

На правах рукописи

САВОСИНА
СВЕТЛАНА ИГОРЕВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГРУДНОЙ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНАЛГЕЗИИ ПРИ
АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

14.01.12 – онкология

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский научно-исследовательский институт онкологии»

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор
Афанасьев Сергей Геннадьевич

доктор медицинских наук
Авдеев Сергей Вениаминович

Официальные оппоненты: Карачун Алексей Михайлович,
доктор медицинских наук, доцент,
ведущий научный сотрудник,
заведующий научным отделением
опухолей желудочно-кишечного тракта
Федерального государственного бюджетного учреждения
«НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шукевич Дмитрий Леонидович,
доктор медицинских наук,
заведующий лабораторией критических состояний
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Научно-исследовательский институт комплексных
проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Ведущая организация – Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск

Защита состоится «___» _____ 2016 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 001.032.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский научно-исследовательский институт онкологии» (634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Томского научно-исследовательского института онкологии www.oncology.tomsk.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор



Фролова И.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность проблемы

В последние десятилетия в России и в большинстве экономически развитых странах мира отмечается неуклонный рост заболеваемости раком прямой кишки (РПК). По данным ВОЗ рак прямой кишки составляет до 2–10% всех злокачественных новообразований и до 25–30% опухолей желудочно-кишечного тракта. В Российской Федерации в 2014 году в структуре онкологической заболеваемости рак толстой кишки составил 6,6% (5-е место), РПК – 4,9% (7-е место). Остаются высокими показатели смертности при колоректальном раке, в общей структуре смертности от злокачественных новообразований доля рака ободочной кишки достигает 7,7% (4-е место), РПК – 5,7% (6-е место) (Давыдов М.И. и др., 2014; Каприн А.Д. и др., 2015).

На сегодняшний день не существует универсального метода обезболивания, позволяющего избегать нарушений функционирования систем организма при хирургическом вмешательстве и в ближайшем послеоперационном периоде (Скрипкин Ю.В. и др., 2007; Осипова Н.А. и др., 2010; De Barros R.F. et al., 2012; Parraga E. et al., 2013). Ни один из известных методов ингаляционного и внутривенного наркоза, в принципе, не способен блокировать прохождение ноцицептивных импульсов ни на спинальном, ни даже супраспинальном уровне и не предотвращает развития ответной реакции на хирургический стресс (Осипова Н.А. и др., 2004; Овечкин А.М., 2008; Горобец Е.С., 2009; Rogers A. et al., 2000; Moraca R.J. et al., 2003; 2).

В последнее время в онкологической практике активно изучаются возможности применения различных методик комбинированной анестезии, основанных на сочетании поверхностного ингаляционного наркоза мощными фторсодержащими препаратами и грудной эпидуральной аналгезии (Guay J. et al., 2006; Marret E. et al., 2007). Положительные эффекты комбинированной грудной эпидуральной аналгезии и общей анестезии позволяют достичь высокой управляемости анестезии; сохранения компенсаторных реакций; надежного многоуровневого обезболивания; быстрого пробуждения без остаточной депрессии; адекватной аналгезии на период пробуждения. Кроме того, после радикальных операций по поводу рака прямой кишки пациенты требуют адекватного обезболивания не только в период пробуждения, но и в течение раннего послеоперационного периода продолжительностью не менее 2-3 суток. Именно в это время происходит адаптация организма к условиям состояния после хирургической агрессии. В связи с чем, актуальным является разработка и внедрение в клиническую практику методик, позволяющих обеспечить пролонгированное введение анальгетиков (Block B., 2003; Werawatganon T. et al., 2005; Wu C.L. et al., 2006).

Операционный стресс, являясь мощным фактором в активации эндокринных реакций, зависящих от выраженности хирургической агрессии и состоятельности анестезиологической защиты, угнетает противоинфекционную и противоопухолевую защиту организма (Любошевский П.А. и др., 2011; Грицан А.И. и др., 2012; Cai X.H. et al., 2007; Alonso S. et al., 2015). В результате активации системы гипоталамус-гипофиз проявляется эффект кортизола – супрессивное воздействие на клеточный иммунитет, гормонов щитовидной железы, что приводит к снижению активности Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, макрофагов, которые играют решающую роль в реализации противоинфекционного и противоопухолевого иммунитета (Bobocsa A.C. et al., 2012; Kvarnström A. et al., 2013; Du T., Tan Z., 2014).

Стрессовый ответ инициирует каскад воспалительных реакций, в развитии которых ключевую роль играют цитокины – эстраклеточные сигнальные белки, взаимодействующие с клетками иммунной системы. Цитокины действуют как про- и противовоспалительных эффекторы, дисбаланс этой сложной сети может привести к неадекватной воспалительной реакции, с чем связывают развитие послеоперационных

инфекционных осложнений, обусловленных «параличом» местного иммунитета. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов за счет системной воспалительной реакции, ухудшает течение послеоперационного периода и приводит к обострению сопутствующей соматической патологии (Аверкин М.А. и др. 2011; Гельфонд В.М., 2015; Kang M. et al., 2013; Tada N. et al., 2014; Bulut O. et al., 2015).

Естественно, что важное значение приобретает необходимость разработки и внедрения в клиническую практику анестезиологических технологий, позволяющих предотвращать стрессовый ответ на хирургическую агрессию. Кроме того, в связи с вышеизложенным актуальным является оценка эффективности предложенных методик анестезии с учетом маркеров, отражающих состояние гормонального звена стресс-реализующей системы и иммунного гомеостаза. Эти обстоятельства послужили основанием для планирования данного исследования

Цель исследования

Оценить эффективность сочетанной общей анестезии севофлюраном и грудной эпидуральной аналгезии при радикальных операциях по поводу рака прямой кишки.

Задачи исследования

1. Изучить адекватность антиноцицептивной защиты и симпатического блока при радикальных операциях у больных раком прямой кишки.
2. Оценить эффективность продленной эпидуральной аналгезии в раннем послеоперационном периоде при хирургическом лечении рака прямой кишки.
3. Провести анализ периоперационного уровня гормонов стресс-реализующей системы у больных местнораспространенным раком прямой кишки в сравниваемых группах.
4. Оценить динамику изменений маркеров системного воспалительного ответа в зависимости от методики анестезиологического обеспечения периоперационного периода.
5. Изучить частоту и тяжесть послеоперационных осложнений у оперированных больных в сравниваемых группах.

Научная новизна

Установлено, что общая анестезия севофлюраном в сочетании с грудной эпидуральной аналгезией обеспечивает более адекватную антиноцицептивную и нейровегетативную защиту на всех этапах радикального оперативного вмешательства при хирургическом лечении рака прямой кишки.

Сочетанная анестезия с инфузионной грудной эпидуральной аналгезией, посредством гормонального звена стресс-реализующей системы, обеспечивает состояние адаптационно-метаболических процессов в пределах физиологических значений.

Упреждающее введение трехкомпонентной смеси в эпидуральное пространство на уровне Th9-Th11 значительно уменьшает выраженность синдрома системного воспалительного ответа за счет изменения профиля экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов.

Практическая значимость

Сочетанная анестезия севофлюраном в комбинации с грудной эпидуральной аналгезии обеспечивает более адекватное течение периоперационного периода при хирургическом лечении местнораспространенного рака прямой кишки, снижая количество гнойно-септических и геморрагических послеоперационных осложнений.

Пролонгированная эпидуральная инфузия трехкомпонентной смеси во время операции снижает потребность во введении наркотического анальгетика фентанила на 28,1%, интраоперационный расход препарата в основной группе, в среднем, составил – 0,92 мкг, в контрольной группе – 1,28 мкг ($p < 0,05$).

Использование методики сочетанной анестезии с грудной эпидуральной анальгезией обеспечивает более быстрое восстановление послеоперационной перистальтики кишечника, что позволяет сократить сроки пребывания больных в отделении реанимации и раньше начать энтеральное питание.

Положения, выносимые на защиту

Методика сочетанной анестезии севофлюраном с грудной эпидуральной анальгезией обеспечивает стабильное состояние системной гемодинамики и уровня гормонов стресс-реализующей системы на всех этапах выполнения радикальных операций по поводу рака местнораспространенного прямой кишки.

Динамика изменений исследованных лабораторных маркеров (периоперационные профили про- и противовоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, гормонов стресс-реализующей системы, уровня гликемии) коррелируют с более благоприятным течением ближайшего послеоперационного периода в основной группе больных.

Применение методики сочетанной анестезии севофлюраном с грудной эпидуральной анальгезией при хирургическом лечении больных раком прямой кишки значительно уменьшает частоту возникновения постнаркозных побочных реакций и послеоперационных осложнений.

Внедрение результатов исследования

Методика сочетанной общей анестезии севофлюраном и продленной грудной эпидуральной анальгезии при радикальных операциях по поводу рака прямой кишки внедрены для практического применения в отделении анестезиологии и реанимации, торако-абдоминальном отделении Томского НИИ онкологии и отделении анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Кемеровский областной онкологический диспансер».

Апробация работы

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на заседаниях Координационной комиссии и Ученого совета Томского НИИ онкологии (2012-14 г.г.), Томского областного общества онкологов (2013-14 г.г.), на VIII региональной конференции молодых ученых им. академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии» (г. Томск, апрель 2013 г.), на III Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии и онкологии» (г. Томск, ноябрь 2014 г.), на Межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики и лечения колоректального рака» (г. Кемерово, март 2015 г.), на Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии», проведенной в рамках II Форума молодых ученых U-NOVUS (г. Томск, май 2015 г.).

Личный вклад автора

Анализ литературы по теме диссертации, разработка протокола исследования и набора клинического материала. Непосредственное участие в анестезиологическом обеспечении выполненных операций и ведении раннего периоперационного периода.

Статистическая обработка и интерпретация научных результатов. Подготовка научных публикаций и оформление диссертационной работы.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 5 рисунками. Библиографический указатель содержит 236 источников, из них 119 отечественных и 117 зарубежных авторов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, отражающих основные положения проведенного исследования, из них 3 журнальных статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, и 8 тезисных работ в материалах региональных, всероссийских и международных съездов и конференций.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

В исследование включены 65 больных с морфологически подтвержденным резектабельным раком прямой кишки II–III стадий ($T_{2-4}N_{0-2}M_0$). В соответствии с задачами исследования больные были распределены на две группы в зависимости от способа анестезиологического пособия, использованного при проведении радикального оперативного вмешательства. Независимо от объема хирургического вмешательства во всех случаях считалось принципиальным выполнение аорто-подвздошной лимфодиссекции. Формирование сравниваемых групп проводилось проспективно, методом «случай-контроль». Больные получали комбинированное и хирургическое лечение на базе торако-абдоминального отделения Томского НИИ онкологии и отделения абдоминальной хирургии ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Кемерово в период с 2012 по 2014 гг. В плане комбинированного лечения проводилась неoadьювантная лучевая терапия по радикальной программе до суммарной очаговой дозы 40-54,1 Гр, с выполнением радикальной операции через 6 недель после завершения облучения.

I (основную) группу составил 31 пациент раком прямой кишки, которым анестезиологическое пособие при выполнении хирургического этапа лечения проведено с использованием ингаляционного анестетика севофлюрана в сочетании с фентанилом и грудной эпидуральной анальгезией.

Во II (контрольную) группу были включены 34 пациента РПК, которым радикальное оперативное вмешательство выполнено в условиях общей комбинированной анестезии севофлюраном в сочетании с фентанилом.

Большинство больных, оперированных по поводу рака прямой кишки, находились в возрастном диапазоне от 50 до 69 лет. В обеих группах преобладали лица мужского пола – 70,9% и 55,9% соответственно. Выявлено, что большинство пациентов имели IIВ-IIIВ стадию. В обеих группах чаще всего диагностировалась поражение нижнеампулярного отдела прямой кишки – в 14 (45,2%) и 16 (47,1%) случаях соответственно.

Всем больным было проведено радикальное хирургическое вмешательство. Объемы выполняемых операций зависели от локализации и распространенности опухолевого процесса. В большинстве случаев выполнялись сфинктерсохраняющие вмешательства в объеме передней, в том числе «низкой» передней, резекции прямой

кишки с наложением аппаратного ректо-толстокишечного анастомоза и «защитой» сформированного соустья превентивной колостомой (чаще всего применялась методика создания трансверзостомы) – у 22 (70,9%) и 24 (70,6%) больных соответственно. Сфинктеруносящие операции в основной и контрольной группах выполнены в 6 (19,4%) и 7 (20,6%) случаях соответственно.

Группы больных РПК, включенных в исследование по полу, возрасту, распространенности и локализации опухолевого процесса, объему выполненных операций и связанной с ней кровопотерей, характеру и продолжительности хирургического вмешательства, а также наличию сопутствующей патологии, степени риска и длительности общей анестезии, были репрезентативны. Выявленные различия между группами по некоторым перечисленным характеристикам не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$).

Для оценки состояния стресс-реализующей системы и профиля цитокинов в зависимости от способа анестезиологического обеспечения периоперационного периода, у больных сравниваемых групп исследовались следующие показатели: кортизол, соматотропный гормон (СТГ), инсулин, пролактин, уровень гликемии. Забор крови осуществляли из катетеризованной магистральной вены для оценки уровня гормонов и цитокинов в сыворотке крови производили в следующие контрольные точки: накануне вмешательства (фон), во время (на наиболее травматичном этапе – мобилизация макропрепарата) и по окончании операции (ушивание лапаротомной раны), а также на 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода.

Метод определения цитокинов основан на трехстадийном «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моно- и поликлональных антител к ИЛ-1 β , -6, -8, -10, ФНО- α . Концентрации цитокинов (ИЛ-1 β , -6, -8, -10, ФНО- α), С-реактивного белка (СРБ), кортизола и пролактина определяли с помощью иммуноферментных наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск (Международные сертификаты ISO 9001 и ISO 13485). Уровень соматотропного гормона (СТГ) определяли с помощью иммуноферментного набора ООО «ХЕМА» (г. Москва), инсулина – с помощью набора «Insulin ELISA» (DRG, Germany).

Обработка биологического материала производилась в лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии клиник Томского НИИ онкологии.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы STATISTICA 6.0. Для описания были использованы: Me (медиана), LQ (25 процентиль), UQ (75 процентиль.) Достоверность различий изучаемых данных проверяли при помощи непараметрических критериев U-критерия Манна-Уитни (попарные сравнения независимых совокупностей показателей), W-критерия Уилкоксона (попарные сравнения зависимых совокупностей показателей) и анализа повторных измерений Фридмана (аналог дисперсионного анализа повторных измерений). Достоверность различий распределений признаков оценивали с помощью критерия согласия χ^2 . Различия величин считали достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе показателей гемодинамики у больных основной группы на этапах оперативного вмешательства установлено, что во время индукции в анестезию происходит повышение показателей АДс, АДд и сАД на 3,3 %, 1,5% и 1,7% соответственно по сравнению с исходными значениями, однако значимых различий не отмечалось ($p > 0,05$). Далее на этапе мобилизации прямой кишки отмечено значимое снижение этих показателей относительно предыдущего этапа: на 12,5%, 10,7%, и 7,3% соответственно ($p < 0,05$). Также зарегистрировано значимое снижение АДс, АДд, сАД в сравнении с исходными данными. К окончанию оперативного вмешательства

зафиксировано следующее изменение показателей по сравнению с этапом мобилизации макропрепарата: уровень АДс повысился на 9,0% ($p < 0,05$), АДд – на 2,8%, сАД – на 3,4%; ЧСС уменьшилась на 6,4% ($p < 0,05$).

Помимо уровня АД, важным маркером адекватности анестезиологического пособия является динамика ЧСС. При оценке этого показателя в основной группе наблюдались следующие значимые изменения. На этапе мобилизации прямой кишки зарегистрировано увеличение ЧСС на 3,6% относительно исходных значений ($p < 0,05$). Кроме того, на момент окончания операции ЧСС значительно снизилась на 6,4% по сравнению предыдущей контрольной отметкой.

В контрольной группе, у больных, получавших ингаляционную анестезию севофлюраном с внутривенным введением фентанила отмечено значимое уменьшение показателей АДс, АДд, сАД на этапе начала операции в сравнении с исходными данными – на 16,5%, 19,4%, и 12,9 % соответственно ($p < 0,05$). Напротив, на этапе мобилизации прямой кишки наблюдается достоверное повышение этих значений, как по сравнению с предыдущим этапом – на 28,7%, 35,5%, и 33,3% соответственно, так и с исходными показателями – на 7,5%, 10,6% и 16,6% ($p < 0,05$). К этапу завершения операции наблюдалось достоверное снижение показателей АДс на 19,6%, АДд – на 24,4%, сАД – на 11,7% относительно предыдущей контрольной точки и АДс – на 13,5%, АДд – на 16,1%, относительно исходных данных ($p < 0,05$).

Кроме того, в контрольной группе отмечена следующая динамика частоты сердечных сокращений. На этапе выполнения лапаротомии происходит увеличение ЧСС на 7,5% ($p < 0,05$); мобилизация макропрепарата – увеличение ЧСС на 7,5% по сравнению с предыдущим этапом операции ($p < 0,05$). На момент окончания операции отмечено значимое снижение уровня ЧСС на 9,5% относительно предыдущего этапа ($p < 0,05$).

Исходные показатели систолического АД в сравниваемых группах не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$) (рис. 1). Однако, в дальнейшем изменения этого показателя в основной и контрольной группах имели разнонаправленную динамику. На этапе «начало операции» уровень АДс в контрольной группе больных равнялся $108,6 \pm 1,77$ мм рт. ст., что на 20,3% ниже, чем в основной группе – $137,0 \pm 1,97$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Умеренный подъем уровня АДс в основной группе свидетельствует о хороших компенсаторных возможностях гемодинамики и небольшом диапазоне симпатической блокады. Наиболее травматичный этап радикальной операции (мобилизация прямой кишки) коренным образом менял картину гемодинамики. Уровень АДс в контрольной группе резко возрастал – $139,8 \pm 1,24$ мм рт. ст., что мы связываем с недостаточной анальгетической способностью болюсно введенного фентанила, в то время как в основной группе этот показатель остается более стабильным и даже демонстрирует некоторую склонность к снижению – $119,9 \pm 1,89$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Выявленное относительное снижение артериального давления в основной группе носит умеренный характер и не приближается к нижним границам нормы (рис. 1). Полученные данные дают основание утверждать, что увеличение скорости введения смеси нарпина, фентанила и адреналина в перидуральное пространство на данном этапе операции позволяет дополнительно заблокировать дерматомы, иннервирующие область вмешательства.

К моменту окончания операции в основной группе отмечается стабильное состояние гемодинамики, поскольку значение показателей АДс вернулись к начальному уровню (рис. 1). Это связано с тем, что после снижения скорости введения анальгетической смеси до 6 мл/час симпатический блок отдельных дерматомов уменьшается и симпатическая регуляция остается адекватной. В контрольной группе при завершении вмешательства подобной картины не отмечено.

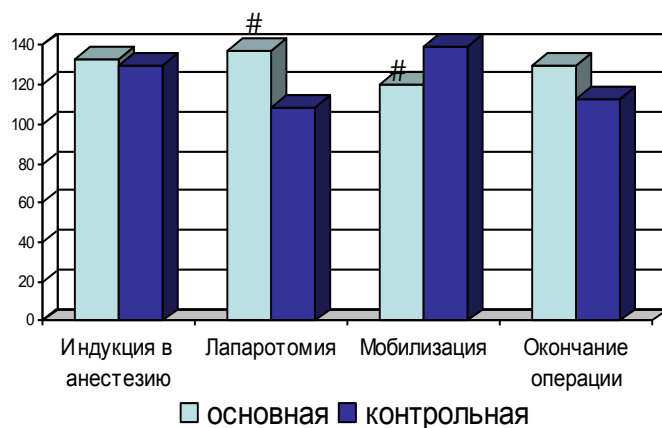


Рисунок 1 – Динамика систолического артериального давления (АДс) в зависимости от вида анестезии. Примечание: # – различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе показателей диастолического артериального давления в зависимости от выбранной методики анестезии в обеих группах наблюдается аналогичное изменение уровня АДд на всех этапах радикального хирургического вмешательства, что также характеризует состояние гемодинамики при комбинированной мультимодальной анестезии как более стабильное по сравнению с контрольной группой (рис. 2).

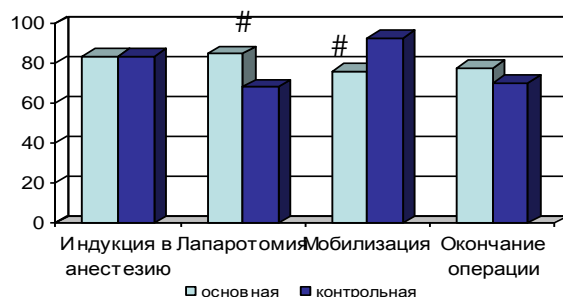


Рисунок 2 – Динамика диастолического артериального давления (АДд) в зависимости от вида анестезии. Примечание: # – различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

При оценке уровня показателей среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений в сравниваемых группах установлено, что в контрольной группе тенденция к гипотонии на этапе начала операции сопровождается снижением САД и рефлекторным повышением ЧСС – $80,7 \pm 1,62$ мм рт. ст. и $86,2 \pm 1,05$ уд/мин соответственно. Данное обстоятельство вызвано избыточной кардиодепрессией на фоне болюсного введения фентанила и ингаляции севофлюрана, что у части больных потребовало дополнительного назначения вазоактивных препаратов.

При выполнении наиболее травматичного этапа операции (удаление регионарных лимфоузлов, выделение препарата) отмечалась избыточная активация симпатoadренальной системы вследствие недостаточного уровня аналгезии на этом

этапе. Во всех случаях в контрольной группе больных это потребовало дополнительного введения фентанила. На этом этапе операции значения, и сАД (рис. 3), и ЧСС (рис. 4) в группе контроля – $107,6 \pm 1,11$ мм рт. ст. и $87,2 \pm 0,59$ уд/мин значительно выше аналогичных показателей в основной группе – $88,6 \pm 1,02$ мм рт. ст. и $84,7 \pm 0,81$ уд/мин соответственно ($p < 0,05$), что характеризует вариант комбинированной мультимодальной анестезии как более предпочтительный.

Таким образом, представленная методика анестезии с грудной эпидуральной анальгезией позволяет адекватно обеспечить антиноцицептивную защиту при прогнозируемом расширении зоны оперативного вмешательства, что происходит при выполнении расширенных операций на прямой кишке.

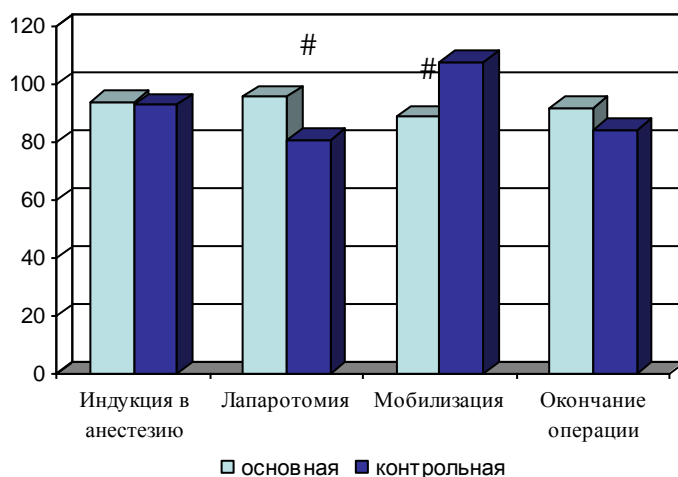


Рисунок 3 – Динамика сАД в сравниваемых группах. Примечание: # – различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

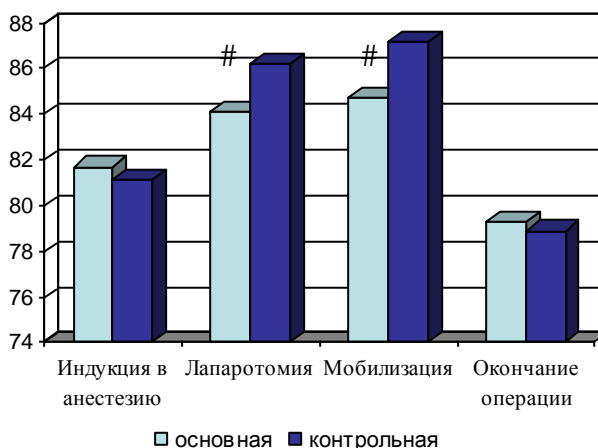


Рисунок 4 – Динамика ЧСС в сравниваемых группах. Примечание: # – различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

Обсуждая тезис о более стабильных показателях артериального давления в основной группе больных, следует сделать акцент на способе введения местного анестетика в перидуральное пространство, и на составе вводимой смеси. Н. Breivik и G. Niemi была разработана трехкомпонентная смесь, каждый элемент которой обладает собственной анальгетической активностью:

- фентанил – подавляет передачу болевых импульсов в задних рогах спинного мозга на уровне пре- и постсинаптических опиоидных рецепторов;
- адреналин – подавляет передачу болевых импульсов в задних рогах спинного мозга на уровне пре- и постсинаптических α_2 -адренорецепторов;
- ропивакаин (бупивакаин) в низких концентрациях – блокирует натриевые каналы, нарушая передачу возбуждения в синапсах задних рогах спинного мозга.

В соответствии с концепцией мультимодальной анестезии малые дозы местного анестетика (ропивакаина), опиоида (фентанила), и α_2 -агониста обеспечивают максимальное обезболивание при минимуме побочных эффектов. Продленная инфузия позволяет поддерживать постоянный объем препаратов в эпидуральном пространстве, что исключает «волнообразное» течение анестезии.

По данным литературы известно, что влияние на SpO₂ могут оказывать разная степень выраженности моторной блокады при применении того или иного миорелаксанта, а также способ его введения и синхронизация с ИВЛ. Кроме того, исследование данного параметра представляет определенный интерес, поскольку он отражает состояние микроциркуляции и позволяет косвенно судить об эффективности ноцицептивной защиты. Учитывая то обстоятельство, что всем больным проведена ИВЛ в режиме IPPV по полузакрытому дыхательному контуру со схожими параметрами, можно предположить, что изменения SpO₂ в большей степени будут зависеть от особенностей обеспечения оперативного вмешательства, поскольку другие значимые факторы, влияющие на уровень насыщения кислородом гемоглобина (исходное состояние пациента, наличие сопутствующей патологии) в сравниваемых группах не имели статистических значимых различий.

Установлено, что в основной группе наблюдается статистически значимое увеличение SpO₂, по сравнению с исходным значением, ко 2-му и 3-му этапам операции на 0,9% и 2,5% (p<0,05). Далее, к окончанию оперативного лечения уровень SpO₂ немного снижается, но, по-прежнему сохраняется значимое превышение дооперационного показателя (табл. 1). В контрольной группе значимое превышение исходного уровня SpO₂ наблюдается лишь на этапе окончания операции.

Таблица 1 – Сравнительная динамика насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови в сравниваемых группах

Группы больных	Этапы периоперационного периода			
	До операции	Индукция в анестезию	Мобилизация	Конец операции
I (основная) группа (n=31)	96,0±1,11	97,7±0,15* **	98,5±0,06* **	98,0±0,1* **
II (контрольная) группа (n=34)	96,1±1,09	96,4±0,12	96,6±0,11	97,5±0,11*

Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с исходными показателями до операции (p<0,05); ** – различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

При сравнении уровня SpO₂ в зависимости от способа анестезиологического пособия выявлено, что в основной группе наблюдается увеличение сатурации кислорода в момент выполнения наиболее травматичного этапа операции – мобилизации макропрепарата. Это обстоятельство свидетельствует об адекватной гемодинамике и отсутствии ноцицептивного влияния на ее регуляцию. В группе контроля, в этот же период выполнения операции, напротив, уровень насыщения артериальной крови кислородом значимо ниже, чем в основной группе – 96,6 ± 0,11% и

98,5 ± 0,06% соответственно ($p < 0,05$). Подобные результаты свидетельствуют о незначительном вазоспазме, как следствие избыточной активности симпатoadреналовой системы. Кроме того, подобная закономерность прослеживается и между показателями SpO₂ в сравниваемых группах на 2-м и 4-м этапах периоперационного периода (табл. 1).

Проведенный анализ позволяет заключить, что используемая в основной группе больных методика комбинированной мультимодальной анестезии по G. Niemi, H. Breivik в большей степени стабилизирует гемодинамику и поддерживает оптимальный уровень микроциркуляции при радикальных операциях по поводу рака прямой кишки.

Динамика показателей гормонов стресс-реализующей системы у больных, оперированных по поводу рака прямой кишки, в зависимости от метода анестезии

Влияние методики анестезиологического обеспечения на эндокринные и метаболические показатели оценивали, определяя уровень гормонов стресс-реализующей системы (кортизол, инсулин, СТГ, пролактин) в сыворотке крови в периоперационном периоде (табл. 2). Наиболее наглядно преимущество периоперационной анестезии на основе грудной эпидуральной аналгезии проявляется при анализе динамики уровня кортизола. Его значения в основной группе больных незначительно повышалось во время операции, на этапе мобилизации макропрепарата, по сравнению с фоновым уровнем, оставаясь значений физиологической нормы, равной 140-640 нмоль/л, в течение всего анализируемого периода (табл. 2). В контрольной группе на этом же, наиболее травматичном этапе операции уровень кортизола резко возрастал до 1402 (1240-1603) нмоль/л, что было значимо выше показателей как до начала лечения – 811 (589-1089) нмоль/л ($p < 0,001$), так и аналогичных значений в I (основной) группе – 689 (587-821) нмоль/л ($p < 0,001$) (табл. 2).

При оценке других показателей гормонального статуса установлено, что концентрация СТГ резко возрастала до уровня верхней границы нормы – 10,1 (5,2-16,6) мМЕ/мл ($p < 0,001$), что сопровождалось критически низким значением инсулина сыворотки крови – 1,5 (1,2-2,0) МЕ/мл. В основной группе аналогичные показатели равнялись 1,6 мМЕ/мл (1,0-2,2) ($p < 0,001$) и 6,2 МЕ/мл (3,8-9,2) ($p < 0,001$) соответственно. Указанная тенденция у больных РПК контрольной группы сохранялась в дальнейшем, что на фоне умеренного роста уровня экспрессии провоспалительных цитокинов (данные о изменениях цитокинового профиля будут представлены ниже) указывает на выраженное напряжение адаптационно-метаболических реакций с развитием стресса и означает переход метаболизма на катаболический путь. В итоге стресс-реакция в группе контроля начинала разрешаться лишь на 3-и сут послеоперационного периода, что подтверждалось нормализацией уровня кортизола до 480 (312-618) нмоль/л и повышением концентрации инсулина в сыворотке крови до 3,8 (1,9-6,5) МЕ/мл.

Интересные данные получены при оценке периоперационной динамики уровня пролактина (табл. 2). Оказалось, что направленность изменений его показателей совпадает на этапах непосредственного выполнения оперативного вмешательства, что, в целом отражает идентичность степени хирургической агрессии в сравниваемых группах. Однако в дальнейшем, при анализе уровня пролактина в послеоперационном периоде (на 1-е и 3-и сутки после вмешательства) в основной группе наблюдается значимое снижение этого гормона (5,9 нг/мл и 6,3 нг/мл соответственно), как по сравнению с исходными значениями, так и с показателями в контрольной группе. Причем, в контрольной группе значения пролактина в ближайшем послеоперационном периоде сохраняются на уровне фоновых показателей – 14,9 нг/мл против 15,9 нг/мл и

Таблица 2 – Динамика изменений уровня гормонов стресс-реализующей системы в периоперационном периоде в зависимости от методики анестезии (Ме (Q1-Qu), p)

Показатели	Фон (до операции)		Во время операции		В конце операции		1-е сутки после операции		3-и сутки после операции	
	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.
Инсулин, мкМЕ/мл	8,6 (5,1-12,6)	2,5 (1,6-4,0)	6,2* (3,8-9,2)	1,5 (1,2-2,0)	7,99* (5,5-11,5)	2,1 (1,7-6,2)	17,2* ** (11,8-26,5)	7,4 (2,5-11,1)	24,7* ** (20,2-28,1)	3,8 (1,9- 6,5)
СТГ, мМЕ/л	3,1 (1,6-4,4)	1,4 (0,6-3,1)	1,6* (1,0-2,2)	10,1* (5,2-16,6)	13,1* ** (5,1-22,6)	4,5 (1,4-4,5)	8,3* ** (5,2-12,3)	1,3 (0,7-4,2)	6,7* (1,3-25,9)	1,4 (0,6-3,5)
Кортизол, нмоль/л	393 (304-457)	811 (589-1089)	689* ** (587-821)	1402** (1240- 1603)	764* ** (769-849)	849 (637-1265)	338* (282-447)	575 (504-691)	564 (349-754)	480 (312-618)
Пролактин, нг/мл	25,7 (4,9-76,3)	14,9 (0-57,5)	39,2** (10,9-96,7)	59,5** (6,6-109,8)	31,9** (12,9-99,1)	49,6** (7,9-106,1)	5,9* ** (0-22,9)	15,9 (0-68,9)	6,3* ** (0-39,4)	17,4 (3,2-46,3)

Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$); ** – различия статистически значимые по сравнению с дооперационными показателями ($p < 0,01$).

17,4 нг/мл соответственно. Считается, что пролактин принимает участие в иммунных реакциях. Его секреция иммунокомпетентными клетками увеличивается при активации иммунитета, воспалительных процессах, инфекциях. Таким образом, отсутствие снижения уровня пролактина в контрольной группе может свидетельствовать о большем напряжении системы иммунитета у этих больных и коррелировать с клинически менее благоприятным течением ближайшего послеоперационного периода.

Оценка уровня глюкозы сыворотки крови в зависимости от способа анестезиологического пособия в сравниваемых группах

Функционально с уровнем кортизола и инсулина в сыворотке крови связаны колебания показателей глюкозы. Для более адекватной оценки изменений этих гормонов стресс-реализующей системы нами проведен анализ динамики показателей глюкозы в сыворотке крови в зависимости от способа анестезиологического пособия.

Оказалось, что в основной группе больных не зарегистрировано значимых изменений уровня глюкозы по сравнению с исходными значениями, как непосредственно во время выполнения операции, так и в ближайшем послеоперационном периоде (табл. 3). Напротив, в контрольной группе больных в процессе операции наблюдалось значимое увеличение уровня гликемии на момент индукции – до $6,7 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,05$) как по сравнению с исходными значениями этого маркера, так и относительно его показателей в основной группе ($p < 0,05$). Кроме того, при болюсном введении анестетика анализируемые показатели продолжали нарастать и превышали верхнюю границу физиологической нормы – $8,2 \pm 0,10$ ммоль/л (табл. 3). В послеоперационном периоде, в контрольной группе уровень глюкозы сыворотки крови закономерно снижался, но, в целом, сохранялась относительная гипергликемия – $6,9 \pm 0,09$ ммоль/л и $6,1 \pm 0,09$ ммоль/л, что, по-прежнему, значимо превышало фоновый уровень и аналогичные показатели в основной группе ($p < 0,05$).

Таблица 3 – Динамика показателей глюкозы сыворотки крови в сравниваемых группах

Группы больных	Этапы периоперационного периода				
	Фон (до операции)	Во время операции	В конце операции	1-е сутки после операции	3-и сутки после операции
I (основная) группа (n=31)	$5,7 \pm 0,11$	$5,0 \pm 0,13^{**}$	$5,1 \pm 0,13^{**}$	$5,7 \pm 0,11^{**}$	$5,6 \pm 0,10^{**}$
II (контрольная) группа (n=34)	$5,5 \pm 0,07$	$6,7 \pm 0,11^*$	$8,2 \pm 0,10^*$	$6,9 \pm 0,09^*$	$6,1 \pm 0,09^*$

Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с исходными показателями до операции ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Оценка состояния системы воспалительного ответа в периоперационном периоде в зависимости от метода анестезии

Динамика уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сравниваемых группах

При дисперсионном анализе уровня провоспалительных (ИЛ-1 β , -6, -8) и

противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ФНО- α) в различные сроки периоперационного периода в зависимости от методики анестезиологического пособия установлено, что до операции их значения у больных сравниваемых групп были одинаковыми, за исключением ИЛ-6 (табл. 4). Его уровень был незначимо выше в основной группе – 5,6 (2,3-10,5) пг/мл по сравнению с контрольной – 2,7 (1,8-4,6) пг/мл ($p>0,05$). Поскольку всем больным в основной группе проводилась предоперационная лучевая терапия, мы связываем этот феномен с постлучевыми изменениями в зоне оперативного вмешательства.

На начальных этапах периоперационного периода (мобилизация макропрепарата и ушивание лапаротомной раны) в обеих группах отмечалась разнонаправленная динамика этих показателей. Причем в I (основной) группе наиболее выраженные изменения отмечены со стороны уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6, который был значимо выше ($p<0,01$) как в сравнении с дооперационным уровнем, так и по отношению к аналогичным показателям в контрольной группе (табл. 4). В дальнейшем, на 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода, у больных основной группы, получавших продленную эпидуральную аналгезию, наблюдается плавное снижение уровня ИЛ-6, тогда как в контрольной группе наблюдается обратная направленность изменений его профиля, значения данного цитокина монотонно нарастают – с 4,4 (1,9-4,9) пг/мл (на этапе мобилизации) до 23,9 (16,7-34,7) пг/мл (на 1-е сутки после операции).

Изменения экспрессии ИЛ-8 демонстрируют обратную зависимость, в основной группе он значимо снижается по сравнению с фоновыми показателями – с 20,4 (12,7-24,1) пг/мл до 6,5 (3,6-12,9) пг/мл ($p<0,01$), сохраняясь примерно на одном уровне в течение всего анализируемого периода. При этом в основной группе, в каждой контрольной точке периоперационного периода уровень ИЛ-8 был значимо ниже, чем в группе сравнения ($p<0,01$). Выявленные изменения уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, -8 могут свидетельствовать о более высокой степени выраженности воспалительных реакций у больных контрольной группы, не получавших мультимодальную анестезию с грудной эпидуральной аналгезией.

При анализе динамики уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (табл. 4) определяется четкая тенденция увеличения продукции данного маркера на всех этапах интраоперационного периода в основной группе, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию на возрастание уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и -8. Кроме того, после резкого возрастания концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови, зафиксированного у больных основной группы на этапах мобилизации опухоли – 10,3 (4,5-19,3) пг/мл и окончания операции – 24,9 (7,5-23,8) пг/мл, в дальнейшем наблюдается его неуклонное снижение до уровня 7,9 (5,8-13,3) пг/мл, определяемого на 3-и сутки после операции. Напротив, в контрольной группе в течение всего периоперационного периода отмечается стойкое снижение значений ИЛ-10, за исключением показателей на 3-и сутки после вмешательства – 12,6 (4,7-20,5) пг/мл ($p<0,001$).

Выявленные изменения могут свидетельствовать о чрезмерном напряжении адаптационных систем гомеостаза у оперированных больных в группе контроля. Известно, что этот временной отрезок является наиболее критичным этапом периоперационного периода, обычно при неблагоприятном течении к 3-м суткам реализуются гнойно-воспалительные послеоперационные осложнения.

Таблица 4 –Динамика изменений уровня цитокинов в зависимости от методики анестезии (Ме (Q1-Qu), p)

Показатели	Фон (до операции)		Во время операции		В конце операции		1-е сутки после операции		3-и сутки после операции	
	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.
ИЛ-1 β , пг/мл	1,8 (1,03-2,6)	1,9 (0,7-0,9)	1,8* (1,2-2,1)	0,7 (0,5-0,8)	1,9* (1,3-2,3)	0,8 (0,6-1,1)	2,2 (1,5-2,3)	1,9 (0,6-2,3)	1,6* (1,3-2,1)	0,89 (0,7-1,0)
ИЛ-6, пг/мл	5,6 (2,3-10,5)	2,7 (1,8-4,6)	16,0* ** (10,5-25,5)	4,4 (1,9-4,9)	33,7* ** (18,1-46,4)	23,7 (12,1-36,4)	22,3* ** (12,9-32,1)	23,9** (16,7-34,7)	29,0* ** (16,8-38,9)	17,7** (8,2-23,3)
ИЛ-8, пг/мл	20,4 (12,7-24,1)	25,4 (16,0-50,1)	6,5* (3,6-12,9)	17,9 (9,0-28,1)	7,6* (3,5-15,4)	13,3 (7,8-20,3)	7,5* ** (6,5-10,0)	20,1 (12,2-30,5)	7,9* ** (5,8-13,3)	12,6** (4,7-20,5)
ИЛ-10, пг/мл	3,6 (2,6-4,4)	2,1 (1,8-2,8)	10,3* (4,5-19,3)	1,9 (1,7-2,9)	24,9* ** (7,5-32,8)	5,6 (3,5-17,5)	11,6* ** (7,9-13,4)	3,9 (2,5-4,5)	7,9* ** (5,8-13,3)	12,6** (4,7-20,5)
ФНО- α , пг/мл	1,8 (1,6-2,6)	1,5 (1,4-1,6)	1,5 (1,2-1,7)	1,1 (0,9-1,7)	1,6* (1,0-2,2)	1,2 (0,9-2,0)	1,8 (1,6-2,1)	1,72 (1,5-2,8)	1,7* (1,1-2,0)	2,8** (2,1-3,3)

Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$); ** – различия статистически значимые по сравнению с дооперационными показателями ($p < 0,01$).

Динамика уровня С-реактивного белка в сравниваемых группах

При изучении особенностей течения послеоперационного периода у больных РПК, крайне интересным представляется оценка изменений другого важного маркера воспаления и повреждения тканей – С-реактивного белка. Известно, что при хирургических операциях концентрация СРБ может возрастать в первые 6–8 часов до 40–100 мг/л. Высокая уровень СРБ в течение 4–6 дней после оперативного вмешательства указывает на развитие послеоперационных осложнений. Кроме того, колебания концентрации С-реактивного белка тесно связаны с изменения в системе цитокинов.

При анализе полученных данных в сравниваемых группах обращает на себя внимание практически пятикратное превышение уровня СРБ в основной группе ($53,27 \pm 12,42$ мг/мл) по сравнению с группой контроля – $11,91 \pm 1,96$ мг/мл ($p < 0,05$) (табл. 5). Это мы связываем, также как при интерпретации более высокого уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 в основной группе больных, с постлучевыми изменениями в параректальной клетчатке. Несмотря на наличие этого относительно неблагоприятного фактора, он не отразился на дальнейшем течении периоперационного периода. Действительно, на этапах непосредственного выполнения хирургических манипуляции в основной группе наблюдалось значимое снижение уровня СРБ по сравнению с исходными значениями – до $15,1 \pm 5,1$ мг/мл (2-й этап) и $17,2 \pm 5,54$ мг/мл (3-й этап) соответственно (табл. 5).

Таблица 5 – Динамика периоперационных показателей С-реактивного белка в сравниваемых группах

Группы больных	Этапы периоперационного периода				
	Фон (до операции)	Во время операции	В конце операции	1-е сутки после операции	3-и сутки после операции
I (основная) группа (n=31)	$53,27 \pm 12,42^{**}$	$15,1 \pm 5,1^*$	$17,2 \pm 5,54^*$	$13,46 \pm 4,49^* **$	$4,54 \pm 1,57^*$
II (контрольная) группа (n=34)	$11,91 \pm 1,96$	$11,81 \pm 2,05$	$11,4 \pm 1,1$	$4,8 \pm 1,07^*$	$4,74 \pm 1,43^*$

Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с исходными показателями до операции ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Выявленные изменения следует связать с хирургическим удалением макропрепарата, который являлся источником напряжения системы острого воспалительного ответа. В дальнейшем, в основной группе наблюдается значимое, более чем в 3,5 раза, снижение уровня С-реактивного белка, который к 3-м суткам (5-й этап мониторинга) послеоперационного периода сравнивается со значениями этого маркера в контрольной группе – $4,54 \pm 1,57$ мг/мл и $4,74 \pm 1,43$ мг/мл соответственно ($p > 0,05$). Следует отметить, что в контрольной группе тенденция по снижению уровня СРБ имеют аналогичную направленность (табл. 5), что, в целом, отражает нормальное течение репаративных процессов в операционной ране.

Особенности течения периоперационного периода, частота и характер послеоперационных осложнений в сравниваемых группах

В предыдущем разделе исследования на основании анализа динамики уровня

цитокинов и гормонов стресс-реализующей системы в периоперационном периоде показана большая эффективность методики мультимодальной анестезии на основе грудной эпидуральной анальгезии при хирургическом лечении больных раком прямой кишки. Полученные лабораторные данные коррелируют с клиническими результатами.

На этапах пробуждения и ближайшего послеоперационного периода нами также был выявлен ряд клинических особенностей в зависимости от способа использованного анестезиологического обеспечения (табл. 6). Время пробуждения и экстубации (7-8 минуты) в основной группе больных значимо отличалось по сравнению с контрольной группой: пробуждение – 11-12 минуты, экстубация – в среднем к исходу 12-й минуты. Также значимые различия зафиксированы при оценке правильности выполнения пальценосовой пробы: в основной группе больные смогли выполнить тест уже на 10-11 минутах, тогда как в контрольной это становилось возможным лишь к исходу на 25-й минуты ($p < 0,05$). Полученные результаты обусловлены снижением потребности в фентаниле во время наркоза в основной группе, которая, в среднем, была на 28,1% ниже, чем в контрольной группе – 0,92 мкг и 1,28 мкг соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 6 – Клинические особенности течения анестезиологического пособия у больных РПК в сравниваемых группах

Показатели	I (основная) группа (n=31)	II (контрольная) группа (n=34)
Длительность восстановления сознания после операции, мин	7,5 ± 0,23*	11,5 ± 0,27
Длительность восстановления спонтанного дыхания – экстубации, мин	8,0 ± 0,33*	12,6 ± 0,65
Выполнение пальценосовой пробы, мин	10,6 ± 0,41*	24,5 ± 0,82

Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Помимо скорости восстановления сознания и самостоятельного дыхания, немаловажное значение имеет и субъективное ощущение пациентов при выходе из анестезии. В основной группе лишь в 3 (9,6%) случаях отмечался легкий озноб, который полностью купировался в течение ближайшего часа дополнительным укрыванием и согреванием, в 2 (6,6%) наблюдениях – тошнота легкой степени, не требовавшая медикаментозной коррекции. Явлений постнаркозной депрессии дыхания, выраженной седации не наблюдалось. В контрольной группе в эти же сроки после тошнота отмечалась у 4 (11,8%), озноб – у 7 (20,8%), выраженная седация – у 5 (14,7%) пациентов.

Оценку выраженности послеоперационного болевого синдрома и адекватности обезболивания в сравниваемых группах проводили по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Было установлено, что в основной группе, в связи с имевшейся продленной эпидуральной анальгезией, болевой синдром большинство больных существенно не беспокоил, по шкале ВАШ боль слабой интенсивности отметили 9 (29,0%), умеренной интенсивности – 20 (64,5%) пациентов. Напротив, в контрольной группе боль отметили все пациенты (n=34), при этом большинство из них интерпретировали свои жалобы как болевой синдром умеренной интенсивности – 30 (88,2%), и лишь 4 (11,8%) больных как боль слабой интенсивности.

В ближайшем послеоперационном периоде в основной группе анальгезию осуществляли непрерывным, введением в эпидуральное пространство раствора наропина, фентанила и адреналина со скоростью 3-7 мл/час. Инфузия указанных

препаратов контролировалась пациентом с помощью эпидуральных одноразовых помп, емкостью 275 мл, фирмы Vogt Medical с болюсным модулем (2 мл/15 мин). Скорость введения смеси (3-7 мл/час) в каждом конкретном случае подбиралась индивидуально. Эпидуральная анальгезия проводилась максимум до 3-5 суток по показаниям. Во всех случаях дополнительных инъекций наркотических анальгетиков не требовалось.

В контрольной группе ближайшем послеоперационном периоде обезболивание проводилось с помощью наркотических и ненаркотических анальгетиков. Обычно назначался 2% р-р промедола в дозе 1 мл внутримышечно при жалобах на болевые ощущения и кетонал в разовой дозе 100 мг, внутримышечно 3 раза в сутки. Сроки послеоперационной анальгезии – до 5-6 суток.

Кроме того, в основной группе наблюдалось более благоприятное течение ближайшего послеоперационного периода. В частности, не было явлений пареза кишечника, который, по данным литературы, часто возникает при подобных хирургических вмешательствах. Напротив, отмечено более быстрое восстановление перистальтической деятельности кишечной трубки, что позволило сократить сроки пребывания больных в отделении реанимации и раньше начать энтеральное питание. В итоге, пациенты основной группы до перевода в профильное отделение, в среднем, находились в палате интенсивной терапии в течение 1,8 дня, в то время как больные контрольной группы – 3,7 суток после операции ($p < 0,05$).

Количество послеоперационных осложнений в сравниваемых группах значимо не отличалось. В I (основной) группе послеоперационные осложнения возникли у 5 (16,1%) пациентов, во II (контрольной) – у 7 (20,6%) больных ($p > 0,05$) (табл. 7).

Таблица 7 – Частота и структура послеоперационных осложнений в сравниваемых группах

Вид осложнений	I (основная группа (n=31))	II (контрольная группа (n=34))
Несостоятельность ректо-толстокишечного/колоанального анастомоза. Абсцесс малого таза	1 (3,2%)*	2 (5,9%)
Эвентрация	1 (3,2%)	-
Урологические осложнения (гипо-, атония мочевого пузыря)	3 (9,7%)	-
Постгеморрагическая анемия	-	2 (5,9%)
Послеоперационный психоз	-	2 (5,9%)
Венозный тромбоз	-	1 (4,2%)
Всего больных с осложнениями	5 (16,1%)	7 (20,6%)

Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

Характер послеоперационных осложнений в сравниваемых группах существенно отличался. В основной группе у больных преобладали урологические расстройства, которые наблюдались в 3 (9,7%) случаях, что может быть связано с постлучевыми изменениями мочевого пузыря. Тогда как в контрольной группе чаще возникали гнойно-септические и постгеморрагические послеоперационные осложнения – у 2 (5,9%) и 2 (5,9%) больных соответственно (табл. 7). С точки зрения оценки эффективности анестезиологического пособия, следует отметить, что в контрольной группе в 2 (5,9%) случаях наблюдались явления послеоперационного психоза, тогда как в основной группе подобных осложнений не зафиксировано.

Таким образом, методика анестезии в основной группе обеспечивает более адекватную антиноцицептивную, нейровегетативную и противовоспалительную защиту на всех этапах радикальных операций по поводу рака прямой кишки. Мультиmodalная анестезия на основе периоперационной инфузионной грудной эпидуральной анальгезии обеспечивает надежную блокаду ноцицептивных и чувствительных рецепторов и проводящих нервных путей и нормализует стрессовый ответ, а также уменьшает выраженность системной воспалительной реакции за счет стимуляции продукции противовоспалительных цитокинов. Результаты, полученные при анализе лабораторных маркеров (динамика периоперационных изменений уровня цитокинов, С-реактивного белка, гормонов стресс-реализующей системы, гликемического профиля), коррелируют с более благоприятным течением ближайшего послеоперационного периода в основной группе больных раком прямой кишки, которым во время операции проводилась общая анестезия севофлюраном в сочетании с грудной эпидуральной анальгезией.

Выводы

1. Методика сочетанной общей анестезии севофлюраном и продленной грудной эпидуральной анальгезии при радикальных операциях по поводу рака прямой кишки обеспечивает оптимальную антиноцицептивную и нейровегетативную защиту, что отражается в стабильном уровне периоперационных показателей гемодинамики и микроциркуляции у больных основной группы.
2. При использовании грудной эпидуральной анальгезии во время операции на 28,1% снижается потребность во введении фентанила, средняя интраоперационная доза препарата в основной группе составили 0,92 мкг, тогда как в контрольной – 1,28 мкг ($p < 0,05$). При этом послеоперационный болевой синдром слабой интенсивности наблюдался – у 9 (29,0%) и 4 (11,8%), умеренной интенсивности – у 20 (64,5%) и 30 (88,2%) пациентов соответственно ($p < 0,05$).
3. Периоперационные колебания показателей гормонов стресс-реализующей системы и динамика уровня гликемии в основной группе свидетельствуют об отсутствии напряжении симпатoadреналовой системы по сравнению с контрольной группой, в которой наблюдается гиперактивации гормонального звена и преобладание катаболических процессов. В основной группе уровень кортизола после операции колебался в пределах 764-564 нмоль/л, СТГ – 3,1-6,7 мМЕ/л, инсулина – 7,99-24,7 мкМЕ/л, глюкозы сыворотки крови – 5,1-5,6 ммоль/л, тогда как в контрольной группе – 849-480 нмоль/л, 4,5-1,4 мМЕ/л, 2,1-3,8 мкМЕ/л и 8,2-6,1 ммоль/л соответственно ($p < 0,05$).
4. При применении сочетанной общей анестезии севофлюраном и продленной грудной эпидуральной анальгезии в послеоперационном периоде наблюдается меньшая выраженность системной воспалительной реакции за счет снижения уровня провоспалительного цитокина ИЛ-8 с 20,4 (12,7-24,1) до 6,5 (3,6-12,9) пг/мл ($p < 0,01$), сопровождающегося компенсаторной продукцией противовоспалительного цитокина ИЛ-10.
5. В основной группе наблюдается более благоприятное течение послеоперационного периода, что выражается в меньшей частоте гнойно-септических и геморрагических осложнений, отсутствие случаев послеоперационного психоза, по сравнению с контрольной группой соответственно.

Практические рекомендации

1. Сочетанная общая анестезия севофлюраном в комбинации с пролонгированной грудной эпидуральной аналгезией рекомендуется как метод выбора периоперационного обеспечения плановых радикальных вмешательств у больных местнораспространенным раком прямой кишки.
2. Для обеспечения более гладкого течения послеоперационного периода и ранней активизации больных после радикальных операций по поводу рака прямой кишки рекомендуется проведение пролонгированной грудной эпидуральной аналгезии в течение 3-х суток с помощью микроинфузионных помп, контролируемых пациентом.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Савосина С.И. Новые сфинктерсохраняющие технологии в лечении рака прямой кишки [Текст] / С.Г. Афанасьев, Ж.А. Старцева, А.С. Тарасова, А.В. Усова, С.В. Авдеев, С.И. Савосина // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2012. – № 4. – С. 18-23.
2. Савосина С.И. Оптимизация периоперационного периода при хирургическом лечении местно-распространенного рака прямой кишки [Текст] / С.И. Савосина, С.В. Авдеев, С.Г. Афанасьев // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, Прил. к № 3. – Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов. – Т. 2. – С. 640-641.
3. Савосина С.И. Эффективность расширенных операций по поводу местнораспространенного рака прямой кишки [Текст] / С.Г. Афанасьев, А.В. Августинovich, И.М. Давыдов, А.В. Пак, Е.А. Усынин, Д.Н. Костромицкий, С.В. Авдеев, С.И. Савосина // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Научно-практические аспекты современной онкологии». – Красноярск, 2013. – С. 21.
4. Савосина С.И. Возможности хирургического лечения распространенных опухолей органов малого таза [Текст] / С.Г. Афанасьев, Е.А. Усынин, С.И. Савосина, С.В. Авдеев // Сборник тезисов III Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии и онкологии». – Томск, 2014. – С. 21-22.
5. Савосина С.И. Эффективность мультимодальной анестезии при радикальных операциях по поводу рака прямой кишки [Текст] / С.И. Савосина, С.Г. Афанасьев, С.В. Авдеев // Сборник тезисов III Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии и онкологии». – Томск, 2014. – С. 110-111.
6. Савосина С.И. Непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения рака прямой кишки [Текст] / Тарасова А.С., Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Савосина С.И., Черемисина О.В. – Сборник тезисов III Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии и онкологии». – Томск, 2014. – С. 122-123.
7. Савосина С.И. Возможности анестезиологического обеспечения при операциях с аорто-подвздошной лимфодиссекцией по поводу рака прямой кишки [Текст] / С.И. Савосина, С.Г. Афанасьев, С.В. Авдеев, В.В. Фальтин // Медицина в Кузбассе. – 2015. – Спецвыпуск № 1. – Материалы межрегиональной научно-практической конференции: «Современные аспекты диагностики и лечения колоректального рака» ». – Кемерово, 2015. – С. 34.

8. Савосина С.И. Оценка эффективности эпидуральной анестезии при комбинированном и хирургическом лечении рака прямой кишки [Текст] / С.В. Авдеев, С.Г. Афанасьев, С.И. Савосина, В.В. Фальтин, Л.В. Гердт, М.Н. Стахеева, С.А. Тузиков // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 39-45.
9. Савосина С.И. Динамика послеоперационного уровня цитокинов у больных раком прямой кишки в зависимости от методики анестезиологического пособия [Текст] / С.И. Савосина, В.В. Фальтин // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – Приложение № 1. – Материалы Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева, в рамках II Форума молодых ученых U-NOVUS «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии». – Томск, 2015. – С. 72-73.
10. Савосина С.И. Результаты хирургического и комбинированного лечения злокачественных опухолей нижнеампулярного отдела прямой кишки [Текст] / А.С. Тарасова, С.И. Савосина, В.В. Фальтин // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – Приложение № 1. – Материалы Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева, в рамках II Форума молодых ученых U-NOVUS «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии». – Томск, 2015. – С. 78-79.
11. Савосина С.И. Непосредственные результаты радикальных операций в условиях комбинированного лечения рака прямой кишки [Текст] / С.Г. Афанасьев, Ж.А. Старцева, А.Ю. Добродеев, А.С. Тарасова, С.И. Савосина, А.В. Усова // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 5-10.

Список использованных сокращений

АД	- артериальное давление;
АДд	- диастолическое артериальное давление;
АДс	- систолическое артериальное давление;
ВАШ	- визуально-аналоговая шкала;
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения;
ИВЛ	- искусственная вентиляция легких;
ИЛ	- интерлейкин;
РПК	- рак прямой кишки;
сАД	- среднее артериальное давление;
СРБ	- С-реактивный белок;
СТГ	- соматотропный гормон;
ФНО	- фактор некроза опухоли;
ЧСС	- частота сердечных осложнений;
SpO ₂	- уровень насыщения артериальной крови кислородом.