл/кг, положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) — 5–6 см вод. ст., соотношение вдоха к выдоху (I : E) — 1 : 1, частота дыхания, достаточная для поддержания нормокапнии с CO₂ в конце выдоха (End Tidal CO₂, ETCO₂) 35–45 мм рт. ст. Далее в зависимости от группы распределения пациентам

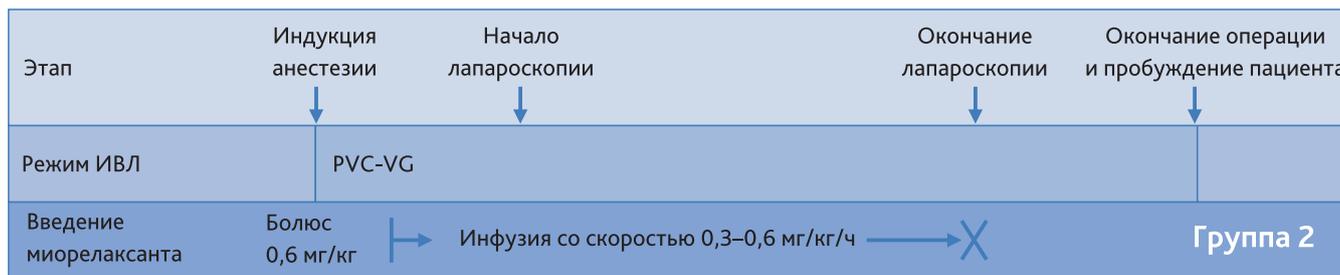
проводили анестезию и ИВЛ в соответствии со схемами, представленными ниже (рис. 1).

Анестезию в обеих группах поддерживали севофлураном на уровне минимальной альвеолярной концентрации (МАК) не более 1,1 до окончания оперативного вмешательства на основании показателей биспектрального индекса на уровне 40–60. С целью анальгезии во время операции в обеих группах фентанил вводили каждые 30 мин в дозе 1 мкг/кг внутривенно болюсно.

В 1-й группе пациентов во время лапароскопии использовали инфузию рокурония бромида в дозе 0,01–0,3 мг/кг/ч для поддержания умеренной НМБ (1–4 отве-



а



б

Рис. 1. Респираторная поддержка на разных этапах анестезиологического обеспечения:

- а** — в 1-й группе (умеренная нервно-мышечная блокада и вспомогательная вентиляция);
- б** — во 2-й группе (глубокая нервно-мышечная блокада и принудительная искусственная вентиляция легких)

Fig. 1. Respiratory support at different stages of anesthesia

- а** — group 1 (moderate neuromuscular blockade and assisted ventilation);
- б** — group 2 (deep neuromuscular blockade and forced artificial ventilation of the lungs)

та по TOF и при наличии 4 ответов отношением T4/T1 до 40%). Через 15 мин после начала лапароскопии меняли принудительный режим на вспомогательный PSVpro со следующими параметрами: потоковый триггер — 0,2 л/мин, давление поддержки, необходимое для достижения дыхательного объема, равного 6–8 мл/кг, но при котором максимальное давление в дыхательных путях не превышало 35 см вод. ст., ПДКВ — 5–6 см вод. ст. В случае успешного перевода пациента на PSVpro данный режим использовали до окончания операции и экстубации пациента. В случае отсутствия респираторных попыток или недостаточной частоты дыхания ИВЛ продолжали в режиме PCV-VG в течение 15 мин, после чего повторяли попытку смены режима. При развитии тахипноэ и гипокпапии врач увеличивал значение потокового триггера. В случае развития гиперкапнии с $ETCO_2$ более 45 мм рт. ст. врач выполнял следующие действия: 1) уменьшение потокового триггера, если его значение превышало 0,2 л/мин, с целью увеличения частоты дыхательных движений; 2) увеличение значения давления поддержки с доведением дыхательного объема до 10 мл/кг; 3) при невозможности корригировать гиперкапнию из-за низкой частоты дыхания или подкожной эмфиземы выполняли перевод в принудительный режим вентиляции (PCV-VG). Попытку обратного перевода на PSVpro далее проводили через 15 мин.

Во 2-й группе пациентов с целью поддержания интенсивной миорелаксации (T0 по TOF и PTC 0–2 ответа) на этапе лапароскопии использовали рекомендуемые производителем инфузионные дозы рокурония бромидом 0,3–0,6 мг/кг/ч. Проведение ИВЛ до конца операции продолжали в режиме PCV-VG.

С целью обеспечения перед пробуждением и экстубацией показателей по TOF > 90% после ушивания мышечного апоневроза проводили декураризацию. В основной группе при необходимости использовали раствор неостигмина метилсульфата в дозе 1–2 мг с раствором атропина, а в контрольной во всех случаях использовали сугаммадекс в дозе 200 мг.

Параметры оценки

Уровни сурфактантного белка D и провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , были измерены в образцах сыворотки крови, взятой у пациентов перед индукцией анестезии и через 1 ч после окончания оперативного вмешательства. Все пробы венозной цитратной крови объемом 5 мл после забора центрифугировали с ускорением 3000 об/мин в течение 10 мин, после чего плазму разливали в пробирки типа Эппендорф и замораживали при температуре -80°C . Для измерения уровней ИЛ-6 ИЛ-8, SP-D использовали автоматический хемилуминесцентный анализатор Siemens IMMULIT 1000 (Германия). Уровень ФНО- α оценивали на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе Tescan Sunrise (Австрия) с пределом обнаружения 4,0 нг/мл.

Все анализы проводились в строгом соответствии с рекомендациями производителей.

Дополнительно во время исследования оценивали: параметры респираторной механики, продолжительность анестезиологического обеспечения (от начала индукции анестезии до момента пробуждения), продолжительность операции (от первого разреза до последнего шва), продолжительность лапароскопии и время пробуждения (от момента окончания операции и одномоментного выключения подачи севофлурана до пробуждения и экстубации), а также уровень внутрибрюшного давления.

Статистический анализ

Накопление и первичный анализ данных проводили в табличном процессоре Excel 2019, статистический анализ данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 25.0, визуализацию данных выполняли с использованием BI-системы Microsoft Power BI. Для уточнения применимости параметрического инструментария проведена оценка соответствия распределения переменных нормальному закону при помощи критерия Шапиро—Уилка и критерия Колмогорова—Смирнова с поправкой Лилиефорса, равенство дисперсий проверено с помощью критерия Ливиня. По результатам данной оценки выявлено, что для абсолютного большинства показателей параметрические критерии сравнения неприменимы, поэтому сравнительный межгрупповой анализ проводили с помощью непараметрического U -критерия Манна—Уитни (с приведением значений статистик критериев U и Z). Сравнение групп по бинарным переменным — есть признак (фактор)/нет признака (фактора) — производили с помощью критерия χ^2 Пирсона, при необходимости к нему применялась поправка Йетса на непрерывность. В большинстве случаев ввиду малого числа исходов при невыполнении условий применения критерия χ^2 использовали точный F -критерий Фишера. Описание данных, характеристики положения и разброса приводили с использованием медианы и среднего значения, стандартного отклонения, квартилей и размаха. Уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза об отсутствии различий между изучаемыми группами, выбран равным 0,05.

Результаты исследования

Статистически значимых различий в демографических данных между пациентами изучаемых групп выявлено не было (см. табл. 2). Большинство временных характеристик оперативных вмешательств статистически не отличались между исследуемыми группами (табл. 4). Единственным статистически значимым было различие во времени пробуждения после операции ($p = 0,006$, U -критерий Манна—Уитни) (табл. 4).

Данные BIS-мониторинга убедительно свидетельствовали о достаточном уровне седации на всех этапах операции в обеих группах, так как эпизодов регистрации данного показателя более 60 от момента интубации до момента окончания операции не зарегистрировано.

Показатели среднего артериального давления, частоты сердечных сокращений, сатурации и температуры в обеих группах пациентов во время анестезии были в пределах нормальных значений и статистически не различались между группами.

Таблица 4. Продолжительность анестезии и операции. Диурез, кровопотеря и объем инфузионной терапии в группах
Table 4. Duration of anesthesia and surgery. Diuresis, blood loss and volume of infusion therapy in groups

| Показатель | 1-я группа, Ме (Q1–Q3) | 2-я группа, Ме (Q1–Q3) | <i>p</i> * |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|------------|
| Продолжительность анестезии, мин | 215 (195–282) | 222,5 (200,0–292,5) | 0,659 |
| Продолжительность операции, мин | 170 (145–235) | 165 (145,00–231,25) | 0,683 |
| Продолжительность лапароскопии, мин | 140 (125–210) | 142,5 (126,25–178,75) | 0,567 |
| Пробуждение после операции, мин | 9 (8–10) | 11 (9,25–13,00) | 0,006 |
| Объем инфузионной терапии, мл | 1600 (1500–2000) | 1600 (1100–1850) | 0,481 |
| Объем инфузионной терапии, мл/кг/ч | 5,3 (4,3–6,0) | 4,38 (3,81–6,29) | 0,301 |
| Интраоперационная кровопотеря, мл | 100 (50–250) | 100 (52,50–275,00) | 0,935 |

* Критерий Манна–Уитни.

Интраоперационный расход рокурония бромида за все время операции был статистически меньше в основной группе исследования — 86 (75–92) мг *vs* 133,5 (108,75–193,75) мг (*p* = 0,000, *U*-критерий Манна–Уитни). Объем инфузионной терапии и объем кровопотери не различались между группами.

Анализ данных, связанных с параметрами респираторной поддержки, показал, что использование режима PSVpro абсолютно преобладало в основной группе исследования (все *p* < 0,001, критерий χ^2 Пирсона). В некоторых временных точках были статистически значимые различия между группами среди показателей респираторной механики: минутного объема дыхания (МОД), частоты дыхательных движений (ЧДД), пикового давления в дыхательных путях (peak airway pressure, Ppeak), среднего давления в дыхательных путях (mean airway pressure, Pmean), ETСO₂. Такие же отличия наблюдались и в показателях внутрибрюшного давления и глубины нейромышечной блокады. Так, показатели минутной вентиляции, частоты дыхания, пикового давления, среднего давления и внутрибрюшного давления были выше в контрольной группе исследования, в то время как значения ETСO₂ и TOF для некоторых временных точек были выше в основной группе (табл. 5).

торной механики: минутного объема дыхания (МОД), частоты дыхательных движений (ЧДД), пикового давления в дыхательных путях (peak airway pressure, Ppeak), среднего давления в дыхательных путях (mean airway pressure, Pmean), ETСO₂. Такие же отличия наблюдались и в показателях внутрибрюшного давления и глубины нейромышечной блокады. Так, показатели минутной вентиляции, частоты дыхания, пикового давления, среднего давления и внутрибрюшного давления были выше в контрольной группе исследования, в то время как значения ETСO₂ и TOF для некоторых временных точек были выше в основной группе (табл. 5).

Таблица 5. Периоперационные показатели

Table 5. Perioperative parameters

| Параметр | Группа | Значения показателей в группах во время операции, Ме (Q1–Q3) | | | | | | |
|-------------------------------------|------------|--|--------------------|-----------------------|------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 | T7 |
| Режим ИВЛ, <i>n</i> (PCV-VG/PSVpro) | 1 | 19/0 | 4/15 | 0/19 | 1/18 | 1/15 | 0/11 | 0/19 |
| | 2 | 16/0 | 16/0 | 16/0 | 16/0 | 14/0 | 7/0 | 16/0 |
| ДО, мл | 1 | 450 (440–510) | 475 (448–561) | 530 (488–557) | 503 (482–551) | 525 (480–588) | 508 (476–542) | 550 (479–610) |
| | 2 | 492 (460–525) | 508,5 (480–554) | 503 (481–551) | 505 (474–531) | 512 (465–539) | 521,5 (502–556) | 533 (498–561) |
| | <i>p</i> * | 0,403 | 0,125 | 0,659 | 0,567 | 0,425 | 0,263 | 0,502 |
| МОД, л/мин | 1 | 5,9 (5,2–6,4) | 5,9 (5,3–6,7) | 6,5 (5,4–7,6) | 6,5 (5,4–8,1) | 7,2 (6,1–7,6) | 7,4 (6,800–8,175) | 7,2 (6,2–7,7) |
| | 2 | 6,3 (5,35–6,75) | 6,850 (6,2–7,6) | 6,95 (6,275–7,925) | 7,3 (6,7–8,1) | 7,9 (7,0–8,6) | 8,35 (7,550–8,925) | 7,95 (7,025–8,750) |
| | <i>p</i> * | 0,659 | 0,020 | 0,125 | 0,333 | 0,158 | 0,147 | 0,095 |

| Параметр | Группа | Значения показателей в группах во время операции, Ме (Q1-Q3) | | | | | | |
|--------------------------------|------------|--|------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| | | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 | T7 |
| ЧДД, в минуту | 1 | 12 (10-12) | 14 (11-13) | 13 (11-15) | 13 (10-15) | 13 (11-15) | 14 (11-15) | 13 (11-16) |
| | 2 | 10 (10-12) | 14 (12-14) | 14 (12,00-15,75) | 14 (13-16) | 14,5 (13,0-16,5) | 16 (13,75-16,50) | 15,5 (13,0-17,5) |
| | <i>p</i> * | 0,257 | 0,545 | 0,301 | 0,350 | 0,252 | 0,875 | 0,034 |
| Preak, см вод. ст. | 1 | 13 (13-14) | 22 (20-25) | 22 (19-24) | 22 (19-26) | 25 (19-27) | 25 (20,75-27,75) | 14 (12-16) |
| | 2 | 13 (12-14) | 25 (22-27) | 26 (23,00-26,75) | 26 (24-28) | 25,5 (23,50-27,25) | 27 (25-31) | 16,5 (14,5-18,5) |
| | <i>p</i> * | 0,707 | 0,034 | 0,034 | 0,022 | 0,270 | 0,133 | 0,022 |
| Pmean, см вод. ст. | 1 | 8 (8-9) | 11 (10-11) | 10 (9-12) | 10 (10-12) | 11 (10-14) | 12 (10,75-14,25) | 8 (7-9) |
| | 2 | 8,5 (7-9) | 14 (12-15) | 14 (12-15) | 14 (13,25-15,00) | 14 (13-15) | 14,5 (13,5-15,5) | 10 (9-11) |
| | <i>p</i> * | 0,883 | 0,001 | 0,000 | 0,000 | 0,003 | 0,056 | 0,003 |
| ПДКВ, см вод. ст. | 1 | 5 (5-5) | 5 (5-5) | 5 (5-5) | 5 (5-5) | 5 (5-5) | 5 (5-5) | 5 (5-5) |
| | 2 | 5 (5-5) | 5 (5-5) | 5 (5-5) | 5 (5-5) | 5 (5-5) | 5 (5-5) | 5 (5-5) |
| | <i>p</i> * | 0,832 | 0,832 | 0,832 | 0,832 | 0,832 | 0,832 | 0,832 |
| ETCO ₂ , мм рт. ст. | 1 | 40 (37-40) | 42 (39-44) | 43 (41-45) | 41 (40-43) | 43 (40-43) | 39,5 (35,00-42,25) | 39 (37-43) |
| | 2 | 37 (36,00-38,75) | 37 (36-39) | 38 (37-39) | 38 (35,50-39,75) | 39 (38,00-41,5) | 36 (35,50-39,25) | 39,5 (37-40) |
| | <i>p</i> * | 0,961 | 0,000 | 0,000 | 0,003 | 0,041 | 0,313 | 0,756 |
| МАК, об % | 1 | 1 (1,0-1,1) | 1 (1-1,1) | 1 (1-1,1) | 1 (1-1,1) | 1 (1-1,1) | 1 (1-1,1) | — |
| | 2 | 1 (0,9-1) | 1 (0,925-1,000) | 1 (0,925-1,000) | 1 (0,925-1,000) | 1 (0,9-1,0) | 1 (0,825-1,000) | — |
| | <i>p</i> * | 0,071 | 0,034 | 0,403 | 0,172 | 0,025 | 0,026 | — |
| TOF, % | 1 | 0 (0-0) | 0 (0-10) | 10 (0-18) | 4 (0-22) | 16 (10,50-35,25) | 18 (9,0-35,5) | 44 (29-50) |
| | 2 | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 0 (0-0) |
| | <i>p</i> * | 0,806 | 0,117 | 0,007 | 0,003 | 0,000 | 0,007 | 0,000 |
| Внутрибр. давление, мм рт. ст. | 1 | — | 11 (10-12) | 11 (10-12) | 11 (10-12) | 11 (10-18) | 10 (10-11,5) | — |
| | 2 | — | 12,75 (12,00-13,75) | 12,75 (11-14) | 14 (12-16) | 12,3 (11,75-13,25) | 11,5 (10-12) | — |
| | <i>p</i> * | — | 0,635 | 0,007 | 0,088 | 0,161 | 0,002 | — |

T1 — время после индукции анестезии; T2, T3, T4, T5, T6 — 30, 60, 90, 120, 150-я минута лапароскопии соответственно; T7 — после окончания лапароскопии.

* *U*-критерий Манна—Уитни.

Полужирным выделены значения *p* < 0,05.

Оценка динамики сывороточных маркеров повреждения

Проанализировано 70 проб крови, первая половина из которых ($n = 35$) была взята у пациентов перед индукцией анестезии, а вторая ($n = 35$) через 1 ч по-

сле окончания хирургического вмешательства. Далее (табл. 6) мы приводим результаты сравнительной оценки медиаторов воспаления в двух группах (U -критерий Манна—Уитни). Статистически значимых различий между группами по медиаторам воспаления выявлено не было.

Таблица 6. Изменения уровней биомаркеров (нг/мл)
Table 6. Changes in plasma levels of biomarkers (ng/ml)

| | ИЛ-6 | | ИЛ-8 | | SP-D | | ФНО- α | |
|------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|----------------|------------|
| | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| 1-я группа | 2,1 (1,125–16,215) | 30,9 (12,85–50,70) | 10,6 (8,04–14,75) | 13 (8,585–21,25) | 66,2 (39,2–91,1) | 65,4 (57,0–109,6) | 4 (4–4,035) | 4 (4–4) |
| 2-я группа | 2,20 (1,55–5,33) | 26,15 (18,175–42,875) | 10,45 (8,6425–16,35) | 19,15 (9,77–31,35) | 60,65 (49,56–106,73) | 63,20 (56,50–106,65) | 4 (4–4,815) | 4 (4–4) |
| p^* | 0,835 | 0,426 | 0,878 | 0,126 | 0,512 | 0,728 | 0,587 | 0,770 |

1 — до операции; 2 — через 1 ч после окончания операции. Значения представлены в виде Ме (Q1–Q3).
 * U -критерий Манна—Уитни.

Обсуждение

Имеется достаточно большое количество работ, продемонстрировавших, что медиаторы воспаления ассоциированы с развитием послеоперационных легочных осложнений [4, 5, 8, 26]. Так, например, в работе европейских коллег (2017) отмечалось, что увеличение уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и снижение уровня SP-D в плазме были больше у пациентов, у которых развивались послеоперационные легочные осложнения [8]. Задачей данного проспективного пилотного исследования была оценка влияния различных интраоперационных стратегий вентиляции на выброс в системный кровоток ИЛ-6, ИЛ-8, SP-D, ФНО- α у пациентов, которым выполняли плановую робот-ассистированную операцию в положении крутого Тренделенбурга. Его результаты можно резюмировать следующим образом: нам не удалось обнаружить статистически значимых различий в динамике сывороточных медиаторов воспаления и легочного повреждения через 1 ч после окончания плановой робот-ассистированной простатэктомии у пациентов со вспомогательной вентиляцией легких в режиме PSVpro по сравнению с принудительной вентиляцией в режиме PCV-VG.

До нашей работы проведено несколько исследований, посвященных маркерам повреждения легких у пациентов, перенесших большое абдоминальное хирургическое вмешательство [10, 20]. Но, насколько нам известно, ни в одном исследовании не изучали динамику

маркеров повреждения у пациентов с интраоперационной вспомогательной вентиляцией легких, поэтому мы не имеем подобных работ для сравнения полученных нами данных. Тем не менее мы можем провести косвенную оценку полученных в нашем исследовании результатов, так как мы сравнивали вспомогательную вентиляцию легких с принудительной протективной вентиляцией легких, влияние которой на маркеры легочного повреждения уже изучалось в работах ранее [10, 20–25].

Следует отметить, что ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α являются неспецифическими маркерами как хирургических, так и индуцированных вентилятором повреждений легких. В ряде работ, сравнивающих протективную и традиционную искусственную вентиляцию легких во время абдоминальных операций, авторы обнаружили, что, несмотря на значительное увеличение большинства сывороточных уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , серьезных различий между сравниваемыми группами не было [7, 20, 24, 25]. Так, Wrigge H. et al. (2000) сравнивали влияние на концентрацию сывороточных биомаркеров вентиляции с большим дыхательным объемом (15 мл/кг) без ПДКВ и вентиляции с низким дыхательным объемом (6 мл/кг) с ПДКВ [24]. Авторы установили, что уровни всех цитокинов в плазме оставались низкими в обеих группах, а содержание ИЛ-6, ФНО- α и антагониста рецептора ИЛ-1 существенно не менялось через 1 ч искусственной вентиляции легких [24]. Чуть позднее Wrigge et al. выполнили аналогичную работу у пациентов кардиохирургического профиля [7]. В этом исследовании продемонстрировано, что

концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 также не отличались между группами, однако анализ подгрупп показал, что в группе низкого ДО определялись и более низкие уровни ФНО- α . В другой работе (2008) европейские коллеги выявили, что ФНО- α после операции был, наоборот, больше в группе протективной ИВЛ ($p = 0,028$), кроме этого, авторы показали увеличение ИЛ-8 в группе традиционной вентиляции ($p = 0,015$) после операции [10]. Позднее увеличение большинства сывороточных уровней ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-8 и ИЛ-1 β после операции было получено и в работе Kokulu S. (2015), однако, так же как и во многих работах, существенных различий между группами обнаружено не было ($p > 0,05$) [22].

Сурфактантный белок D в отличие от вышеописанных цитокинов представляется более специфичным маркером легочного повреждения, который синтезируется в клетках альвеолярного эпителия II типа и нереснитчатых бронхиолярных эпителиоцитах [15]. Ранее в исследованиях предполагалось, что, помимо своей роли в гомеостазе сурфактанта, этот белок способствует регуляции воспаления легких [15, 21, 24]. Считается, что повышение сывороточного уровня данного протеина связано с его утечкой в кровотоки при воспалении и повреждении альвеолярных клеток [9, 21, 24]. Вышеуказанные характеристики сурфактантного белка D и послужили основанием для его изучения в качестве биомаркера у пациентов хирургического профиля [21, 24]. Так, например, работа в кардиохирургии продемонстрировала, что повышение уровня SP-D в плазме коррелирует с развитием послеоперационных легочных осложнений [24]. В другой работе, целью которой была сравнительная оценка традиционной и низкообъемной вентиляции, Determann R. et al. не выявили значимых различий в уровне SP-D у пациентов после планового хирургического вмешательства [21]. В своей работе мы также не выявили значимых различий между протективной и вспомогательной стратегиями вентиляции.

По протоколу в нашем исследовании при использовании режима вспомогательной вентиляции легких мы применяли умеренную НМБ. В настоящее время есть работа коллег из Южной Кореи, которые изучали влияние глубины НМБ на динамику маркеров легочного повреждения у женщин [13]. Пациенткам выполняли робот-ассистированные гинекологические вмешательства в положении Тренделенбурга. Для вентиляции легких во всех случаях использовали режим с контролем по объему. Наши результаты частично расходятся с результатами этой работы. Так, Kim et al. выявили значимое увеличение ИЛ-6 по сравнению с исходным уровнем у пациентов в группе умеренной НМБ, тогда как в группе глубокой блокады значительных изменений не наблю-

дилось. В нашей работе у пациентов с умеренной НМБ и вспомогательной вентиляцией подобные изменения выявлены не были.

Таким образом, наш результат изучения динамики биомаркеров воспаления подобен результатам большинства других работ, проведенных ранее.

Ограничения исследования

Ограничением нашего пилотного исследования является небольшое количество пациентов. В связи с этим результаты исследования следует интерпретировать с осторожностью.

Заключение

Использование вспомогательной вентиляции легких в режиме Pressure support ventilation Pro на фоне умеренной нервно-мышечной блокады у пациентов во время лапароскопической робот-ассистированной простатэктомии не приводит к увеличению сывороточных маркеров легочного повреждения (интерлейкина-6, интерлейкина-8, сурфактантного белка D, фактора некроза опухоли α) по сравнению с принудительной протективной искусственной вентиляцией легких на фоне интенсивной миорелаксации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Этическое утверждение. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ (протокол № 2/2017 от 13.03.2017).

Ethics approval. This study was approved by the local Ethical Committee of Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia (reference number: 2/2017-13.03.2017).

ORCID авторов:

Климов А.А. — 0000-0001-7633-6852

Чотчаева А.А. — 0000-0002-3173-0378

Панкратова М.А. — 0000-0003-1818-2933

Субботин В.В. — 0000-0002-0921-7199

Литература/References

- [1] Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., Тарасов С.А. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(1): 52–9. DOI: 10.18821/0869–2084-2017-62-1–52-59 [Don E. S., Tarasov A. V., Epshtein O. I., Tarasov S. A. The biomarkers in medicine: search, choice, study and validation. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory diagnostics). 2017; 62(1): 52–9. DOI: 10.18821/0869–2084-2017-62-1–52-59 (In Russ)]
- [2] Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М. Новые диагностические кандидатные молекулярные биомаркеры острого респираторного дистресс-синдрома. Общая реаниматология. 2014; 10(4): 6–10. DOI: 10.15360/1813–9779-2014-4-6–10 [Moroz V. V., Golubev A. M., Kuzovlev A. N., Pisarev V. M. New Diagnostic Candidate Molecular Biomarkers of Acute Respiratory Distress Syndrome. General Reanimatology. 2014; 10(4): 6–10. DOI: 10.15360/1813–9779-2014-4-6–10 (In Russ)]
- [3] Blondonnet R., Constantin J. M., Sapin V., Jabaudon M. A Pathophysiologic Approach to Biomarkers in Acute Respiratory Distress Syndrome. Dis Markers. 2016; 2016: 3501373. DOI: 10.1155/2016/3501373
- [4] D'Journo X. B., Michelet P., Marin V., et al. An early inflammatory response to oesophagectomy predicts the occurrence of pulmonary complications. Eur J Cardiothorac Surg. 2010; 37(5): 1144–51. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.11.033
- [5] Wen X. H., Kong H. Y., Zhu S. M., et al. Plasma levels of tumor necrotic factor-alpha and interleukin-6, —8 during orthotopic liver transplantation and their relations to postoperative pulmonary complications. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2004; 3(1): 38–41.
- [6] de la Gala F., Piñeiro P., Garutti I., et al. Systemic and alveolar inflammatory response in the dependent and nondependent lung in patients undergoing lung resection surgery: A prospective observational study. Eur J Anaesthesiol. 2015; 32(12): 872–80. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000233
- [7] Wrigge H., Uhlig U., Baumgarten G., et al. Mechanical ventilation strategies and inflammatory responses to cardiac surgery: a prospective randomized clinical trial. Intensive Care Med. 2005; 31(10): 1379–87. DOI: 10.1007/s00134-005-2767-1
- [8] Serpa Neto A., Campos P. P., Hemmes S. N., et al. Kinetics of plasma biomarkers of inflammation and lung injury in surgical patients with or without postoperative pulmonary complications. Eur J Anaesthesiol. 2017; 34(4): 229–38. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000614
- [9] Kim J. E., Min S. K., Ha E., et al. Effects of deep neuromuscular block with low-pressure pneumoperitoneum on respiratory mechanics and biotrauma in a steep Trendelenburg position. Sci Rep. 2021; 11(1): 1935. DOI: 10.1038/s41598-021-81582-0
- [10] Choi G., Wolthuis E. K., Bresser P., et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents alveolar coagulation in patients without lung injury. Anesthesiology. 2006; 105(4): 689–95. DOI: 10.1097/00000542–200610000-00013
- [11] Engels G. E., Gu Y. J., van Oeveren W., et al. The utility of lung epithelium specific biomarkers in cardiac surgery: a comparison of biomarker profiles in on- and off-pump coronary bypass surgery. J Cardiothorac Surg. 2013; 8: 4. DOI: 10.1186/1749–8090-8–4
- [12] Park J., Pabon M., Choi A. M. K., et al. Plasma surfactant protein-D as a diagnostic biomarker for acute respiratory distress syndrome: validation in US and Korean cohorts. BMC Pulm Med. 2017; 17(1): 204. DOI: 10.1186/s12890-017-0532-1
- [13] Dahmer M. K., Flori H., Sapru A., et al. Surfactant Protein D Is Associated With Severe Pediatric ARDS, Prolonged Ventilation, and Death in Children With Acute Respiratory Failure. Chest. 2020; 158(3): 1027–35. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.041
- [14] Пугач В.А., Тюнин М.А., Власов Т.Д. и др. Биомаркеры острого респираторного дистресс-синдрома: проблемы и перспективы их применения. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 16(4): 38–46. DOI: 10.21292/2078–5658-2019-16-4-38-46 [Pugach V. A., Tyunin M. A., Vlasov T. D., et al. Biomarkers of acute respiratory distress syndrome: problems and prospects of their application. Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2019; 16(4): 38–46. DOI: 10.21292/2078–5658-2019-16-4-38-46 (In Russ)]
- [15] Мороз В.В., Лихванцев В.В., Федоров С.А. и др. Общая анестезия с сохраненным спонтанным дыханием через интубационную трубку. Общая реаниматология. 2010; 6(4): 43. DOI: 10.15360/1813–9779-2010-4-43 [Moroz V. V., Likhvantsev V. V., Fedorov S. A., et al. General Anesthesia with Preserved Spontaneous Breathing through an Intubation Tube. General Reanimatology. 2010; 6(4): 43. DOI: 10.15360/1813–9779-2010-4-43 (In Russ)]
- [16] Mulier J., Sels A., Dillemans B., et al. Use of pressure support ventilation during laparoscopic bariatric surgery is possible and facilitates weaning and extubation. Eur J Anaesthesiol. 2008; 25: 78. DOI: 10.1097/00003643–200805001-00248
- [17] Othenin-Girard A., Grandjean C., Monnard E., et al. Postoperative atelectasis prevention by application of PEEP and pressure support ventilation. Eur J Anaesthesiol. 2014; 31: 79. DOI: 10.1097/00003643–201406001-00216
- [18] Loeckinger A., Hoermann C., Keller C., et al. Augmented spontaneous breathing and pulmonary gas exchange during pneumoperitoneum. Eur J Anaesthesiol. 2002; 19(6): 424–7. DOI: 10.1017/s0265021502000674
- [19] Букарев А.Е., Субботин В.В., Ильин С.А. и др. Вспомогательная вентиляция легких в комплексе анестезиологического обеспечения высокотравматичных оперативных вмешательств в сосудистой хирургии. Анестезиология и реаниматология. 2016; 61 (5): 380–5. DOI: 10.18821/0201–7563-2016-61-5–380-385 [Bukarev A. E., Subbotin V. V., Ilyin S. A., et al. Auxiliary ventilation of the lungs in the complex of anesthetic management of highly traumatic surgical interventions in vascular surgery. Anesthesiologiya i reanimatologiya. (Russian journal of Anaesthesiology and Reanimatology) 2016; 61 (5): 380–5. DOI: 10.18821/0201–7563-2016-61-5–380-385 (In Russ)]

- [20] Weingarten T.N., Whalen F.X., Warner D.O., et al. Comparison of two ventilatory strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 2010; 104(1): 16–22. DOI: 10.1093/bja/aep319
- [21] van der Woude M.C., Bormans L., van der Horst R.P., et al. Pulmonary levels of biomarkers for inflammation and lung injury in protective versus conventional one-lung ventilation for oesophagectomy: A randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2020; 37(11): 1040–9. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001126
- [22] Kokulu S., Günay E., Baki E.D., et al. Impact of a lung-protective ventilatory strategy on systemic and pulmonary inflammatory responses during laparoscopic surgery: is it really helpful? *Inflammation.* 2015; 38(1): 361–7. DOI: 10.1007/s10753-014-0039-3
- [23] Determann R.M., Wolthuis E.K., Choi G., et al. Lung epithelial injury markers are not influenced by use of lower tidal volumes during elective surgery in patients without preexisting lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008; 294(2): L344–L350. DOI: 10.1152/ajplung.00268.2007
- [24] Wrigge H., Zinserling J., Stüber F., et al. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology.* 2000; 93(6): 1413–7. DOI: 10.1097/00000542-200012000-00012
- [25] Wrigge H., Uhlig U., Zinserling J., et al. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth Analg.* 2004; 98(3): 775–81. DOI: 10.1213/01.ane.0000100663.11852.bf
- [26] Engels G.E., Gu Y.J., van Oeveren W., et al. The utility of lung epithelium specific biomarkers in cardiac surgery: a comparison of biomarker profiles in on- and off-pump coronary bypass surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2013; 8: 4. DOI: 10.1186/1749-8090-8-4